

Учредитель:

Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация

Издатель:

ООО «Издательский дом
«М-Вести»

E-mail: mvinfo@m-vesti.ru

Периодичность издания:

1 раз в 2 месяца

Тираж: 3000 экз.

Подписной индекс: 73538

Журнал зарегистрирован
Комитетом РФ по печати
15.12.1994 г.
(Регистрационный № 013128)

Информация о журнале

находится в Интернете
на сайте www.m-vesti.ru

Адрес:

119146, г. Москва, а/я 31
Российский журнал
гастроэнтерологии,
гепатологии, колопроктологии

Телефон: (495)248-38-23
(E-mail: good.day@ru.net)

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

Перепечатка материалов
только с разрешения
главного редактора и издателя

Ответственность за достоверность
рекламных публикаций
несут рекламодатели

© Российский журнал
гастроэнтерологии,
гепатологии,
колопроктологии

Состав редакционной коллегии
и редакционного совета журнала

Главный редактор:

В.Т.Ивашкин

Исполнительный директор проекта:

Г.Г.Пискунов

Ответственный секретарь:

Т.Л.Лапина

(E-mail: good.day@ru.net)

Редакционная коллегия:

Е.К.Баранская
А.О.Буюверов
С.А.Булгаков
П.С.Ветшев
Г.И.Воробьев
А.В.Калинин
(зам. главного редактора)
З.А.Лемешко
А.Ф.Логинов
И.В.Маев
М.В.Маевская
А.В.Охлобыстин
Ю.М.Панцырев
С.И.Рапопорт
Ю.В.Тельных
А.С.Трухманов
А.И.Хазанов
С.А.Чернякевич
А.А.Шептулин
(зам. главного редактора)

Редакционный совет:

С.А.Алексеев	Хабаровск
О.Я.Бабак	Харьков
Э.И.Белобородова	Томск
Э.Г.Григорян	Ереван
А.К.Ерамышанцев	Москва
А.Р.Златкина	Москва
Г.Ф.Коротко	Краснодар
С.А.Курилович	Новосибирск
В.А.Максимов	Москва
С.Н.Маммаев	Махачкала
Ю.Х.Мараховский	Минск
Г.А.Минасян	Ереван
О.Н.Минушкин	Москва
И.А.Морозов	Москва
Ю.Г.Мухина	Москва
А.И.Пальцев	Новосибирск
Л.К.Пархоменко	Харьков
В.Д.Пасечников	Ставрополь
С.Д.Подымова	Москва
Г.В.Римарчук	Москва
В.И.Симоненко	Санкт-Петербург
А.В.Ткачев	Ростов-на-Дону
Е.Д.Федоров	Москва
И.Л.Халиф	Москва
Г.В.Цодиков	Москва
А.В.Шапошников	Ростов-на-Дону

Editor-in-chief:

V.T.Ivashkin

Production Manager:

G.G.Piskunov

Editorial Manager:

T.L.Lapina

(E-mail: good.day@ru.net)

Editorial board:

Ye.K.Baranskaya
A.O.Bueverov
S.A.Bulgakov
P.S.Vetshev
G.I.Vorobiev
A.V.Kalinin
(deputy editor-in-chief)
Z.A.Lemeshko
A.F.Loginov
I.V.Mayev
M.V.Mayevskaya
A.V.Okhlobystin
Yu.M.Pantsyrev
S.I.Rapoport
Yu.V.Tel'nykh
A.S.Trukhmanov
A.I.Khazanov
S.A.Chernyakevich
A.A.Sheptulin
(deputy editor-in-chief)

Editorial council:

S.A.Alexeyenko	Khabarovsk
O.Ya.Babak	Kharkov
E.I.Byeloborodova	Tomsk
E.G.Grigoryan	Yerevan
A.K.Yeramishantsev	Moscow
A.R.Zlatkina	Moscow
G.F.Korot'ko	Krasnodar
S.A.Kurilovich	Novosibirsk
V.A.Maximov	Moscow
S.N.Mammaev	Machachkala
Yu.Kh.Marakhovsky	Minsk
G.A.Minasyan	Yerevan
O.N.Minushkin	Moscow
I.A.Morozov	Moscow
Yu.G.Mukhina	Moscow
A.I.Pal'tsev	Novosibirsk
L.K.Parkhomenko	Kharkov
V.D.Pasychnikov	Stavropol
S.D.Podymova	Moscow
G.V.Rimarchuk	Moscow
V.I.Simonenko	Saint-Petersburg
A.V.Tkachev	Rostov-on-Don
Ye.D.Fedorov	Moscow
I.L.Khalif	Moscow
G.V.Tsodikov	Moscow
A.V.Shaposhnikov	Rostov-on-Don

Содержание

Лекции и обзоры

<i>В.Т. Ивашкин, Е.Н. Герман, М.В. Маевская</i> Скрытая инфекция вирусом гепатита В	4
<i>В.Т. Ивашкин, М.А. Морозова, М.В. Маевская</i> Гепатопульмональный синдром: диагностика, патогенез, клиническая симптоматика и способы лечения.....	12

Оригинальные исследования

<i>А.И. Хазанов, С.В. Плюснин, А.П. Васильев, А.И. Павлов, П.Н. Семенов, Р.Д. Штерн, С.Г. Пехташев, С.Е. Хорошилов, С.Л. Пономарев</i> Различные формы большой печеночной недостаточности: клинические особенности и исходы.....	18
<i>А.И. Павлов, А.И. Хазанов, С.В. Плюснин, А.П. Васильев, А.С. Ивлев, В.А. Игонин, А.А. Домникова, А.И. Пасько, А.Д. Онуфриевич</i> Клинические значения выявления HBsAg и anti-HCV у больных многопрофильного стационара и доноров крови.....	28
<i>Ш.А. Ондос, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов, В.Т. Ивашкин</i> Комбинированное противовирусное лечение пегилированным интерфероном- α -2a и рибавирином больных хроническим гепатитом С, принимающих умеренные дозы алкоголя	35
<i>Ю.В. Коротчаева, Л.М. Самоходская, А.И. Сперанский, Л.В. Козловская, Н.Б. Гордовская, А.В. Павленко, Н.А. Мухин, В.А. Ткачук</i> Прогностическое значение определения Ил-6 в сыворотке крови и цитохрома P450 в ткани печени у больных хроническим гепатитом С	42

Новости колопроктологии

<i>И.А. Лягина, Т.К. Корнева, О.В. Головенко, А.В. Веселов</i> Характеристика кишечной микрофлоры у больных язвенным колитом	48
---	----

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

<i>А. Симон</i> Патогенетическая роль соляной кислоты при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	55
--	----

Обмен опытом

<i>В.Т. Ивашкин, Е.Л. Буеверова, О.М. Драккина</i> Абдоминальная боль в практике врача-интерниста	59
<i>Ю.П. Успенский, И.Г. Пахомова</i> Патогенетическое обоснование применения полиферментных препаратов при лечении болевого синдрома у больных хроническим панкреатитом	65
<i>А.В. Лапшин, А.О. Буеверов, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин</i> Нестандартные ситуации в лечении больных хроническим гепатитом С.....	72
<i>А.И. Хазанов, А.В. Калинин, Л.И. Буторова, А.Г. Долинский, К.В. Дзюба, С.Г. Пехташев, С.А. Жуков</i> Успешное лечение тяжелой формы острого алкогольного гепатита и спонтанного бактериального перитонита.....	79

Информация

<i>А.А. Шептулин, Ю.В. Дуболазова</i> Обсуждение проблемы хронического гепатита С в докладах 15-й Объединенной Европейской Недели Гастроэнтерологии (Париж, 2007)	84
Резюме диссертаций: информация из ВАК России	88

Contents

The lectures and reviews

<i>V.T. Ivashkin, Ye.N. German, M.V. Mayevskaya</i> Masked infection a hepatitis virus B	4
<i>V.T. Ivashkin, M.A. Morozova, M.V. Mayevskaya</i> Hepatopulmonary syndrome: diagnostics, pathogenesis, clinical symptomatology and methods of treatment.....	12

Original investigations

<i>A.I. Khazanov, S.V. Plyusnin, A.P. Vasilyev, A.I. Pavlov, P.N. Sementsov, R.D. Shtern, S.G. Pekhtashev, S.Ye. Khoroshilov, S.L. Ponomarev</i> Various forms of major liver failure: clinical features and outcomes	18
<i>A.I. Pavlov, A.I. Khazanov, S.V. Plyusnin, A.P. Vasilyev, A.S. Ivlev, V.A. Igonin, A.A. Domnikova, A.I. Pas'ko, A.D. Onufriyevich</i> Clinical value of HBsAg and anti-HCV revealing in patients of multipurpose hospital and blood donors	28
<i>Sh.A. Ondos, M.V. Mayevskaya, Ch.S. Pavlov, V.T. Ivashkin</i> Combined antiviral treatment by pegilated interferon α -2a and ribavirin at chronic hepatitis C in patients taking moderate doses of alcohol.....	35
<i>Yu.V. Korotchayeva, L.M. Samokhodskaya, A.I. Speransky, L.V. Kozlovskaya, N.B. Gordovskaya, A.V. Pavlenko, N.A. Mukhin, V.A. Tkachuk</i> Prognostic value of IL-6 in blood serum and cytochrome P450 in liver tissue in patients with chronic hepatitis C	42

News of coloproctology

<i>I.A. Lyagina, T.K. Korneva, O.V. Golovenko, A.V. Veselov</i> The characteristic of intestinal microflora in patients with ulcerative colitis.....	48
---	----

National college of gastroenterologist, hepatologist

<i>A. Simon</i> Pathogenic role of hydrochloric acid at gastroesophageal reflux disease	55
--	----

Exchange of experience

<i>V.T. Ivashkin, Ye.L. Buyeverova, O.M. Drapkina</i> Abdominal pain in general practice.....	59
<i>Yu.P. Uspensky, I.G. Pakhomova</i> Pathogenetic substantiation of enzymes at treatment of pain syndrome at chronic pancreatitis	65
<i>A.V. Lapshin, A.O. Buyeverov, M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin</i> Atypical situations in treatment of chronic hepatitis C patients.....	72
<i>A.I. Khazanov, A.V. Kalinin, L.I. Butorova, A.G. Dolinsky, K.V. Dzjuba, S.G. Pekhtashev, S.A. Zhukov</i> Successful treatment of the severe acute alcohol-induced hepatitis and spontaneous bacterial peritonitis.....	79

Information

<i>A.A. Sheptulin, Yu.V. Dubolazova</i> Discussion of chronic hepatitis C problem in reports of the15-th United European Gastroenterology Week (Paris, 2007).....	84
Thesis abstracts: information from the Higher attestation commission	88

УДК 616.98:578.91

Скрытая инфекция вирусом гепатита В

В.Т. Ивашкин, Е.Н. Герман, М.В. Маевская

(Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Occult hepatitis B virus infection

V.T. Ivashkin, Ye.N. German, M.V. Mayevskaya

Цель. Представить обзор данных литературы о состоянии проблемы скрытой (латентной) инфекции вирусом гепатита В (HBV) в современном мире.

Последние данные литературы. Латентная инфекция HBV – феномен, связанный главным образом с внутрипеченочным персистированием вирусной cccDNA и выраженной супрессией вирусной репликации и экспрессии вирусных антигенов. С учетом очень низкого уровня ДНК HBV для ее обнаружения требуется использовать очень чувствительные серологические и специфические методы молекулярной биологии. Торможение репликации HBV обратимо и латентная инфекция может модифицироваться в острую, которая, как правило, протекает очень тяжело. При заражении вирусом гепатита В от субъектов с латентным течением HBV-инфекции (при переливании крови или трансплантации органов и тканей) также может развиваться острый гепатит. В ткани печени за счет персистирования вируса наблюдаются умеренные прогрессирующие некровоспалительные изменения, которые в течение длительного времени могут (даже при отсутствии других причин) привести к циррозу печени. Кроме того, латентная HBV-инфекция имеет онкогенные свойства, типичные для классической, «явной» инфекции, и фактически это важный фактор риска развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Заключение. Изучение вопросов, связанных с латентным течением инфекции вирусом гепатита В, имеет важное значение для определения тактики ведения таких пациентов. На сегодняшний день нет четких рекомендаций относительно сроков наблюдения за этими людьми, а также определенных критериев для начала противовирусной терапии, ее обоснованности, продолжительности и оценки результатов.

Ключевые слова: скрытая инфекция, вирус гепатита В, молекулы cccDNA вируса гепатита В.

The aim. To present the review of literature data for state-of the art of occult (latent) *hepatitis B virus* (HBV) infection in the modern world.

Recent literature data. A phenomenon of latent infection HBV is related mainly to intrahepatic persistence of viral cccDNA and severe suppression of viral replication and expression of viral antigens. Taking into account very low level of DNA HBV its detection requires very sensitive serological and specific molecular biology methods. Inhibition of HBV replication is reversible and latent infection can turn into acute which, as a rule, progress very severely. At infestation by hepatitis B virus from subjects with latent course of HBV-infection (at hemotransfusion or transplantation of organs and tissues) acute hepatitis can develop as well. Due to persistence of virus moderate progressing necroinflammatory reaction in liver tissue is observed, which for a long time can (even at the absence of other causes) result in liver cirrhosis. Besides this, the latent HBV-infection has oncogenic properties, that are characteristic for classical, «manifestative» infection, and thus it is an important risk factor for hepatocellular carcinoma development.

Conclusion. Studying of the issues related to latent course of hepatitis B virus infection, has the important value for definition of management of such patients. At the moment there are no clear references concerning terms of follow-up, and no fixed criteria for onset of antiviral therapy, its validity, duration and evaluation of results.

Key words: occult infection, hepatitis B virus, hepatitis B virus cccDNA molecules.

Распространенность инфекции *вирусом гепатита В* (HBV) варьирует в зависимости от географической зоны и может быть высокой ($\geq 8\%$), средней (2–7%) и низкой ($< 2\%$). Во всем мире приблизительно 350 млн человек имеют хроническую инфекцию HBV. В наиболее развитых странах (Северная и Западная Европа) число таких лиц составляет менее 1%. Россия относится к странам со средней степенью распространенности HBV ($\approx 7\%$). В основном инфицируются лица молодого возраста из групп повышенного риска: наркоманы, гомосексуалисты, те, кто ведет беспорядочную половую жизнь, а также работники системы здравоохранения. Каждый год в мире более 1 млн человек умирают от хронических заболеваний печени, связанных с HBV, включая цирроз и *гепатоцеллюлярную карциному* (ГЦК) [4].

Пути передачи вируса гепатита В: парентеральный — переливание крови, инвазивные исследования, гемодиализ; нарушение целостности кожи и слизистых оболочек (татуировки, акупунктура, пользование общими зубными щетками); половой, вертикальный, перинатальный [3]. Вирус гепатита В может длительно сохраняться во внешней среде. Согласно данным Американской ассоциации по изучению заболеваний печени на 2005 г., риск хронизации инфекции варьирует от 90% у новорожденных от HBeAg-позитивных матерей до 25–30% у младенцев и детей до 5-летнего возраста, а у взрослых составляет только 5%.

До настоящего времени хронической HBV-инфекцией считалось наличие в сыворотке крови поверхностного антигена HBV (HBsAg) свыше 6 мес после инфицирования. При HBV-инфекции спектр и выраженность клинических проявлений зависят от взаимоотношений вируса и иммунной системы хозяина, варьируя от бессимптомного носительства до тяжелого поражения различных органов и систем, в первую очередь печени. Следует отметить, что при всех формах хронической HBV-инфекции обязательным ее условием служило наличие в сыворотке крови HBsAg. Исчезновение HBsAg и появление антител к нему рассматривалось как признак освобождения организма от вируса, т. е. выздоровление. Однако установлено, что у ряда больных, несмотря на отсутствие HBs-антигенемии и наличие anti-HBs, в ткани печени и сыворотке крови может обнаруживаться ДНК вируса гепатита В. При этом в сыворотке могут выявляться маркеры перенесенной HBV-инфекции (антитела к антигенам вируса, прежде всего «изолированные» anti-HBc), или отсутствовать какие-либо указания на HBV (серонегативная инфекция) [1, 39].

При использовании высокоспецифических методов *полимеразной цепной реакции* (ПЦР), метода гибридизации *in situ*, а также иммунохимических методов на основании идентифи-

кации репликативных форм HBV (HBV ДНК) или антигенов вируса (HBeAg, HBcAg) доказана внепеченочная репликация, в том числе лимфотропность этого вируса.

Установление факта репликации HBV вне печени (в тканях лимфоидного и нелимфоидного происхождения) позволило отказаться от представления о гепатоцитах как единственном месте размножения вируса, что способствовало, в частности, пониманию патогенеза многосистемности поражения при HBV-инфекции и рассмотрению вирусного гепатита не только как инфекционного заболевания печени, но и как системной генерализованной вирусной инфекции [2].

Репликация HBV обнаружена в мононуклеарных клетках крови, клетках лимфатических узлов, селезенки, костного мозга, в том числе предшественниках гемопоэза. Выявлена она в почках, поджелудочной железе, надпочечниках, кишечнике, коже. Помимо вышеуказанных органов, репликация доказана в эндотелии, макрофагах, базальных кератиноцитах, эпителии слизистых оболочек, стромальных фибробластах, нервных клетках. Инфицирование лимфоцитов и моноцитов нарушает их иммунную функцию, что играет важную роль в патогенезе поражения печени и других органов. Репликация в иммунонеприкосновенных местах позволяет вирусу «избегать» иммунного надзора [2].

Вирус гепатита В может длительное время находиться в латентном («скрытом») состоянии в ткани печени, а в некоторых случаях и в крови HBsAg-отрицательных пациентов. В отсутствие репликации вируса (отрицательный тест на HBeAg, уровень сывороточной HBV ДНК $< 10^4$ копий/мл) риск передачи гепатита В наиболее низкий, однако ввиду наличия внепеченочных резервуаров он все же существует. Первые сведения об этой специфической форме хронической вирусной инфекции относятся к 80-м годам прошлого столетия, но наибольшее количество информации получено в течение последних 10 лет, что связано с появлением более чувствительных методов молекулярной биологии, позволивших раскрыть несколько новых особенностей вируса, показать международные масштабы и выявить клиническую составляющую данной проблемы.

Особенности вируса гепатита В

Существование скрытой HBV-инфекции четко связано со специфическим циклом жизни вируса. В частности, основополагающая особенность — преобразование генома вируса в ковалентную замкнутую кольцевидную ДНК (cccDNA) — долговечное репликационное промежуточное звено HBV, которая сохраняется в ядрах клеток в виде плазмиды-эписомы и служит шаблоном для транскрипции генов [19]. Стабильность и дли-

тельное существование вирусных сссDNA молекул [39, 49] вместе с продолжительным периодом существования гепатоцитов предрасполагают к пожизненному персистированию HBV-инфекции после первого контакта [53].

На сегодняшний день до конца не ясно, почему носители латентной HBV-инфекции, несмотря на наличие в печени генетического материала вируса, HBsAg отрицательны. Некоторые из этих людей заражены вариантами вируса, продуцирующими антигенно модифицированный S-белок HBV, и поэтому HBsAg не определяется ни доступными методами [24], ни даже при использовании самых чувствительных тест-систем [27]. Вклад вносят и мутации, приводящие к ингибированию экспрессии S-антигена и/или вирусной репликации [22]. Многие исследования указывают на то, что геномная гетерогенность вируса в большинстве случаев не является причиной латентного течения инфекции [10]. Это заключение сделано на основе работ, в которых изучался генетический материал HBV, выделяемый из печеночной ткани носителей латентной HBV-инфекции [9].

Таким образом, главной причиной латентного течения инфекции является выраженная супрессия вирусной репликации и экспрессии антигена. Косвенное подтверждение этому представлено следующими наблюдениями: 1) при переливании крови или трансплантации органов у человека (в эксперименте у шимпанзе) доноры с латентно протекающей HBV-инфекцией могут передавать вирус реципиентам, что приводит к развитию классического острого гепатита В у последних [16]; 2) у носителей латентная HBV-инфекция может перейти в острую с появлением типичного для гепатита В серологического профиля [29, 30].

Механизмы, ответственные за торможение активности HBV, остаются пока неясными, и все предложенные гипотезы основаны на косвенных признаках. Предполагают, что важную роль в латентном течении HBV-инфекции играют: а) иммунная система макроорганизма, б) коинфекция другими инфекционными агентами, в) эпигенетические механизмы. Термин «эпигенетика» ввел в 40-х годах XX столетия английский исследователь С. Waddington для описания изменений экспрессии генов в ходе развития. В настоящее время под эпигенетической изменчивостью понимается изменение экспрессии генов без изменения первичной последовательности нуклеотидов в ДНК. В более узком смысле слово «эпигенетика» означает модификацию геной экспрессии, обусловленную наследственными, но потенциально обратимыми изменениями в структуре хроматина и/или в результате метилирования ДНК [5].

а. В иммунной системе здорового организма, существует механизм, контролирующий латентное течение HBV-инфекции. Данная гипотеза

основана на двух главных аргументах. Во-первых, есть сведения, подтверждающие существование иммунологической памяти Т-лимфоцитов против антигенов HBV спустя многие годы после клинического разрешения острого гепатита В. Вероятно, это связано с тем, что при длительном течении латентной инфекции постоянно образуется некое неопределяемое количество антигенов, способных поддерживать эффективную антивирусную Т-лимфоцитарную реакцию [41]. Во-вторых, в условиях иммуносупрессии может произойти реактивация скрытой HBV-инфекции с появлением типичного серологического профиля активной инфекции [29, 30]. Иными словами, при латентном течении инфекции существует своего рода баланс между вирусом и иммунной системой макроорганизма, и помимо цитотоксических Т-лимфоцитов существенно ингибировать экспрессию HBV антигенов на посттранскрипционном уровне могут цитокины, синтезируемые в печени, например *фактор некроза опухоли α* (ФНО α) [20, 21].

б. Как дополнительный фактор, который мог бы отрицательно повлиять на репликацию HBV и экспрессию вирусных антигенов, рассматривают вмешательство других вирусов. Самая высокая распространенность латентной HBV-инфекции была обнаружена среди больных с HCV-инфекцией, и исследования *in vitro* ясно продемонстрировали, что HCV-инфекция существенно ингибирует репликацию HBV [12, 44]. Кроме того, нельзя исключить, что невирусные инфекционные агенты также могли бы потенциально вызвать супрессию активности HBV. Недавняя работа показала значительное ингибирование репликации HBV на модели трансгенных мышей, инфицированных *Schistosoma mansoni* [33]. Так как в регулирование транскрипционной программы HBV вовлечено несколько специфических («печеночных») и неспецифических (общих) факторов организма, можно выдвинуть гипотезу, что супрессия HBV — потенциально обратимый результат внутриклеточных изменений, которые могут произойти благодаря коинфекции другими инфекционными агентами или цитокинам [39].

в. Важное значение в регулировании репликации и транскрипции HBV имеют эпигенетические механизмы. Рассмотрим механизм изменения структуры хроматина в связи с метилированием ДНК и деацетилированием гистонов. Тканеспецифичное метилирование цитозиновых остатков ДНК у млекопитающих осуществляется с помощью четырех *ДНК-метилтрансфераз* (Dnmts) — Dnmt1, Dnmt2, Dnmt3A и Dnmt3B. Dnmt1 поддерживает специфический рисунок метилирования в митотически размножающихся клетках. После репликации две полуметилированные дочерние молекулы ДНК распознаются этим ферментом и конвертируются в полностью мети-

лированные. Поддержка нужного статуса метилирования генома служит неперенным условием нормального развития у мышей, а аберрантное метилирование связано с возникновением опухолей и аномалий развития у человека.

В последние годы стало ясно, что механизм компактизации-декомпактизации хроматина напрямую связан с репрессией-дерепрессией локализованных в нем генов. Показано, что к метилированной ДНК присоединяются белки, распознающие метилированные основания благодаря наличию в них особых метил-СрО-связывающихся доменов. Известны четыре вида таких белков — MeCP2, MBD1, MBD2 и MBD3. В частности, белок MeCP2 содержит домен, репрессирующий транскрипцию, который ассоциирует корепрессорный комплекс, содержащий репрессор транскрипции (mSin3 A), и деацетилазу гистонов (HDAC1). Деацетилирование гистонов, в частности H4, является важным компонентом механизма репрессии. Оно ремоделирует структуру хроматина, повышая степень его компактизации, что приводит к репрессии транскрипции. Ацетилирование гистонов, наоборот, снимает реессию [5].

Фактически молекулы ссcDNA HBV представляют собой вирусные минихромосомы и могут подвергаться в ядре клетки тем же преобразованиям, что и хроматин [38]. Согласно этому, можно было бы теоретически предположить, что подавление вирусной репликации достигается активными механизмами репрессии вирусной транскрипции при участии ферментов (деацетилаз, метилаз и др.).

Подавление активности HBV не только приводит к отсутствию HBsAg, но и обуславливает низкий или даже неопределяемый уровень ДНК HBV [47]. Проведены исследования, оценивающие наличие ДНК вируса гепатита В в печени и сыворотке крови, которые показали, что в определенном проценте случаев у пациентов с латентной инфекцией, при отсутствии определяемого уровня ДНК вируса в сыворотке, генетический материал присутствует в ткани печени [9]. Следует подчеркнуть, что более 20% пациентов с латентной HBV-инфекцией являются серонегативными [47]. В настоящее время неизвестно, с чем связано отсутствие серологических маркеров вирусной инфекции, развивается ли это состояние постепенно после перенесенной острой инфекции или изначально после контакта с вирусом гепатита В.

Диагностика латентной HBV-инфекции

Наиболее обоснованным и достоверным исследованием при диагностике латентной HBV-инфекции служит определение вирусной ДНК в ткани

печени. Однако, *во-первых*, не всегда состояние пациента позволяет провести пункционную биопсию печени и, *во-вторых*, этот анализ напрямую зависит от качества гистологических препаратов. Учитывая сказанное выше, необходимо разработать методы диагностики, использующие пробы крови. В настоящее время стандартом для подтверждения латентной HBV-инфекции служит выявление ДНК вируса методом «гнездной» ПЦР в образцах крови или биоптатах печени. Результат ПЦР считается достоверным, если при использовании праймеров, комплементарных трем различным участкам генома HBV, результат был положительным в двух реакциях из трех [9, 47].

Биологические модели (лабораторные животные)

Исследования по изучению латентной HBV-инфекции проводились на биологических моделях — белках и лесных североамериканских сурках, зараженных двумя вирусами семейства *Hepadnaviridae*, близких по структуре вирусу гепатита В, которым болеет человек (вирусом гепатита белки и вирусом гепатита лесного североамериканского сурка). Интересные данные недавно получены на модели лесного североамериканского сурка. Было доказано пожизненное неактивное носительство вирусной инфекции после разрешившегося острого вирусного гепатита [35]. На этой же модели показано, что при заражении вирусом в дозах, содержащих меньше чем 10^3 вириона, развивается инфекция, первоначально затрагивающая лимфатическую систему (печень в процесс вовлекается позже), при этом отсутствуют все серологические маркеры вируса. Эта «первичная» латентная инфекция не защищает против реинфекции большей дозой вируса гепатита в отличие от «вторичной» — бессимптомного носительства, возникающего после разрешения острого вирусного гепатита и сопровождающегося положительными антителами к вирусным антигенам [34].

Распространенность

Латентная HBV-инфекция распространена повсеместно, коррелирует с заболеваемостью гепатитом В в различных географических областях и группах населения. Считается, что среди пациентов с HCV-инфекцией распространенность латентной HBV-инфекции наиболее высока [47]. Менее исследованы пациенты с хроническими заболеваниями печени без вируса С; существенно варьирует заболеваемость среди пациентов с криптогенными заболеваниями печени [6, 11].

На предмет выявления латентной HBV-инфекции исследовали представителей групп риска

Распространенность латентной HBV-инфекции среди пациентов, нуждающихся в гемодиализе

Исследование	Страна	Общее число пациентов	Число пациентов с латентной HBV-инфекцией, абс. (%)	Методы
Fabrizi и соавт. (2005) [18]	Италия	213	0	Одношаговая ПЦР
Minuk и соавт. (2004) [36]	Канада	239	9 (3,8)	ПЦР в реальном времени
Besisik и соавт. (2003) [7]	Турция	33*	12 (36,4)	«Гнездная» ПЦР

*У всех пациентов определялись anti-HCV.

с возможным парентеральным путем передачи вируса гепатита В [46, 48]. Среди наркоманов, применяющих внутривенный путь введения психоактивных веществ, в Балтиморе этот феномен встречался в 45% случаев [46], среди больных гемофилией в Японии — в 51% [48]. При изучении распространенности латентной инфекции среди пациентов отделений гемодиализа результаты варьируют в широких пределах — от 0 до 36% по данным последних публикаций [7, 18, 36]. Эти несоответствия зависят главным образом от различной чувствительности и специфичности используемых тест-систем (см. таблицу).

Передача латентной HBV-инфекции

Носители латентной инфекции могут быть источником передачи HBV в случае переливания крови [14, 50] с последующим развитием острого гепатита В у реципиентов. Первые публикации об этом появились в конце 70-х годов минувшего столетия; в настоящее время, посттрансфузионный гепатит В — редкий случай в западном мире [40].

Латентная HBV-инфекция может быть передана при трансплантации органа, чаще всего при ортотической пересадке печени, что вероятно связано с гепатотропностью вируса [16]. В случаях ортотической трансплантации печени от 17 до 94% HBsAg-негативных/анти-HBc-позитивных доноров могут передать инфекцию HBV реципиентам [43], в то время как передача скрытой инфекции от HBV-серонегативных субъектов является сомнительной и труднораспознаваемой.

Реактивация латентной HBV-инфекции

Как упомянуто выше, подавление репликации вируса и экспрессии вирусных антигенов, типичных для латентного статуса HBV, может быть обратимо с возможностью развития тяжелого острого гепатита В. Это обычно наблюдается у пациентов в условиях медикаментозной иммуносупрессии и/или болезней, вовлекающих иммунную систему [15, 28]. К группам такого риска относятся:

- Пациенты с онкогематологическими заболеваниями.

- ВИЧ-инфицированные.
- Оперированные пациенты:
 - трансплантация костного мозга;
 - трансплантация печени;
 - трансплантация почки.
- Медикаментозная иммуносупрессия:
 - химиотерапия;
 - лечение anti-CD20 (Rituximab);
 - лечение anti-CD52 (Alemtuzumab);
 - лечение анти-ФНО α (Infliximab).

Кроме того, считается, что новые, мощные иммуносупрессивные препараты, такие как anti-CD20, anti-CD52 и моноклональные антитела к ФНО α , увеличивают риск реактивации HBV у лиц с латентной HBV-инфекцией и могут приводить к тяжелым клиническим последствиям [26, 45]. Наиболее сложным считается вопрос частоты реактивации латентной инфекции HBV.

Латентная HBV-инфекция и трансплантация печени

При проведении трансплантации печени по поводу цирроза вирусной этиологии наименее благоприятным является цирроз, развившийся в результате HBV-инфекции в связи с высокой частотой реинфекций. Помимо реинфекции у реципиента к инфицированию трансплантата вирусом гепатита В могут привести реактивация донорского вируса, гемотрансфузии и причины, не связанные с операцией (например, половой путь заражения через некоторое время после трансплантации печени). В иностранной литературе появился термин «de novo инфекция» — это появление HBsAg у реципиента при отсутствии указаний на наличие вирусной инфекции до операции [25, 37]. Потенциальными путями и факторами передачи вируса в послеоперационный период можно считать гемотрансфузии и медицинские манипуляции.

Наиболее вероятно, что de novo HBV-инфекция — это следствие активированной латентной инфекции HBV. Источником скрытой инфекции может быть как донор печени, так и реципиент. Реципиенты печени анти-HBc-позитивных доноров находятся в группе риска развития de novo инфекции. При ретроспективной оценке предполагают, что эти случаи составляют большинство de novo HBV-инфекций. Риск передачи

вируса гепатита В при трансплантации печени от анти-НВс-положительного донора является наиболее значительным для анти-НВс- и анти-НВс-отрицательных реципиентов и может достигать 94%. Это весьма важно для географических зон с высоким процентом анти-НВс-положительного населения. В настоящее время рациональный подход к профилактике *de novo* HBV-инфекции должен быть основан на выявлении факторов риска ее развития (исследование HBsAg или HBV ДНК в донорской печени и предоперационный серологический и вирусологический статус реципиента), что позволит снизить количество случаев этой инфекции после трансплантации печени [37].

Клинические проявления *de novo* HBV-инфекции у реципиента часто умеренны и могут представлять собой только бессимптомное повышение активности сывороточных аминотрансфераз. Наиболее тяжелым вариантом поражения печени можно считать фиброзирующий холестатический гепатит, что клинически проявляется быстро прогрессирующей печеночной недостаточностью [37].

Латентная HBV-инфекция и хроническое прогрессирующее заболевание печени

Вирусные геномы могут длительное время сохраняться без клинических и биохимических признаков у людей, «выздоровевших» от острого гепатита В [41]. Однако при исследовании биоптатов печени спустя 30 лет после разрешения острого гепатита у этих лиц наблюдалась умеренная некровоспалительная реакция [52]. Подобные результаты можно видеть и у лесных североамериканских сурков, выздоравливающих от острого гепатита: у этих животных умеренную некровоспалительную реакцию в ткани печени связывают с постоянной пожизненной низкоуровневой репликацией вируса [35].

Авторы нескольких исследований, выполненных в 90-х годах XX в., предположили, что латентная HBV-инфекция может отрицательно влиять на успех противовирусной терапии у больных гепатитом С [42]. Механизмы данного явления полностью неизвестны. Однако в настоящее время появляются публикации, опровергающие этот факт и свидетельствующие об отсутствии какого-либо влияния латентной HBV-инфекции на устойчивый вирусологический ответ у пациентов, получающих комбинированную противовирусную терапию или монотерапию интерфероном по поводу HCV-инфекции.

С латентной HBV-инфекцией связывают прогрессирование фиброза и развитие цирроза у больных с криптогенными заболеваниями печени [6, 11]. Вероятное объяснение состоит в том, что у некоторых пациентов после перенесенной активной инфекции происходит подавление вирусной

репликации и сокращение определяемого количества HBsAg. HBsAg может даже исчезнуть на длительное время, несмотря на наличие тяжелого поражения печени, которое было вызвано активным гепатитом В, и затем поддерживаться латентной HBV-инфекцией [13].

Латентная HBV-инфекция и гепатоцеллюлярный рак

Существует много убедительных доказательств, что латентная HBV-инфекция — фактор риска развития ГЦК [17]. Взаимосвязь между латентно протекающим HBV и раком печени впервые предположили в ходе эпидемиологических и молекулярных исследований, выполненных в 80-х годах минувшего столетия, и впоследствии широко подтвердили современными чувствительными молекулярными методами [17, 51]. Эксперименты на животных моделях продемонстрировали, что и у лесных североамериканских сурков, и у белок, зараженных вирусами гепатита, риск развития ГЦК вырос после очевидного клиренса вируса [31].

Загадочная инфекция проявляет свою онкогенную роль у пациентов с HCV-инфекцией, у людей, страдающих алкогольной болезнью и криптогенными заболеваниями печени [17]. Первоначально эти преобразования считали следствием интеграции вирусной ДНК в геном организма. Однако последующие наблюдения расширили познания в этой области. *Во-первых*, генетический материал вируса обычно сохраняется в виде свободных эписом, проявляющих способность к транскрипции и репликации [32]. Эти плазмиды можно обнаружить и в клетках опухоли печени. *Во-вторых*, пожизненное персистирование вируса обычно вызывает в ткани печени только умеренные некровоспалительные изменения.

Следует помнить, что самый важный фактор риска развития ГЦК — цирроз. Полагают, что латентно протекающая HBV-инфекция способствует более быстрому прогрессированию в цирроз любого хронического заболевания печени у HBsAg-отрицательных пациентов и развитию ГЦК на этом фоне. HBV-инфекция (и об этом нельзя забывать) отнесена к группе опасных для человека канцерогенных факторов и занимает второе место после табакокурения [23].

Заключение

Изучение рассмотренной проблемы имеет важное значение, поскольку на сегодняшний день нет четких рекомендаций относительно пациентов с латентной HBV-инфекцией. Нет четких критериев для начала противовирусной терапии, определения ее продолжительности и оценки результатов.

Список литературы*

1. Абдурахманов Д.Т. Латентная HBV-инфекция в патогенезе хронических заболеваний печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. — № 6. — С. 31–37.
2. Анросина З.Г., Серов В.В. Патогенез хронического гепатита В // Арх. патол. — 2001. — № 2. — С. 58–62.
3. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Изд. дом «М-Вести», 2005. — С. 103.
4. Маевская М.В. Лечение хронических вирусных гепатитов // Лечащий врач. — 2005. — № 2. — С. 31–37.
5. Назаренко С.А. Эволюционная биология: Материалы II Междунар. конф. «Проблема вида и видообразование». — Томск: Изд. Томского гос. ун-та, 2002. — Т. 2. — С. 82–93.
6. Berasain C, Betes M, Panizo A, et al. Pathological and virological findings in patients with persistent hypertransaminasaemia of unknown aetiology. Gut 2000; 47:429-35.
7. Besisik F, Karaca C, Akyuz F, et al. Occult HBV infection and YMDD variants in hemodialysis patients with chronic HCV infection. J Hepatol 2003; 38:506-10.
8. Brechot C. Pathogenesis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: old and new paradigms. Gastroenterology 2004; 127:56-61.
9. Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, et al. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. N Engl J Med 1999; 341:22-6.
10. Chemin I, Trepo C. Clinical impact of occult HBV infections. J Clin Virol 2005; 34:15-21.
11. Chemin I, Zoulim F, Merle P, et al. High incidence of hepatitis B infections among chronic hepatitis cases of unknown aetiology. J Hepatol 2001; 34:447-54.
12. Chen SY, Kao CF, Chen CM, et al. Mechanisms for inhibition of hepatitis B virus gene expression and replication by hepatitis C virus core protein. J Biol Chem 2003; 278:591-607.
13. Chen YC, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF. Prognosis following spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection. Gastroenterology 2002; 123:1084-9.
14. Chevrier MC, St-Louis M, Perreault J, et al. Detection and characterization of hepatitis B virus of anti-hepatitis B core antigen-reactive blood donors in Quebec with an in-house nucleic acid testing assay. Transfusion 2007 Oct; 47(10):1794-802.
15. Dhedin N, Douvin C, Kuentz M, et al. Reverse seroconversion of hepatitis B after allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective study of 37 patients with pretransplant anti-HBs and anti-HBc. Transplantation 1998; 66:616-9.
16. Dickson RC, Everhart JE, Lake JR, et al. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. Gastroenterology 1997; 113:1668-74.
17. Donato F, Gelatti U, Limina RM, Fattovich G. Southern Europe as an example of interaction between various environmental factors: a systematic review of the epidemiologic evidence. Oncogene 2006; 25:3756-70.
18. Fabrizi F, Messa PG, Lunghi G, et al. Occult hepatitis B virus infection in dialysis patients: a multicentre survey. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21:1341-7.
19. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection - natural history and clinical consequences. N Engl J Med 2004; 350:1118-29.
20. Guidotti LG, Chisari FV. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. Annu Rev Immunol 2001; 19:65-91.
21. Guidotti LG, Rochford R, Chung J, et al. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. Science 1999; 284:825-9.
22. Hass M, Hannoun C, Kalinina T, et al. Functional analysis of hepatitis B virus reactivating in hepatitis B surface antigen-negative individuals. Hepatology (Baltimore, MD) 2005; 42:93-103.
23. Hilleman MR. Overview of the pathogenesis, prophylaxis and therapeutics of viral hepatitis B, with focus on reduction to practical applications. Vaccine 2001; 19:1837-48.
24. Hou J, Karayiannis P, Walters J, et al. A unique insertion in the S gene of surface antigen-negative hepatitis B virus Chinese carriers. Hepatology (Baltimore, MD) 1995; 21:273-8.
25. Hussain M, Soldevila-Pico C, Emre S, et al.; NIH HBV-OLT Study Group. Presence of intrahepatic (total and ccc) HBV DNA is not predictive of HBV recurrence after liver transplantation. Liver Transpl. 2007 Aug; 13(8):1137-44.
26. Iannitto E, Minardi V, Calvaruso G, et al. Hepatitis B virus reactivation and alemtuzumab therapy. Eur J Haematol 2005; 74:254-8.
27. Jeantet D, Chemin I, Mandrand B, et al. Cloning and expression of surface antigens from occult chronic hepatitis B virus infections and their recognition by commercial detection assays. J Med Virol 2004; 73:508-15.
28. Kawatani T, Suou T, Tajima F, et al. Incidence of hepatitis virus infection and severe liver dysfunction in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies. Eur J Haematol 2001; 67:45-50.
29. Lok ASF, Liang RHS, Chiu EKW, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Gastroenterology 1991; 100:182-8.
30. Marcellin P, Giostra E, Martinot-Peignoux M, et al. Redevelopment of hepatitis B surface antigen after renal transplantation. Gastroenterology 1991; 100:1432-4.
31. Marion PI. In Ground squirrel hepatitis virus. In: McLachlan A, editor. Molecular biology of hepatitis B virus. Boca Raton, Florida: CRC Press; 1991. p. 39-51.
32. Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, et al. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. Hepatology (Baltimore, MD) 2000; 31:488-95.
33. Mc Clary H, Koch R, Chisari FV, Guidotti LG. Inhibition of hepatitis B virus replication during schistosoma mansoni infection in transgenic mice. J Exp Med 2000; 192:289-94.
34. Michalak TI, Mulrooney PM, Coffin CS. Low doses of hepadnavirus induce infection of the lymphatic system that does not engage the liver. J Virol 2004; 78:1730-8.
35. Michalak TI, Pardoe IU, Coffin CS, et al. Occult lifelong persistence of infectious hepadnavirus and residual liver inflammation in woodchucks convalescent from acute viral hepatitis. Hepatology (Baltimore, MD) 1999; 29:928-38.
36. Minuk GY, Sun DF, Greenberg R, et al. Occult hepatitis B virus infection in a North American adult hemodialysis patient population. Hepatology (Baltimore, MD) 2004; 40:1072-7.
37. Patrick Yachinski, Raymond T. Chung. Hepatitis B virus infection in liver transplant candidates and recipients // Medscape General Medicine. 2005; 7(2):20.
38. Pollicino T, Belloni L, Raffa G, et al. Hepatitis B virus replication is regulated by the acetylation status of hepatitis B virus cccDNA-bound H3 and H4 histones. Gastroenterology 2006; 130:823-37.
39. Raimondo G. Occult hepatitis B virus infection. J Hepatol (46) 2007; 160-70.
40. Regan FA, Hewitt P, Barbara JA, Contreras M. Prospective investigation of transfusion transmitted infection in recipients of over 20 000 units of blood. TTI Study Group. BMJ (Clinical research ed) 2000; 320:403-6.
41. Rehmann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari FV. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. Nat Med 1996; 10:1104-8.

* Список литературы представлен в авторском варианте.

42. *Sagnelli E, Coppola N, Scolastico C, et al.* Isolated anti-HBc in chronic hepatitis C predicts a poor response to interferon treatment. *J Med Virol* 2001; 65:681-7.
43. *Samuel D, Forns X, Berenguer M, et al.* Report of the monothematic EASL conference on liver transplantation for viral hepatitis (Paris, France, January 12-14, 2006). *J Hepatol* 2006; 45:127-43.
44. *Schuttler CG, Fiedler N, Schmidt K, et al.* Suppression of hepatitis B virus enhancer 1 and 2 by hepatitis C virus core protein. *J Hepatol* 2002; 37:855-62.
45. *Sera T, Hiasa Y, Michitaka K, et al.* Anti-HBs-positive liver failure due to hepatitis B virus reactivation induced by rituximab. *Internal Med (Tokyo, Japan)* 2006; 45:721-4.
46. *Torbenson M, Kannangai R, Astemborski J, et al.* High prevalence of occult hepatitis B in Baltimore injection drug users. *Hepatology (Baltimore, MD)* 2004; 39:51-7.
47. *Torbenson M, Thomas DL.* Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:479-86.
48. *Toyoda H, Hayashi K, Murakami Y, et al.* Prevalence and clinical implications of occult hepatitis B viral infection in hemophilia patients in Japan. *J Med Virol* 2004; 73:195-9.
49. *Wurstthorn K, Lutgehetmann M, Dandri M, et al.* Peginterferon alpha-2b plus adefovir induce strong cccDNA decline and HBsAg reduction in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology (Baltimore, MD)* 2006; 44:675-84.
50. *Yoshida M, Sekiyama K, Sugata F, et al.* Post-transfusion fulminant hepatitis B after screening for hepatitis B virus core antibody. *Lancet* 1992; 339:253-4.
51. *Yu MC, Yuan JM, Ross RK, Govindarajan S.* Presence of antibodies to the hepatitis B surface antigen is associated with an excess risk for hepatocellular carcinoma among non-Asians in Los Angeles County, California. *Hepatology (Baltimore, MD)* 1997; 25:226-8.
52. *Yuki N, Nagaoka T, Yamashiro M, et al.* Long-term histologic and virologic outcomes of acute self-limited hepatitis B. *Hepatology (Baltimore, MD)* 2003; 37:1172-9.
53. *Zoulim F.* New insight on hepatitis B virus persistence from the study of intrahepatic viral cccDNA. *J Hepatol* 2005; 42:302-8.

УДК [616.36-06:616.24]-008.6

Гепатопульмональный синдром: диагностика, патогенез, клиническая симптоматика и способы лечения

В.Т. Ивашкин, М.А. Морозова, М.В. Маевская

(Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова)

Hepatopulmonary syndrome: diagnostics, pathogenesis, clinical symptomatology and methods of treatment

V.T. Ivashkin, M.A. Morozova, M.V. Mayevskaya

Цель обзора. Проанализировать данные литературы по вопросам, связанным с определением гепатопульмонального синдрома (ГПС), его диагностикой, патогенезом, особенностями клинической картины и возможными способами лечения.

Последние данные литературы. ГПС – это осложнение заболеваний печени, ведущее к нарушению перфузии легких и снижению оксигенации крови. Для распознавания этого синдрома необходимо наличие триады признаков: хроническое заболевание печени, расширение внутрилегочных сосудов, снижение оксигенации артериальной крови. На сегодняшний день представления исследователей о причинах и патогенезе расширения сосудов легких и нарушения газового состава крови при ГПС различаются.

Заключение. До настоящего времени не разработаны четкий алгоритм диагностики данного состояния и тактика лечения больных с ГПС.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, гепатопульмональный синдром, трансплантация печени.

The aim of review. To analyze literature data on definition of *hepatopulmonary syndrome* (HPS), its diagnostics, pathogenesis, features of clinical presentation and treatment options.

Recent literature data. HPS is complication of liver diseases, leading to disorders of perfusion in lungs and decrease of blood oxygenation. Diagnostics of this syndrome requires triad of signs: chronic liver disease, dilation of intrapulmonic vessels, decrease of arterial blood oxygenation. For the present time the concepts of causes and pathogenesis of pulmonary vasodilatation and disorders of blood gases composition at HPS are still inconsistent.

Conclusion. Up to now the definite algorithm of diagnostics and management of patients with HPS is not developed.

Key words: liver cirrhosis, portal hypertension, hepatopulmonary syndrome, transplantation of liver.

По данным современной литературы, *гепатопульмональный синдром* (ГПС) может быть диагностирован при увеличении альвеоларно-артериального кислородного градиента более чем на 15 мм рт. ст. (у пациентов старше 64 лет более чем на 20 мм рт. ст.) с наличием/без гипоксемии, обусловленной расширением внутрилегочных сосудов у больных с хроническим заболеванием печени. При этом для практических целей предлагается использовать критерий тяжести ГПС, который имеет клиническое значение, – снижение парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2) менее 70 мм рт. ст.

в покое [17, 19, 27, 28, 33]. Однако некоторые исследователи считают, что величина альвеоларно-артериального градиента в норме может изменяться, увеличиваясь с возрастом [16]. Поэтому представленные выше критерии диагностики ГПС выглядят спорными.

Предполагается, что нарушение оксигенации крови обусловлено внутрилегочным артериовенозным шунтированием или выраженным расширением капилляров и изменением вентиляционно-перфузионных отношений [1, 17]. В большинстве случаев такие изменения встречаются у больных с признаками портальной гипертензии, развив-

шейся в результате цирроза печени или иных причин [3]. Ранее считалось, что диагноз ГПС может быть установлен только при отсутствии у больного сопутствующих заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем, приводящих к гипоксемии. Последние исследования доказали, что подобные специфические изменения оксигенации крови могут наблюдаться и у больных с сочетанной патологией [6, 22].

Распространенность

По данным различных авторов, гепатопульмональный синдром может быть диагностирован у 4–19% больных циррозом печени независимо от его этиологии и у 15–20% кандидатов на трансплантацию печени [13]. Он встречается также у больных с признаками портальной гипертензии и в отсутствие цирроза печени, например, при тромбозе воротной вены, врожденном фиброзе печени и синдроме Бадда–Киари [4, 8, 13, 15]. Описаны случаи ГПС у больных острым и хроническим гепатитом без признаков портальной гипертензии [26, 35]. Кроме того, тяжесть ГПС не всегда напрямую коррелирует с тяжестью заболевания печени [4, 8, 13, 15, 16].

Патоморфология и патогенез

Сведения литературы относительно патогенеза ГПС противоречивы. Ранее некоторые исследователи полагали, что изменения сосудов легких, ведущие к развитию указанного синдрома, аналогичны сосудистым изменениям в рамках гипердинамического типа кровообращения при циррозе печени [23]. Анализ популяции больных с ГПС позволяет сделать вывод, что изменения в легких при рассматриваемой патологии своеобразны и имеют особый патогенез, отличающийся от такового при сосудистых изменениях в других органах.

Цирроз печени и портальная гипертензия приводят к формированию портокавальных и портопульмональных шунтов. В результате сброса крови в легочный кровоток попадают субстанции, которые в норме обезвреживаются печенью: пептид, связанный с геном кальцитонина, вазоинтестинальный пептид и другие вещества.

Основой патогенеза ГПС является расширение внутрилегочных капилляров. Вазодилатация происходит в результате снижения тонуса артериол на уровне прекапилляров, артериовенозного шунтирования, ремоделирования сосудов и ангиогенеза [14]. Данные изменения служат следствием повышенной продукции ряда веществ, особенно оксида азота (NO) — наиболее мощного вазодилататора. Доказательством гиперпродукции NO у больных с ГПС служит изначальное повышение концентрации оксида азота в выдыхаемом

воздухе с последующей нормализацией этого показателя после трансплантации печени [12, 17, 29, 30]. В настоящее время роль оксида азота в патогенезе ГПС до конца не выяснена, а именно не понятны клиническое значение и механизмы повышения продукции данного вазодилататора, а также связь этих процессов с гипердинамическим типом кровообращения, портальной гипертензией и тяжестью заболевания печени.

В результате серии исследований, проведенных на животных, был выявлен ряд других факторов патогенеза ГПС, таких как эндотоксинемия и повышение продукции эндотелина-1. На основании этого предложен следующий механизм развития ГПС. В условиях портальной гипертензии происходит портосистемное шунтирование крови и нарушается барьерная функция печени. Данный процесс запускает порочный круг. На фоне венозного застоя в кишечнике возрастает проницаемость кишечной стенки и в воротную вену поступает избыточное количество микро-организмов и их компонентов — эндотоксинов. Постоянный приток эндотоксина стимулирует продукцию макрофагами вазоактивных субстанций [18]. В результате нарушается баланс медиаторов, обладающих вазоконстрикторным и вазодилатирующим действием [24].

Эндотоксины оказывают выраженное активизирующее влияние на макрофаги печени и легких. Под действием избыточного поступления эндотоксинов макрофаги печени и легких вырабатывают повышенное количество NO и эндотелина-1. Оксид азота сам по себе вызывает вазодилатацию [10]. Его активность еще более усиливается в присутствии эндотелина-1, который, воздействуя на рецепторы эндотелия сосудов легких, способствует повышению активности NO-синтазы и, следовательно, усилению продукции NO. На фоне этих явлений снижается чувствительность рецепторов сосудов легких к вазоконстрикторам. Все эти процессы приводят к расширению и ремоделированию сосудов легких — развитию ГПС (рис. 1) [2, 17, 18, 24, 25, 34, 37].

Внутрилегочные сосуды расширяются в основном в нижних отделах легких, что приводит к увеличению перфузии в плохо вентилируемых областях. Причина нарушения перфузионно-диффузионного соотношения в том, что при увеличении диаметра капилляра молекула кислорода не проникает в центр капиллярного русла и не оксигенирует гемоглобин [19]. Снижение диффузии может усугубляться у больных с признаками портальной гипертензии и гипердинамическим типом кровообращения. Наличие высокого сердечного выброса в таком случае приводит к уменьшению времени прохождения эритроцита по капилляру, следовательно, сокращается время для диффузии кислорода и соответственно время его взаимодействия с молекулой гемоглобина. Поступление

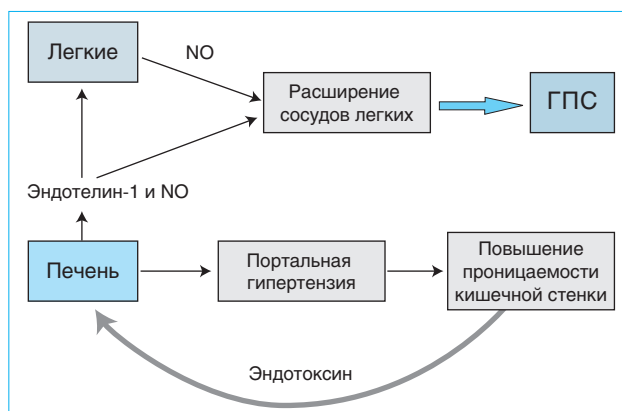


Рис. 1. Патогенез гепатопульмонального синдрома

Вследствие портальной гипертензии повышается проницаемость кишечной стенки, возникает эндотоксинемия, что приводит к повышенной продукции вазодилататоров макрофагами печени и легких. В результате нарушения баланса между вазоконстрикторами и вазодилататорами, а также снижения чувствительности рецепторов к вазоконстрикторам развивается гепатопульмональный синдром

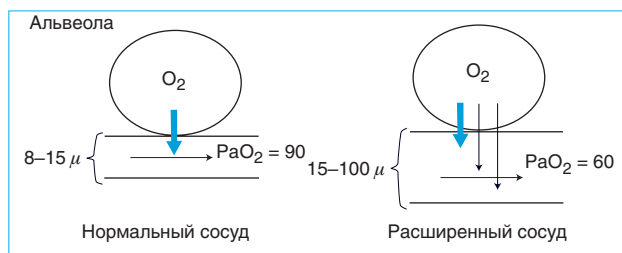


Рис. 2. Механизм развития гипоксемии при гепатопульмональном синдроме

При увеличении диаметра капилляра молекула кислорода не проникает в центр капиллярного русла и не оксигенирует гемоглобин

дополнительного кислорода обеспечивает достаточное его давление для диффузии молекулы в центр сосудистого русла (рис. 2) [3].

В зависимости от изменений, происходящих в сосудистом русле, различают два типа ГПС.

Тип 1: минимальные изменения — расширение сосудов на прекапиллярном уровне, при котором показатели оксигенации крови значительно улучшаются после вдыхания 100% кислорода.

Тип 2: выраженные сосудистые изменения — наличие артериовенозных шунтов. В этом случае состояние оксигенации крови не улучшается после ингаляции 100% кислорода (рис. 3) [29].

Клиническая картина

Клиническая картина гепатопульмонального синдрома определяется наличием хронического заболевания печени, как правило, с признаками портальной гипертензии, гипердинамическим типом кровообращения и гипоксемией.

Наиболее частое проявление ГПС — это одышка. Патогномичным симптомом считается воз-

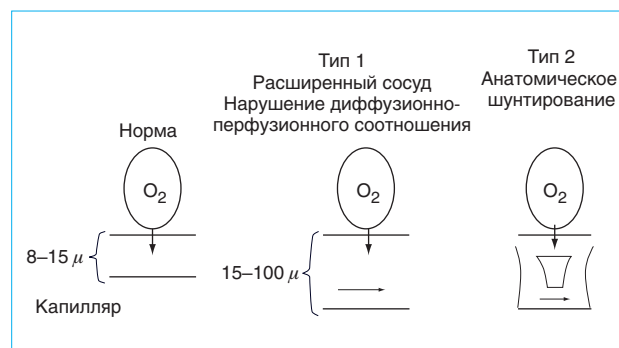


Рис. 3. Типы гепатопульмонального синдрома

никновение или усиление одышки при переходе из горизонтального положения тела в вертикальное — **платинноз** [4]. Довольно часто у пациентов с гипоксемией при осмотре можно наблюдать легочный цианоз, изменение дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол». Кроме того, на коже туловища наблюдаются характерные при циррозе печени «сосудистые звездочки», которые рассматриваются как проявление системной вазодилатации.

Диагностика

Для установления диагноза гепатопульмонального синдрома у пациента с хроническим заболеванием печени требуется подтвердить наличие артериальной гипоксемии и внутрилегочной вазодилатации. Для оценки уровня оксигенации крови необходимо измерение сатурации крови методом пульсоксиметрии, а также исследование газового состава артериальной крови. При ГПС наблюдается **ортодеоксия** — уменьшение PaO_2 более чем на 3–10 мм рт. ст. при переходе из горизонтального положения тела в вертикальное. Ингаляция 100% кислорода помогает отличить функциональное шунтирование (PaO_2 резко увеличивается до ≥ 600 мм рт. ст.) от анатомического (прирост $PaO_2 \leq 150$ –300 мм рт. ст.).

«Золотым стандартом» выявления внутрилегочной вазодилатации признана двухмерная трансторакальная контрастная ЭхоКГ [5]. В качестве контрастного препарата используется раствор, образующий микропузырьки размером более 15 мкм. После внутривенного введения препарата микропузырьки визуализируются с помощью ЭхоКГ в правых камерах сердца. Поскольку диаметр микропузырьков больше диаметра внутрилегочных капилляров, они в норме не достигают левых отделов сердца. В эти отделы контрастное вещество попадает в случае присутствия внутрисердечных шунтов, при расширении внутрилегочных капилляров или при наличии артериовенозного шунтирования. Визуализация контрастного вещества в левых камерах сердца в течение 3 сердечных сокращений от момента

внутривенного введения препарата свидетельствует о внутрисердечном шунтировании (дефекты межжелудочковой или межпредсердной перегородки). Появление микропузырьков на 4–6-м сокращении сердца указывает на внутрилегочное шунтирование крови в рамках гепатопульмонального синдрома (рис. 4).

Более чувствительна трансэзофагеальная контрастная ЭхоКГ — микропузырьки становятся видны уже в верхних легочных венах, однако данный метод имеет значительные ограничения при наличии варикозно-расширенных вен пищевода у больных циррозом.

Менее чувствительный, но высокоспецифичный (~100%) метод диагностики ГПС — радиоизотопное сканирование с макроагрегированным альбумином. Частицы альбумина, меченные ^{99m}Tc , достигают размера от 10 до 90 мкм, поэтому после внутривенного введения 95% частиц в норме не проходят через легкие. При внутрилегочной вазодилатации до 60% меченных изотопом частиц шунтируются через легкие и накапливаются в головном мозге, почках, селезенке, щитовидной железе. Данный метод позволяет также количественно оценить степень внутрилегочного шунтирования [23].

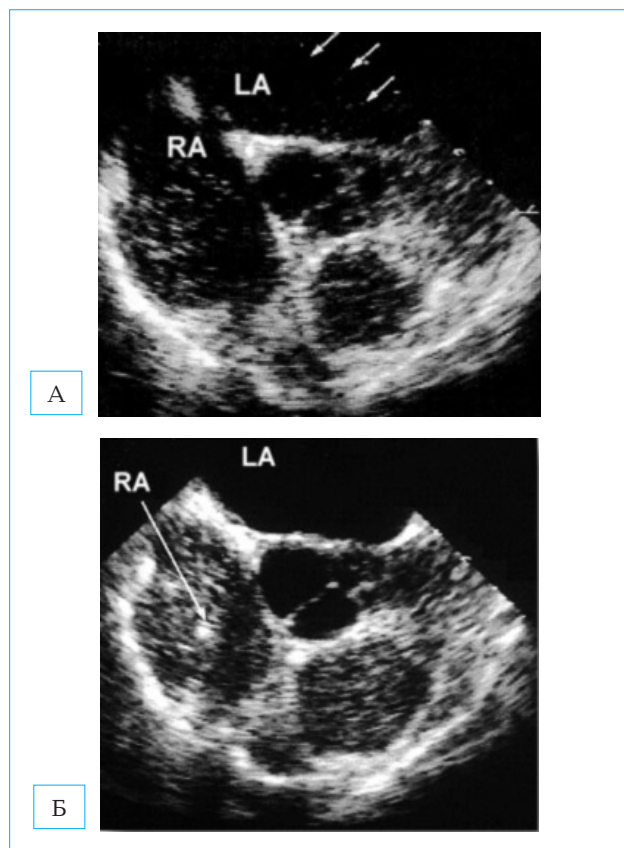


Рис. 4. Данные эхокардиографии при ГПС

Появление микропузырьков в левом предсердии после внутривенного введения контраста (А). У здорового человека этого не происходит (Б)

Пульмоноангиография — инвазивный и мало-чувствительный метод выявления внутрилегочной вазодилатации — применяется только у больных с тяжелой гипоксемией и слабым ответом на ингаляцию 100% кислорода (прирост $\text{PaO}_2 \leq 300$ мм рт. ст.) для визуализации многочисленных артериовенозных шунтов с целью их последующей селективной эмболизации [31]. Расширение внутрилегочных сосудов может быть выявлено при компьютерной томографии органов грудной клетки с высоким разрешением. В процессе исследования необходимо измерение размеров легочного ствола, правой и левой легочных артерий, периферических легочных сосудов в правом заднем базальном сегменте [2].

Лечение

Вследствие того, что патогенез ГПС не ясен, патогенетических методов лечения не существует. Симптоматическая терапия же в большинстве случаев не приводит к желаемым результатам. Базируясь на имеющихся в настоящий момент данных о патогенезе ГПС, главный акцент в терапии этого состояния делается на лечение основного заболевания, механическую окклюзию расширенных сосудов и назначение антагонистов вазодилататоров. По сведениям литературы, внутривенное введение препарата метиленового синего (ингибирует продукцию NO и активность гуанилатциклазы) приводит к быстрому и значительному улучшению состояния больных. Однако данный эффект сохраняется недолго. Сегодня указанный препарат используется в послеоперационный период при транзиторной гипоксемии [21]. Имеются единичные сообщения об эффективности аэрозольной формы L-NAME — ингибитора синтеза NO. В ряде работ предлагается применение пароксетина — широко используемого антидепрессанта из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [23].

По данным литературы, попытки улучшить оксигенацию или уменьшить шунтирование крови при помощи назначения индометацина, норфлуксацина, октреотида, проведения плазмафереза малорезультативны [4, 7, 25].

Таким образом, в настоящее время медикаментозная терапия, даже если она оказывается эффективной, остается лишь «мостиком» к трансплантации печени.

В литературе встречаются сообщения о том, что наложение трансъюгулярного портосистемного шунта (TIPS) при ГПС 1-го типа приводит к уменьшению его клинических проявлений. Улучшение состояния больных наблюдается в результате снижения давления в воротной вене вследствие перераспределения кровотока. Наложение TIPS в подобных случаях улучшает состояние пациентов перед трансплантацией печени [9, 11, 32].

При ГПС 2-го типа возможно проведение эмболизации отдельных крупных шунтов, однако по своей сути эта мера носит временный характер и целесообразна лишь в качестве этапа на пути к трансплантации печени. Кроме того, ряд авторов рассматривает ГПС как самостоятельное показание к трансплантации печени. У 85% больных с ГПС показатели оксигенации крови нормализуются в течение первого года после операции [20, 29].

Из сказанного следует, что основным методом лечения ГПС остается ортотопическая трансплантация печени [1, 3, 4, 13, 23].

Течение заболевания и прогноз

Проведенные исследования показали, что продолжительность жизни у больных циррозом печени, осложненным ГПС, значительно ниже (10,6 мес) по сравнению с пациентами без данного осложнения (40,8 мес). Причиной смерти являются осложнения печеночной недостаточности и портальной гипертензии. Смертность больных с ГПС, которым была выполнена пересадка печени, также существенно превышает аналогичные показатели среди прооперированных больных без развившегося осложнения. При этом тяжесть

гепатопульмонального синдрома до операции определяет жизненный прогноз пациента после трансплантации печени [37].

Прогноз в отсутствие трансплантации печени не благоприятный. Выживаемость больных в течение 1 года после установления диагноза ГПС без трансплантации печени колеблется от 16 до 38% в зависимости от степени гипоксемии [36].

Заключение

Итак, на сегодняшний день представления исследователей о патогенезе и диагностических критериях ГПС крайне неопределенны. Нет четкого мнения о взаимосвязи между изменениями в легких и характером и причинами дисфункции печени: не понятна связь тяжести нарушений функции печени и выраженности ГПС, не вполне ясны причины нарушения баланса между вазоконстрикторами и вазодилататорами, например противоречивы данные о роли оксида азота в развитии ГПС.

Без более полной картины механизмов развития этого синдрома невозможно формирование информативных диагностических подходов и обоснованной терапевтической стратегии.

Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: Изд. дом «М-Вести», 2002. — С. 134–135.
2. Бурневич Э., Елизарова С. Печеночно-легочный синдром // Врач. — 2004. — № 12. — С. 17–19.
3. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: Практик. руководство: Пер. с нем. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЕОТАР-МЕД, 2004. — С. 574–576.
4. Abrams G., Fallon M. The Hepatopulmonary syndrome // Clin. Liver Dis. — 1997. — Vol. 1. — P. 185–200.
5. Abrams G.A., Jaffe C.C., Hoffer P.B. et al. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome // Gastroenterology. — 1995. — Vol. 109. — P. 1283–1288.
6. Abrams G.A., Nanda N.C., Dubovsky E.V. et al. Use of macroaggregated lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: a new approach // Gastroenterology. — 1998. — Vol. 114. — P. 305–310.
7. Anel R.M., Sheagren J.N. Novel presentation and approach to management of hepatopulmonary syndrome with use of antimicrobial agents // Clin. Infect. Dis. — 2001. — Vol. 32. — P. 131–136.
8. Binay K., Sen S., Biswas P.K. et al. Hepatopulmonary syndrome in inferior vena cava obstruction responding to cavoplasty // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 118. — P. 192–196.
9. Boyer T.D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: current status // Gastroenterology. — 2003. — Vol. 124, N 6. — P. 1700–1710.
10. Carter E.P., Hartsfield C.L., Miyazono M. et al. Regulation of heme oxygenase-1 by nitric oxide during hepatopulmonary syndrome // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. — 2002. — Vol. 283. — P. 346–353.
11. Chevallier P., Novelli L., Motamedi J.-P. et al. Hepatopulmonary syndrome successfully treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a three-year follow-up // J. Vasc. Interv. Radiol. — 2004. — Vol. 15. — P. 647–648.
12. Cremona G., Higenbottam T.W., Mayoral V. et al. Elevated exhaled nitric oxide in patients with hepatopulmonary syndrome // Eur. Respir. J. — 1995. — Vol. 8. — P. 1883–1885.
13. Dimand R.J., Heyman M.B., Bass N.M. et al. Hepatopulmonary syndrome: response to hepatic transplantation // Hepatology. — 1991. — Vol. 141. — P. 55 [abstract].
14. Gomez F., Barbera J., Roca J. et al. Effects of nebulized NG-nitro-L-arginine methyl ester in patients with hepatopulmonary syndrome // Hepatology. — 2006. — Vol. 43. — P. 1084–1091.
15. Gupta D., Vijaya D.R., Gupta R. et al. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and extrahepatic portal venous obstruction // Am. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 96. — P. 3395–3399.
16. Harris E., Kenyon A., Nisbet H. et al. The normal alveolar-arterial oxygen-tension gradient in man // Clin. Sci. Mol. Med. — 1974. — Vol. 46. — P. 89–104.
17. Hughes J.M.B. The hepatopulmonary syndrome: NO way out? // Eur. Respir. J. — 2005. — Vol. 25. — P. 211–212.
18. Hui-Ying Zhang, De-Wu Han, Ai-Rong Su et al. Intestinal endotoxemia plays a central role in development of hepatopulmonary syndrome in a cirrhotic rat model induced by multiple pathogenic factors // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13, N 47. — P. 6385–6395.
19. Lange P.A., Stoller J.K. The hepatopulmonary syndrome // Ann. Intern. Med. — 1995. — Vol. 122. — P. 521–529.
20. Lange P.A., Stoller J.K. The hepatopulmonary syndrome: effect of liver transplantation // Clin. Chest Med. — 1996. — Vol. 17. — P. 115–123.
21. Lima B.L., Franca A.V., Pazin-Filho A. et al. Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome // Mayo Clin. Proc. — 2004. — Vol. 79, N 1. — P. 42–48.

22. *Martinez G., Barbera J., Navasa M. et al.* Hepatopulmonary syndrome associated with cardiorespiratory disease // *J. Hepatol.* — 1999. — Vol. 30. — P. 882–889.
23. *Naeije R.* Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension // *Swiss. Med. Wkly.* — 2003. — Vol. 133, N 11–12. — P. 163–169.
24. *Nunes H., Lebrec D., Mazmanian M. et al.* Role of nitric oxide in hepatopulmonary syndrome in cirrhotic rats // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — Vol. 164. — P. 879–885.
25. *Rabiller A., Nunes H., Lebrec D. et al.* Prevention of gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 166. — P. 514–517.
26. *Regev A., Yeshurun M., Rodriguez M. et al.* Transient hepatopulmonary syndrome in a patient with acute hepatitis A // *J. Viral Hep.* — 2001. — Vol. 8. — P. 83–86.
27. *Rodriguez-Roisin R., Agusti A.G., Roca J.* The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities // *Thorax.* — 1992. — Vol. 47. — P. 897–902.
28. *Rodriguez-Roisin R., Krowka M.J., Herve P., Fallon M.B.* On behalf of the ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders Scientific Committee ERS Task Force PHD Scientific Committee. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD) // *Eur. Respir. J.* — 2004. — Vol. 24. — P. 861–880.
29. *Rolla G., Brussino L., Colagrande P. et al.* Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis // *Hepatology.* — 1997. — Vol. 26. — P. 842–847.
30. *Rolla G., Brussino L., Colagrande P.* Exhaled nitric oxide and impaired oxygenation in cirrhotic patients before and after liver transplantation // *Ann. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 129. — P. 375–378.
31. *Ryu J.K., Oh J.H.* Hepatopulmonary syndrome: angiography and therapeutic embolization // *Clin. Imaging.* — 2003. — Vol. 27. — N 2. — P. 97–100.
32. *Saad N.E., Lee D.E., Waldman D.L., Saad W.E.* Pulmonary arterial coil embolization for the management of persistent type I hepatopulmonary syndrome after liver transplantation // *J. Vasc. Interv. Radiol.* — 2007. — Vol. 12. — P. 1576–1580.
33. *Schenk P., Fuhrmann V., Madl C. et al.* Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences // *Gut.* — 2002. — Vol. 51. — P. 853–859.
34. *Sztrymf B., Rabiller A., Nunes H. et al.* Prevention of hepatopulmonary syndrome by pentoxifylline in cirrhotic rats // *Eur. Respir. J.* — 2004. — Vol. 23. — P. 752–758.
35. *Teuber G., Teupe C., Dietrich C. et al.* Pulmonary dysfunction in non-cirrhotic patients with chronic viral hepatitis // *Eur. J. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 13. — P. 311–318.
36. *Ward A., Clissold S.* Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy // *Drugs.* — 1987. — Vol. 34. — P. 50–97.
37. *Zhang J., Ling Y., Luo B. et al.* Analysis of pulmonary heme oxygenase-1 and nitric oxide synthase alterations in experimental hepatopulmonary syndrome // *Gastroenterology.* — 2003. — Vol. 125. — P. 1441–1451.

УДК 616.36-008.64-036.1

Различные формы большой печеночной недостаточности: клинические особенности и исходы

А.И. Хазанов, С.В. Плюснин, А.П. Васильев, А.И. Павлов, П.Н. Семенцов, Р.Д. Штерн, С.Г. Пехташев, С.Е. Хорошилов, С.Л. Пономарев

(Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского, Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ)

Various forms of major liver failure: clinical features and outcomes

A.I. Khazanov, S.V. Plyusnin, A.P. Vasilyev, A.I. Pavlov, P.N. Sementsov, R.D. Shtern, S.G. Pekhtashev, S.Ye. Khoroshilov, S.L. Ponomarev

Цель. По данным ретроспективного исследования дать характеристику печеночной недостаточности у больных многопрофильного стационара.

Материал исследования. Изучено 357 стационарных больных с большой печеночной недостаточностью (БПН).

Результаты. Наиболее часто БПН развивалась на фоне циррозов печени (235 человек, 65,8%) и острых гепатитов (91 человек, 25,5%). По клинико-патогенетическим особенностям выделены четыре типа БПН: острая/хроническая регистрировалась у 46,1% пациентов, смешанная – у 20,2%, в том числе печеночно-почечная – у 12,0%, молниеносная – у 18,3% и хроническая – у 15,4%, в том числе портосистемная энцефалопатия – у 8,1%. Кроме того, описан, видимо прежде неизвестный, вариант БПН – затяжная рецидивирующая гепатогенная гипнаргия (5 человек), для которой характерна «тихая» рецидивирующая кома значительной продолжительности.

У 28 пациентов применен альбуминовый диализ на аппарате MARS. Он оказался эффективным у 9 из 13 больных при молниеносной форме БПН и менее эффективным у 5 из 15 – при острой/хронической БПН. У одного больного проводился хронический альбуминовый диализ в течение года. Без использования трансплантации печени летальность составила при острой/хронической форме 92,7%, при смешанной – 81,9%, при молниеносной – 69,9%, при хронической – 65,5%.

Заключение. Большая печеночная недостаточность остается в целом очень тяжелым осложнением заболеваний печени с высокой летальностью. Требуется дальнейшие исследования по повышению эффективности лечения таких больных.

Ключевые слова: большая печеночная недостаточность, классификация, молниеносные гепатиты, циррозы печени, гепатогенная гипнаргия, альбуминовый диализ.

The aim. To give the characteristic of liver failure in patients of multipurpose hospital according to the data of retrospective investigation.

Methods of investigation. 357 inpatients with major liver failure (MLF) were investigated.

Results. Most frequently MLF developed on background of liver cirrhoses (235 person, 65,8%) and acute hepatitis (91 person, 25,5 %). By clinical and pathogenetic features four MLF types were defined: acute/chronic it was recorded in 46,1 % of patients, mixed – at 20,2 %, including hepatorenal – in 12,0 %, fulminant – in 18,3 % and chronic – in 15,4 %, including portosystemic encephalopathy – in 8,1 %. Besides, probably previously unknown MLF variant was described – persistent relapsing hepatogenic hypnargy (5 patients) which was characterized by "quiet" relapsing coma of substantial duration.

At 28 patients albumin dialysis on MARS device was applied. It appeared effective in 9 of 13 patients with fulminant MLF and less effective in 5 of 15 - with acute/chronic MLF. At one patient chronic albumin dialysis was carried out for one year. Without liver transplantation mortality was at acute/chronic MLF 92,7 %, mixed – 81,9%, at fulminant – 69,9%, at chronic – 65,5%.

Conclusion. The major liver failure in general is a very severe complication of liver diseases with high mortality. The further studies devoted to increase of treatment efficacy of such patients are required.

Key words: major liver failure, classification, fulminant hepatitis, liver cirrhoses, hepatogenic hypnargy, albumin dialysis.

Большая печеночная недостаточность (БПН) представляет собой важную проблему клинической гепатологии [4–8, 12, 18, 23, 24, 28]. Она играет главную роль в развитии одной трети летальных исходов заболеваний печени. Еще у одной трети БПН играет существенную, но не основную роль в развитии летальных исходов гепатологических заболеваний. Но и в этой группе в случае успешного лечения можно было бы сохранить жизнь многим больным. Количество пациентов с БПН в последние 15 лет остается стабильным [14].

Развитие БПН представляется в следующем виде: повреждающий агент (большие дозы алкоголя и других токсинов, а также вирусов) резко и ущербно активизируют стелатную систему печени. В результате быстро растет поток провоспалительных цитокинов (TNF и др.) — развивается оксидативный стресс. Под влиянием этих нарушений возникают вторичные повреждения печени и головного мозга [1, 3, 4, 8, 13, 14, 23]. В части случаев при БПН доминируют последствия интоксикации и оксидативного стресса, в других эти повреждающие факторы как бы дополняют давние снижения функции печени из-за ее хронических заболеваний (цирроз и др.).

Длительное время лечение большинства форм этого осложнения заболеваний печени было малоуспешным. В последнее десятилетие намечаются некоторые благоприятные перемены. Все шире применяется ортотопическая трансплантация печени, при которой летальность снижается до 15–25% [15, 18, 24]. Интенсивно изучаются подходы к созданию «искусственной» печени и в этом направлении достигнуты первые успехи [10–12, 17, 19, 21, 22, 25, 27]. Это лечебное пособие используется при подготовке к трансплантации печени, а также как самостоятельный вид терапии.

Пока в литературе мы не встретили материалов по структуре и особенностям БПН, полученных в крупном многопрофильном стационаре. В частности, недостаточно освещены клинические проблемы границ острой печеночной недостаточности, а также портосистемной энцефалопатии. Мы поставили **цель** в определенной мере устранить этот пробел.

Для БПН характерны энцефалопатия (прекома, кома) и выраженная гепатодепрессия (снижение функции печени), протекающая обычно с падением уровня прокоагулянтов, нередко с геморрагическим синдромом, значительной гипербилирубинемией — в основном внутрипеченочного происхождения [9, 16, 26]. В терминальном периоде БПН у большинства пациентов, особенно при коме II–III, развивается также сосудистая недостаточность.

Глубина комы оценивается по-разному. Мы пользовались таким делением.

1-я стадия — сознание отсутствует не постоянно,

но, в период «бодрствования» восстанавливается речь, можно войти в контакт с больным.

2-я стадия — сознание отсутствует постоянно, рефлексы сохранены, может появляться артериальная гипотония.

3-я стадия — сознание отсутствует постоянно, рефлексов нет, нередко наблюдаются нарушения глубины и ритма дыхания, артериальная гипотония регистрируется почти постоянно.

Итогом многолетних наблюдений и исследований в этой области, проведенных в крупном многопрофильном стационаре, является настоящее сообщение.

Материал исследования

Изучено 357 больных с большой печеночной недостаточностью, 290 из них прослежены до летального исхода.

Результаты исследования

Наиболее часто БПН развивалась на фоне циррозов печени (235 человек — 65,8%) и острых гепатитов (91 человек — 25,5%). У всех пациентов регистрировались различные стадии комы.

Частота различных форм БПН представлена в табл. 1.

Приведенные данные показывают, что в крупном многопрофильном стационаре БПН по частоте располагается в таком порядке: острая/хроническая (46,1%), смешанная (20,2%), молниеносная (18,3%) и хроническая (15,4%).

Особенности общеклинических признаков и биохимических параметров представлены в табл. 2.

Можно видеть, что выраженный геморрагический синдром наблюдался у 59,3% больных, но выполненные исследования проконвертина дали патологический результат в 97,2% случаев.

О частоте различных степеней коматозных состояний можно судить по данным табл. 3.

Материалы табл. 3 дают основание говорить о тяжести одного из проявлений БПН: у 69,2% отмечалась кома II и III. Наиболее тяжелая клиническая форма БПН (кома III) наблюдалась от 7,3% при ее хроническом варианте до 44,9% — при остром/хроническом.

Острая форма большой печеночной недостаточности

К ней относили энцефалопатии, возникшие в пределах 8 нед от момента появления явной желтухи. Этому условию соответствовали все 65 больных с молниеносной и 57 (34,5%) с острой/хронической формой БПН. Объединяет обе формы относительно быстрое развитие процесса от желтухи до энцефалопатии. В других случаях острой/хронической формы БПН — 108 (65,5%) человек — это положение часто выглядело нечетко.

Таблица 1

Частота отдельных клинико-патогенетических форм большой печеночной недостаточности

Форма БПН	Больные	
	n	%
1. Молниеносная	65	18,3
2. Острая/хроническая	165	46,1
3. Хроническая	55	15,4
3.1. Портосистемная энцефалопатия	29	8,1
4. Смешанная	72	20,2
4.1. Печеночно-почечная	43	12,0
Всего ...	357	100,0

Молниеносная фульминантная печеночная недостаточность (65 человек – 18,3%)

Пока значительная часть заболеваний, отнесенных в начальном диагностическом периоде к «молниеносной печеночной недостаточности», охватывает также и часть больных с острой/хронической формой БПН. Особенности морфологических изменений печени при *острых вирусных гепатитах* (ОВГ), первоначально расцененных как «молниеносные», показаны в табл. 4.

Из табл. 4 видно, что больные 1-й и 4-й групп по морфологическим признакам действительно соответствуют критериям «молниеносной формы» ОВГ. У больных 2-й группы по морфологическим признакам выявляется картина формирующегося (F3), а в 3-й группе – сформировавшегося (F4) цирроза печени. Патологические изменения печени, зарегистрированные в 3-й группе, отнесены к острым/хроническим формам печеночной недостаточности, близки к ним и нарушения, обнаруженные во 2-й группе. По этиологии заболевания 1, 2 и 4-й группы относятся к вирусным, 3-й группы – к вирусно-алкогольным.

Этиологическая структура заболеваний печени, на фоне которых развилась БПН, расцененная первоначально как молниеносная форма, представлена в табл. 5.

Таблица 2

Общеклинические признаки и биохимические параметры большой печеночной недостаточности (n = 357)

Показатели	Больные	
	n	%
Общеклинические признаки:		
период возбуждения	86	24,2
нарушение дыхания	183	51,3
печеночный запах изо рта	98	27,4
выраженный геморрагический синдром	211	59,3
Биохимические параметры:		
билирубин (трехкратное и более повышение)	303	85,1
холестерин (снижение)	217	61,0
аммиак (повышение, n=166)	145	87,3

Примечание. Снижение проконвертина (n=71) выявлено у 69 (97,2%) человек, задержка выделения бромсульфалена (n=54) – у 53 (98,1%), гипогликемия – у 34 (9,6%).

По данным табл. 5, из 122 больных, отнесенных первоначально к молниеносному гепатиту или молниеносной печеночной недостаточности, предварительный диагноз был подтвержден лишь у 65 (53,3%). Остальные отнесены к острой/хронической БПН, в большинстве случаев развивавшейся в результате острой (гепатитоподобной) декомпенсации цирроза печени.

Острая/хроническая печеночная недостаточность (165 человек – 46,1%)

Среди всех видов БПН острая/хроническая форма встречалась наиболее часто. По большинству клинических признаков начального периода она близка к молниеносной, и поэтому отнесена к острым формам. У 57 из 165 человек (34,5%) энцефалопатия возникла в пределах 8 нед от момента появления явной желтухи. У остальных 108 (65,5%) она развилась по отношению к желтухе в более поздние сроки. Обычно, по сравнению с молниеносной формой, наблюдалось несколько

Таблица 3

Степень тяжести комы у больных с различными формами большой печеночной недостаточности

Форма БПН	Степень тяжести комы						Итого	
	I		II		III			
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
1. Молниеносная	18	27,6	21	32,3	26	40,1	65	100,0
2. Острая/хроническая	37	22,4	54	32,7	74	44,9	165	100,0
3. Хроническая	34	61,8	17	30,9	4	7,3	55	100,0
3.1. Портосистемная энцефалопатия	23	79,3	6	20,7	—	—	29	100,0
4. Смешанная	21	29,2	28	38,9	23	31,9	72	100,0
4.1. Печеночно-почечная	14	32,5	14	32,5	15	34,9	43	100,0
Всего ...	110	30,8	120	33,6	127	35,6	357	100,0

Таблица 4

Морфологическая характеристика изменений печени при «молниеносном» вирусном гепатите

Группа	Морфологические изменения печени	Больные	
		n	%
1	Массивные и субмассивные некрозы	26	47,2
2	Некровоспалительные процессы с избыточным фиброзом, близкие к формирующимся подострым циррозам (F3)	15	27,4
3	Некровоспалительные процессы на фоне выраженного давнего, преимущественно алкогольного, цирроза	12	21,8
4	Выраженная белковая дистрофия с нечастыми мелкофокусными некрозами (парез паренхимы)	2	3,6
Всего ...		55	100,0

более медленное прогрессирование коматозного состояния, нередко приобретавшее волнообразный характер. Чаще, чем при молниеносных видах БПН, наблюдался асцит. Существенно отличался также анамнез (более длительный) и более часто отмечались признаки давнего поражения печени (телеангиэктазии кожи, большая плотность печени по данным пальпации). Нередко выяснялось, что уже за несколько лет до комы у больного находили симптомы заболевания печени. При дальнейшем детальном обследовании у большинства этих больных выявлялся цирроз печени.

Хроническая форма большой печеночной недостаточности (55 человек – 15,4%)

У многих протекала по типу печеночно-клеточной недостаточности, в частности за счет уменьшения массы печени до 1000–1200 г. Одновременно

возрастала роль шунтирования печени на фоне портальной гипертензии. У большей части больных (49 человек – 89,0%) был повышен уровень аммиака сыворотки крови, у 53 (96,3%) наблюдался асцит. К хронической печеночной недостаточности отнесена также портосистемная энцефалопатия, основные клинические проявления которой связаны с операцией шунтирования.

Хроническая форма БПН развивалась на фоне давнего тяжелого заболевания печени – цирроза. Чаще симптоматика печеночной недостаточности нарастала постепенно, без периода возбуждения, но нередко волнообразно с желтухой, асцитом и прогрессирующей энцефалопатией. Иногда видимой желтухи или нарастания бывшей прежде желтухи при развитии комы не было, но небольшая гипербилирубинемия, как правило, имела. Прогрессирование заболевания происходило под

Таблица 5

Этиология заболеваний, приведших к острой печеночной недостаточности, первоначально расцененной как «молниеносная» форма

Этиология и характер заболевания	Острая печеночная недостаточность					
	молниеносная		острая/хроническая		Итого	
	n	%	n	%	n	%
Острый вирусный гепатит В	32 (1)*	49,2	10 (2)	17,5	42 (3)	34,4
Острый вирусный гепатит ни А, ни В	13	20,0	3	5,3	16	13,1
Суммарно	45 [◇]	69,2	13 [#]	22,8	58	47,5
Острый алкогольный гепатит	—	—	29 (2)	50,8	29 (2)	23,8
Острый лекарственный гепатит	3	4,6	—	—	3	2,5
Первичные и метастатические опухоли печени (вслед за радикальной операцией) [♦]	8 (8)	12,3	3 (3)	5,3	11 (11)	9,0
Полиорганный (включая печеночную) недостаточность при сепсисе	3 (3)	4,6	2 (2)	3,5	5 (5)	4,1
Болезнь Вильсона–Коновалова	—	—	3 (3)	5,3	3 (3)	2,5
Другие заболевания	2 (1)	3,1	4 (3)	7,0	6 (4)	4,9
Криптогенные	4	6,2	3	5,3	7	5,7
Всего ...	65 (13)	100,0	57 (15)	100,0	122 (28)	100,0

* Везде в скобках указано число больных подвергнутых альбуминовому диализу.

[◇] У 15 больных (12 HBV и 3 ни А, ни В) обнаружен формирующийся цирроз печени (F3). Предположение о моноэтиологичности вирусного заболевания в этих случаях не бесспорно.

[#] У 13 больных (10 HBV и 3 ни А, ни В) острый патологический процесс развивался на фоне алкогольного цирроза.

[♦] Так называемые послеоперационные гепатиты

влиянием алкогольных излишеств, обострения инфекционного процесса, кишечного кровотечения, острого нарушения кровообращения печени. Хроническая печеночная недостаточность встречалась в 2,9 раза реже, чем острая/хроническая. Таким образом, развитие БПН в терминальном периоде цирроза чаще протекало подостро с «гепатитоподобной» клинической картиной по сравнению с преимущественно «тихой комой», наблюдаемой при хронической форме БПН. Это обстоятельство дает основание предполагать, что относительно внезапно наступающее бурное обострение цирроза с развитием острой/хронической БПН скорее всего вызывается добавочным повреждением печени (алкоголь, вирус, лекарства и др.). Защита от этих добавочных повреждений, по-видимому, может продлевать жизнь больным циррозом печени.

Портосистемная энцефалопатия или портально-печеночная недостаточность (29 человек – 8,1%)

В клинической картине у таких пациентов доминировали нарастающие проявления портосистемной энцефалопатии, а проявления печеночно-клеточной недостаточности были стабильны, без тенденции нарастания в момент комы.

Большинство больных госпитализировались повторно. 7 человек при первичной госпитализации поступали в неврологическое отделение с подозрением на острое расстройство мозгового кровообращения – нарушение сознания у этих больных наступало достаточно быстро. Но у большинства (22 человека – 75,9%) энцефалопатия до потери сознания прогрессировала более медленно, в течение 2–5 сут и более. Суммарно наблюдалось 66 обострений патологического процесса с достаточно четкими проявлениями энцефалопатии, причем в части наблюдений в роли провоцирующих факторов выступали различные причины. Недостаточность развивалась вслед за пищеводно-желудочным кровотечением (18 случаев), эвакуацией большого количества асцитической жидкости (16 случаев), употреблением значительных количеств алкоголя (14 случаев), лихорадочным заболеванием (11 случаев), нарушением диеты – одновременным введением большого количества белка или употреблением несвежих продуктов (7 случаев).

Однократно или повторно возникали сопорозные состояния, не достигавшие обычно глубокой комы: кома I стадии наблюдалась у 22 (75,9%) человек, кома II – у 6, чаще регистрировались потеря ориентации, оглушенность, неправильное поведение. Отчетливого усиления желтухи, как правило, не отмечалось. Лишь у единичных больных наблюдались сравнительно кратковременные периоды малоинтенсивного возбуждения и «печеночный» запах изо рта. Также редко регистрировались

нарушения дыхания и геморрагический синдром. Большинство функциональных проб печени оказывались стабильно нарушенными. В период развития энцефалопатии эти нарушения не возрастали. Исключение составлял аммиак. Ни у одного пациента не было проявлений портально-печеночной недостаточности при уровне аммиака ниже 140 мкг/100 мл. Особенно часто мозговые нарушения возникали при увеличении содержания аммиака выше 200 мкг/100 мл. Приводим клиническое наблюдение.

Больной П., 41 года, страдал активным алкогольным циррозом. Повторно возникавшие у него приступы портосистемной энцефалопатии обычно наблюдались в ближайшие часы после приема значительных доз алкоголя и обильного количества мясной пищи. Он относительно быстро терял сознание. В этот период не отмечалось резкого усиления желтухи, не было печеночного запаха изо рта. Результаты функциональных проб печени, как обычно, мало изменялись при развитии комы – концентрация билирубина сыворотки не возрастала, холестерина не снижалась, активность ферментов держалась на одном уровне, нарушения сознания коррелировали с повышением уровня аммиака. Кома не отличалась постоянством и глубиной и сравнительно легко поддавалась терапии, включавшей неомидин или канамидин, а также препараты группы орницидила (см. рисунок).

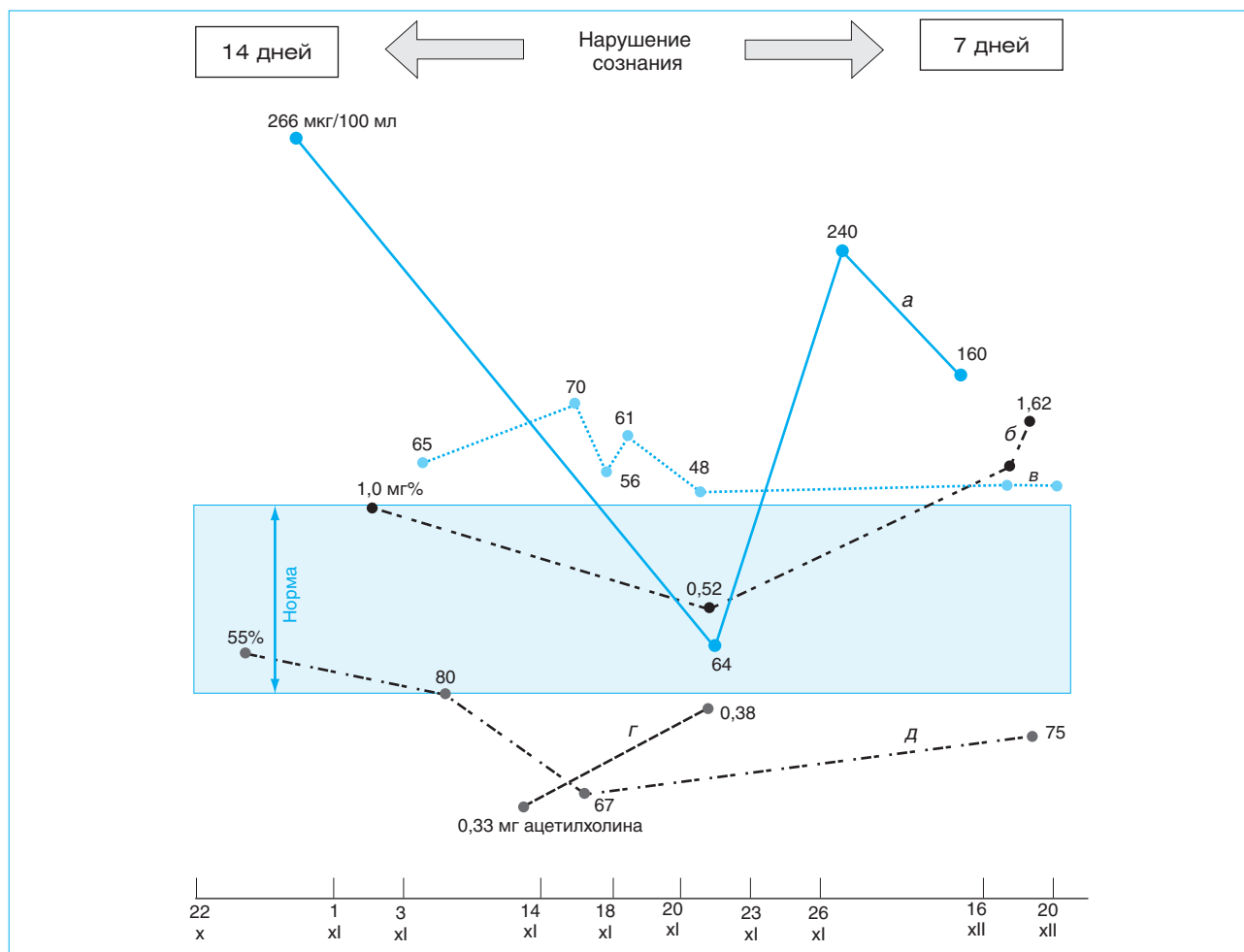
Таким образом, для портосистемной энцефалопатии (портально-печеночной недостаточности) характерна триада:

- неглубокая кома (у большинства I стадии);
- высокий уровень аммиака сыворотки крови;
- в момент начала энцефалопатии отсутствие выраженного нарастания желтухи и патологических сдвигов в функциональных пробах печени (за исключением аммиака).

Смешанная печеночная недостаточность (72 человека – 20,5%)

Представляла собой различные сочетания острой/хронической и хронической (включая портосистемную энцефалопатию) печеночной недостаточности. Сюда же включались виды БПН со значительным внепеченочным компонентом, в частности печеночно-почечная недостаточность (43 человека), а также варианты печеночно-почечно-панкреатической недостаточности.

У 5 больных развилась своеобразная гепатогенная энцефалопатия, ранее не описанная в доступной нам литературе. Все они страдали алкогольным циррозом с грубыми нарушениями функции печени. В период наблюдения у них развился сахарный диабет, протекавший без кетоацидоза. В последующем многократно на протяжении 1–5 лет возникали коматозные состояния большой продолжительности. Клинико-биохимическая



Изменения результатов функциональных проб печени при портосистемной энцефалопатии у больного П. а — аммиак; б — пировиноградная кислота; в — аспартатаминотрансфераза; г — холинэстераза (норма — 0,4 мг ацетилхолина и выше); д — протромбиновый индекс

характеристика этих больных частично представлена в табл. 6.

Во время комы больные напоминали глубоко спящих людей — лежали в постели спокойно, возбуждение и мышечные подергивания отсутствовали. На вопросы не отвечали, простейшие задания временами выполняли, временами не выполняли, болевая чувствительность была снижена. Мочеиспускание произвольное. Иногда их удавалось кормить через рот, иногда — через зонд или парентерально. Дыхание правильное, ритмичное. Артериальное давление в пределах нормы. У всех небольшой асцит. У 2 больных в течение короткого периода наблюдалась умеренная гипербилирубинемия (до 2,78 мг/100 мл общего и 1,7 мг/100 мл конъюгированного билирубина). У 3 остальных общий билирубин не превышал норму, но у 2 из них в сыворотке крови периодически появлялось до 50% конъюгированного билирубина. В коматозный период нарастания гипергликемии и глюкозурии не отмечалось.

Наблюдение за больными продолжалось от 5 до 20 лет. Все пятеро умерли: четверо — от

прогрессирующей печеночной недостаточности (в одном случае на фоне цирроз-рака), один — от перфорации язвы желудка. Масса печени 910—1120 г. При гистологическом исследовании у всех подтверждена картина вялотекущего цирроза при отсутствии сколько-нибудь значительных некрозов. У 3 из 4 пациентов на вскрытии обнаружены лишь умеренные атеросклеротические изменения артерий головного мозга. У 3 был резко выражен атеросклероз брюшной аорты.

Как уже указывалось, в период комы больные напоминали глубоко и спокойно спящих людей. Это послужило основанием обозначить их состояние как затяжную, рецидивирующую гепатогенную гипнаргию (от *греч.*: гипн — сон, аргус — бессилие).

Печеночно-почечная недостаточность (43 человека — 12,0%)

Почечная недостаточность при тяжелых заболеваниях печени, особенно при циррозах с асцитом, а также при молниеносной печеночной недостаточности регистрируется достаточно часто.

Таблица 6

Клинико-биохимическая характеристика 5 больных циррозом печени со своеобразной смешанной печеночной комой (затяжная рецидивирующая гепатогенная гипнаргия)

Показатели	Больные				
	К—н	К—в	П—в	Ш—в	Я—ий
Максимальная глубина (стадия) комы	I—II	II—III	I—II	II—III	II—III
Максимальная продолжительность отдельного коматозного периода	22 дня	4 мес	14 дней	15 дней	16 дней
Продолжительность периода рецидивирования комы, лет	5	4	4	1	3
Нарушение собственной функции печени по данным лабораторных тестов	БСФ 37%	—	БСФ 31%	ХЭ 0,08	БСФ 37%
Концентрация аммиака в сыворотке крови, мкг/100 мл	156	170	300	204	196
Концентрация калия, мг/100 мл	15,3	14,1	13,7	13,5	14,1
Течение сахарного диабета	Тяжелое	Средней тяжести	Средней тяжести	Легкое	Легкое

Примечание. БСФ — бромсульфалеиновая проба, ХЭ — холинэстераза (норма — 0,4 мг ацетилхолина и выше).

Но мы к «самостоятельной» печеночно-почечной недостаточности относили только те случаи, где недостаточность функции почек наблюдалась с начала энцефалопатии.

Печеночно-почечная недостаточность возникала у больных с декомпенсированным циррозом печени. У всех пациентов выявлены олигоурия, гиперкреатининемия и различные изменения со стороны мочевого осадка, 37 из них умерли. У 29 (78,4%) при аутопсии обнаружены четкие морфологические изменения почек, у 8 (21,6%) грубых морфологических изменений не найдено, вероятно, наблюдалось развитие гепаторенального синдрома.

Исходы большой печеночной недостаточности

28 больным проведен *альбуминовый диализ* (АД) на аппарате MARS [10–12] — этиология и характер заболеваний рассмотрены выше (см. табл. 5). У 25 больных к окончанию диализа восстанавливалось сознание, существенно снижались гипербилирубинемия (в 2,37 раза) и гипераммониемия (в 2,38 раза), а также повышалось среднее артериальное давление (с 64 до 87 мм рт. ст.). У одних достигнутый результат отличался стабильностью (благоприятный исход), у других патологические симптомы возвращались довольно быстро, чаще за 24–36 ч (неблагоприятный исход). У одного больного диализ выполнялся многократно в течение года и может быть отнесен к разряду хронического.

В табл. 7 проведено сравнение традиционной терапии больных с БПН, отнесенной первоначально к молниеносной форме.

Небольшое число больных, подвергнутых АД, дает основание рассматривать полученные результаты как предварительные. И все же у пациентов с молниеносной формой БПН диализ по сравнению с традиционным лечением оказался эффек-

тивнее в 3,3 раза, а при острой/хронической — в 6,9 раза. У больных с молниеносным вариантом недостаточности он оказался эффективнее в 2,1 раза, чем при острой/хронической форме. Если эти закономерности подтверждаются на большем числе наблюдений, то можно будет говорить о серьезном прогрессе в лечении БПН, особенно молниеносных форм.

Летальность при различных формах БПН представлена в табл. 8.

Без использования трансплантации печени летальность была очень высокой — общая 82,1%, при отдельных формах БПН колебалась от 48,3% (при портосистемной энцефалопатии) до 92,7% (при самой распространенной форме — острой/хронической).

Обсуждение результатов исследования

Изучено 357 стационарных больных с большой печеночной недостаточностью. К ним относили пациентов с выраженной энцефалопатией (комой). Отмечались также значительная гепатодепрессия (снижение функции печени), протекавшая нередко с падением уровня прокоагулянтов, геморрагическим синдромом, и существенная гипербилирубинемия внутривенного происхождения. В терминальном периоде БПН у большинства пациентов, особенно при коме II—III, развивалась сосудистая недостаточность. Наиболее часто БПН возникала на фоне циррозов печени (235 человек — 65,8%) и острых гепатитов (91 человек — 25,5%).

По клинко-патогенетическим особенностям выделены четыре типа БПН. Два из них отнесены к острым формам: молниеносная — 65 человек (18,3%) и острая/хроническая — 165 человек (46,1%). По патогенезу они близки к печеноч-

Таблица 7

Результаты традиционной терапии и альбуминового диализа у больных с молниеносной и острой/хронической формами БПН ($n = 122$)

Форма БПН	Лечение				Итого	
	традиционное		альбуминовый диализ			
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Молниеносная	52	100,0	13	100,0	65	100,0
В том числе с успехом	11	21,2	9	69,2	20	30,1
Острая/хроническая	42	100,0	15	100,0	57	100,0
В том числе с успехом	2	4,8	5	33,3	7	8,1
Всего ...	94	77,0	28	23,0	122	100,0

Таблица 8

Исходы различных клинко-патогентических форм большой печеночной недостаточности

Форма БПН	Больные					
	с благоприятными исходами БПН		с неблагоприятными исходами БПН		Итого	
	n	%	n	%	n	%
1. Молниеносная	20	30,1	45	69,9	65	100,0
2. Острая/хроническая	12	7,3	153	92,7	165	100,0
3. Хроническая	19	34,5	36	65,5	55	100,0
3.1. Портосистемная энцефалопатия	15	51,7	14	48,3	29	100,0
4. Смешанная	13	18,1	59	81,9	72	100,0
4.1. Печеночно-почечная	6	13,9	37	86,1	43	100,0
Всего ...	64	17,9	293	82,1	357	100,0

но-клеточным формам БПН. По клиническим характеристикам обе формы приближаются к традиционным представлениям о тяжелых формах острого гепатита.

В этиологической структуре заболеваний, протекающих с острой печеночной недостаточностью, наряду с циррозом и острым гепатитом в последние годы учащаются случаи БПН в результате последствий повреждения печени во время операций на этом органе — так называемые послеоперационные гепатиты (13 человек — 10,7%) [2] и повреждения печени при сепсисе (5 человек — 4,1%). Остаются достаточно редкими острые лекарственные гепатиты (3 человека — 2,5%).

Заметно меняется структура БПН, расценивавшейся первоначально как молниеносная форма. Из 122 пациентов подобный диагноз подтвержден только у 65 (53,3%), недостаточность у них развивалась на прежде неповрежденной печени. У 57 (46,7%) больных при обследовании констатирована острая/хроническая форма БПН, развившаяся в большинстве случаев в результате быстрой и выраженной декомпенсации цирроза. В частности, при молниеносной форме острого вирусного гепатита с летальным исходом (55 человек) морфологические изменения печени соответствовали представлениям о молниеносной форме ОВГ у 28 (50,9%) человек, у остальных 27 больных — острой/хронической

форме БПН. У всех 29 больных острым алкогольным гепатитом с летальным исходом БПН развивалась на фоне давних поражений печени, в том числе у 25 (86,2%) на фоне цирроза печени. У всех этих больных большая печеночная недостаточность отнесена к острой/хронической форме.

По тяжести комы оба вида острой печеночной недостаточности достоверно не различались. Но по исходам разница оказалась значительной: при молниеносной форме благоприятный исход наблюдался в 30,1%, при острой/хронической — в 7,3%.

Две другие формы БПН отнесены к хроническим: собственно хроническая диагностирована у 55 (15,4%) человек, смешанная — у 72 (20,2%). Для хронической формы характерны частое (61,8%) развитие комы I, а также несколько большее число благоприятных исходов (34,5%). Указанные особенности наиболее заметны у больных портосистемной энцефалопатией: кома I выявлялась у 79,3%, а число благоприятных исходов коматозных состояний составило 51,7%. Для этой формы БПН характерна триада: неглубокая кома (у большинства I стадии), высокий уровень аммиака сыворотки крови, а также отсутствие нарастания желтухи и патологических сдвигов в функциональных пробах печени (за исключением аммиака) в начале энцефалопатии.

Таблица 9

Структура печеночной недостаточности

Вид нарушений и прогностические характеристики	Печеночная недостаточность		
	малая (I степень)	умеренная (II степень)	большая* (III степень)
Гепатогенная энцефалопатия	Обычно не регистрируется, иногда латентная форма	Латентная форма или прекома	Коматозное состояние
Гипокоагуляция — протромбиновый индекс ниже 80%	Снижение до 60%	Стабильное снижение до 55–35%	Стабильное снижение — менее 35%
Внутрипеченочная гипербилирубинемия	Отсутствует или чаще повышена кратковременно	Чаше повышена в 1,5–2,5 раза	Стабильно повышена в 3 раза и более
Непосредственная опасность	Возникает при операциях и повреждающих манипуляциях [◇]	Летальность до 5–30% [#]	Летальность до 75–85% [#]

* Своеобразием отличается портосистемная энцефалопатия: наиболее четко прослеживается коматозное состояние и значительная гипергаммониемия.

◇ Возможны тяжелые кровотечения.

Показатели летальности у лиц без использования ортотопической трансплантации печени и/или «искусственной печени».

При смешанной форме тяжесть комы (I стадия — 29,2%) приближалась к таковой при острых формах БПН, а частота благоприятных исходов (18,1%) занимала как бы промежуточное положение между молниеносной и острой/хронической формами. У 5 больных со смешанной формой БПН имелся, видимо, прежде неизвестный вариант — затяжная рецидивирующая гепатогенная гипнаргия, для которой характерна «тихая» рецидивирующая кома значительной продолжительности.

28 больным выполнен альбуминовый диализ на аппарате MARS. При молниеносной форме БПН положительный стабильный результат отмечался у 9 (69,2%) из 13 пациентов, а при острой/хронической форме — только у 5 (33,3%) из 15.

Таким образом, там, где в развитии БПН доминируют последствия интоксикации и оксидативного стресса, а часть паренхимы печени сохранена, альбуминовый диализ оказывается эффективным. Такая картина наблюдается преимущественно при молниеносных формах БПН. В других случаях те же повреждающие факторы лишь дополняют давнее снижение функции печени из-за ее хронических заболеваний, прежде всего цирроза. Указанные изменения в первую очередь характерны для острых/хронических форм БПН, при которых альбуминовый диализ оказывается несколько менее эффективным.

Альбуминовым диализом было охвачено пока 28 (7,8%) больных, и эти результаты существенно не повлияли на общую летальность при БПН, равную 82,1%.

Сегодня понятие «большая печеночная недостаточность» очерчено не совсем четко. В части случаев сюда относят больных без комы (в отдельных работах таких оказывается до 30–40%), а также пациентов со значительной, но не постоянной гипопротромбинемией и непостоянной гипербилирубинемией.

Этот некоторый разноречивый приносит определенные клинические сложности. В частности, у лиц, не подвергавшихся трансплантации и/или воздействию «искусственной печени», летальность, по данным разных исследователей, колеблется в очень больших пределах — от 17 до 85% [13, 14, 18, 23, 24]. Поэтому представилось целесообразным разделить печеночную недостаточность на три степени (табл. 9).

Заключение

Большая печеночная недостаточность остается в целом очень тяжелым осложнением заболеваний печени с высокой летальностью. Более раннее выявление и более четкое выделение ее разновидностей позволяет у ряда пациентов несколько расширить терапию. В первую очередь, это касается больных с молниеносным типом БПН. Для молниеносных форм БПН альбуминовый диализ у значительной части пациентов, по-видимому, может оказаться эффективным. Для остальных форм наиболее эффективным методом лечения остается трансплантация печени. Пока этим необходимым методом терапии охвачено крайне малое число больных.

Список литературы

1. Александрова И.В., Первакова В.И., Васина И.В., Рей С.И. Острая печеночная недостаточность, комплексная коррекция // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 1 (прил. 27). — С. 4.
2. Жетинкаримова А.Д., Стикаева Р.К., Каюпова Б.А., Кушенова С.Ж. Биологически активные медиаторы

- фетальных органопрепаратов в стресспротекции послеоперационной печеночной недостаточности // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 1 (прил. 29). — С. 4.
3. Конн Г.С., Либерталь М.М. Синдромы печеночной комы и лактулеза: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1983.
 4. Маевская М.В. Острая печеночная недостаточность // Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Изд. дом «М-Вести», 2005. — С. 85–94.
 5. Надинская М.Ю. Печеночная энцефалопатия // Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Изд. дом «М-Вести», 2005. — С. 278–290.
 6. Хазанов А.И. Большая печеночная недостаточность // Функциональные пробы в диагностике заболеваний печени. — М.: Медицина, 1968. — С. 340–372.
 7. Хазанов А.И. Большая печеночная недостаточность // Функциональная диагностика болезней печени. — М.: Медицина, 1988. — С. 264–284.
 8. Хазанов А.И. Печеночная недостаточность // Руководство по гастроэнтерологии. — Т. 2 / Под ред. Ф.И. Комарова, А.Л. Гребнева, А.И. Хазанова. — М.: Медицина, 1995. — С. 84–107.
 9. Хазанов А.И., Васильев А.П., Родин Ю.А. Исходы острого вирусного гепатита, цирроза печени и цирроз-рака // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1995. — Т. 5, № 2. — С. 10–15.
 10. Хорошилов С.Е., Гранкин В.И., Мороз В.В. и др. Альбуминовый диализ в лечении фульминантной печеночной недостаточности // Клин. гепатол. — 2006. — № 4. — С. 14–18.
 11. Хорошилов С.Е., Гранкин В.И., Скворцов С.В. и др. Лечение острой печеночной и печеночно-почечной недостаточности с применением альбуминового диализа на аппарате MARS // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 2. — С. 49–54.
 12. Хорошилов С.Е., Половников С.Г., Астахов В.Л. и др. Острая (молниеносная) и острая/хроническая печеночная недостаточность: возможности коррекции альбуминовым диализом на аппарате MARS // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 2. — С. 57–62.
 13. Шерлок Ш., Дули Дж. Печеночно-клеточная недостаточность, печеночная энцефалопатия, фульминантная печеночная недостаточность // Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. / Под ред. З.Д. Апросиной, Н.А. Мухина. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999. — С. 86–138.
 14. Bates C.M., Davidson S.S., Simpson K.J. Acute liver failure in Scotland — thirteen year observational study // J. Hepatol. — 2006. Vol. 44, N 2 (suppl.). — P. 57.
 15. Bernal W., Wendon S. Liver transplantation in adults with acute liver failure // J. Hepatol. — 2004. — Vol. 44. — P. 192–197.
 16. Bihari D., Gimson A.E., Williams R. Disturbances in cardiovascular and pulmonary function in fulminant hepatic failure // Liver failure / Ed. R. Williams. — 1986. — P. 47–71.
 17. Evenepoel P., Laleman W., Wilver A. et al. Prometheus versus molecular adsorbents recirculating system: comparison of efficiency in two different liver detoxification devices // Artif. Organs. — 2006. — Vol. 30. — P. 276–284.
 18. Faria L.C., Ychai P., Saliba F. et al. Etiology, outcome and early causes of death in 427 patients with acute liver failure (ALF): A 20 year single-center experience // J. Hepatol. — 2006. — Vol. 44, N 2 (suppl.). — P. 61.
 19. Jalan R., Sen S., Williams R. Prospect for extracorporeal liver support // Gut. — 2004. — Vol. 53. — P. 890–898.
 20. Khuroo M.S., Khuroo S.M., Farahat K.L. Molecular adsorbent recirculating system for acute and acute-on-chronic liver failure: a meta-analysis // Liver Transpl. — 2004. — Vol. 10. — P. 1099–1106.
 21. Laleman W., Wilmer A., Evenepoel P. et al. Review article: non — biological liver support in liver failure // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 23. — P. 351–363.
 22. Noveli G., Rossi M., Pretagostin M. et al. One hundred sixteen cases of acute liver failure treated with Mars // Transplant. Proc. — 2005. — Vol. 37. — P. 2557–2559.
 23. O'Grady J.G., Schalm S.W., Williams R. Acute liver failure redefining the syndromes // Lancet. — 1993. — Vol. 342. — P. 273–275.
 24. Ostapowicz G., Fontana R.S., Schiodt F.V. et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States // Ann. Int. Med. — 2002. — Vol. 137. — P. 947–954.
 25. Rifai K., Ernst T., Kretschmer U. et al. Prometheus — a new exocorporeal system for the treatment of liver failure // J. Hepatol. — 2003. — Vol. 39. — P. 984–990.
 26. Sherlock Sh., Summerskill W., White L., Phear E. Portal — systemic encephalopathy. Neurological complications of liver disease // Lancet. — 1954. — Vol. 2. — P. 453–457.
 27. Singhal A., Neuberger J. Acute liver failure: Briding to transplant or recovery — are we there yet? // J. Hepatol. — 2007. — Vol. 46, N 4. — P. 557–564.
 28. Williams R. Edit Liver failure. — Livingston, 1986.

УДК [616.15-092:578.891]-036.22

Клиническое значение выявления HBsAg и anti-HCV у больных многопрофильного стационара и доноров крови

А.И. Павлов, А.И. Хазанов, С.В. Плюснин, А.П. Васильев, А.С. Ивлев, В.А. Игонин, А.А. Домникова, А.И. Пасько, А.Д. Онуфриевич

(Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого,
Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко,
Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ)

Clinical value of HBsAg and anti-HCV revealing in patients of multipurpose hospital and blood donors

A.I. Pavlov, A.I. Khazanov, S.V. Plyusnin, A.P. Vasilyev, A.S. Ivlev, V.A. Igonin, A.A. Domnikova, A.I. Pas'ko, A.D. Onufrievich

Цель исследования. Изучение маркеров вирусов гепатита В и С у стационарных больных и доноров крови.

Материал и методы. Обследовано без какого-либо отбора 118 299 больных, поступивших в ЦВКГ им. А.А. Вишневого (2001–2005 гг.). У всех определялся поверхностный антиген гепатита В – HBsAg («ДС-ИФА-HBsAg», Россия, г. Нижний Новгород; MONOLISA® HBsAg-ULTRA BIO-RAD, Франция) и антитела к вирусу гепатита С («ИФА-АНТИ-HCV», Россия, г. Нижний Новгород; MONOLISA® HCV Ag-Ab-ULTRA BIO-RAD, Франция). У больных были исследованы аминотрансферазы и билирубин.

Результаты. Anti-HCV обнаружен у 3,60%, HBsAg – у 1,94% пациентов. При сравнении с данными 1992–1994 гг. показатели по anti-HCV у стационарных больных уменьшились в 2,7 раза, а по HBsAg – в 6,4 раза. На протяжении 2001–2005 гг. отмечено снижение концентраций anti-HCV как у стационарных больных, так и у доноров, а по HBsAg – только у доноров. Изменение концентраций маркеров вирусного гепатита у стационарных больных и доноров коррелирует с численностью обследованных и летальными исходами вирусных циррозов печени.

Заключение. 1225 стационарных больных (2005 г.) – все «обладатели» anti-HCV или HBsAg – были разделены на три группы. В первую – 272 человека (22,2%) – вошли лица с доказанными заболеваниями печени, во вторую – 363 человека (29,6%) – с вероятными заболеваниями (повышение активности АлАТ и/или АсАТ, содержания билирубина) и в

Aim of investigation. To study markers of hepatitis B and C viruses at inpatients and blood donors.

Stuff and methods. At A.A.Vishnevsky Central Military Clinical Hospital 118299 patients admitted in 2001–2005 were investigated without any pre-selection. For all patients surface hepatitis B antigen – HBsAg («DS-IFA-HBsAg», Russia, Nizhny Novgorod; MONOLISA® HBsAg-ULTRA BIO-RAD, France) and antibodies to hepatitis C virus («IFA-ANTI-HCV», Russia, Nizhny Novgorod; MONOLISA® HCV Ag-Ab-ULTRA BIO-RAD, France) were assessed. Aminotransferases and bilirubin levels have been studied.

Results. Anti-HCV was found in 3,60%, HBsAg – at 1,94% of patients. Comparison to data of 1992–1994 give 2,7 fold decrease for anti-HCV at inpatients, and 6,4 fold – for HBsAg. For 2001–2005 decrease in anti-HCV concentration is marked for both inpatients and donors, that for HBsAg – only for blood donors. Change in concentration of viral hepatitis markers at inpatients and donors correlates to number of investigated subjects and lethal outcomes of viral liver cirrhotoses.

Conclusion. 1225 inpatients (2005) – all «owners» anti-HCV or HBsAg were divided into three groups. The first – 272 persons (22,2%) included patients with proved liver diseases, the second – 363 persons (29,6%) included patients with probable diseases (elevation of ALT and/or AST activity, bilirubin contents) and the third – 590 person (48,2%) – with presumed absence of diseases (normal blood enzymes activity). The second group is 1,33 times larger than the first and deserve special attention as comprising probable

третью – 590 человек (48,2%) – с возможным отсутствием заболеваний (нормальная ферментемия). По численности больные второй группы в 1,33 раза превосходят больных первой группы и заслуживают особого внимания как вероятные кандидаты на противовирусное лечение. Все лица с выявленными маркерами вирусов гепатита разделены на «обладателей» и «носителей».

Ключевые слова: «обладатели» и «носители» HBsAg, anti-HCV, стационарные больные, доноры крови, хронический гепатит, цирроз печени.

Клинически бессимптомные «носители» вирусов гепатита В и С являются основными или одними из основных источников заражения HBV и HCV инфекцией [3, 5, 6, 7, 14, 19, 21, 22]. Выявление «обладателей» маркеров вирусов у стационарных больных и анализ результатов обследования больших групп доноров крови представляет значительный интерес [10, 14, 16, 19, 22].

В этой проблеме выделены три направления. *Во-первых*, сравнивая концентрацию маркеров у больных стационара с концентрацией маркеров в популяции (у доноров крови), определяется потенциальная вероятность заражения больного HBV и HCV инфекцией в стационаре по сравнению с пребыванием вне лечебного заведения. Сопоставление данных за 2001–2005 гг. и 1992–1994 гг. дает возможность выявить и четче оценить частоту такой вероятности.

Во-вторых, изучая концентрацию маркеров гепатита В и С у доноров и госпитальных больных можно установить влияние этих показателей эпидемической обстановки на основные характеристики вирусных заболеваний печени, в частности *цирроза печени* (ЦП).

Третье направление имеет самостоятельное значение. Вводим понятие «обладатель» маркеров HBV и HCV. К этим лицам относим всех, у кого обнаружены маркеры вирусов гепатита. Сюда входят лица как с наличием заболеваний печени, так и без установленной патологии этого органа. Исследование маркеров вирусов у всех больных крупного многопрофильного стационара позволяет выделить из неоднородной массы «обладателей» маркеров HBV и HCV пациентов с явной патологией печени, с вероятной (по-видимому, пока недооцененной) патологией, а также лиц, у большинства из которых отсутствуют четкие данные в пользу патологии печени.

В отличие от других клинико-эпидемиологических исследований подобного рода, где обычно выполнялось лишь выборочное изучение маркеров вирусов у стационарных больных, мы поставили **цель** изучить результаты обследования 100% пациентов, поступивших в крупный стационар.

candidates for antiviral treatment. All patients with the revealed markers of hepatitis viruses were divided to «owners» and «carriers».

Key words: HBsAg «owners» and «carriers», anti-HCV, inpatients, blood donors, chronic hepatitis, liver cirrhosis.

Материал и методы исследования

Изучены результаты обследования 118 299 больных, поступивших в стационар (ЦБКТ им. А.А. Вишневого) в течение 2001–2005 гг. У всех определялись поверхностный антиген гепатита В – HBsAg с помощью диагностических систем «ДС-ИФА-HBsAg» (Россия, г. Нижний Новгород) и MONOLISA® HBsAg-ULTRA BIO-RAD (Франция), а также антитела к вирусу гепатита С – anti-HCV с помощью диагностических иммуноферментных тест-систем «ИФА-АНТИ-HCV» (Россия, г. Нижний Новгород) и MONOLISA® HCV Ag-Ab-ULTRA BIO-RAD (Франция). Кроме того, были исследованы аминотрансферазы и общий билирубин сыворотки крови.

Для сравнения использованы наши прежде опубликованные данные по обследованию доноров и стационарных больных (1992–1994 гг.) [10, 15] и доноров (1996–2005 гг.), полученные в ГВКТ им. Н.Н. Бурденко [20].

Результаты исследования

Из табл. 1, видно, что у 2300 (1,94%) стационарных пациентов был выявлен HBsAg, несколько чаще (в 1,9 раза) обнаруживался anti-HCV – у 4262 (3,60%). На протяжении последних 4 лет отмечается снижение концентрации anti-HCV, концентрация же HBsAg в различные годы периода исследования остается без статистических различий. Сравнивая эти изменения (табл. 1, 2, рис. 1, 2) с динамикой концентраций маркеров вирусов у резервных доноров крови, выясняется, что тенденции изменений совпадают только в отношении anti-HCV. Наблюдавшееся у доноров некоторое снижение частоты носительства HBsAg в период 2001–2005 гг. у стационарных больных отсутствует. Стабильность концентраций HBsAg у стационарных больных, возможно, связана с большей давностью заражения HBV инфекцией. Меньший процент «носителей» HBsAg по сравнению с anti-HCV, вероятно, зависит от меньшей хронизации HBV инфекции, а также от все более широкого применения вакцинации против HBV с середины 90-х годов. С другой стороны, при HBV инфекции

Таблица 1
Частота обнаружения HBsAg и anti-HCV
у больных ЦВКГ им. А.А. Вишневого
в 2001–2005 гг.

Годы	Всего исследований	HBsAg+		Anti-HCV+	
		n	%	n	%
2001	21 701	409	1,88	908	4,18
2002	22 535	418	1,85	843	3,74
2003	23 256	426	1,83	876	3,77
2004	26 056	587	2,25	870	3,34
2005	24 751	460	1,86	765	3,09
Всего ...	118 299	2300	1,94	4262	3,60

заражение может происходить от меньших доз инфекта и имеет место большее число путей заражения по сравнению с HCV инфекцией. Таким образом, стабильность уровня HBsAg у стационарных больных, по-видимому, отражает суммирование различно направленных клинико-эпидемиологических особенностей этой инфекции [1, 3, 14].

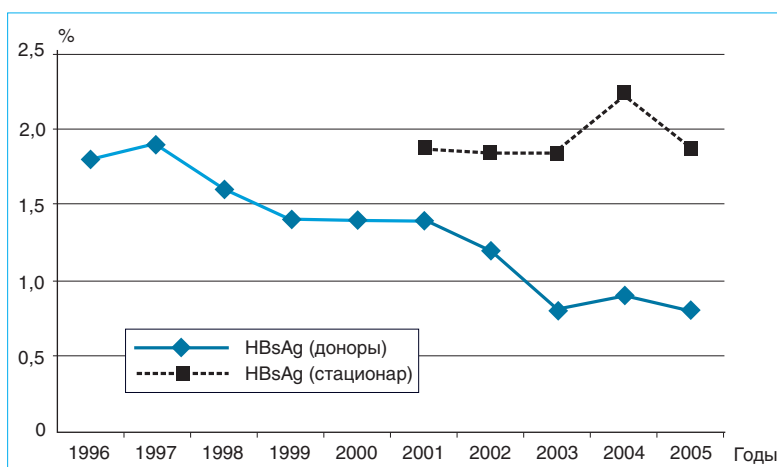


Рис. 1. Сравнительная частота выявления HBsAg у 140 180 резервных доноров крови (1996–2005 гг.) и у 118 299 стационарных больных (2001–2005 гг.), %

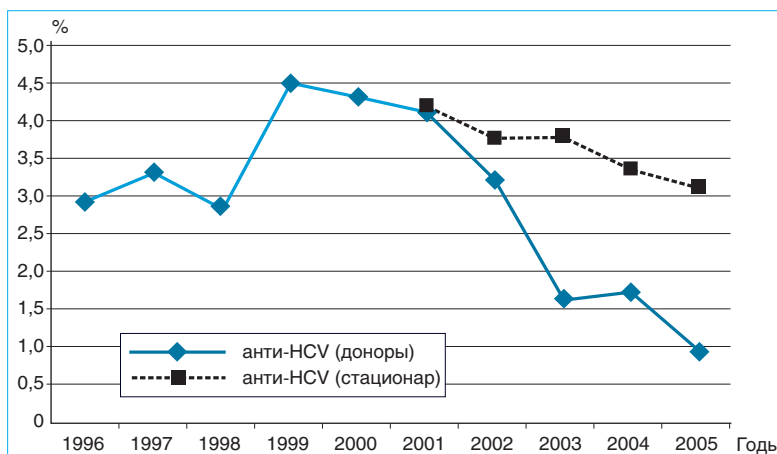


Рис. 2. Сравнительная частота выявления anti-HCV у 140 180 резервных доноров крови (1996–2005 гг.) и у 118 299 стационарных больных (2001–2005 гг.), %

Результаты обследования доноров и стационарных больных (2001–2005 гг.) подвергнуты сравнению с данными 1992–1994 гг. (см. табл. 2). Тогда при обследовании 4732 больных HBsAg был обнаружен у 12,47%, а anti-HCV – у 9,83%. Таким образом, за 6 лет у госпитальных больных концентрация HBsAg снизилась с 12,47 до 1,94%, т. е. в 6,4 раза, а anti-HCV с 9,83 до 3,60%, т. е. в 2,7 раза. Вероятность заражения больных вирусами гепатита в стационаре существенно уменьшилась, что и имеет место в практике последних лет [7, 21, 22].

Резкое снижение концентраций маркеров вирусов гепатита у стационарных больных относится к важным эпидемиологическим сдвигам общей ситуации с HBV и HCV инфекцией, в частности, вероятно, влияет на распространенность (число больных) и показатели летальных исходов вирусных циррозов печени. Это видно из сравнения с ранее опубликованными данными [20] по ЦВКГ им. А.А. Вишневого и ГВКГ им. Н.Н. Бурденко (табл. 3).

Ранее (1998, 2007 гг.) нами была выявлена зависимость распространенности вирусных ЦП от эпидемической обстановки в предшествующие 10–12 лет. На показатели же летальности оказывала влияние эпидемическая обстановка в текущем периоде [18, 20]. Как указано выше, применительно к маркерам вирусов гепатита у доноров при сравнении показателей 1992–1994 гг. с показателями 2001–2005 гг. по anti-HCV выявлен рост, по HBsAg – снижение их концентраций. Эти данные коррелируют с числом больных HCV и HBV ЦП: по HCV ЦП обнаружен рост, а по HBV ЦП – уменьшение численности.

Отчетливое снижение в период 2001–2005 гг. по сравнению с данными 1996–2000 гг. концентраций anti-HCV как в популяции (у доноров), так и среди госпитальных больных сказалось на значительном (37,2%) уменьшении летальности при HCV ЦП. Меньшее снижение частоты обнаружения HBsAg у доноров и почти стабильные концентрации этого маркера у госпитальных больных, возможно, явились одним из факторов, повлиявших на меньшее снижение (22,1%) летальности при HBV ЦП (см. табл. 3).

Переходим к более детальным данным обследования 24 751 больных, лечившихся в многопрофильном стационаре (ЦВКГ им. А.А. Вишневого) в 2005 г. У 1225 пациентов были обнаружены маркеры вирусов HBV и/или

Таблица 2

Частота обнаружения HBsAg и anti-HCV у доноров крови
и у больных многопрофильного стационара в 1992–1994 гг. и 2001–2005 гг.

Показатели	1992–1994 гг.			2001–2005 гг.		
	Всего	HBsAg	Anti-HCV	Всего	HBsAg	Anti-HCV
Доноры, абс. число (%)	34 032 (100,0)	704 (2,07)	524 (1,54)	71 329 (100,0)	713 (1,0)	1640 (2,3)
Стационарные больные, абс. число (%)	4732 (100,0)	590 (12,47)	465 (9,83)	118 229 (100,0)	2300 (1,94)	4262 (3,60)
Превышение частоты обнаружения маркеров у стационарных больных по сравнению с донорами крови	—	6 раз	6,4 раза	—	1,9 раза	2,7 раза

Таблица 3

Показатели распространенности и летальности у больных вирусным циррозом печени
(ГВКГ им. Н.Н. Бурденко и ЦВКГ им. А.А. Вишневого, 1996–2005 гг.), абс. число (%)

Период	Число больных, в том числе с летальным исходом		
	HCV	HBV	Суммарно HCV+HBV
1996–2000 гг.	188/8 (100,0/4,3)	152/13 (100,0/8,6)	340/21 (100,0/6,2)
2001–2005 гг.	219/6 (100,0/2,7)	134/9 (100,0/6,7)	353/15 (100,0/4,2)
1996–2005 гг.	407/14 (100,0/3,4)	286/22 (100,0/7,7)	693/36 (100,0/5,2)

HCV, в том числе у 765 (3,09%) — anti-HCV, у 460 (1,86%) — HBsAg. Среди «обладателей» маркеров вирусов гепатита по клиническим данным выделены три группы (табл. 4). В первую вошли 272 (22,2%) больных с доказанными хроническими заболеваниями печени (хронические гепатиты и циррозы). Во вторую группу включены 363 (29,6%) пациентов с вероятным наличием заболеваний печени (гиперферментемия и у большинства — умеренная гипербилирубинемия). Третью группу составили 590 (48,2%) больных с отсутствием на сегодня четких клинических данных в пользу активной патологии печени (нормальная ферментемия).

Из материалов табл. 4 видно, что структура «обладателей» HBsAg и anti-HCV заметно не отличалась. Отсутствие различий явилось неожиданно. *Во-первых*, anti-HCV у стационарных больных в 1,86 раза встречались чаще, чем HBsAg. *Во-вторых*, априорно можно было предположить, что доля третьей группы будет существенно большей за счет так называемых неактивных «носителей» HBsAg по сравнению с «носителями» anti-HCV. Тем более известно, что ДНК HBV у «носителей» HBsAg обнаруживается в 1,5–1,6 раза реже, чем РНК HCV у «носителей» anti-HCV. Но с другой стороны, нормальные показатели аминотрансфераз у больных с доказанным хроническим гепатитом С

Таблица 4

Доказанная, вероятная и возможно отсутствующая патология печени
у больных с наличием HBsAg и anti-HCV сыворотки крови, абс. число (%)

№ группы	Патология печени	HBsAg+	В том числе с патологическими результатами			Anti-HCV+	В том числе с патологическими результатами		
			АлАТ	АсАТ	билирубин		АлАТ	АсАТ	билирубин
1	Доказана (хронический гепатит, цирроз печени)	109 [⊕] (100,0)	64 (58,71)	73 (66,97)	58 (53,21)	163 ^{⊕⊕} (100,0)	102 (62,57)	96 (58,89)	63 (38,65)
2	Вероятна (повышена активность АлАТ и/или АсАТ)	105 [◇] (100,0)	66 (62,85)	89 (84,76)	45 (42,85)	258 ^{◇◇} (100,0)	202 (78,29)	204 (79,06)	55 (21,31)
3	Возможно отсутствует (нормальные показатели АлАТ, АсАТ и билирубина)	246 (100,0)	Норма	Норма	63 [♦] (25,60)	344 (100,0)	Норма	Норма	28 ^{♦♦} (8,13)

⊕ Повышение активности АлАТ и/или АсАТ у 81 (74,3%) больных, причем одновременное — у 56 (51,37%).

⊕⊕ Повышение активности АлАТ и/или АсАТ у 108 (66,25%) больных, причем одновременное — у 90 (55,21%).

◇ Повышение активности АлАТ и/или АсАТ у 105 (100,0%) больных, причем одновременное — у 50 (47,61%).

◇◇ Повышение активности АлАТ и/или АсАТ у 258 (100,0%) больных, причем одновременное — у 148 (57,36%).

♦ Средний показатель гипербилирубинемии 27,81±9,69.

♦♦ Средний показатель гипербилирубинемии 31,37±15,92.

встречаются почти в 2 раза чаще, чем у больных хроническим вирусным гепатитом В [1, 3, 11]. До сих пор не известны различия влияния обострений внепеченочных заболеваний на течение хронических гепатитов В и С. Результатом этих разнонаправленных факторов можно объяснить отсутствие существенных различий в структуре «обладателей» HBsAg и anti-HCV.

Данные табл. 4 показывают, что в смысле верной оценки состояния печени в клиническом плане сегодня удовлетворяет лишь первая группа (22,2%). В частности, пока лишь в этой группе возникает очевидная необходимость ставить вопрос о целесообразности антивирусной терапии. Во второй группе (29,6%), несмотря на серьезные подозрения в отношении вирусных заболеваний печени (наличие маркера вируса гепатита + гиперферментемия и у части пациентов умеренная гипербилирубинемия), патология печени в диагнозе не была отражена и обсуждение проблем антивирусной терапии не проводилось. Причем эта группа по численности в 1,33 раза превышает первую. В третьей группе «носителей» HBsAg и anti-HCV при нормальных показателях аминотрансфераз у 91 (15,4%) человека обнаружена малая гипербилирубинемия. Частота гипербилирубинемий в третьей группе меньше, чем во второй (27,5%) и особенно в первой (45,2%).

Таким образом, по крайней мере, у $\frac{1}{6}$ части больных третьей группы имеются не столь выраженные нарушения функции печени. Видимо, не все случаи этих нарушений связаны с вирусной инфекцией. У значительного числа пациентов можно предположить их другую этиологию (алкоголь, лекарственные средства). Но определенный ответ на этот важный вопрос можно дать только после дальнейших исследований.

По поводу частоты гипербилирубинемии в популяции в настоящее время мы не нашли публикаций. В 1982 г. А.И. Хазанов и И.И. Полякова опубликовали данные обследования 144 242 доноров крови за 1972–1978 гг. в Москве. У 3,0% были выявлены малые гипербилирубинемии. Возможно, этот показатель у доноров в последние годы несколько изменился, но все же он будет явно ниже частоты гипербилирубинемии в третьей группе больных.

Малый объем обследования недостаточен для точных характеристик второй и особенно третьей группы. Но принцип подхода к разделению «обладателей» маркеров вирусов гепатита на основании клинико-лабораторных данных стационарных больных, вероятно, целесообразен.

Обсуждение результатов исследования

С момента внедрения в медицинскую практику определения anti-HCV (1991–1992 гг.) вопросы

концентрации маркеров основных парентеральных вирусов В и С у доноров и госпитальных больных привлекли к себе серьезное внимание. Они, в первую очередь у доноров, были расценены как одни из основных источников HBV и HCV инфекций. Прошло 10–15 лет, накопилось много новых фактов. Представило интерес сравнить данные того времени с современным состоянием проблемы. В частности, именно в этот период заболеваемость острыми вирусными гепатитами В и С сначала резко увеличилась, а затем резко снизилась. Претерпели также существенные изменения численность больных вирусными циррозами печени и показатели летальности при них. Оказалась возможной связь этих показателей с концентрацией вируса в популяции и у госпитальных больных.

Работ по сравнению концентраций вирусов у доноров в период 1992–1994 гг. и последнее пятилетие немного. Н.В. Бельчесов и соавт. (2004), проводившие исследование маркеров гепатитов В и С у доноров в 1994 и 2000 гг., установили снижение концентрации HBsAg с 1,6 до 0,9% и повышение концентрации anti-HCV с 1,4 до 2,6%. О.С. Бажайкин и соавт. (2002), по данным за 1994 и 2004 гг., отметили снижение уровня HBsAg с 1,6 до 1,3%. Сопоставления концентраций маркеров вирусов у стационарных больных за 1992–2005 гг. в доступной литературе мы не встретили. В материалах И.Г. Закирова и В.Г. Пушкиной [8] частота выявления маркеров HCV и HBV в 1997–1998 гг. составила 3,8 и 2,4% соответственно. На протяжении 2 лет, по данным этих авторов, концентрация anti-HCV увеличилась, а HBsAg осталась прежней.

По нашим наблюдениям, среди 118 299 больных ЦВКГ им. А.А. Вишневского в период 2001–2005 гг. anti-HCV обнаружен у 3,6%, HBsAg — у 1,9%. При сравнении с 1992–1994 гг. у стационарных больных частота anti-HCV уменьшилась в 2,7 раза, а HBsAg — в 6,4 раза. Как у стационарных больных, так и у доноров на протяжении 2001–2005 гг. отмечено снижение уровня anti-HCV, а HBsAg — только у доноров. При сравнении концентраций маркеров у доноров за 1992–1994 гг. и 2001–2005 гг. по anti-HCV обнаружен рост, а по HBsAg — снижение. Эти результаты коррелируют с изменением числа больных ЦП — увеличение HCV ЦП и уменьшение HBV ЦП. Снижение концентрации anti-HCV как в популяции (у доноров), так и у госпитальных больных в 2001–2005 гг. по сравнению с периодом 1996–2000 гг. сказалось на значительном (37,2%) снижении летальности при HCV ЦП. Меньшее падение на протяжении 1996–2005 гг. уровня HBsAg у доноров и почти стабильные концентрации маркеров у госпитальных больных, возможно, явились одним из факторов меньшего снижения (22,1%) летальности при HBV ЦП.

Отчетливое уменьшение концентраций маркеров вирусов у стационарных больных привело к уменьшению случаев внутростационарных заражений вирусами гепатита больных алкогольным циррозом печени с развитием острого вирусного гепатита. Более того в последние 5–10 лет мы не наблюдали небольших вспышек острого вирусного гепатита, охватывающих несколько человек в том или ином кожном отделении стационара. Раньше подобные вспышки, по нашим наблюдениям, не часто, но имели место.

1225 стационарных больных (2005 г.) — «обладателей» anti-HCV и HBsAg были разделены по клиническим данным на три группы. В первую — 272 (22,2%) человека — вошли лица с доказанными заболеваниями печени, во вторую — 363 (29,6%) — с вероятными заболеваниями (повышение активности АлАТ и/или АсАТ и у части умеренная гипербилирубинемия), в третью — 590 (48,2%) пациентов, у большинства из которых отсутствуют четкие клинические данные в пользу патологии печени (нормальная ферментемия). По численности больные второй группы в 1,33 раза превосходят больных первой группы и заслуживают особого внимания как вероятные кандидаты на противовирусное лечение. Эти данные дают основание полагать, что среди госпитальных больных большая группа пациентов с наличием маркеров вирусов В и С, а также с гиперферментемией и гипербилирубинемией не охватываются пока противовирусным лечением. У 15,4% больных третьей группы отмечена малая гипербилирубинемия при нормальных показателях аминотрансфераз. Причину такой гипербилирубинемии уточнить не удалось.

Заключение

С введением термина «обладатель» маркеров вирусов им охватываются все лица с наличием антигенов и антител вирусов гепатита В и С.

По клиническим данным «обладатели» маркеров вирусов гепатита были разделены на три группы:

- с доказанными заболеваниями печени;
- с предполагаемыми заболеваниями печени (повышение активности аминотрансфераз, частые малые гипербилирубинемии);
- с отсутствием у большинства клинических признаков поражения печени.

Соотноительные размеры этих трех групп при большем объеме обследования могут меняться, но принцип разделения стационарных больных с маркерами вирусов гепатита на основании клинко-лабораторных данных, вероятно, целесообразен.

Определение концентрации маркеров вирусов у 100% стационарных больных следует считать обязательным. Это необходимо как по эпидемиологическим соображениям, так и в лечебных целях. Таким путем выявляется большая группа больных с маркерами вирусов гепатита, а также с гиперферментемией и умеренной гипербилирубинемией, части из которых, вероятно, показана противовирусная терапия. Желательно также у всех стационарных больных исследовать аминотрансферазы и общий билирубин.

Вирусно-алкогольной патологии у «обладателей» HBsAg и anti-HCV мы не касались и отсылаем читателя по этому вопросу к ряду опубликованных работ [9, 13, 17].

Список литературы

1. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D // Практическая гепатология / Под ред. Н.А. Мухина. — М., 2004. — С. 58–77.
2. Бажайкин О.С., Дроздова О.М., Вафин И.А., Разожина С.Е. Сравнительная характеристика обнаружения HBsAg у доноров крови в 1994 и 2004 гг.: Тез. докл. VI Всерос. науч.-практ. конф. «Вирусные гепатиты». — М., 2005. — С. 34–35.
3. Балоян С.Г., Михайлов М.И. Вирусные гепатиты: Энциклопедический словарь. — М.: Новая слобода, 1999.
4. Бельцесов Н.В., Мобархан А.Х., Митин Ю.А. и др. Лабораторный контроль донорской крови в профилактике вирусных гепатитов В и С: Тез. докл. VI Всерос. науч.-практ. конф. «Гепатит В, С, D». — М., 2001. — С. 34–35.
5. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — Изд. 2-е. — М.: Изд. дом «М-Вести», 2005. — 416 с.
6. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: Руководство для врачей / Под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. — М.: Миклош, 2007. — 600 с.
7. Ефимов Г.Е., Кайданек Т.В., Воробьев А.С. и др. Социально-эпидемиологический прогноз распространения вирусных гепатитов В и С на территории Уфы: Тез. докл. VI Всерос. науч.-практ. конф. «Вирусные гепатиты». — М., 2005. — С. 102–104.
8. Закиров И.Г., Пушкина В.Г. Распространенность маркеров HCV- и HBV-инфекций в условиях крупной многопрофильной клиники: Тез. докл. Рос. науч.-практ. конф. «Гепатит В, С, D». — М., 1999. — С. 83.
9. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-вирусные заболевания печени. — М.: Литерра, 2007. — 160 с.
10. Ивашкин В.Т., Хазанов А.И., Излев А.С. и др. Вирусы гепатитов В и С: эпидемиология, роль в патогенезе острых и хронических заболеваний печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1994. — Т. 4, № 2. — С. 12–15.
11. Игнатова Т.М. Хронический гепатит С // Практическая гепатология / Под ред. Н.А. Мухина. — М., 2004. — С. 78–95.
12. Козлова А.В., Годков М.А. Выявление вирусных гепатитов В и С у пациентов НИИСП им. Н.В. Склифосовского в 2004 г.: Тез. докл. VI Всерос. науч.-практ. конф. «Вирусные гепатиты». — М., 2005. — С. 151–153.
13. Маевская М.В. Клинические особенности тяжелых форм алкогольной болезни печени. Роль вирусов В и С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 2. — С. 25–39.
14. Михайлов М.И., Попова О.В., Павлова И.Г. и др. Маркеры инфицирования вирусом гепатита С и методы их выявления // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1995. — Т. 5, № 2. — С. 21–26.
15. Родин Ю.А., Васильев А.П., Квасовка В.В. и др.

- Проблемы гепатитов В и С в многопрофильном стационаре: Тез. докл. конф. «Гепатит В, С, D». — М., 1995. — С. 118.
16. Романенко В.В., Патлусова В.В., Юровских А.И. и др. Закономерности распределения вируса гепатита В среди обследованных групп населения в Свердловской области: Тез. докл. VI Всерос. науч.-практ. конф. «Вирусные гепатиты». — М., 2005. — С. 282–284.
17. Танащук Е.Л. Хронические заболевания печени у больных, злоупотребляющих алкоголем и инфицированных вирусами гепатита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999.
18. Хазанов А.И. Из полувекowego наблюдения за больными циррозом печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1998. — Т. 8, № 2. — С. 11–18.
19. Хазанов А.И., Ивлев А.С., Васильев А.П. и др. Связь циррозов печени с инфицированностью вирусами гепатитов В и С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1994. — Т. 4, № 2. — С. 12–15.
20. Хазанов А.И., Плюснин С.В., Павлов А.И. и др. Алкогольные и вирусные циррозы печени у стационарных больных (1996–2005 гг.): распространенность и исходы // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 2. — С. 19–27.
21. Шахгильдян И.В., Кузин С.Н., Хухлович П.А. и др. Эпидемиологическая характеристика гепатита С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1995. — Т. 5, № 2. — С. 15–20.
22. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Хухлович П.А. и др. Современная эпидемиологическая характеристика парентеральных вирусных гепатитов (гепатитов В и С) в Российской Федерации: Материалы 6-й Всерос. конф. «Вирусные гепатиты». — М., 2005. — С. 380–384.

УДК [616.36-002.12:578.891]-085.281.8

Комбинированное противовирусное лечение пегилированным интерфероном- α -2a и рибавирином больных хроническим гепатитом С, принимающих умеренные дозы алкоголя

Ш.А. Ондос, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов, В.Т. Ивашкин

(Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Combined antiviral treatment by pegylated interferon α -2a and ribavirin at chronic hepatitis C in patients taking moderate doses of alcohol

Sh.A. Ondos, M.V. Mayevskaya, Ch.S. Pavlov, V.T. Ivashkin

Цель исследования. Оценивалось влияние употребления умеренных доз алкоголя (21–39 г этанола в сутки) на течение хронического гепатита С (ХГС) и результаты противовирусной терапии пегилированным интерфероном-альфа-2a (ПЕГ-ИФН- α -2a) в сочетании с рибавирином.

Материал и методы. В исследование включено 47 больных хроническим гепатитом С, которые распределены в 2 группы. Группа 1 состояла из 21 пациента, страдающего ХГС с отягощенным алкогольным анамнезом. В эту группу вошли 15 мужчин и 6 женщин в возрасте от 19 до 52 лет (средний $33,3 \pm 10,8$ года), из них 12 имели генотип 1 HCV, 9 – генотип 3. В группу 2 включены 26 больных, которые не употребляли алкоголь или принимали его эпизодически в малых дозах. Среди них было 18 мужчин и 8 женщин в возрасте от 19 до 58 лет (средний $36,5 \pm 11,04$ года), из них 17 имели генотип 1 HCV и 9 – генотип 3. Доза алкоголя в сутки, выраженная в миллилитрах, пересчитывалась в граммы с помощью формулы Widmark. Всем пациентам проводилась пункционная биопсия печени с оценкой индекса гистологической активности (ИГА) и индекса фиброза (ИФ).

Результаты. У пациентов, страдающих ХГС и употреблявших средние дозы алкоголя (21–39 г этанола в сутки), активность сывороточных трансаминаз и γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) была достоверно выше, чем у тех, которые алкоголь либо не употребляли, либо употребляли эпизодически в малых дозах. Однако между группами не было обнаружено статистически значимых различий по ИГА и ИФ. Не получено достоверной разницы и по показателям

Aim of investigation. Effect of moderate doses of alcohol (21–39 g of ethanol/day) on the course of chronic hepatitis C (CH C) and results of antiviral therapy by pegylated interferon- α -2a (PEG-IFN- α -2a) in combination to ribavirin were estimated.

Stuff and methods. Forty seven patients with chronic hepatitis C that have been distributed in 2 groups were included to original study. The group 1 has consisted of 21 patients, suffering of CH C with the alcohol burden in past history. This group included 15 men and 6 women in the age from 19 to 52 years (average $33,3 \pm 10,8$), of them 12 had genotype 1 HCV, 9 – genotype 3. Group 2 included 26 patients who did not take alcohol or did it incidentally in small doses. Of them 18 were men and 8 – women in the age of 19 to 58 years (average $36,5 \pm 11,04$), of them 17 had genotype 1 HCV and 9 – genotype 3. The dose of alcohol in milliliters per day was recalculated to grams by Widmark formula. All patients underwent needle liver biopsy with evaluation of *histological activity index* (HAI) and *index of fibrosis* (IF).

Results. In CH C patients, taking medium doses of alcohol (21–39 g of ethanol/day), activity of serum transaminases and γ -glutamyltransferase (GGT) was significantly higher, than in patients that either did not take alcohol, or drink incidentally in small doses. However there were no statistically significant differences between groups by HAI and IF. No significant difference was revealed on efficiency and tolerability of therapy as well.

Frequency of late relapses after combined antiviral treatment PEG-IFN- α -2a/ribavirin was 5% and it does not depend on alcoholic abuse in past history of patient.

телям эффективности и переносимости терапии.

Частота поздних рецидивов после комбинированного противовирусного лечения ПЕГ-ИФН- α -2а/рибавирином составляет 5% и не зависит от алкогольного анамнеза пациента. Только два фактора влияли на частоту достижения *стойкого вирусологического ответа* (СВО) – генотип вируса и наличие *раннего вирусологического ответа* (РВО).

Заключение. Результаты проведенной работы не дают оснований для полного исключения употребления алкоголя пациентами, страдающими хроническим гепатитом С и не имеющими алкогольной или наркотической зависимости.

Ключевые слова: гепатит С, алкоголь, противовирусная терапия.

Only two factors had effect on the rate of *sustained virologic response* (SVR) – virus genotype and presence of *early virologic response* (EVR).

Conclusion. Results of the original investigation give no testimony for complete abandoning of alcohol use by patients with chronic hepatitis C and not having alcohol or narcotic addiction.

Key words: hepatitis C, alcohol, antiviral therapy.

Широкая распространенность вирусного гепатита С, потенциальная опасность прогрессирования этого заболевания с развитием *цирроза печени* (ЦП) и *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК), не вполне удовлетворительная эффективность разработанных на сегодняшний день схем противовирусной терапии диктуют необходимость дальнейшего изучения этой проблемы и поиска новых стратегий ведения пациентов [2, 3]. С появлением препаратов *пегилированного интерферона- α* (ПЕГ-ИФН- α -2а) результаты комбинированной противовирусной терапии гепатита С существенно улучшились. В сравнении со стандартными препаратами интерферона- α вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа повысилась до 40–60% при генотипе 1 (48-недельный курс лечения) и до 75–85% при генотипах 2 и 3 (24-недельный курс лечения) [15]. Однако изучению отдаленных результатов комбинированной противовирусной терапии (с периодом наблюдения от 3 до 10 лет), включавшей как стандартный, так и пегилированный интерферон, у больных с устойчивым вирусологическим ответом посвящено очень небольшое число исследований. В этих исследованиях риск последующих рецидивов HCV-инфекции не превышал 4,7–8,7% [7, 17].

Установлено, что среди инфицированных *вирусом гепатита С* (HCV) немалую долю составляют пациенты, регулярно принимающие спиртные напитки [4]. В такой ситуации при обследовании и выборе тактики ведения весьма важно оценить ведущий фактор повреждения печени, степень влияния употребляемого алкоголя на прогрессирование гепатита С и результаты противовирусного лечения.

Большинство исследований, в которых изучалось влияние алкоголя на течение вирусного гепатита С, включало пациентов, употребляющих алкоголь в высоких дозах (более 50 г/сут), что ассоциируется с повышением частоты неблагоприятных исходов HCV-инфекции (повышенным

риском формирования ЦП и ГЦК), высоким уровнем виремии и более низкой эффективностью противовирусной терапии [6]. Авторы отмечают также, что этанол стимулирует фиброгенез и репликацию HCV RNA [11]. Очень мало исследований посвящено изучению влияния длительного приема алкоголя в малых и средних дозах (10–20 и 21–39 г/сут) на течение, прогноз и результаты лечения гепатита С; полученные при этом данные не всегда согласуются [12]. На сегодняшний день остается недоказанным положение о том, что употребление малых и средних доз алкоголя может оказывать неблагоприятное действие на течение HCV-инфекции.

Одна из основных рекомендаций врача, назначающего противовирусное лечение, – полный отказ больного от приема алкоголя на весь период проводимой терапии и последующего наблюдения [13]. В то же время нельзя игнорировать тот факт, что употребление спиртных напитков в малых и средних дозах представляет весьма распространенную и устойчивую социальную привычку. Во многих случаях невозможно добиться от пациентов полного воздержания от приема алкоголя в течение всего периода лечения, так как эта мера существенно нарушает их стиль жизни.

Понятие о «токсической дозе этанола» остается предметом дискуссий, и это обусловлено тем, что метаболизм алкоголя, образование из него токсических соединений и развитие иммунологических реакций подвержены существенным индивидуальным различиям.

Таким образом, в настоящее время доказано повреждающее влияние на печень следующих доз: 40 г и более в день для мужчин, 20 г и более в день для женщин. Эти дозы признаны «опасными», или «высокими». Учитывая, что наиболее распространено употребление алкоголя в умеренных (21–39 г в день) и низких (10–20 г в день) количествах, остается актуальным изучение их влияния на состояние печени.

Цель исследования: оценить влияние употребления средних доз алкоголя (21–39 г/сут) на течение *хронического гепатита С* (ХГС) и результаты противовирусной терапии пегилированным интерфероном-альфа-2а в сочетании с рибавирином.

Материал и методы исследования

В исследование включено 47 больных ХГС, которые разделены на 2 группы. **Группа 1** состояла из 21 пациента, страдающего ХГС с отягощенным алкогольным анамнезом: 15 мужчин и 6 женщин, средний возраст $33,3 \pm 10,8$ года (от 19 до 52 лет). **В группу 2** вошли 26 больных ХГС, которые не употребляли алкоголь или принимали его эпизодически в малых дозах. Среди них было 18 мужчин и 8 женщин, средний возраст $36,5 \pm 11,04$ года (от 19 до 58 лет). Распределение больных по полу показано на рис. 1.

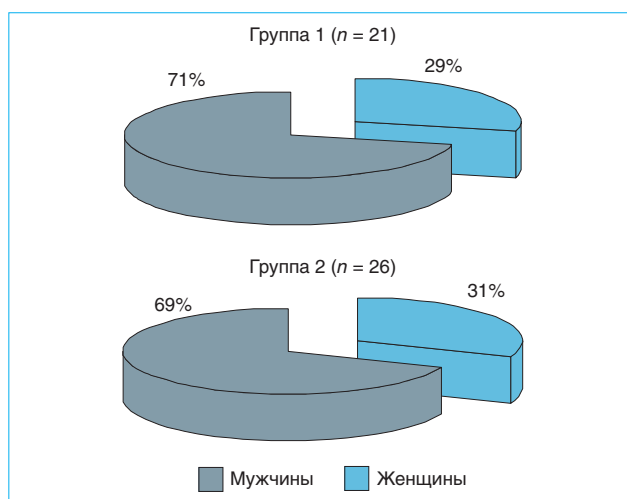


Рис. 1. Распределение обследованных больных по полу

Пациенты обследованы по единому плану, который включал:

- опрос больного, предусматривавший тщательное изучение алкогольного анамнеза;
- физикальные, лабораторные, инструментальные исследования;
- пункционную биопсию печени с оценкой *индекса гистологической активности* (ИГА) и *индекса фиброза* (ИФ).

Ни у кого из пациентов не наблюдалось алкогольной или наркотической зависимости. Каждый из них был тестирован с использованием CAGE-вопросника [1, 5]. Доза алкоголя в сутки, выраженная в миллилитрах, пересчитывалась в граммы с помощью формулы Widmark: $\text{Об.}\% \times 0,8 = \text{кол-во алкоголя в граммах на 100 мл алкогольного напитка}$ [10]. Суточная доза оценивалась следующим образом: малая — до 20 г этанола в сутки, средняя — от 21 до 39 г, высокая (опасная) — свыше 40 г [6].

Пациенты обеих групп достоверно не отличались по возрасту, полу, длительности HCV-инфекции, распределению по генотипам HCV и уровню вирусной нагрузки.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно полученным данным, у пациентов группы 1 активность сывороточных трансаминаз и *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП) была достоверно выше, чем в группе 2, что свидетельствует о возможном вкладе алкогольного фактора в течение заболевания (рис. 2).

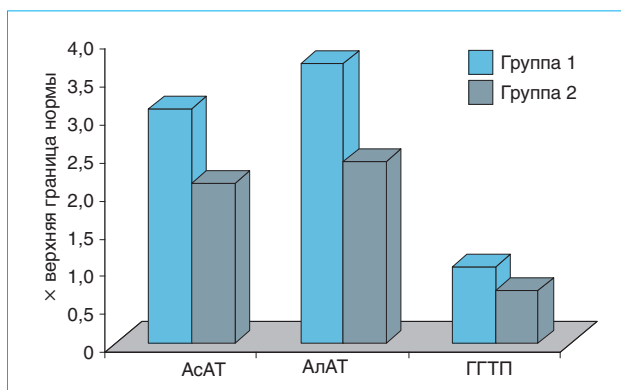


Рис. 2. Средние значения АсАТ, АлАТ и ГГТП в группах 1 и 2 (для всех показателей $p < 0,05$)

По результатам биопсии печени в группе 1 ИГА недостоверно ($p = 0,065$) был выше без отличий в ИФ ($p = 0,92$). Распределение больных по данным показателям представлено на рис. 3 и 4.

Таким образом, у больных, употреблявших алкоголь в средних дозах, уровень активности АсАТ, АлАТ, ГГТП оказался достоверно более высоким по сравнению с группой не употребляющих алкоголь. При сопоставлении гистологических характеристик не выявлено достоверных различий.

Сравнительная эффективность комбинированной терапии ПЕГ-ИФН- α -2а и рибавирином у больных гепатитом С в зависимости от алкогольного анамнеза

Для выполнения поставленной задачи сравнивалась частота достижения вирусологического ответа и побочных действий противовирусного лечения в группе больных ХГС, употреблявших средние дозы алкоголя ($n = 21$), и группе больных, которые алкоголь либо не употребляли, либо употребляли его эпизодически в малых дозах ($n = 26$). Средняя дневная доза алкоголя для пациентов группы 1 составила 35,6 г этанола в сутки (варьировала от 21 до 39 г).

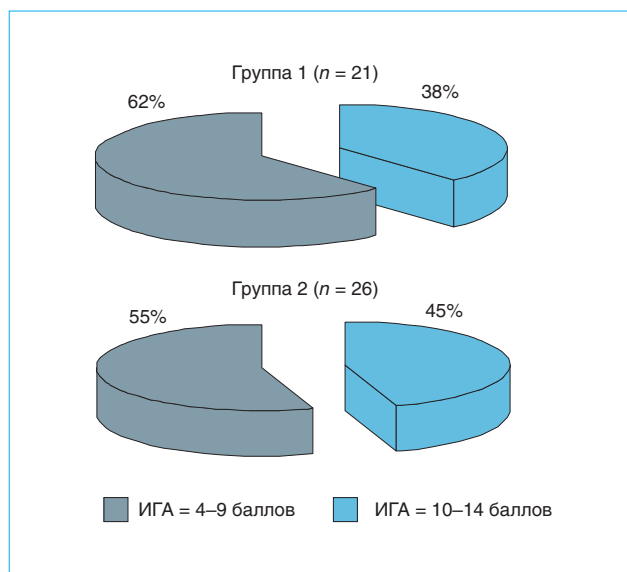


Рис. 3. Распределение больных по индексу гистологической активности

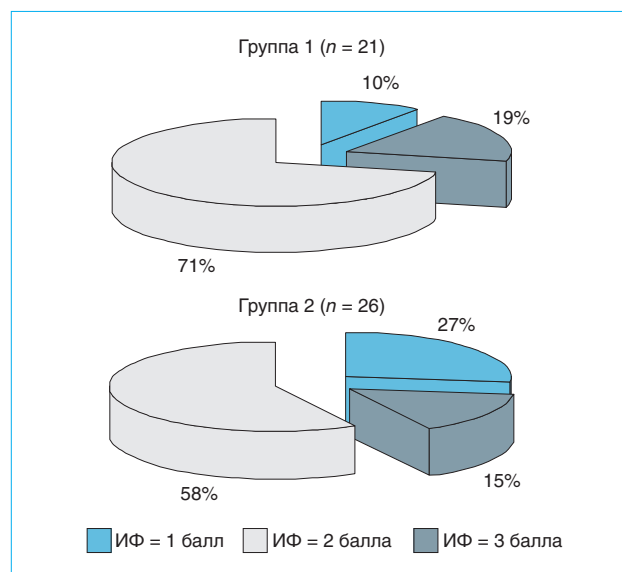


Рис. 4. Распределение больных по индексу фиброза

Всем пациентам проводилась комбинированная противовирусная терапия, которая назначалась в следующих дозах: ПЭГ-ИФН- α -2а 180 мкг в неделю подкожно, рибавирин — 800–1200 мг в сутки в зависимости от генотипа вируса и массы тела больного. Курс лечения для инфицированных 1-м генотипом HCV составил 48 нед, с 2-м и 3-м генотипами — 24 нед с последующим периодом наблюдения в 24 нед для всех больных.

Использовались стандартные критерии эффективности терапии.

1. Ранний вирусологический ответ (HCV RNA — через 12 нед от начала лечения).
2. Ответ на момент окончания терапии (HCV RNA — ко времени окончания лечения).
3. Стойкий вирусологический ответ (HCV RNA — спустя 24 нед после окончания лечения).

В **группе 1** употреблявшие средние дозы алкоголя (21–39 г этанола в сутки) *ранний вирусологический ответ* (РВО) наблюдался у 18 (85%) из 21 больного (табл. 1). На момент окончания лечения вирусологический ответ сохранился у всех 18 пациентов. Среди этих больных 9 исходно были инфицированы генотипом 1 HCV, 9 — генотипом 3. Стойкий ответ сохранился у всех 18 пациентов, что также составило 85%.

В **группе 2** (отсутствие употребления алкоголя) РВО отмечен у 21 (80,7%) из 26 больных. У всех

этих пациентов наблюдался ответ на момент окончания лечения, который также составил 80,7%. Из 21 больного 12 исходно были инфицированы 1-м генотипом HCV, 9 — 3-м генотипом. Стойкий ответ сохранился у 20 (76,9%) человек, у одного пациента с генотипом 1 возник рецидив заболевания.

Таким образом, по результатам выполненного исследования мы не получили достоверной разницы в эффективности применявшегося лечения у больных ХГС, не принимавших алкоголь, и лиц, употреблявших его в средних дозах (от 21 до 39 г этанола в сутки).

Переносимость комбинированной противовирусной терапии ПЭГ-ИФН- α -2а и рибавирином

У обследованных обеих групп самые распространенные побочные реакции противовирусного лечения встречались приблизительно с одинаковой частотой и были выражены, как правило, легко или умеренно (рис. 5). Тяжелых побочных действий, сопровождающихся отменой препарата, не отмечено ни в одном случае как в группе 1, так и в группе 2.

Полученные результаты свидетельствуют о сопоставимой эффективности и переносимости комбинированной противовирусной терапии ПЭГ-

Таблица 1
Эффективность противовирусной терапии у обследованных больных ХГС, абс. число (%)

Эффективность терапии	Группа 1, n=21	Группа 2, n=26	p (χ^2)
Ранний вирусологический ответ	18 (85,0)	21 (80,7)	0,66
Вирусологический ответ в момент окончания терапии	18 (85,0)	21 (80,7)	0,66
Стойкий вирусологический ответ	18 (85,0)	20 (76,9)	0,5

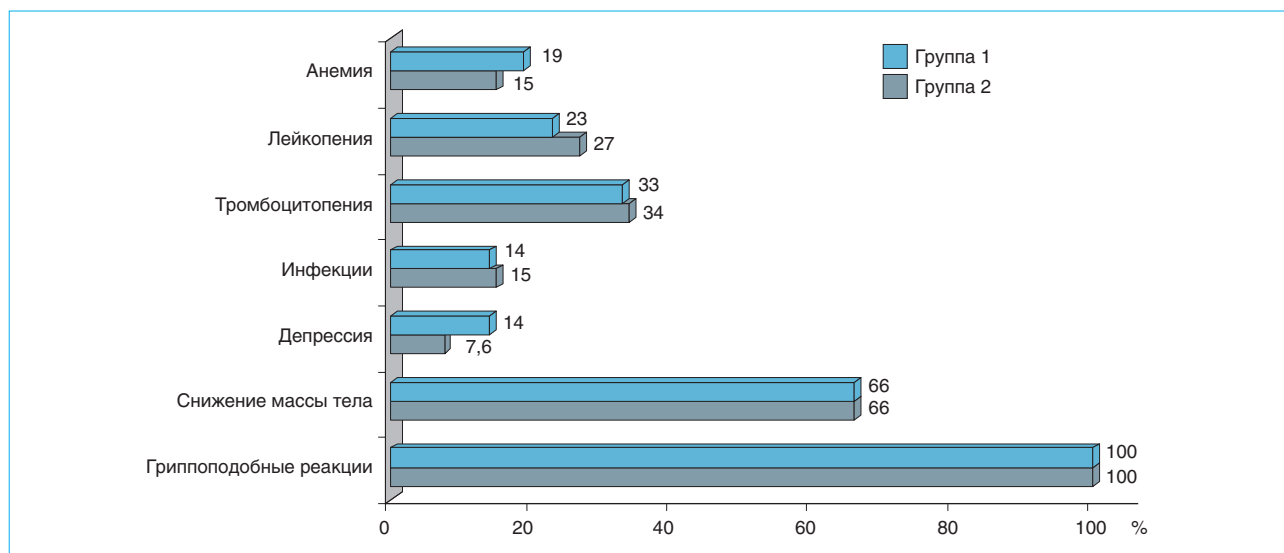


Рис. 5. Сравнение частоты побочных реакций противовирусной терапии в двух группах обследованных больных

ИФН- α -2a в сочетании с рибавирином у больных ХГС, употребляющих средние дозы алкоголя (21–39 г) и не употребляющих его.

Отдаленные результаты комбинированной противовирусной терапии

В соответствии с существующими на сегодняшний день рекомендациями согласительных конференций Европейского и Американского обществ по изучению печени *стойкий вирусологический ответ* (СВО) на комбинированную противовирусную терапию хронического гепатита С оценивается через 24 нед после ее окончания. Имеется ряд научных исследований по изучению отдаленных результатов, где частота поздних рецидивов (по прошествии более 24 нед после окончания противовирусного лечения) варьирует от 4,7 до 8,7% [7, 15, 16]. По мнению I. Castillo и соавт., поздние рецидивы могут быть связаны с сохранением вируса гепатита С в периферических мононуклеарных клетках крови и ткани печени и его способностью к репликации при возникновении необычных обстоятельств для человеческого организма (например, иммуносупрессивных) [8].

В своем исследовании мы изучали частоту поздних рецидивов комбинированной терапии ПЕГ-ИФН- α -2a/рибавирином в зависимости от алкогольного анамнеза пациентов.

Отдаленные результаты успешного (со стойким вирусологическим ответом) комбинированного противовирусного лечения были оценены у 20 больных ХГС, средний возраст которых составил $36,1 \pm 11,8$ года (от 19 до 58 лет): среди них 11 пациентов из группы 1 (употреблявшие средние дозы алкоголя – 21–39 г этанола сутки) и 9 пациентов из группы 2 (не употреблявшие алкоголь). В 1-й группе было 10 мужчин и 1 женщина, во 2-й – 7 мужчин и 2 женщины.

Больные обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу, генотипу HCV. Распределение по генотипам было следующим:

- в 1-й группе – 4 пациента с 3-м генотипом, 7 – с 1-м генотипом;
- во 2-й группе – 2 пациента с 3-м генотипом, 7 – с 1-м генотипом.

Исходно, до начала терапии, достоверных различий по показателям биохимической и гистологической активности между пациентами 1-й и 2-й групп, у которых оценивались отдаленные результаты противовирусного лечения, не обнаружено. Средний период наблюдения составил 3,7 года (от 2 до 5 лет).

Поздний рецидив после проведенной комбинированной противовирусной терапии отмечен у одной из 20 больных ХГС, что составило 5%. Эта пациентка относилась к группе трезвенников, имела генотип вируса 3a. Рецидив возник во время беременности спустя 3 года после окончания лечения.

Следует обратить внимание, что ни у кого из больных с отягощенным алкогольным анамнезом рецидива заболевания не возникло, несмотря на то, что по окончании терапии они придерживались привычной для себя схемы употребления спиртного.

Для статистического сравнения исследуемых групп мы использовали таблицу сопряженности 2×2 с критерием Фишера. Значение «р» составило 0,1, что свидетельствует об отсутствии влияния алкогольного анамнеза в случае употребления умеренных доз алкоголя (21–39 г этанола в сутки) на частоту поздних рецидивов гепатита С после комбинированного лечения ПЕГ-ИФН- α -2a/рибавирином.

Анализ факторов, влияющих на эффективность противовирусного лечения

Хорошо известно, что в настоящее время выделен ряд параметров, которые относят к прогностическим факторам достижения стойкого вирусологического ответа на комбинацию стандартным или пегилированным ИФН- α -2а в сочетании с рибавирином у больных ХГС. Наиболее важные из них — генотип вируса, уровень вирусной нагрузки, дозы противовирусных препаратов и длительность терапии. Анализ сведений литературы показал, что существует также ряд факторов хозяина, влияющих на вероятность достижения СВО. Это — пол, раса, возраст пациента, *индекс массы тела* (ИМТ), стеатоз печени, содержание железа (ферритина) в сыворотке крови, стадия заболевания (степень выраженности фиброза или уже сформировавшийся к моменту начала противовирусной терапии цирроз печени). Недавно опубликованы данные о том, что уровень общего белка [9], значение коэффициента Де-Ритиса ($\text{АсАТ}/\text{АлАТ}$) ≥ 1 [17] и анемия на старте лечения [14] также принадлежат к независимым прогностическим факторам достижения СВО.

Основным предметом внимания в настоящей работе были пациенты ХГС с отягощенным алкогольным анамнезом. Мы оценили прогностические факторы ответа на комбинированное противовирусное лечение ПЕГ-ИФН/рибавирином у этой категории лиц в зависимости от получения СВО. Для выполнения анализа группа 1 (больные с отягощенным алкогольным анамнезом, $n=21$) была разделена на две подгруппы: подгруппа 1.1 — пациенты, достигшие СВО (18 человек), и подгруппа 1.2 — не достигшие СВО (3 человека).

Проанализированы также прогностические факторы СВО у пациентов с ХГС, не употребляющих алкоголь, не достигших вирусологического ответа. Они выделены из группы 2 ($n=26$) в подгруппу 2.1 — 6 человек (табл. 2).

Для сравнения таких показателей, как возраст, пол, ИМТ, степень выраженности фиброза, уровень гемоглобина (наличие анемии), общего белка, сывороточного железа, уровень вирусной нагрузки, использовался ранговый метод статистической обработки с применением критерия Крускала–Уоллиса (критерий «Н»). Статистически значимых различий по перечисленным показателям не получено ($p>0,05$).

С учетом сведений литературы, где в качестве критерия прогноза достижения СВО предлагался коэффициент Де-Ритиса, мы также исследовали названный показатель в выделенных подгруппах. Это было особенно важно, так как пациенты подгрупп 1.1 и 1.2 принимали алкоголь. Однако достоверных различий между подгруппами и в этом случае не выявлено ($N=4,42$, $p=0,109$).

Статистически достоверные различия в аспекте достижения СВО были получены по двум основным показателям — генотип вируса и достижение раннего вирусологического ответа, что подтверждается данными литературы ($p=0,034$, $p=0,0001$; $\chi^2=6,75$ и $19,182$ соответственно).

Таким образом, исходя из результатов проведенного исследования можно сделать следующие выводы.

1. Активность сывороточных трансаминаз и ГГТП у больных *хроническим вирусным гепатитом С* (ХВГ С), принимающих алкоголь в умеренных дозах (21–39 г этанола в сутки), оказывается более высокой, чем у пациентов, не употребляющих алкоголь. В то же время индекс

Таблица 2

Прогностические факторы стойкого вирусологического ответа у обследованных больных

Признак	Подгруппа 1.1 — достигшие СВО, $n=18$	Подгруппа 1.2 — не достигшие СВО, $n=3$	Подгруппа 2.1 — не достигшие СВО, $n=6$	Критерий χ^2 , критерий Крускала–Уоллиса (Н)
Генотип HCV	G3–9, G1–9	G3–0, G1–3	G3–0, G1–6	$\chi^2=6,75$, $p=0,034$
Вирусная нагрузка, МЕ/мл	Медиана $3,25 \cdot 10^5$	Медиана $1,02 \cdot 10^6$	Медиана $7,25 \cdot 10^5$	$H=0,48$, $p=0,786$
РВО	18 (100%)	1 (33%)	1 (16,6%)	$\chi^2=19,182$, $p=0,0001$
Пол	Ж. 4, М. 14	Ж. 2, М. 1	Ж. 3, М. 3	$\chi^2=3,250$, $p=0,19$
Возраст	Медиана 31,0	Медиана 36,0	Медиана 42,0	$H=1,66$, $p=0,436$
ИМТ	Медиана 24,5	Медиана 23,1	Медиана 24,5	$H=1,42$, $p=0,949$
Стеатоз	8 из 18	1 из 3	1 из 6	$\chi^2=1,5$, $p=0,470$
Степень фиброза	Медиана 1,0	Медиана 2,0	Медиана 1,0	$H=1,42$, $p=0,491$
Гемоглобин, г/л	Медиана 144,0	Медиана 132,0	Медиана 145	$H=2,519$, $p=0,284$
Общий белок, г/дл	Медиана 7,35	Медиана 7,24	Медиана 7,0	$H=2,6$, $p=0,271$
Железо, мг/дл	Медиана 67,5	Медиана 45,0	Медиана 57,0	$H=2,4$, $p=0,15$
АсАТ/АлАТ	Медиана 0,83	Медиана 0,68	Медиана 0,99	$H=4,42$, $p=0,109$

гистологической активности воспаления и выраженности фиброза у этих больных существенно не отличаются, что дает основание рассматривать больных ХВГ С, умеренно употребляющих алкоголь, как кандидатов для проведения противовирусной терапии.

2. Эффективность комбинированного противовирусного лечения пегилированным интерфероном- α -2а и рибавирином в группах больных ХВГ С, не употребляющих и умеренно употребляющих алкоголь, заметно не различается. Показатели раннего вирусологического ответа и вирусологического ответа к моменту окончания терапии составляют в этих группах соответственно 80,7 и 85,0%, стойкого вирусологического ответа — 76,9 и 85,0%.

3. Переносимость комбинированной терапии у больных ХВГ С, не употребляющих и умеренно употребляющих алкоголь, хорошая. Частота основных побочных эффектов не имела существенных различий: гриппоподобные реакции наблюдались соответственно в 100 и 100% случаев, астенический синдром — в 42 и 62%, депрессия — в 7,6 и 14%, лейкопения — в 27 и 23%, анемия — в 15 и 19%, тромбоцитопения — в 33 и 34%. Побочные реакции были незначительно выраженными и не требовали прекращения лечения.

4. Частота отдаленных рецидивов ХВГ С после противовирусной терапии ПЭГ-ИФН- α -2а в сочетании с рибавирином (при среднем сроке наблюдения 3,7 года) не зависит от алкогольного анамнеза

пациентов (отсутствия употребления алкоголя или его употребления в умеренных дозах).

5. На достижение стойкого вирусологического ответа у больных ХВГ С, не употребляющих и умеренно употребляющих алкоголь, достоверно влияли только два фактора — генотип вируса и наличие раннего вирусологического ответа. Другие факторы (уровень гемоглобина, сывороточного железа и общего белка, показатели коэффициента Де-Ритиса) существенного влияния на частоту стойкого вирусологического ответа не оказывают.

Заключение

Результаты выполненной работы не дают оснований для полного исключения употребления спиртных напитков лицами, страдающими хроническим гепатитом С и не имеющими алкогольной или наркотической зависимости. Полный отказ от употребления алкоголя нередко приводит к нарушению качества жизни таких пациентов, а также привлекает к ним внимание во время их социальной активности (праздники, вечеринки и т. п.). Вместо запрета на алкоголь необходимо информировать этих лиц о понятиях «опасной» и «безопасной» доз алкоголя, его влиянии на течение ХГС, индивидуальной переносимости алкоголя каждым человеком. Это еще раз подчеркивает важность индивидуального подхода к каждому пациенту во всех медицинских и общечеловеческих аспектах.

Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Изд. дом «М-Вести», 2005. — 536 с.
2. Маевская М.В. Клинические особенности алкогольно-вирусных поражений печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2004. — Т. 14, № 2. — С. 17–21.
3. Маевская М.В., Шарафеева О.П., Ведерникова А.В., Ивашкин В.Т. Влияние вирусов гепатита на продолжительность жизни больных алкогольным циррозом печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2004. — Т. 14, № 2. — С. 22–28.
4. Маевская М.В. Хронические диффузные заболевания печени, вызванные алкоголем и вирусами гепатитов В и С — Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2006. — 200 с.
5. Махов В.М. Алкогольная болезнь печени и поджелудочной железы // Практикующий врач. — 2004. — № 1. — С. 30–35.
6. Bellentani S., Pozzato G., Saccoccio G. et al. Clinical course and risk factors for hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dyonisos study // Gut. — 1999. — Vol. 44. — P. 847–880.
7. Bruno S., Battezzati P.M., Belati G. et al. Long-term beneficial effects in sustained responders to interferon-alpha therapy of chronic hepatitis C // J. Hepatol. — 2001. — Vol. 34. — P. 748–755.
8. Castillo I., Rodriguez-Inigo E., Lopez-Alcorocho J.M. et al. Hepatitis C virus replicates in the liver of patients who have a sustained response to antiviral treatment // Clin. Infect. Dis. — 2006. — Vol. 43, N 10. — P. 1277–1283.
9. Hosogaya S., Ozaki Y., Enomoto N., Akahane Y. Analysis of prognostic factors in therapeutic responses to interferon in patients with chronic hepatitis C // Transl. Res. — 2006. — Vol. 148, N 2. — P. 79–86.
10. Kuntz E., Kuntz H.D. Hepatology principles and practice. — Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2002. — P. 52–54.
11. Monzoni A., Masutti F., Saccoccio G. et al. Genetic determinants of ethanol-induced liver damage // Mol. Med. — 2001. — Vol. 7, N 4. — P. 255–262.
12. National Institutes of Health Consensus Development Conference Management of Hepatitis C: 2002 // Hepatology. — 2002. — Vol. 36 (suppl. 1). — P. 220–225.
13. Peters M.G., Terrault N.A. Alcohol use and hepatitis C // Hepatology. — 2002. — Vol. 36, N 5. — P. 220–225.
14. Snoeck E., Wade J.F., Duff F., Lamb M. Predicting sustained virological response and anemia in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a(40KD) plus ribavirin // Br. J. Clin. Pharmacol. — 2006. — Vol. 62, N 6. — P. 699–709.
15. Teon N.C., Farrell G.C. Management of chronic hepatitis C virus infection: a new era of disease control // J. Intern. Med. — 2004. — Vol. 34. — P. 324–337.
16. Veldt B.J., Saracco G., Boyer N. et al. Long-term clinical outcomes of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to interferon monotherapy // Gut. — 2004. — Vol. 53. — P. 1504–1508.
17. Xie Y., Xu D.Z., Lu Z.M., Luo K.X. Predictive factors for sustained response to interferon treatment in patients with chronic hepatitis C: a randomized, open, and multicenter controlled trial // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. — 2005. — Vol. 4, N 2. — P. 213–219.

УДК [616.36-002.12:578.891]-07:[616.15+616.36]-074

Прогностическое значение определения Ил-6 в сыворотке крови и цитохрома P450 в ткани печени у больных хроническим гепатитом С

Ю.В. Коротчаева¹, Л.М. Самоходская², А.И. Сперанский³, Л.В. Козловская¹,
Н.Б. Гордовская¹, А.В. Павленко², Н.А. Мухин^{1,2}, В.А. Ткачук²

¹Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева
Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова,

²Кафедра биологической и медицинской химии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова,

³Лаборатория клинической иммунологии Института ревматологии РАМН)

Prognostic value of IL-6 in blood serum and cytochrome P450 in liver tissue in patients with chronic hepatitis C

Yu.V. Korotchayeva, L.M. Samokhodskaya, A.I. Speransky, L.V. Kozlovskaya,
N.B. Gordovskaya, A.V. Pavlenko, N.A. Mukhin, V.A. Tkachuk

Цель исследования. Оценить связь уровня интерлейкина-6 (Ил-6) в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С (ХГС) с особенностями клинического течения, степенью фиброза и уровнем экспрессии цитохрома P450 в печени для определения критериев прогноза заболевания.

Материал и методы. Обследовано 124 больных на разных стадиях течения ХГС, у которых был исследован уровень Ил-6 в сыворотке крови. У 36 пациентов при биопсии в ткани печени оценена экспрессия гена цитохрома P450 изоформы CYP2E1.

Результаты. У больных с прогрессированием фиброза печени выявлены высокие уровни Ил-6 в сыворотке крови и ослабление экспрессии гена цитохрома P450 в гепатоцитах, прямо коррелирующее со степенью фиброза печени и темпом его прогрессирования.

Заключение. На основании многофакторного дискриминантного анализа повышение Ил-6 в сыворотке крови больных ХГС является независимым фактором прогрессирования фиброза печени наряду с возрастом пациента и поражением почек.

Ключевые слова: хронический гепатит С, интерлейкин-6, экспрессия гена, цитохром P450, фиброз печени, прогноз.

Aim of investigation. To estimate relation of interleukin-6 (IL-6) level in blood serum of patients with chronic hepatitis C (CHC) with features of clinical course, degree of fibrosis and level of cytochrome P450 expression in liver for prognosis assessment.

Stuff and methods. Overall 124 patients at different stages of CHC were investigated with assessment of IL-6 level in blood serum. In 36 patients cytochrome P450 of isoform CYP2E1 gene expression was studied in liver tissue at biopsy samples.

Results. Patients with progression of liver fibrosis had high levels of IL-6 in blood serum and decrease of cytochrome P450 gene expression in hepatocytes, that positively correlated to degree of liver fibrosis and rate of its progression.

Conclusion. According to multifactor discriminant analysis elevation of IL-6 in blood serum of CHC patients is independent factor of liver fibrosis progression as well as the age and renal disease.

Key words: chronic hepatitis C, interleukin-6, gene expression, cytochrome P450, liver fibrosis, prognosis.

Хронический гепатит С (ХГС) по своей медицинской и социально-экономической значимости занимает одно из ведущих мест среди заболеваний человека. Он характеризуется прогрессирующим течением: при предполагаемой длительности течения HCV-инфекции от 9 до 29 лет частота исхода в *цирроз печени* (ЦП) составляет от 17 до 55% [3, 18, 19].

Среди факторов патогенеза ХГС, влияющих на характер течения и прогноз заболевания в целом, пристальное внимание в последние годы уделяют изучению Th2-пути иммунного ответа и *интерлейкину-6* (Ил-6) — провоспалительному цитокину [20]. Установлена, главным образом в эксперименте, роль Ил-6 в формировании фиброза в ткани печени; клинические работы этого направления немногочисленны и их результаты противоречивы [16, 17]. Малоизученным аспектом остается взаимодействие Ил-6 и системы цитохрома P450 в печени. Ил-6 вызывает, с одной стороны, угнетение монооксигеназной активности цитохрома P450, с другой стороны, депримация цитохрома P450 в условиях вирусных инфекций, в том числе HCV, сопряжена с повышением продукции цитокинов, в частности Ил-6 [6–8, 22].

Цель исследования. Оценить связь уровня интерлейкина-6 в сыворотке крови больных ХГС с особенностями клинического течения, стадией фиброза и уровнем экспрессии цитохрома P450 в печени для определения критериев прогноза заболевания.

Материал и методы исследования

Обследовано 124 больных ХГС — 65 женщин и 59 мужчин в возрасте от 17 до 73 лет (средний возраст — $43 \pm 13,8$ года). Предполагаемая длительность течения заболевания — от 1 года до 45 лет (в среднем — $19,1 \pm 11,7$ года). Диагноз ХГС подтвержден выявлением HCV RNA в сыворотке крови вирусологическим методом. В исследование не включали лиц, злоупотребляющих алкоголем, имеющих сочетанную инфекцию вирусами гепатитов В, дельта, иммунодефицита человека.

У всех больных определяли содержание криоглобулинов в сыворотке крови количественным методом. У 59 выполнено морфологическое исследование ткани печени с определением индексов гистологической активности и стадии фиброза по

R.G. Knodell. У 42 пациентов был оценен темп нарастания фиброза по отношению индекса фиброза к длительности заболевания. Длительность заболевания определялась как период от момента наиболее вероятного времени инфицирования (по наличию фактора риска инфицирования — гемотрансфузии, наркомания и др.) или перенесенного острого вирусного гепатита до проведения морфологического исследования.

У 124 больных был исследован Ил-6 в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием тест-систем «Pro con» (ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург) и «Benter MedSystems» (Австрия).

Из 59 пациентов, у которых проводилась биопсия печени, у 36 была исследована экспрессия гена цитохрома P450 изоформы CYP2E1 методом полуквантитативной *real-time полимеразной цепной реакции* (ПЦР). Суммарную РНК выделяли из ткани печени с помощью набора «RNAeasy Kit» (коммерческий набор «Qiagen», Израиль) в соответствии с протоколом фирмы-изготовителя. Реакцию обратной транскрипции РНК проводили с использованием коммерческого набора ЗАО «Силекс» (Россия). Анализ экспрессии гена CYP2E1 выполняли методом ПЦР в режиме реального времени с применением интеркалирующего красителя SYBR Green (коммерческий набор «Синтол»). Для контроля в качестве вспомогательного гена использовали *glyceraldehyde-3-phosphate дегидрогеназу* (GAPDH) и β_2 -микроглобулин. Праймеры к нуклеотидным последовательностям анализируемого гена подбирались с помощью программы «PrimerSelect» пакет DNASTAR (табл. 1). ПЦР проводили при условиях: 1-й этап — 95°C 300 с, 2-й этап — $60\text{--}62^\circ\text{C}$ 40–50 с, 3-й этап — 95°C 15 с с переходом на шаг № 2 (35–45 циклов). Оценивали выход продукта по отношению к GAPDH и β_2 -микроглобулину. Данные выражения mRNA представлены как естественный логарифм произвольных единиц.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ Statsoft Statistica 6.0. Достоверности различий межгрупповых средних оценивали с помощью дисперсионного анализа. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Для выявления независимых критериев прогноза использовали многофакторный дискриминантный анализ.

Таблица 1

Праймеры для определения экспрессии гена CYP2E1

Праймер	Forward	Reverse
CYP2E1	5'-cgtgactgtggccgacctgtt ctt-3'	5'-aaaatgggtgtcttgggttgctca-3'
GAPDH	5'-tgcaccaccaactgcttggc-3'	5'-ggcatggactgtggatcatgag-3'
β_2 -микроглобулин	5'-gatgagtatgcctgccgtgtg-3'	5'-caatccaaatgcggcatct-3'

Результаты исследования и их обсуждение

У большинства обследованных (63%) определена I стадия фиброза и у 23% — II стадия. Больные с III и IV стадиями составили меньшинство (соответственно 8 и 3%), однако в группу с IV стадией фиброза было включено 20 больных с клинико-лабораторными и УЗ-признаками ЦП (гепатоспленомегалия, портальная гипертензия), которым биопсия печени не проводилась. Клиническая картина поражения печени суммирована в табл. 2.

Из 42 больных с рассчитанным темпом прогрессирования фиброза печени более чем у половины (55%) отмечался медленный темп — менее 0,1 ед. фиброза/год ($0,06 \pm 0,02$), у 20% — средний — 0,1–0,13 ед. фиброза/год ($0,10 \pm 0,01$) и у 25% — быстрый — $>0,13$ ед. фиброза/год ($0,45 \pm 0,57$).

У 59 (48%) из общего числа обследованных наблюдались системные проявления, при этом частота *криоглобулинемии* (КГ) у этих больных составила 76%. По нашим данным, КГ являлась интегральным признаком, с которым сочетались другие системные проявления, спектр которых был достаточно широк: наиболее часто обнаруживалось поражение почек — у 20 (33%) и кожи — у 18 (31%), реже суставов — у 11 (19%), нервной системы — у 9 (16%), системы крови — у 7 (12%), синдром Шегрена — у 6 (10%), поражение щитовидной железы — у 5 (9%), легких — у 5 (9%) и наиболее редко регистрировалось поражение мышц — у 4 (19%), желудочно-кишечного тракта — у 2 (3%), синдром Рейно — у 2 (3%).

Уровень Ил-6 в сыворотке крови больных ХГС достигал в целом по группе $7,4 \pm 14,8$ пг/мл (от 5 до 110 пг/мл), что превышает этот показатель у здоровых людей (до 5 пг/мл), частота выявления гиперпродукции Ил-6 составила 35% (у 44 из 124) и соответствовала данным литературы (34–37%). Из 44 больных с повышенным содержанием Ил-6 у большинства (66%) увеличение было умеренным (до 2 норм), у 27% — значительным (до 5 норм) и у 7% — выраженным (более 10 норм).

При сопоставлении содержания Ил-6 в сыворотке крови со стадией фиброза печени у 79 больных (в том числе у 20 с ЦП по клинико-лабораторным и УЗ-признакам) было установлено, что при нормальных показателях Ил-6 достоверно чаще (у 57%, $p=0,005$) отмечалась I (легкая) стадия фиброза, в то время как при повышенном уровне также достоверно чаще (у 52%, $p=0,004$) наблюдался цирроз (рис. 1).

В группе больных с нормальным содержанием сывороточного Ил-6 у большинства (64%) отмечался медленный темп прогрессирования фиброза. И напротив, при повышенных значениях Ил-6 достоверно чаще (у 67%, $p<0,05$) выявлялся быстрый темп прогрессирования последнего (рис. 2).

Полученные нами результаты согласуются с данными М. Malaguarnega и соавт. [17], S. Huang и соавт. [15], показавших, что у лиц, инфицированных HCV, высокая концентрация Ил-6 в сыворотке крови коррелирует со степенью морфологических изменений в ткани печени. По наблюдениям Т. W. Lapinski [16], у больных ХГС умеренной степени активности содержание Ил-6 достоверно выше, чем при низкой степени активности. Результаты исследования Ил-6 у больных

Таблица 2

Характеристика печеночных проявлений ХГС

Симптомы	Число больных, $n=124$	%
Гепатомегалия	110	88,7
Желтуха	12	9,7
Признаки портальной гипертензии:		
спленомегалия	12	9,7
расширение воротной/селезеночной вен	15	12,0
варикозное расширение вен пищевода	11	8,8
асцит	7	5,6
Лабораторные показатели:		
повышение активности трансаминаз (АсАТ, АлАТ)	89	71,8
повышение содержания билирубина	12	9,7
Морфологическое исследование с определением стадии фиброза по R.G. Knodell:	59	—
I	38	64,4
II	14	23,7
III	4	6,8
IV	3	5,1

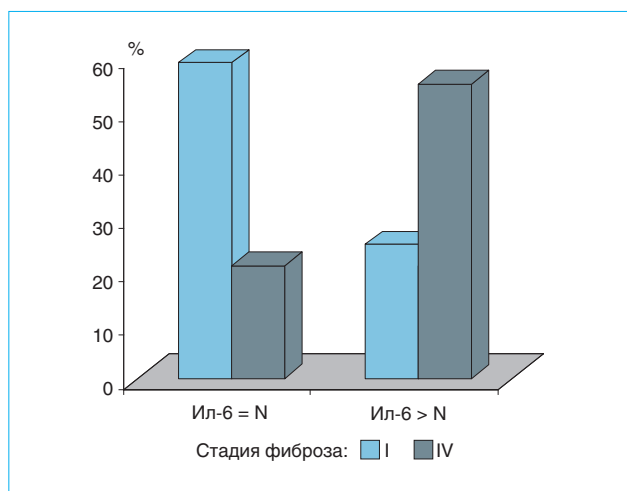


Рис. 1. Выраженность фиброза у больных ХГС в зависимости от уровня Ил-6 в сыворотке крови

ЦП неоднозначны, но более часто констатируется его повышенный уровень [10]. Исходя из экспериментальных данных, стимуляция выработки интерлейкина-6 клетками Купфера при хронических заболеваниях печени приводит к продолжительному острофазовому воспалительному ответу со стимуляцией выработки сывороточного амилоидного А-белка, ингибированию глюконеогенеза, нарушению митохондриального дыхания и индукции гепатоцеллюлярного апоптоза, способствуя прогрессированию поражения печени [2, 4].

Оценка клинического течения заболевания в сравниваемых группах показала, что при гиперпродукции Ил-6 системные проявления выявлялись достоверно чаще — у 33 (75%) пациентов из 44, чем при его нормальной продукции — у 26 (27%) из 80 ($p < 0,001$). Это касалось в первую очередь пурпуры, КГ, поражения почек — прогностически наиболее значимого показателя. КГ в группе обследованных с повышенным уровнем Ил-6 была обнаружена у 23 (53%) из 44, в противоположной группе — у 21 (26%) из 80 ($p = 0,0039$), поражение почек — соответственно у 13 (30%) и у 7 (9%), кожи — у 11 (25%) и у 7 (9%). Та же закономерность отмечена и при определении частоты других системных проявлений: поражение суставов — у 7 (16%) и у 4 (5%), легких — соответственно у 4 (9%) пациентов первой группы и только у 1 (1%) — второй.

Патогенетическая роль Ил-6 в развитии криоглобулинемического васкулита с поражением почек подтверждается выявленной нами статистически значимой прямой связью уровня Ил-6 в сыворотке крови с величиной протеинурии ($R_s = 0,36$, $p < 0,001$) и криоглобулинемии ($R_s = 0,22$, $p < 0,01$), снижением скорости клубочковой фильтрации ($R_s = -0,27$, $p < 0,05$), артериальной гипертензией ($R_s = 0,24$, $p < 0,05$). Обнаружена обратная корреляция уровня Ил-6 с выраженностью анемии

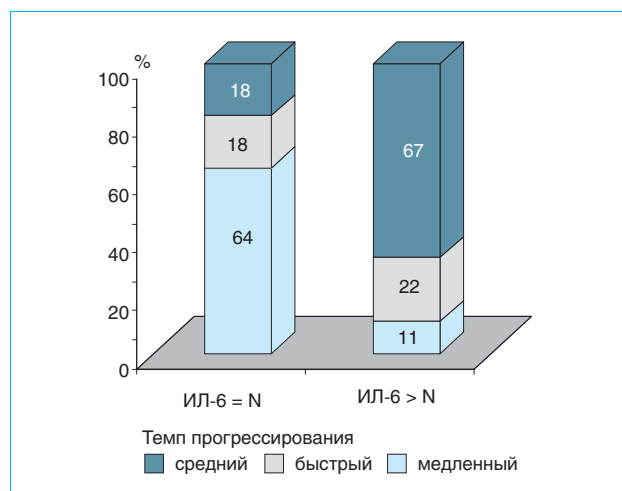


Рис. 2. Оценка темпа прогрессирования фиброза печени у больных с нормальным и повышенным уровнями Ил-6 в сыворотке крови

($R_s = 0,25$, $p < 0,01$), что согласуется с современными представлениями об активации под влиянием Ил-6 железорегуляторного пептида гипсидина — важного звена в механизме развития анемии при хронических заболеваниях. Схожие результаты получены G. Feldmann и соавт., выявившими более высокую концентрацию Ил-6 в сыворотке крови больных ХГС с КГ по сравнению с обследованными из группы контроля [13].

Поскольку одним из эффектов Ил-6 является его влияние на систему P450, в том числе на уровень mRNA белков различных изоформ цитохрома в гепатоцитах [6], мы исследовали в ткани печени 36 больных ХГС экспрессию гена цитохрома P450 изоформы CYP2E1. Была отмечена тенденция к снижению экспрессии mRNA CYP2E1 в группе больных с повышенным содержанием Ил-6 по сравнению с пациентами, имеющими нормальный уровень Ил-6 в сыворотке крови (0,7 против 1,5).

Способность препаратов очищенных рекомбинантных цитокинов вызывать угнетение цитохрома P450 была показана в эксперименте *in vivo* с введением животным IFN α , IFN β и их смеси, а также *in vitro* при добавлении этих цитокинов в культуру гепатоцитов [1, 6, 8]. Депримирующее влияние на цитохром P450-зависимые монооксигеназы в печени было продемонстрировано для Ил-1 и TNF и в дальнейшем — для ряда других цитокинов (Ил-6, Ил-11, IFN γ). То есть практически все провоспалительные цитокины (Ил-1, TNF, Ил-6, Ил-11, IFN γ) и факторы роста (TGF β , EGF, β FGF, α FGF, KGF) в той или иной степени ингибируют изоформы цитохрома P450. Этот механизм имеет важное регуляторное значение, обеспечивая сохранение необходимого уровня указанных ключевых регуляторов воспалительной реакции в условиях «иммунного» стресса [6–9, 21].

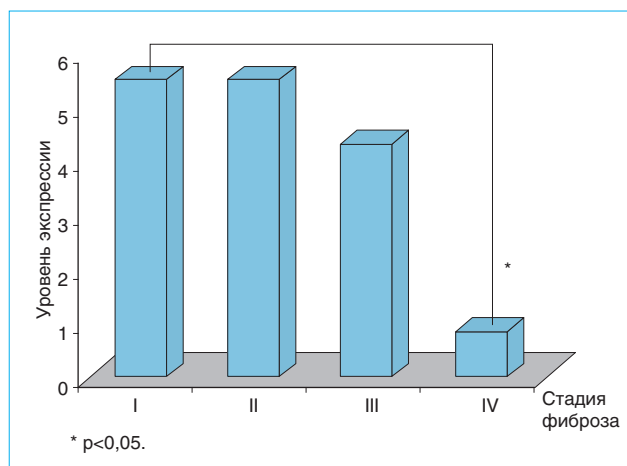


Рис. 3. Экспрессия гена цитохрома Р450 в зависимости от стадии фиброза печени

При сопоставлении уровня экспрессии гена цитохрома Р450 со степенью морфологических изменений в ткани печени оказалось, что при IV стадии фиброза (цирроз печени) уровень экспрессии mRNA CYP2E1 оказался достоверно ниже ($p < 0,05$) по сравнению с I и II стадиями (рис. 3). Была выявлена также прямая достоверная корреляция между степенью снижения уровня экспрессии mRNA CYP2E1 и темпом прогрессирования фиброза ($R_s = 0,28$, $p = 0,03$).

Согласно данным литературы, снижение экспрессии цитохрома Р450 в печени сопровождается нарушением процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты [14]. Вследствие избыточного накопления продуктов перекисного окисления липидов происходит активация звездчатых клеток с повышением продукции коллагена — одного из основных компонентов экстрацеллюлярного матрикса (фиброза) [2, 18]. С другой стороны, повышение концентрации про-

дуктов свободнорадикального окисления способствует стимуляции выработки цитокинов, в том числе Ил-6 [6, 15, 21].

С помощью монофакторного и многофакторного дискриминантного анализа нами выделены статистически значимые критерии прогноза течения ХГС. По результатам монофакторного анализа независимыми факторами неблагоприятного прогноза (прогрессирования в цирроз) были возраст пациента ($p = 0,012$), уровень Ил-6 в сыворотке крови ($p = 0,001$), экспрессия гена цитохрома Р450 изоформы CYP2E1 ($p = 0,03$), системные проявления, в том числе криоглобулинемия ($p = 0,048$). При многофакторном анализе как независимые факторы прогноза имеют значение возраст пациента ($p = 0,01$), уровень Ил-6 ($p = 0,026$) и поражение почек ($p = 0,015$).

Закключение

У больных хроническим гепатитом С отмечается повышение содержания в сыворотке крови интерлейкина-6, степень которого коррелирует с уровнем криоглобулинемии, частотой и клинической тяжестью связанного с ней клинического симптомокомплекса, включая поражение почек, а также со стадией фиброза печени и темпом его прогрессирования в цирроз.

При прогрессировании фиброза параллельно с нарастанием уровня Ил-6 наблюдается ослабление экспрессии гена цитохрома Р450 в гепатоцитах, прямо коррелирующее со стадией фиброза и темпом его прогрессирования.

На основании многофакторного дискриминантного анализа повышение содержания интерлейкина-6 в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С является независимым фактором прогрессирования фиброза наряду с возрастом пациента и наличием у него поражения почек.

Список литературы

- Ахматов А.Т., Сибирак С.В., Симбирцев А.С., Сибирак Д.С. Влияние рекомбинантного ИЛ-16 на цитохром Р450-зависимые монооксигеназы печени и почек, взаимосвязь со специфическими нейроэндокринными эффектами // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, № 1. — С. 32–38.
- Игнатова Т.М. Хронический гепатит С. — М.: Практическая гепатология, 2004. — С. 78–96.
- Катинова О.Ю. Болезни печени в пожилом возрасте: клинические проявления, особенности патогенеза, лечение // Клин. геронтол. — 2004. — № 7. — С. 22–27.
- Логинов А.С., Царегородцева Т.М., Зотина М.М. и др. Интерлейкины при хроническом вирусном гепатите // Тер. арх. — 2001. — Т. 73, № 2. — С. 17–20.
- Масалова О.В., Абдулмеджидова А.Г., Морзунов К.В. и др. Изменение показателей гуморального и клеточного иммунитета у пациентов с хроническим гепатитом С различной тяжести // Вопр. вирусол. — 2003. — Т. 48. — С. 15–19.
- Сибирак С.В. Цитокины как регуляторы цитохром Р450-зависимых монооксигеназ. Теоретические и прикладные аспекты // Цитокины и воспаление. — 2003. — Т. 2, № 2. — С. 12–21.
- Сибирак С.В., Вахитов В.А., Курчатова Н.Н. Цитохром Р450 и иммунная система. — Уфа: ГИЛЕМ, 2003. — 211 с.
- Сибирак С.В., Красилов И.Л., Рябчинская Л.А. и др. К вопросу о взаимодействии иммунной системы и монооксигеназной системы // Фармакол. токсикол. — 1992. — Т. 55, № 4. — С. 44–48.
- Симбирцев А.С. Цитокины — новые системы регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. — 2002. — Т. 1, № 1. — С. 9–16.
- Anuradha Budhu, Xin Wei Wang. The role of cytokines in hepatocellular carcinoma // J. Leukoc. Biol. — 2006. — Vol. 80, N 6. — P. 1197–1210.
- Egawa K., Yoshida M., Kasai N. An endotoxin-induced serum factor that depresses hepatic aminolevulinic acid synthetase activity and cytochrome P450 levels in mice // Microbiol. Immunol. — 1981. — Vol. 25. — P. 1091–1097.
- Fang C., Lindros K., Badger T. et al. Zonated expression of cytokines in rat liver: effect of chronic ethanol and the cytochrome P450 2E1 inhibitor, chlormethiazole // Hepatology. — 1998. — Vol. 27. — P. 1304–1310.

13. *Feldmann G., Nischalke H.D., Nattermann J., Banas B.* Induction of interleukin-6 by hepatitis C virus core protein in hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia and B-cell non-Hodgkin's lymphoma // *Clin. Cancer Res.* — 2006. — Vol. 12. — P. 4491–4498.
14. *Hasler J., Estabrook R., Murray M.* et al. Human cytochromes P450 // *Mol. Aspects Med.* — 1999. — Vol. 20. — P. 1–137.
15. *Huang Y.S., Hwang S.J., Chan C.Y.* et al. Serum levels of cytokines in hepatitis C –related liver disease: a longitudinal study // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* — 1999. — Vol. 62. — P. 327–333.
16. *Lapinski T.W.* The levels of cytokines in HCV patients // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* — 2001. — Vol. 49. — P. 311–316.
17. *Malaguarnera M., Di Fazio I., Laurino A.* et al. Serum interleukin 6 concentrations in chronic hepatitis C patients before and after interferon- α treatment // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* — 1997. — Vol. 35. — P. 385–388.
18. *Marcellin P., Asselah T., Boyer N.* Fibrosis and disease progression in hepatitis C // *Hepatology.* — 2002. — Vol. 36 (suppl. 1). — P. 47–57.
19. *Marcellin P., Benhamou I.P.* Chronic hepatitis C // *Progress in liver diseases* / Eds. *I.G. Bouer, R.K. Ocknezh.* — N.-Y., 1995. — Vol. B. — P. 39–49.
20. *Marinho R.T., Pinto R., Santos M.L.* et al. Effects of interferon and ribavirin combination therapy on CD4+ proliferation, lymphocyte activation, and Th1 and Th2 cytokine profiles in chronic hepatitis C // *J. Viral Hepatol.* — 2004. — Vol. 11. — P. 206–216.
21. *Poynard T., Ratziu V., Charlotte F.* et al. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C // *J. Hepatol.* — 2001. — Vol. 34, N 5. — P. 730–739.
22. *Siewert E., Bort R., Kluge R.* et al. Hepatic cytochrome P450 downregulation during aseptic inflammation in the mouse is interleukin 6 dependent // *Hepatology.* — 2000. — Vol. 32. — P. 49–55.

УДК 616.348-002.44-008.87

Характеристика кишечной микрофлоры у больных язвенным колитом

И.А. Лягина, Т.К. Корнева, О.В. Головенко, А.В. Веселов

(Государственный научный центр колопроктологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи, Москва)

The characteristic of intestinal microflora in patients with ulcerative colitis

I.A. Lyagina, T.K. Korneva, O.V. Golovenko, A.V. Veselov

Цель исследования. Проанализировать состояние кишечной микрофлоры у больных язвенным колитом (ЯК) и здоровых лиц с помощью двух методов – бактериологического посева и применения разработанного по специальной технологии фиксированного окрашенного препарата для прямого микроскопирования.

Материал и методы. С помощью указанных выше методов обследованы 200 человек, из них 150 больных ЯК и группа сравнения – 50 здоровых лиц. Просмотрено 400 препаратов.

Результаты. У больных ЯК по сравнению со здоровыми методом бактериологического посева установлены изменения в концентрации и частоте встречаемости основной и факультативной флоры. В микробном пейзаже не удалось выделить ведущие в количественном отношении виды микроорганизмов, что говорит о нестабильности микробного сообщества.

Сравнительный анализ полученных данных позволил определить у больных ЯК основные морфотипы микробов кишечной микрофлоры, их количество, соотношение грампозитивной и грамотрицательной микрофлоры, а также размеры микробных клеток, разнообразие и преобладание определенных морфотипов.

Заключение. Метод прямой микроскопии нативного биосубстрата выявил новые критерии для оценки нарушений кишечной микрофлоры у больных ЯК. Непосредственное (прямое) наблюдение за микрофлорой просвета толстой кишки может стать перспективным с точки зрения получения информации о связи микробного ценоза с состоянием толстой кишки. Прямая бактериоскопия лучше поддается стандартизации и воспроизводству, чем рутинный бактериологический посев.

Ключевые слова: прямая бактериоскопия, нарушение кишечной микрофлоры, язвенный колит, воспалительные заболевания кишечника.

Aim of investigation. To analyze the state of intestinal microflora in patients with ulcerative colitis (UC) and healthy persons with the help of two methods - bacteriological investigation and application of fixed stained preparation developed on special technology for direct microscopy.

Stuff and methods. Using two above-mentioned methods 200 persons were investigated, of them 150 patients with UC and control group - 50 healthy persons. 400 specimens were studied.

Results. In patients with UC in comparison to healthy people changes in concentration and frequency of occurrence of basic and facultative flora were detected by bacteriological method. In microbial landscape it was not possible to define leading species of microorganisms in quantitative aspect that indicates instability of microbial assembly.

Comparative analysis of obtained data has allowed to determine basic morphotypes of microbes of intestinal microflora, their quantity, interrelation of gram-positive and gram-negative microflora, as well as sizes of microbial cells, diversification and predominance of fixed morphotypes in UC patients.

Conclusion. Method of direct microscopy of native biosubstrate has revealed new criteria for evaluation of disorders of intestinal microflora at patients with UC. Direct visualization of microflora of large intestinal lumen can provide information on relation of microbial coenosis with state of large intestine. The direct bacterioscopy allows better standartization and reproduction, than routine culture.

Key words: direct bacterioscopy, disorders of intestinal microflora, ulcerative colitis, inflammatory bowel diseases.

Важнейшую роль в жизнедеятельности организма человека играют симбионтные микроорганизмы, формирующие микрофлору кишечника. В норме биоценоз *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) представлен облигатной, факультативной и транзитной микрофлорой. Облигатной (обязательной) микрофлорой являются бифидобактерии, лактобактерии, нормальные кишечные палочки, энтерококки, бактероиды. Они преобладают в кишечной микрофлоре по сравнению с некоторыми другими сапрофитными бактериями, которые являются дополнительной (факультативной) микрофлорой и укрепляют микробное сообщество (например, пептококки). В здоровом кишечнике микробная флора выстилает слизистую оболочку в виде биопленки.

Метаболические и регуляторные возможности индигенной микрофлоры, как известно, чрезвычайно велики. По сути, индигенная микрофлора — метаболически и регуляторно весьма активный «дополнительный орган» человеческого организма [1].

В настоящем сообщении анализируется микрофлора фекалий у больных *язвенным колитом* (ЯК). Кишечная микрофлора у пациентов с этой патологией изучается в нашем центре на протяжении уже многих десятилетий. На основе исследований именно этого микробного сообщества формировалась методика определения нарушений кишечной микрофлоры, существующая до сих пор (метод количественного посева).

Экспериментальные исследования на мышах с генетическими дефектами иммунной системы показали, что наличие кишечной микрофлоры является необходимым условием для развития воспаления [10]. Есть все основания считать, что у больных с воспалительными заболеваниями кишечника потеряна иммунологическая толерантность к бактериям, населяющим желудочно-кишечный тракт [9].

Изменение нормальных соотношений в составе кишечного микробиоценоза снижает его защитную и витаминсинтезирующую функции, сказывается на ферментативных процессах, приводит к увеличению объема нежелательных продуктов метаболизма условно-патогенных видов. Все это помимо дисфункции ЖКТ приводит к деструктивным изменениям кишечной стенки, расстройствам электролитного обмена, блокаде и извращению иммунологических реакций, нарушению мембранного транспорта, изменению окислительного фосфорилирования [8]. Формирующийся при этом дисбактериоз кишечника, в свою очередь, запускает и поддерживает каскад воспалительных реакций в стенке толстой и тонкой кишки. За счет продукции биологически активных веществ кишечные микроорганизмы способны активно влиять на различные функции толстой кишки, в частности секреторную и моторную [10].

Стандартное бактериологическое исследование просветной микрофлоры толстой кишки, громоздкое и трудоемкое, не всегда компенсирует своей результативностью затраты на него и не дает информации о взаимосвязи между микробным пейзажем и характером поражения в кишке. В связи с этим мы предприняли попытку анализа фекальной флоры у больных ЯК и здоровых лиц с помощью разработанного нами метода прямой бактериоскопии кала. Полученные результаты сравнивались с данными параллельно выполняемого бактериологического посева.

Материал и методы исследования

С 2005 по 2007 г. было обследовано 150 человек в возрасте от 20 до 64 лет (средний возраст $39,0 \pm 4,3$ года). По результатам клинико-эндоскопического обследования у них был диагностирован ЯК (*основная группа*): тотальное поражение выявлено у 67, левостороннее — у 39, дистальное — у 44. *Группу сравнения* по данным эндоскопического исследования составили 50 здоровых лиц.

При бактериологическом исследовании кала использовали метод количественного посева, модифицированный в 1974 г. [5], практически соответствующий Отраслевому стандарту [7]. В целях сравнения применялся разработанный нами метод прямой бактериоскопии нативного кала [4]. Количественный фиксированный препарат анализировался с помощью видео тест-системы, повышающей информативность исследования. Было просмотрено 400 препаратов.

При изучении микробного ценоза с помощью прямой бактериоскопии проводились: учет численности различных морфотипов, видеорегистрация морфотипов, анализ видового разнообразия, определение соотношения грамположительных и грамотрицательных форм, а также различных размеров клеток микробов.

Результаты исследования и их обсуждение

При использовании метода бактериологического посева основными маркерами, позволяющими сделать заключение о дисбиотических изменениях, являются: видовая принадлежность «анаэробов» и «аэробов», количественная характеристика (концентрация) и частота встречаемости этих групп микроорганизмов (табл. 1). Базируясь на видовой идентификации, определяют **облигатную микрофлору**. Это бифидо-, лактобактерии, бактероиды, клостридии, типичные эшерихии, энтерококки и анаэробные кокки. По мнению А.А. Воробьева и соавт., подкрепленному экспериментальными исследованиями, присутствие в кишечнике облигатных (индигенных, аутохтонных)

Таблица 1

Микрофлора фекалий у больных язвенным колитом (метод бактериологического посева)

Микроорганизмы	Больные ЯК (n=150)		Здоровые лица (n=50)	
	частота обнаружения, %	количество, lg	частота обнаружения, %	количество, lg
Бифидобактерии	58,3	8,0	71,6	7,3
Бактероиды	53,8	8,0	61,3	8,1
Анаэробные кокки	80,5	8,0	70,2	7,4
Прочие аспорогенные	78,4	8,0	54,5	7,3
Анаэробы				
Клостридии	69,5	6,0	72,7	4,0
Лактобактерии	52,0	6,5	45,4	4,7
Эшерихии типичные	91,6	6,0	97,7	6,8
Эшерихии нетипичные лактозоотрицательные	17,3	6,2	11,3	5,0
Из них:				
эшерихии с гемолитическими свойствами	25,0	2,6	9,0	7,0
протеи	8,3	9,0	6,8	7,0
Другие энтеробактерии	56,4	6,9	13,4	2,2
Неферментирующие бактерии	8,6	6,0	4,5	5,0
Стафилококк золотистый	26,0	3,8	12,2	2,2
Другие стафилококки	58,3	5,2	13,6	3,7
Энтерококки	41,6	6,8	20,4	5,2
Стрептококки с гемолитическими свойствами	13,3	5,0	2,2	3,0
Дрожжевые грибы	65,7	4,4	50,0	3,9
Плесневые грибы	8,3	4,0	28,5	4,5

микроорганизмов устанавливается и контролируется генотипически. Что касается факультативной (условно-патогенной) и транзитной (случайной) флоры, то ее изменчивость практически всегда определяется преобладающим влиянием средовых факторов [2].

К **факультативной** (условно-патогенной) флоре (УПФ) можно отнести эшерихии с нетипичными биохимическими свойствами, *E. coli* с гемолитическими свойствами, протеи, цитробактеры, энтеробактеры, клебсиеллы, иерсинии, кампилобактерии, некоторые пастереллы, аэромонады, клостридии (а именно *Cl. difficile*), грибы дрожжевые, золотистые стафилококки, β -гемолитический стрептококк.

К **транзитным** (случайным) микроорганизмам могут быть причислены неферментирующие бактерии, некоторые аэробные негемолитические стрептококки, аэробные споровые бациллы, плесневые грибы, псевдомонады.

Концентрация облигатных видов, перечисленных выше, изменяется как генотипически, так и под воздействием среды. Количество же условно-патогенных видов зависит от среды и изменения микробиологических условий в кишечнике.

Еще один показатель, используемый для анализа кишечной микрофлоры при бактериологиче-

ском посеве, — частота встречаемости. По данным А.А. Воробьева и соавт., у индигенных видов она в 2,4 раза выше, чем у транзитных.

Исходя из сказанного, мы можем представить изменение видов микрофлоры у больных ЯК в сравнении со здоровыми (табл. 2). У больных ЯК облигатные виды составляют 46,6%, а не 70,1% как у здоровых. Доля условно-патогенных и транзитных видов при ЯК возрастает до 32,7 и 20,7% по сравнению с 17,0 и 12,9% у здоровых. Это обусловлено изменениями в концентрации и частоте встречаемости различных видов микроорганизмов у обследованных двух групп.

Таким образом, если согласиться с логикой рассуждений о генотипической предопределенности ведущих популяций микроорганизмов кишечной флоры, можно сделать вывод о том, что они не могут нормально персистировать при ЯК почти у $2/3$ больных. Наиболее стойкими к изменившимся условиям существования оказались кишечные палочки с типичными свойствами, высеваемые у 95,5% больных и сохраняющие концентрацию (lg 6,9), близкую к нормальной.

УПФ в различных сочетаниях встречается практически у всех больных ЯК, а у здоровых только в 21,1%. Кроме того, если в «здоровом» микробном ценозе в среднем обнаруживается

Таблица 2

Облигатная и факультативная микрофлора у больных ЯК

Группа микроорганизмов	Удельный вес в микробном ценозе, %		Концентрация, г	Частота встречаемости
	Здоровые лица (n=50)	Больные ЯК (n=150)		
Облигатная	70,1	46,6	В 1,7 раза меньше	В 1,5 раза меньше
Условно-патогенная	17,0	32,7	В 2,7 раза больше	Нет
Транзиторная	12,9	20,7	В 1,9 раза больше	Нет

не более 0,2 вида УПФ, то у больных ЯК — 2,1 вида, т. е. в 10,5 раза больше. Концентрация условно-патогенных видов у больных ЯК составила lg 5,2, а у здоровых — 2,2.

К транзитным для нормальной микрофлоры толстой кишки видам могут быть отнесены неферментирующие бактерии, различные стафилококки, кроме золотистых, проанализированных выше, стрептококки, плесневые грибы. Частота встречаемости этих видов составила в среднем 25,1%, а концентрация — lg 5,0.

Полученные данные позволяют предположить, что основными признаками нарушения кишечной микрофлоры при ЯК являются:

— выраженное нарушение в облигатной флоре, существование которой у индивидуального генотипа жестко зависит от состояния и функциональных свойств слизистой оболочки толстой кишки. У больных ЯК в таком «микробном пейзаже» не удастся выделить ведущие в количественном отношении виды микроорганизмов;

— многовидовость внутрислизистой кишечной флоры (обилие видов по сравнению с нормой, говорящее о нестабильности микробных сообществ, живущих в нестабильной, ненормальной среде).

В связи с дефектом популяций бифидо-, лактобактерий, а также некоторых аспорогенных анаэробов нарушается целостность микробной биопленки на слизистой оболочке толстой кишки. Формирующееся при этом нарушение микрофлоры кишечника, в свою очередь, запускает и поддерживает каскад воспалительных реакций в стенке толстой и тонкой кишки. За счет продук-

ции биологически активных веществ кишечные микроорганизмы способны активно влиять на различные функции толстой кишки, в частности секреторную и моторную. Поскольку нарушение кишечной микрофлоры носит вторичный характер, его нельзя рассматривать как триггерный фактор. Нарушение симбиотной микрофлоры может лишь способствовать поддержанию неспецифического воспалительного процесса.

Предварительный сравнительный анализ данных, полученных у больных ЯК, позволил выявить основные морфотипы микробов фекалий и подсчитать их количество, установить особенности соотношения грамположительной и грамотрицательной флоры, а также мелких и крупных микробных клеток, определить разнообразие морфотипов и преобладание тех или иных морфологических форм.

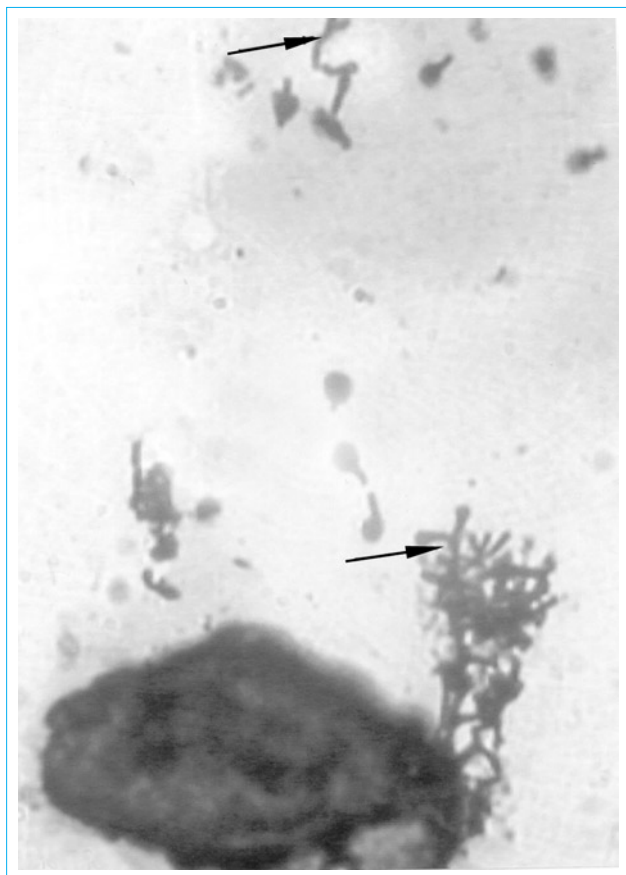
Мы проанализировали разнообразие морфологических типов у больных ЯК, обнаруживаемое методом посева и бактериоскопии. Как видно из табл. 3, наибольшее разнообразие морфотипов обнаружено методом прямой бактериоскопии. Эти показатели в среднем составили 8 и более вариантов, а у некоторых больных регистрировалось до 10 и более форм микроорганизмов.

Бифидобактерии — клетки характерной морфологии с бифуркациями, шаровидными вздутиями, грамположительные (см. рисунок) в нативном препарате выявлялись в 12,5% по сравнению с 58,3% в посевах (табл. 4). По-видимому, в условиях биотопы (*in vivo*), а не на питательной среде (*in vitro*) не все популяции бифидобактерий выглядят как описано выше.

Таблица 3

Количество морфотипов у больных ЯК по данным бактериоскопии и бактериологического посева

Число морфотипов	Больные ЯК		Здоровые лица	
	%	среднее количество у 1 больного	%	среднее количество у 1 больного
При бактериоскопии				
7 и менее	21,0	6,2	78,7	6,7
8 и более	79,0	8,7	21,3	8,7
При бактериологическом посеве				
7 и менее	75,0	5,6	90,5	6,3
8 и более	25,0	8,2	9,5	8,0



Бифидобактерии. Окраска по Граму, увеличение ×450

Морфотипы, соответствующие тем или иным видам аспорогенных анаэробов — бактериоидов, высеяны в 53,8%, а в микропрепарате — в 100% наблюдений. Грамположительные бактерии в посевах регистрировались на среде Блаурокка и

МРС в 100% случаев. Такие же результаты получены и при бактериоскопии субстрата.

Среди кокковых форм совпала частота встречаемости стафилококков, высеянных в 84,3% наблюдений и зарегистрированных в 87,5% в микропрепарате. Что касается дипло- и стрептококков, то они обнаруживались в нативных препаратах гораздо чаще — в 87,5% случаев по сравнению с 54,9% в посевах. Сходные данные по частоте встречаемости отмечены для споровых форм — 69,5 и 62,5%.

Особую группу морфотипов, регистрируемых в основном только бактериоскопически, составляют извитые формы бактерий, обнаруживаемые у 94,7% больных. Длина этих форм составляла в среднем 5–10 мкм. В подавляющем большинстве это были грамотрицательные микроорганизмы. Среди них 18,4% — кампилоподобные, 76,3% — изогнутые «типа коромысла» или нитевидные (табл. 5). На питательных средах, используемых при исследовании кишечной микрофлоры [7], такие формы не высевались. То же можно сказать об актинобактериях. Частота обнаружения подобных форм составила 16,7% при использовании метода прямой бактериоскопии. Эти грибовоподобные микроорганизмы крайне трудно культивируются, требуя специальных условий и навыков. В то же время с помощью новых технологий определено, что они составляют 50% биомассы микроорганизмов пристеночной флоры [6].

Дрожжевые и плесневые грибы высеяны в 65,7 и 8,3% проб фекалий соответственно, в препаратах прямой бактериоскопии регистрировались в 12,5% случаев.

Окрашивание по Граму отражает принципиальные особенности микроорганизмов с точки

Таблица 4

Сравнение результатов бактериоскопии и бактериологического посева, %

Признак	Бактериоскопия	Посев
Количество морфотипов	10,0	5,5
Резидентные морфотипы	49,4	92,8
Бифидобактерии	12,5	58,3
Бактериоиды	100,0	53,8
Грибы:		
дрожжевые	12,5	74,0
плесневые	5,3	8,3
Грамположительные палочки различной морфологии	100,0	100,0
Кокки типа стафилококки	87,5	84,3
Стрептококки	87,5	13,3
В том числе:		
диплококки	75,0	0
Извитые формы бактерий	94,7	0
Грамположительные споровые бактерии	62,5	69,5
Актинобактерии	98,7	0

Таблица 5

Бактериоскопическая характеристика микрофлоры фекалий у больных язвенным колитом

Признак	Больные ЯК (n=150)	Здоровые лица (n=50)
Количество морфотипов у одного больного	10,1	5,0
Соотношение палочек и кокков	63,6/36,4	61,5/38,5
Размеры палочек:		
крупные	34,9	64,7
мелкие, средние	56,9	23,9
кокковидные	20,6	8,5
Соотношение грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов	90,0/40,8	42,7/72,2
Количество наиболее многочисленных резидентов	3,1/46,3	3,2/63,0
Количество дополнительных видов	4,4/53,7	3,9/37,0
Частота обнаружения неправильных форм палочек	100,0	46,7
В том числе:		
кампилоподобные	18,4	12,1
спириллы	5,3	Нет
изогнутые, нитевидные	76,3	15,4

Таблица 6

Сравнение возможностей метода бактериологического посева и прямой бактериоскопии фекалий (+ → да; — → нет)

Регистрируемые факторы	Бактериологический посев	Бактериоскопия
Определение концентрации жизнеспособных клеток микроорганизмов	+	+
Определение жизнеспособных микроорганизмов и их концентрации	—	+
Определение специфических морфотипов и их концентрации:		
бифидобактерии	+	+
грибы	+	+
споровые анаэробы	+	+
бактероиды	+	+
кокки	+	+
Определение видовой принадлежности	+	—
Соотношение грамположительных и грамотрицательных видов	+	+
Соотношение мелких и крупных форм	—	+
Определение других морфотипов (извитые формы, актиномицеты и др.)	—	+

зрения строения клеточной стенки и морфологии в целом [3]. К грамположительным видам принадлежат такие резиденты кишечной микрофлоры, как бифидо-, лакто-, пропионовые бактерии, лактококки. К этой же группе относятся условно-патогенные виды — коринебактерии, некоторые стафилококки, актиномицеты, сахаромицеты.

Данные литературы [8] свидетельствуют, что в здоровой кишке преобладают грамположительные виды (72,2%). У больных ЯК их доля равна 40,8%. Инфраструктура этой группы различна. Если в норме она сформирована бифидобактериями,

морфотипами, соответствующими лактобактериям, зубактериям, пропионовым бактериям, то у больных большая часть грамположительных форм принадлежит актинобактериям, споровым палочкам, грибам, коккам. Таким образом, предварительные данные показывают, что в нормальном микроценозе грамположительная флора составляет от 30 до 60% (в среднем 42,7%), а у больных ЯК преобладает грамотрицательная флора, достигая 90%.

Различия выявлены также при анализе морфотипов с точки зрения размеров клеток микробов

(см. табл. 5). Следует сказать, что этот показатель отражает условия жизни популяции. Если они хорошие, соответствуют норме и при этом микроорганизмы получают пищевые ресурсы в нужном объеме и соответствующего химического состава, то доминируют крупные и средние клетки микробов. Преобладание мелких размеров, включая кокки, говорит о нарушении трофических связей с организмом хозяина, т. е. пищевые субстраты изменены и поступают не с той периодичностью, как в норме.

Подводя итог, еще раз проанализируем возможности рассмотренных методов (табл. 6). Итак, по данным бактериологического посева заключение об имеющихся нарушениях в кишечной микрофлоре у конкретного пациента базируется на двух показателях — видовой принадлежности и концентрации микроорганизмов.

При использовании бактериоскопии получают также количественные характеристики концентрации, но только не видов, а морфологических типов, анализ которых несет новую информацию. Окрашенный фиксированный препарат, изготовленный для прямой бактериоскопии, позволяет учесть количество микроорганизмов, разнообраз-

ные морфотипы, в частности такие, как бифидобактерии, бактероиды, грибы, клостридии. Этот метод выявляет новые резидентные формы микроорганизмов, не обнаруживаемые в посевах, например актинобактерии, различные извитые формы, в том числе аспергиллы и др.

Заключение

Метод бактериоскопии предлагает новые критерии в оценке нарушений кишечной микрофлоры — визуальный учет соотношения грамположительной и грамотрицательной микрофлоры, превалирования тех или иных морфотипов, определение различных размеров бактериальной клетки. И все это не в течение недели, а за 2–3 ч от начала исследования. При этом повышаются избирательная способность, полнота морфологического учета и информативность прямой бактериоскопии при обнаружении всего разнообразия микробных ассоциаций.

Метод бактериоскопического исследования кишечной микрофлоры лучше поддается стандартизации и воспроизводству, чем рутинные бактериологические методики.

Список литературы

1. Бабин В.Н., Минушкин О.Н., Дубинин А.В. и др. Молекулярные аспекты симбиоза в системе хозяин—микрофлора // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1998. — Вып. 6. — С. 76–82.
2. Воробьев А.А., Несвижский Ю.В., Буданова Е.В., Иноземцева Л.О. Популяционно-генетические аспекты микробиологического фенотипа кишечника здорового человека // Журн. микробиол. эпидемиол. иммунол. — 1995. — Вып. 4. — С. 30–35.
3. Гусев А.А. Методы и реактивы для стандартизированной фиксации и окрашивания мазков крови при проведении автоматизированных цитоморфометрических исследований // Клин. лаб. диагн. — 1999. — № 10. — С. 28.
4. Лягина И.А., Корнева Т.К. Патент на изобретение № 2273853 от 28.12.2004. «Способ бактериоскопической экспрессной идентификации микрофлоры содержимого толстой и прямой кишки».
5. Марко О.П., Корнева Т.К., Юхвидова Ж.М. К вопросу о кишечной микрофлоре при неспецифическом язвенном колите (Предварительное сообщение) // Журн. микробиол. эпидемиол. иммунол. — 1974. — Вып. 1. — С. 78–81.
6. Осипов Г.А., Парфенов А.И., Богомолов П.О. Сравнительное хроматомасс-спектрометрическое исследование состава химических маркеров микроорганизмов в крови и биоптатах слизистой оболочки кишечника // Рос. гастроэнтерол. журн. — 2001. — Вып.1. — С. 54–69.
7. Отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника». (ОСТ 91500.11.0004-2003, приказ Министерства здравоохранения РФ № 231 от 09.06.2003).
8. Шендеров Б.А. Медицинская микробиологическая экология и функциональное питание. — М.: Изд. МГУ, 1989. — С. 3–28.
9. Duchmann R., May E., Heike M. et al. T-cell specificity and cross reactivity towards *Enterobacteria*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, and antigens from resident intestinal flora in humans // Gut. — 1999. — Vol. 44. — P. 812–818.
10. Sartor R.B. Microbial influences in inflammatory bowel disease, role in pathogenesis and clinical implications // Kirsner's inflammatory bowel diseases. — 6th Ed. — 2004. — Section II. — P. 138–157.

УДК [616.33-008.17-031:611.329]-092

Патогенетическая роль соляной кислоты при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни¹

А. Симон

(Констанц, Германия)

Pathogenic role of hydrochloric acid in gastroesophageal reflux disease

A. Simon

Цель. Показать роль соляной кислоты в возникновении изменений в слизистой оболочке пищевода у больных *гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью* (ГЭРБ).

Последние данные литературы. Данные различных исследований свидетельствуют о повреждающем действии соляной кислоты, пепсина, желчных кислот, окислительного стресса на слизистую оболочку пищевода, что приводит к развитию ГЭРБ.

Заключение. В возникновении болевых ощущений у больных ГЭРБ может играть роль как непосредственное действие соляной кислоты на поврежденную слизистую оболочку (при эрозивной форме), так и повышенная чувствительность слизистой оболочки к действию соляной кислоты (при неэрозивной форме).

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, соляная кислота, висцеральная гиперчувствительность.

The aim. To show the role of hydrochloric acid in development of esophageal mucosa changes in patients with *gastroesophageal reflux disease* (GERD).

Recent literature data. Data of various studies testify the damaging effect of hydrochloric acid, pepsin, bile acids, oxidative stress on mucosa of esophagus that results in development of GERD.

Conclusion. Development of painful sensations in patients with GERD can be related to direct action of hydrochloric acid on damaged mucosa (at erosive form), and hypersensitivity of mucosa to hydrochloric acid (at non-erosive form).

Key words: gastroesophageal reflux disease, hydrochloric acid, visceral hypersensitivity.

Уже более 3000 лет люди испытывают клинические проявления диспепсии, которые пытаются устранить, принимая различные вещества, способствующие нейтрализации соляной кислоты. В Греции для этой цели использовали антациды, в Китае — порошок жада, в Египте — карбонаты. Кислотозависимые заболевания могли оказывать определенное влияние даже на ход исторических событий. Ярким примером служит судьба Александра Македонского, который

скончался от осложнений язвенной болезни после бурного застолья в Персеполесе.

Сейчас язвенная болезнь постепенно утратила свою лидирующую роль среди гастроэнтерологических заболеваний, уступив это место *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ). Еще в начале 90-х годов прошлого века можно было задать вопрос: что, собственно говоря, представляет собой эта патология? Сегодня же наряду с сахарным диабетом ГЭРБ вошла в число наиболее распространенных заболеваний XXI в. Нередко она протекает с внепищеводными проявлениями (фарингитом, ларингитом, некардиальными болями в грудной клетке, приступами бронхиальной

¹ Доложено на сессии Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов (Москва, 20 октября 2007 г.).

астмы), сопровождается серьезными осложнениями.

Эпидемиология кислотозависимых заболеваний в последние годы существенно изменилась. Параллельно с уменьшением инфицированности населения бактериями *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) значительно снизилось (по крайней мере, в развитых странах) и число больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Одновременно увеличилась распространенность ГЭРБ (возможно, в результате уменьшения частоты *H. pylori*-ассоциированного атрофического гастрита, приводящего к снижению секреции соляной кислоты, а также за счет уменьшения образования аммиака после уничтожения этих бактерий). ГЭРБ в настоящее время является наиболее частым кислотозависимым заболеванием, причем его распространенность продолжает расти. Другие причины увеличения заболеваемости ГЭРБ связаны с изменением образа жизни населения. Избыточная масса тела, физический и психический стресс служат факторами риска возникновения клинических симптомов ГЭРБ, эрозивных поражений пищевода, аденокарциномы пищевода и др.

Известен целый ряд факторов, защищающих слизистую оболочку желудка от действия соляной кислоты. Слизистая оболочка пищевода такими факторами не обладает. Между клетками многослойного плоского эпителия его слизистой оболочки нет плотного соединения, которое препятствовало бы проникновению соляной кислоты во внеклеточное пространство. Клетки плоского эпителия пищевода связаны между собой так называемыми десмосомами.

Как показывают результаты мониторингирования внутрипищеводного pH, эпизоды кислотного гастроэзофагеального рефлюкса могут наблюдаться и в физиологических условиях, однако они кратковременны (пребывание соляной кислоты в пищеводе не более 5–8 с). Координированное сокращение и раскрытие нижнего пищеводного сфинктера приводит к тому, что попавшая соляная кислота быстро эвакуируется обратно в желудок и одновременно нейтрализуется слюной и бикарбонатами.

У больных ГЭРБ секреция соляной кислоты может оставаться нормальной, но механизмы защиты существенно ослабляются. Давление в нижнем пищеводном сфинктере снижается с 20 до 5 мм рт. ст. Продолжительность задержки кислого рефлюктата в пищеводе увеличивается, перистальтика последнего, направленная на удаление попавшего в него содержимого обратно в желудок (пищеводный клиренс), нарушается. Дополнительными неблагоприятными факторами, способствующими более длительному контакту соляной кислоты со слизистой оболочкой пищевода, служат замедленное опорожне-

ние желудка и наличие диафрагмальной грыжи. Непосредственное повреждающее действие на слизистую оболочку пищевода оказывают соляная кислота, пепсин и желчные кислоты.

Высказывалось предположение, что слюна, выделяющаяся в большом количестве во время еды, вместе с такими компонентами пищи, как белки, способна оказывать выраженное нейтрализующее действие в отношении вырабатываемой в желудке соляной кислоты. Однако не вызывает никаких сомнений то обстоятельство, что эпизоды кислотного рефлюкса, сопровождающиеся соответствующими клиническими симптомами, возникают нередко как раз после приема пищи. Причина подобного постприандиального закисления остается во многом неясной: если при этом в антральном отделе желудка показатели pH повышаются до 4,7, то в кардиальном они принимают значения 1,6, а в пищеводе сохраняются в пределах 3,0, т. е. на том уровне, когда пепсин становится полностью активным.

Область перехода между дистальным отделом пищевода и желудком является очень чувствительной зоной по отношению к действию соляной кислоты. Чтобы по возможности предотвратить последствия физиологического гастроэзофагеального рефлюкса, необходимы не только нормальная перистальтика пищевода в сочетании с достаточной выработкой слюны, но и четкая координация между его внутренним сфинктером и диафрагмой, позволяющая максимально уменьшить продолжительность контакта слизистой оболочки с соляной кислотой. Появление диафрагмальной грыжи ведет к нарушению этой координации и способствует развитию ГЭРБ.

Зона между дистальной частью пищевода и кардией является важной еще и потому, что она, как выразился К. McColl (Шотландия), служит «местом химической войны», где разворачиваются процессы, в которых участвуют нитриты. Слюна содержит высокую концентрацию нитритов, которая достигается благодаря рециркуляции эндогенно образующихся нитратов и их обратному поступлению в слюнные железы. Во время глотательных движений нитриты попадают в желудок. При нейтральных значениях pH они остаются относительно стабильными, но в кислой среде превращаются в нитрозирующие соединения (нитрозилроданид). Эти химические процессы запускаются при первом контакте слюны с соляной кислотой в зоне перехода дистальной части пищевода в кардию.

В современных условиях в пище человека отмечается очень большое содержание нитратов. Они всасываются в тонкой кишке, после чего 25% поступивших в организм нитратов накапливается в слюнных железах. Бактерии, находящиеся на поверхности языка, восстанавливают выделяющиеся со слюной нитраты в нитриты.

При отсутствии гастроэзофагеального рефлюкса контакт слюны с соляной кислотой происходит в субкардиальном отделе желудка, у больных ГЭРБ зона контакта перемещается в дистальный отдел пищевода.

Важным защитным компонентом в этих химических процессах выступает аскорбиновая кислота (витамин С), выделяющаяся против градиента концентрации в просвет антрального отдела желудка. Аскорбиновая кислота конкурирует с вторичными аминами за нитритообразующие вещества и превращает их в оксид азота (известное эндогенное соединение).

Зона перехода проксимального отдела желудка в дистальный отдел пищевода представляет собой настоящее «поле битвы», на котором взаимодействуют все факторы, способные повреждать слизистую оболочку пищевода. Главными из них являются соляная кислота, пепсин, желчные кислоты, приобретающие в кислой среде агрессивные свойства, а также окислительный стресс. Возникающие при этом патофизиологические нарушения ведут к морфологическим изменениям слизистой оболочки, развитию метаплазии и дисплазии эпителия. Лучше всего изучена перестройка многослойного плоского эпителия пищевода, чувствительного к соляной кислоте, в цилиндрический эпителий, устойчивый к действию кислоты (пищевод Баррета), на фоне которой повышается риск развития аденокарциномы пищевода.

В последние годы были проведены исследования, имевшие целью более глубокое изучение механизмов указанной перестройки. Чтобы их изложение было более ясным, остановимся на биохимических процессах, связанных с репликацией ДНК. Репликативный аппарат в клетках млекопитающих имеет бактериальное происхождение. Бактериальный геном представлен в виде кольца и, таким образом, легко считывается в любом месте. В свою очередь, эукариотический геном имеет форму нити. Процесс репликации может происходить одновременно в нескольких местах, что определяет скорость репликации. Нить матрицы ДНК может, однако, считываться только с конечного участка 3' и не считывается с конечного участка 5', поскольку там находится праймер РНК.

Чтобы имелась возможность считывания с конечного участка 5', вначале должно произойти удлинение ДНК у конечного участка 3'', которое при этом не должно сопровождаться получением наследственной информации. Этот процесс осуществляется благодаря многократному прикреплению повторных последовательностей TTAGGG, выполняющих роль шарнира. Так происходит считывание последующей нити для удлинения конечного участка 5'. Хотя считывание конечного участка 5', по-прежнему, остается невозможным, отсутствие наследственной информации исключает

какие-либо опасные последствия для клетки. Этот конечный участок 5' теряется во время деления клетки, в результате чего при каждом ее делении теломер становится все короче и короче. Конечный участок 5', несущий наследственную информацию, перестает в итоге быть конечным, благодаря чему возникает возможность его считывания и репликации.

Удлиненный участок ДНК обозначается как теломер, тогда как фермент, отвечающий за его образование и состоящий из белка и РНК, получил название теломеразы.

В соматической клетке активность теломеразы подавлена. При каждом делении клетки часть теломера теряется, поскольку конечный участок 5' не имеет возможности считываться. Если ДНК полностью теряет теломер, то происходит слияние хромосом (конец в конец), клетка становится нестабильной и подвергается апоптозу (программированной гибели). Существует гипотеза, что по длине теломера можно судить о возрасте клетки. Важным представляется тот факт, что в зародышевых и стволовых клетках активность теломеразы не подавлена. Теломер постоянно удлиняется, в связи с чем клетки продолжают жить. Это породило фантастические идеи, что с помощью поддержания активности теломеразы можно предупредить процесс старения и тем самым сохранить вечную молодость. В клетках раковых опухолей отмечается высокая активность теломеразы, благодаря чему обеспечивается их постоянное деление.

При ГЭРБ имеет место длительный контакт слизистой оболочки пищевода с соляной кислотой и желчными кислотами. И соляная кислота, и желчные кислоты усиливают пролиферацию эпителиальных клеток. Недавно было показано, что эпителиальные клетки дистального отдела пищевода в условиях продолжительного стресса, вызванного действием соляной кислоты, начинают усиленно делиться, причем теломер быстрее укорачивается и эпителиальные клетки быстрее утрачивают свои функции и подвергаются апоптозу. Окислительный стресс, который также наблюдается при ГЭРБ, тоже способствует более быстрому укорочению теломера. В результате происходит гибель клеток многослойного плоского эпителия. Погибшие клетки замещаются пролиферирующими клетками желудочно-кишечного тракта, устойчивыми к действию соляной кислоты. Так возникает метаплазия эпителия и в конечном итоге формируется пищевод Баррета, на фоне которого чаще развивается аденокарцинома пищевода.

Соляная кислота играет и другую роль в развитии процессов метаплазии. Она индуцирует активность циклооксигеназы-2 (COX-2), повышающей синтез простагландинов, которые, в свою очередь, обладают антиапоптотическим

действием, усиливают пролиферацию и тем самым способствуют развитию опухоли.

Аспирин и нестероидные противовоспалительные препараты тормозят активность СОХ-2 и, таким образом, подавляют пролиферацию клеток. Терапевтическое применение этих средств может снизить риск развития аденокарциномы.

В результате более длительного контакта соляной кислоты со слизистой оболочкой пищевода при ГЭРБ естественный барьер, который существует в пищеводе и препятствует действию кислоты, теряет свои защитные свойства. Соляная кислота проникает во внеклеточное пространство, снижая там показатели pH и воздействуя на хемочувствительные болевые рецепторы (ноцицепторы). Одновременно нарушается рефлекторная регуляция функции гладкой мускулатуры пищевода, обеспечивающая его сокращения. Амплитуда перистальтических волн уменьшается, что ведет к замедлению удаления соляной кислоты из пищевода в желудок.

Неблагоприятному воздействию соляной кислоты на поверхность слизистой оболочки препятствуют бикарбонаты. Повреждение последней возникает тогда, когда соляная кислота получает возможность беспрепятственно проникать в ткани. Это происходит в тех случаях, когда нарушается целостность «межклеточного соединительного комплекса» (англ. — *intercellular junctional complex*) и кислота поступает в межклеточное пространство, обуславливая затем снижение внутриклеточного pH, которое, в свою очередь, вызывает торможение активности важных ферментов дыхательной цепи и приводит в конечном счете к гибели клетки. Нарушение ионного равновесия ведет к развитию экстрацеллюлярного отека и последующему воспалению.

Многослойный плоский эпителий пищевода устойчив лишь к небольшому количеству забрасываемого желудочного содержимого. Если повреждающее воздействие рефлюктата превышает возможности защитного барьера слизистой оболочки, возникает ее воспаление. Самые ранние гистологические изменения не видны при эндоскопическом исследовании. Наиболее значимым из них является расширение межклеточного пространства, которое обнаруживается у больных как с эрозивным эзофагитом, так и с неэрозивными формами заболевания.

Вопросы, касающиеся различий между эрозивными и неэрозивными формами ГЭРБ, относятся к дискуссионным проблемам гастроэнтерологии.

При эрозивном эзофагите отмечаются видимые повреждения слизистой оболочки пищевода, а эпизоды изжоги коррелируют с периодами возникновения гастроэзофагеального рефлюкса. Применение ингибиторов протонной помпы дает, как правило, хороший терапевтический эффект.

У больных с неэрозивной формой ГЭРБ наблюдаются те же клинические симптомы, что и при эрозивном эзофагите, однако изменения слизистой оболочки при эндоскопическом исследовании отсутствуют. Эпизоды изжоги слабо коррелируют с наличием кислотного рефлюкса по данным pH-метрии, а терапия ингибиторами протонной помпы нередко оказывается недостаточно эффективной.

Ряд авторов полагают, что неэрозивная форма ГЭРБ представляет микроскопическую форму эрозивного эзофагита. Существует и другое мнение, согласно которому при неэрозивной форме ГЭРБ, как и при некоторых других заболеваниях (например, синдроме раздраженного кишечника), имеет место первичное нарушение восприятия боли (висцеральная гиперчувствительность). На наш взгляд, обе эти точки зрения не исключают друг друга. Хотя слизистая оболочка остается интактной, в межклеточное пространство может проникнуть количество соляной кислоты, достаточное для того, чтобы вызвать раздражение ноцицепторов и последующее возникновение боли. Физический и психический стресс также способны повысить проницаемость слизистой оболочки для соляной кислоты. Недостаточная эффективность ингибиторов протонного насоса при неэрозивной форме ГЭРБ объясняется в какой-то мере тем, что, несмотря на уменьшение объема межклеточного пространства при применении ингибиторов протонной помпы, висцеральная гиперчувствительность слизистой оболочки пищевода по отношению к соляной кислоте на фоне терапии этими препаратами может сохраняться.

Заключение

Взаимоотношения, складывающиеся при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни между клиническими симптомами, макро- и микроскопическими изменениями слизистой оболочки пищевода, ее повышенной проницаемостью и гиперчувствительностью, а также роль соляной кислоты в реализации этих взаимоотношений остаются пока недостаточно изученными и требуют дальнейших исследований.

УДК 616.381-009.7-07

Абдоминальная боль в практике врача-интерниста

В.Т. Ивашкин, Е.Л. Буеверова, О.М. Драпкина

*(Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии
им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)*

Abdominal pain in general practice

V.T. Ivashkin, Ye.L. Buyeverova, O.M. Drapkina

Цель обзора. Описать основные механизмы патогенеза болей в животе и подходы к их лечению.

Последние данные литературы. Абдоминальная боль – самый частый симптом гастроэнтерологических заболеваний, имеющий характерные клинические проявления, специфические причины и механизмы развития. В статье обсуждаются механизмы абдоминальной боли, ее классификация и дифференциальная диагностика. Универсальным патофизиологическим эквивалентом хронической боли в животе служит спазм гладких мышц стенки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), пищевода, желчных и панкреатических протоков. Это объясняет выбор спазмолитиков в качестве эффективных средств обезболивания.

Заключение. Абдоминальная боль не должна оставаться за пределами лечебно-диагностического процесса врачей любых специальностей. Правильное понимание механизмов ее возникновения, тщательный пропедевтический подход к выяснению основных характеристик боли позволят направить дифференциальный поиск в нужное русло и вовремя оказать помощь больному.

Ключевые слова: абдоминальная боль, спазмолитики.

The aim of review. To describe basic mechanisms of abdominal pain pathogenesis and approaches to its treatment.

Recent literature data. Abdominal pain is the most frequent symptom of gastroenterological diseases having characteristic clinical manifestations, the specific causes and mechanisms of development. Article discusses mechanisms abdominal pain, its classification and differential diagnostics. Spasm of smooth muscles of gastro-intestinal wall, esophagus, biliary and pancreatic ducts serves as a general pathophysiological equivalent of chronic abdominal pain. It explains a choice of spasmolytics as effective drugs for pain relief.

Conclusion. Abdominal pain should not remain outside therapeutic and diagnostic process of doctors of any specialties. The correct comprehension of its mechanisms, careful propedeutic approach to finding basic characteristics of pain will allow to direct differential search to the necessary route and to assist patient in time.

Key words: abdominal pain, spasmolytics.

Боль в животе представляет собой один из самых значимых симптомов в практике врача-интерниста и служит в большинстве случаев «визитной карточкой» патологического процесса в брюшной полости. Согласно отчету Всемирной организации гастроэнтерологов и эндоскопистов (OMGE), точность диагностики причин болей в животе к началу XXI в. составляла лишь 50% [8]. Несмотря на лечебно-диагностические возможности современной медицины проблема правильной их интерпретации и выбора эффективного и безопасного средства для обезболивания до сих пор остается открытой для врачей любых

специальностей. Однако, в первую очередь, абдоминальная боль – это физическое страдание и тяжелая стрессовая ситуация в жизни больного, существенно снижающая качество его жизни. Поэтому главной задачей представляется своевременная и правильная оценка болевого синдрома с целью оказания адекватной помощи пациенту.

Боль – универсальный сигнал физического неблагополучия. В понятие боли включаются, во-первых, восприятие организмом повреждающих стимулов и, во-вторых, реакция на эти ощущения, характеризующаяся определенной эмоциональной окраской, рефлекторными изменениями функций

внутренних органов, двигательными безусловными рефлексами и волевыми усилиями, направленными на устранение болевого воздействия [2]. Реакция на боль индивидуальна и зависит от влияния многих факторов, из которых основное значение имеют локализация, степень повреждения тканей, конституциональные особенности нервной системы, воспитание, эмоциональное состояние пациента в момент нанесения болевого раздражения. Болевые рецепторы полых органов брюшной полости локализуются в мышечной и серозной оболочках, паренхиматозных органах — в капсуле и брюшинном покрове.

Рассмотрим общие механизмы болевой (ноцицептивной) чувствительности [2].

Афферентные (приносящие) ноцицептивные периферические нервы содержат первичные волокна малого диаметра, имеющие рецепторы в различных органах и тканях. Ощущение боли сопряжено с появлением электрической активности — деполяризацией чувствительных нервных окончаний. Для чувствительных окончаний возбуждающими могут быть разнообразные механические, термические, химические стимулы.

До сих пор нет единого мнения в отношении механизмов ноцицептивной чувствительности. Согласно одной гипотезе, боль — неспецифическое чувство и не существует специальных рецепторов, воспринимающих только болевое раздражение. Любое раздражение тех или иных рецепторов может вызвать чувство боли, если сила раздражения достаточно велика. Согласно другой, более распространенной точке зрения, существуют специальные болевые рецепторы, характеризующиеся высоким порогом восприятия — возбуждающиеся стимулами «повреждающей» интенсивности.

В то время как проводниками тактильной и глубокой чувствительности служат толстые миелинизированные волокна с высокой скоростью распространения импульса (Aa, Ab), проведение периферического болевого раздражения обеспечивается медленно проводящими нервными волокнами малого диаметра, значительно более устойчивыми к условиям аноксии.

Афферентное звено представлено ноцицептивными волокнами двух типов:

- *C-полимодальные ноцицепторы (PMN)* — немиелинизированные C-волокна с низкой скоростью проведения импульса (<1 м/с); при их раздражении ощущается отсроченная тупая диффузная, жгучая, длительная боль (протопатическая);

- *Ad-миелинизированные волокна* с более высокой скоростью проведения импульса; при их раздражении ощущается немедленная острая, четко локализованная, быстро стихающая (эпикритическая) боль.

Аксоны афферентных ноцицептивных волокон заканчиваются в столбах заднего рога спинного

мозга (рис. 1). Здесь они контактируют с передаточными нейронами спиноталамического пути. Ab-волокна, ответственные за тактильную чувствительность, проецируются в III–VI сегментах. Ad-волокна, ответственные за тактильную чувствительность и ноцицепцию, проецируются в I–III и V сегментах. C-волокна, проводящие болевые, температурные и тактильные стимулы, проецируются в I и II сегментах. Здесь они контактируют с передаточными нейронами спиноталамического пути, по которому болевая импульсация достигает задних ядер таламуса (рис. 2), а затем соматосенсорного поля коры большого мозга.

Клетки II сегмента заднего рога составляют студенистое вещество (*substantia gelatinosa* — SG). Согласно теории «контроля ворот» (Wall, Melzack. Gate control theory, 1965), короткие вставочные нейроны, составляющие SG, регулируют проведение болевых импульсов от периферических афферентных волокон к зрительному бугру (см. рис. 2). Нервные клетки SG проецируются на сегменты I и V заднего рога. Посредством пресинаптического торможения они ингибируют передачу нервного импульса на уровне первого синапса между афферентными ноцицептивными

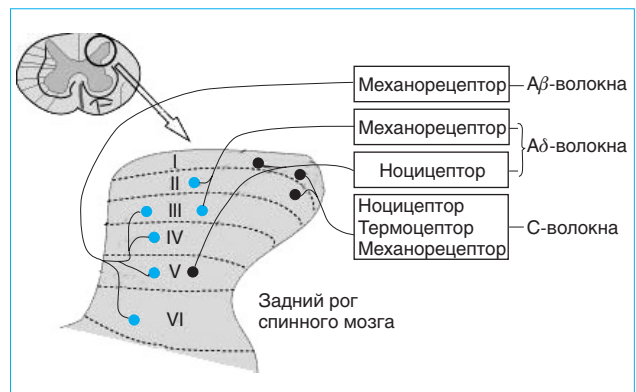


Рис. 1. Локализация окончаний чувствительных волокон в столбах заднего рога спинного мозга

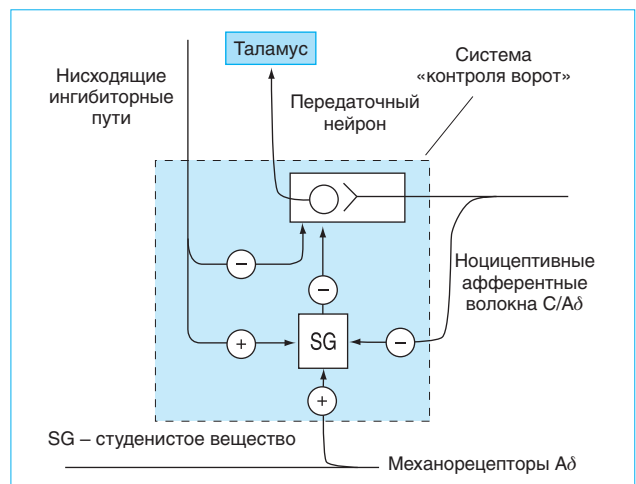


Рис. 2. Система «контроля ворот»



Рис. 3. Соотношение ноцицептивной и антиноцицептивной систем

волокон и передаточными нейронами спиноталамического тракта.

Таким образом, нервные импульсы, приходящие по толстым волокнам, «закрывают ворота» для потока болевой импульсации. «Отвлекающие процедуры», усиливающие импульсацию в толстых миелиновых волокнах, способствуют уменьшению чувства боли. При повреждении толстых волокон (например, в условиях гипоксии, при механическом повреждении) болевая чувствительность усиливается.

SG-интернейроны тормозятся афферентными ноцицептивными С-волоками. Благодаря постоянной электрической активности ноцицептивных С-волокон облегчается возбуждение передаточных нейронов спиноталамического тракта под воздействием импульсов как болевой, так и болевой чувствительности. SG-интернейроны богаты опиоидными пептидами и опиоидными рецепторами. Аналогичная система «контроля ворот» существует и в таламусе.

Результаты многочисленных наблюдений и исследований позволили сформировать представление о существовании в организме антиноцицептивной системы, подавляющей восприятие боли. Структуры, относящиеся к этой системе, включают некоторые зоны центрального серого вещества, покрышки моста, миндалинного тела, гиппокампа, ядер мозжечка, сетчатой формации. Они осуществляют нисходящий, цереброспинальный, контроль афферентного «притока», вызывая торможение нейронов спинного мозга (рис. 3). Болевой импульс, передающийся от первичных ноцицептивных волокон к коре головного мозга, изменяется благодаря активности антиноцицептивных звеньев, в частности клеток студенистого вещества и нисходящих цереброспинальных инги-

биторных путей, берущих начало в центральном сером веществе, покрышке моста, миндалинном теле, гиппокампе, ядрах мозжечка, сетчатой формации. Нейроны вентральной и медиальной частей таламуса подавляют антиноцицептивные импульсы

Существование антиноцицептивной системы позволяет предполагать, что ее повреждение может сопровождаться появлением боли.

По **механизмам возникновения** различаются следующие виды абдоминальной боли:

- *спастическая* — возникает вследствие спазма гладкой мускулатуры *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ);
- *дистензионная* — возникает вследствие растяжения полых органов брюшной полости;
- *перитонеальная* — обусловлена патологическим процессом в брюшине;
- *сосудистая* — связана с ишемией органов брюшной полости.

По **продолжительности и течению** выделяют следующие разновидности боли:

- *острая* (интенсивное и неприятное ощущение, вызванное чрезмерной повреждающей стимуляцией чувствительных рецепторов. Острой принято называть боль, которая возникла на протяжении нескольких минут, часов, не более суток);
- *хроническая* (обусловлена дисфункцией нормального ноцицептивного канала, в частности нарушением функции студенистого вещества. К хронической относят боль, беспокоящую на протяжении 3 мес и более [4].

Существуют разновидности хронической боли:

- *гипералгезия* (боль, возникающая под воздействием мягких повреждающих стимулов);
- *аллодиния* (боль, возникающая под воздействием стимулов неповреждающей интенсивности);
- *спонтанные болевые спазмы* (боль, возникающая при отсутствии иницирующих стимулов).

Кроме того, для правильной постановки диагноза весьма важно оценивать боль с точки зрения ее происхождения. По **характеру** различают следующие варианты боли.

Париетальная боль в животе — возникает при вовлечении в патологический процесс брюшинного покрова, брюшной стенки; четко локализована (в определенном квадранте живота), усиливается при изменении положения тела, кашле.

Знание проекции париетальной боли позволяет клиницисту правильно определить источник болевого стимула: эпигастральная область — при пептической язве, панкреатите, холедохолитиазе, правый верхний квадрант живота — при гепатите, холецистите, панкреатите, левый верхний квадрант — при панкреатите, перисплените, правый нижний квадрант — при аппендиците, мезентериальном лимфадените, дивертикулите Меккеля, левый нижний квадрант — при дивертикулите сигмы (рис. 4) [1].

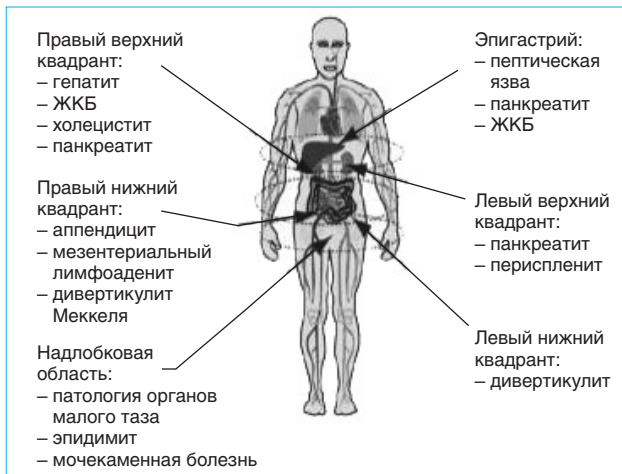


Рис. 4. Проекции париетальной боли

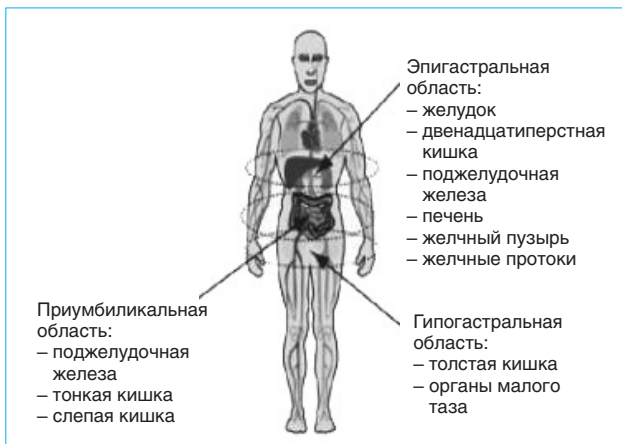


Рис. 5. Проекции висцеральной боли

Пропедевтика париетальной боли предоставляет врачу ценную диагностическую информацию, позволяющую своевременно оказать квалифицированную помощь больному. При осмотре пациента определяются болезненность, соответствующая локализации пораженного органа, и признаки вовлечения в патологический процесс брюшинного покрова: защитное напряжение мышц передней брюшной стенки, ограничение дыхательных движений при глубокой пальпации правого подреберья, симптомы раздражения брюшины. Как правило, развиваются лихорадка и лейкоцитоз.

Висцеральная боль — источником ее происхождения служат полые органы ЖКТ; обычно, она бывает плохо локализованной, однако ощущается преимущественно в области средней линии живота. Последнее связано с тем, что полые органы пищеварения получают двустороннюю иннервацию.

Висцеральные болевые волокна чувствительны главным образом к механическим стимулам: натяжению брюшины, растяжению (с достаточно быстрым нарастанием внутрипросветного давления) или сильному мышечному сокращению стенки полого органа. Нарушение моторики (спазм)

выступает в качестве универсального патофизиологического механизма, присущего заболеваниям органов пищеварения различной природы.

Появление висцеральной боли часто сопряжено с рефлекторными вегетативными реакциями — не приносящей облегчения рвотой, изменением артериального давления, частоты пульса и пр. Характерны зоны восприятия висцеральной боли: эпигастральная — при заболеваниях желудка, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы, печени, желчного пузыря; периумбиликальная — при поражении тонкой, слепой кишки; гипогастральная — при поражении толстой кишки, органов малого таза (рис. 5).

При осмотре пациента определяется пальпаторная болезненность в месте локализации боли; защитное напряжение мышц и симптомы раздражения брюшины не выявляются.

• **Отраженная** боль — возникает при повреждении внутренних органов; локализуется в области соответствующего дерматома — зоны Захарьина—Геда (например, боль в области правой лопатки при холецистите);

• **Проекционная** боль — возникает в результате раздражения или повреждения нервных структур, обеспечивающих проведение болевых сигналов (например, сдавление спинномозговых нервных корешков приводит к ощущению боли в иннервируемой области тела).

Опасные симптомы, сопровождающие абдоминальную боль, указывают на необходимость срочных диагностических мероприятий, интенсивного наблюдения и решения вопроса о необходимости неотложного хирургического вмешательства.

К ним относятся:

- головокружение, слабость, апатия;
- артериальная гипотония, тахикардия;
- видимое кровотечение;
- лихорадка;
- повторная рвота;
- нарастающее увеличение объема живота;
- отсутствие отхождения газов, перистальтических шумов;
- усиление боли в животе;
- напряжение мышц брюшной стенки;
- положительный симптом Щеткина—Блюмберга;
- вагинальные выделения;
- обмороки во время дефекации;
- боль, остро возникшая и сохраняющаяся 6 ч и более.

При появлении у пациента болей в животе необходимо проводить дифференциальную диагностику с такими часто встречающимися заболеваниями и состояниями, как инфаркт миокарда, нижнедолевая плевропневмония, диабетический кетоацидоз, острая перемежающаяся порфирия, тромбоз мезентериальных сосудов, разрыв аневризмы брюшной аорты.

Кроме того, боль в животе может выступать как проявление или «маска» таких заболеваний и состояний, как депрессия, заболевания позвоночника, болезни щитовидной железы, анемия, инфекция мочевых путей.

Появление абдоминальной боли нередко связано с приемом алкоголя, никотина, лекарственных средств (антибиотика эритромицина), нестероидных противовоспалительных препаратов, кортикостероидов, препаратов железа, цитостатиков.

Следует помнить, что у пожилых пациентов, у лиц, страдающих сахарным диабетом, возможно наличие «стертой» клинической симптоматики, отсутствие отчетливых болевых ощущений, получение скудных данных возможно и при объективном обследовании. В качестве основных симптомов в таких случаях могут выступать изменения психического статуса и поведения, отказ от приема пищи.

Для понимания механизмов формирования боли важно знать и гуморальные факторы, участвующие в обеспечении болевой чувствительности.

Среди химических медиаторов, участвующих в ноцицептивной передаче выделяют:

1) *нейротрансммиттеры* — норадреналин, серотонин (5-гидрокситриптамин), гистамин, *вазоинтестинальный пептид* (ВИП) и *оксид азота* (NO), *тахикинины* (субстанция P, нейрокинины A и B);

2) *тканевые медиаторы* — кинины (брадикинин, каллидин), простагландины, ионы водорода, *аденозинтрифосфат* (АТФ), молочная кислота, ионы калия;

3) *опиоидные пептиды*.

К нейромедиаторам, вызывающим расслабление гладкомышечных клеток ЖКТ, относятся вазоинтестинальный пептид и оксид азота. ВИП внутри мышечных клеток стимулирует повышение уровня *циклического аденозинмонофосфата* (цАМФ), а NO повышает уровень *циклического гуанозинмонофосфата* (цГМФ). ВИП и NO взаимно усиливают продукцию друг друга.

Ацетилхолин (АХ) и *тахикинины* — *вещество P* (ВР) и *вещество К* (ВК) — вызывают сокращение гладкомышечных клеток.

Существуют также виды нейромедиаторов, которые не только воздействуют на мышечные клетки напрямую, но и влияют на высвобождение других «расслабляющих» и «тонизирующих» медиаторов (рис. 6). *Гамма-аминомасляная кислота* (ГАМК) стимулирует, а опиоидные пептиды подавляют выделение ВИП и NO. Соматостатин стимулирует выделение ГАМК и подавляет выделение опиоидных пептидов, таким образом повышая выделение релаксирующих медиаторов. Бомбезин стимулирует нейрональное выделение АХ, ВР и ВК, в то время как соматостатин и опиоидные пептиды тормозят выделение этих медиаторов.

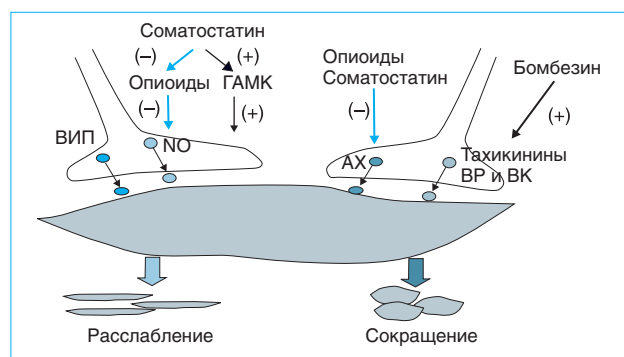


Рис. 6. Регуляция сократительной активности гладких миоцитов билиарного тракта

Эндогенные опиаты играют двоякую роль в регуляции сократительной активности гладкомышечных клеток. При связывании опиатов с μ - и δ -опиоидными рецепторами миоцитов происходит стимуляция, а с κ -рецепторами — замедление моторики пищеварительного тракта.

Серотонин оказывает различное действие на гладкомышечные клетки: связывание серотонина с 5-HT_3 способствует расслаблению, а с 5-HT_4 — сокращению мышечного волокна [1, 2].

Совершенно очевидно, что при обращении пациента с жалобами на боль в животе в первую очередь необходимо исключить острую органическую патологию. Однако в наши дни наибольшую сложность для врача представляет трактовка хронической абдоминальной боли, вызванной функциональными расстройствами пищеварительной системы при отсутствии морфологического субстрата, вызывающего боль. Многие больные, длительно страдающие хронической болью, остаются за пределами внимания врача.

Функциональные расстройства со стороны органов пищеварения широко распространены — этой патологией страдает предположительно 20–30% населения земного шара. Среди больных, обращающихся в гастроэнтерологические кабинеты, от 30 до 50% имеют симптомы различных функциональных расстройств. И преобладающим симптомом у них является абдоминальная боль [5].

Хроническая функциональная боль в животе — это диагноз исключения. Признаками, исключающими такой диагноз, служат:

- немотивированная потеря массы тела;
- ночные боли;
- начало заболевания в возрасте после 50 лет;
- лихорадка;
- любые изменения, выявленные при непосредственном обследовании больного (гепатомегалия, спленомегалия, увеличение лимфоузлов и т. д.);
- любые изменения лабораторных показателей мочи, кала и крови (положительная реакция на скрытую кровь в кале, лейкоцитоз, анемия, эритроцитоз, тромбоцитоз, увеличение СОЭ, гематурия, гипербилирубинемия, гипергликемия и т. д.);

• любые изменения, обнаруженные с помощью инструментальных исследований (желчные камни, дивертикулы толстой кишки, кисты поджелудочной железы, расширенный общий желчный проток и т. д.).

Функциональной принято называть хроническую боль, которая беспокоит не менее 3 мес, периодически ослабевая и усиливаясь, и не находит объяснения при самом тщательном обследовании больного. По природе это висцеральная боль, сопровождающаяся спазмом и нарушением двигательной функции желудочно-кишечного тракта неясного генеза. В основе боли у таких пациентов лежит феномен висцеральной гиперчувствительности. Для данных больных характерны снижение порога болевой чувствительности, нарушение механизмов регуляции центральной ноцицепции и эндогенных антиноцицептивных систем.

Функциональная боль в животе развивается в возрасте до 50 лет и сопровождает течение таких заболеваний, как функциональная (неязвенная) диспепсия, дискинезии желчевыводящих путей, дисфункция сфинктера Одди, синдром раздраженного кишечника и др. Функциональные боли, как правило, имеют благоприятный жизненный прогноз, но существенно ухудшают качество жизни пациента. Следует подчеркнуть, что у больных, длительно испытывающих боль в животе, независимо от ее природы (органическая, функциональная), она постепенно утрачивает свое сигнальное значение и изначально защитную функцию. Боль сама по себе становится патологическим фактором, вызывая серьезные расстройства со стороны центральной нервной системы, выраженную депрессию, вегетативные реакции, изменения психики и поведения больного. Именно поэтому психологические особенности личности пациента с хронической абдоминальной болью не служат критерием диагностики функциональной боли в животе [1, 3, 7].

Универсальным патофизиологическим эквивалентом хронической боли в животе служит спазм гладких мышц стенки ЖКТ, пищевода, желчных и панкреатических протоков. Это объясняет выбор препаратов для обезболивания. Вот почему спазмолитические средства прочно удерживают

лидирующие позиции при лечении хронической функциональной абдоминальной боли.

Среди множества известных эффективных спазмолитиков следует отметить препарат, нормализующий двигательную функцию на всех уровнях желудочно-кишечного тракта, — **тримебутин** (тримедат). Этот препарат является универсальным регулятором моторной функции последнего. Механизм его действия связан со стимулирующим влиянием на энкефалиновые рецепторы (μ -, δ - и κ -) на всем протяжении ЖКТ. Вследствие гармонизации функции отдельных энкефалиновых рецепторов тримебутин оказывает модулирующее (стимулирующее или расслабляющее) действие на тонус мышц ЖКТ в зависимости от его исходного состояния. За последние 20 лет проведено множество контролируемых клинических исследований, результаты которых продемонстрировали высокую эффективность и безопасность применения препарата при болях, связанных с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей, а также при лечении постоперационного паралитического илеуса [5, 6]. Кроме того, эффективно использование тримебутина при подготовке к проведению рентгенологического и эндоскопического исследований.

Заключение

Выступая в качестве одного из самых частых симптомов, любая абдоминальная боль не должна оставаться за пределами лечебно-диагностического процесса врачей любых специальностей. Правильное понимание механизмов возникновения, тщательный пропедевтический подход к выяснению основных характеристик боли позволят направить дифференциальный поиск в нужное русло и вовремя оказать помощь больному. Пациенты с хронической функциональной абдоминальной болью заслуживают трепетного отношения и скрупулезной работы. Применение эффективного и безопасного средства для купирования этого тягостного симптома даст возможность избавить больного от страданий и существенно повысить качество его жизни.

Список литературы

1. Баранская Е.К. Боль в животе: клинический подход к больному и алгоритм лечения. Место спазмолитической терапии в лечении абдоминальной боли. Фарматека/Гастроэнтерология. — 2005. — № 14 — С. 109.
2. Ивашкин В.Т., Шулъпекова Ю.О. Нервные механизмы болевой чувствительности // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 4 — С. 16–20.
3. Избранные лекции по гастроэнтерологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, А.А. Шептулина. — М., 2001. — С. 54–82.
4. Комаров Ф.И., Шептулин А.А. Боли в животе // Клин. мед. — 2000. — Т. 78, № 1. — С. 46–50.
5. Яковенко Э.П. Абдоминальный болевой синдром: этиология, патогенез и вопросы терапии // Клин. фарма-
6. Daniel E.E., Collins S.M. The preclinical pharmacology of trimebutine and its actions on gastrointestinal motility in man // Can. J. Gastroenterol. — 1991. — Vol. 5. — P. 185–193.
7. Drossman D.A. Chronic functional abdominal pain // Sleisenger & Fordtrans's gastrointestinal and liver disease. — Philadelphia—London—Toronto—Montreal—Sydney—Tokyo, 2003. — Vol. 1. — P. 90–97.
8. Glasgow R.E., Mulvihill S.J. Abdominal pain, including the acute abdomen // Sleisenger & Fordtrans's gastrointestinal and liver disease. — Philadelphia—London—Toronto—Montreal—Sydney—Tokyo, 2003. — Vol. 1. — P. 80–90.

УДК 616.37-002.2-06:616.381-009.7]-085.355

Патогенетическое обоснование применения полиферментных препаратов при лечении болевого синдрома у больных хроническим панкреатитом

Ю.П. Успенский, И.Г. Пахомова

(Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова)

Pathogenetic substantiation of enzymes at treatment of pain syndrome at chronic pancreatitis

Yu.P. Uspensky, I.G. Pakhomova

Цель обзора. Представить материалы о причинах и особенностях лечения болевого синдрома при хроническом панкреатите.

Последние данные литературы. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в современной диагностике и фармакотерапии, проблема хронического панкреатита относится к числу самых сложных разделов клинической гастроэнтерологии. У таких больных болевой абдоминальный синдром является практически облигатной составляющей заболевания и встречается в 85–95% случаев. Терапия абдоминальной боли как одного из наиболее трудно купируемых синдромов хронического панкреатита является непростой задачей как в силу объективных сложностей, связанных с многофакторностью патогенетических механизмов ее формирования, так и вследствие широкого диапазона возможностей для выбора схемы лечения. В настоящее время у пациентов с хроническим панкреатитом используется комплексный подход для купирования болевого абдоминального синдрома. В свете изучения патогенетических механизмов особое внимание уделяется не только спазмолитической, но и полиферментной терапии.

Заключение. Ферментная терапия при хроническом панкреатите применяется не только в качестве заместительной терапии, но и для купирования болевого абдоминального синдрома путем торможения панкреатической секреции и создания для поджелудочной железы условий физиологического покоя.

Ключевые слова: хронический панкреатит, болевой абдоминальный синдром, ферментные препараты.

The aim of review. To present proceedings about the causes and features of treatment of a pain syndrome at chronic pancreatitis.

Recent literature data. Despite of significant successes achieved in diagnostics and pharmacotherapy, the problem of chronic pancreatitis falls into to number of the most complex sections of clinical gastroenterology. In pancreatitis patients abdominal pain syndrome is almost obligatory component of disease and is present in 85–95 % of the cases. Therapy of abdominal pain as one of most difficultly relieved syndromes of chronic pancreatitis is an uneasy problem due to virtue of objective complexities related to its multifactorial pathogenesis, and due to a wide range of therapeutic options. Now for patients with chronic pancreatitis comprehensive approach for relief of abdominal pain syndrome is applied. From the viewpoint of pathogenic mechanisms the special attention is given not only to spasmolytic, but also to enzyme therapy.

Conclusion. Enzyme therapy at chronic pancreatitis is applied not only as supplementation treatment, but also to relief abdominal pain syndrome by inhibition of pancreatic secretion and to promote physiological rest for pancreas.

Key words: chronic pancreatitis, abdominal pain syndrome, enzyme preparations.

Клиническая панкреатология на современном этапе является одним из наиболее динамично развивающихся и вместе с тем сложных разделов гастроэнтерологии, привлекающих самое пристальное внимание специалистов. Данное обстоятельство в числе других причин объясняется все более широкой распространенностью патологии *поджелудочной железы* (ПЖ) в популяции, трудностями диагностического поиска по выявлению и идентификации тех или иных механизмов формирования характерных синдромов заболевания, а также сложностями в выборе оптимальной схемы лечения. Свидетельством этого является ежегодное появление большого количества научных работ, посвященных внедрению новых схем терапии или расширению показаний к использованию уже существующих лекарственных препаратов в лечении хронического панкреатита.

С клинических и социальных позиций необходимо учитывать прогрессирующий характер данного страдания, его крайне негативное влияние на качество жизни больных. Известно, что в большинстве случаев хронический панкреатит имеет прогрессирующее течение с постепенным нарастанием внешнесекреторной недостаточности ПЖ, стойкой персистенцией болей, когда больным необходимо строгое, зачастую пожизненное соблюдение диеты, постоянное медикаментозное лечение. Чрезвычайно серьезное прогностическое значение хронического панкреатита неотъемлемо связано с риском развития осложнений, летальность при которых достигает 5,5% [14].

Хронический панкреатит характеризуется крайне широкой палитрой клинических проявлений, включающих: развитие эндокринной патологии, трофологические расстройства, синдром воспалительной и ферментативной интоксикации, выраженные изменения психического статуса пациентов. Но к самым тягостным для больных проявлениям, которые в наибольшей мере определяют снижение качества их жизни, относятся болевой абдоминальный синдром и синдром внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.

В собственно клиническом отношении и по частоте встречаемости абдоминальная боль и внешнесекреторная недостаточность ПЖ являются доминирующими симптомами хронического панкреатита. Так, по данным M.W. Buchler и соавт., боль в развернутой стадии хронического панкреатита регистрируется в 80–90%, синдром экзокринной недостаточности — в 5–15%, синдром панкреатогенного сахарного диабета — от 3 до 10% случаев [20]. При этом проявления болевого синдрома наиболее выражены в дебюте хронического панкреатита, тогда как функциональная недостаточность ПЖ в начале заболевания имеет минимальные проявления. Вместе с

тем по мере фиброзирования органа и атрофии ацинарных и островковых клеток, когда в патологический процесс вовлекается не менее 90% активно функционирующей паренхимы, боль, как правило, стихает, при этом прогрессирует панкреатическая недостаточность. Однако, по мнению М.М. Богера, в этих условиях возможно и усиление болевого панкреатического синдрома, обусловленное метеоризмом, возникающим как за счет снижения внешнесекреторной деятельности ПЖ, так и в результате нарушения моторики и нормальной микрофлоры кишечника [4].

По данным ВОЗ, 7–64% населения мира периодически испытывает боль, и в 40% случаев она служит поводом для обращения к врачу [7]. Временной интервал между появлением жалоб на боли и верификацией диагноза составляет от 8 до 37 нед. Важно отметить, что на современном этапе развития клинической медицины проблема болевых ощущений, а также механизмов их развития продолжает оставаться одной из наиболее сложных областей патофизиологии человека. С патофизиологических позиций боль — это важнейший сигнал о повреждении тканей, поступающий в центральную нервную систему, и постоянно действующий регулятор гомеостатических реакций. Биологическое значение боли состоит в том, чтобы защитить организм от действия повреждающих факторов.

Субъективное восприятие человеком боли в значительной мере определяется особенностями национального темперамента [27]. Так, например, у жителей Северной Америки и Западной Европы частота встречаемости абдоминальной боли находится на среднем уровне. Эмоциональные жители Латинской Америки жалуются на абдоминальную боль наиболее часто, тогда как сдержанные жители японского архипелага реже всех презентуют жалобу подобного характера. Данные показатели являются веским аргументом в пользу обоснованности мнения, согласно которому боль, испытываемая человеком, представляет более сложное ощущение, в котором ноцицепция соединяется с субъективным опытом, включающим сильный эмоциональный (аффективный) компонент, рефлекторные изменения функций внутренних органов, двигательные безусловные рефлексы, волевые усилия, направленные на устранение боли [8].

У пациентов, страдающих хроническим панкреатитом, болевой абдоминальный синдром является практически облигатной составляющей заболевания и встречается в 85–95% случаев (лишь в отдельных ситуациях, по нашим наблюдениям у пожилых больных с длительным анамнезом заболевания и выраженной экзокринной недостаточностью ПЖ, боли могут не отмечаться). Хроническая боль при панкреатите является перманентным психотравмирующим фактором, способствующим развитию социально-психологи-

ческой дизадаптации, дисквалификации и инвалидизации пациентов в условиях, когда особую актуальность приобретает высказывание древнегреческого философа Эпикура: «Боль — есть величайшее из всех зол». Именно боль является ведущим и наиболее упорным симптомом, основной клинической проблемой данного заболевания, приводящей порой к недоеданию, кахексии, наркологической зависимости, а в ряде случаев к оперативным вмешательствам.

Боли у больных хроническим панкреатитом варьируют в широком диапазоне — по локализации (в левом и/или правом подреберье, опоясывающие, сочетание болей), иррадиации (под левую лопатку, в прекардиальную область), характеру (ранняя приступообразная боль после еды, усиливающаяся при приеме жирной, жареной пищи, алкоголя), а также интенсивности (от слабовыраженной до постоянной, нестерпимой).

Принципиально важно и то, что у разных пациентов патогенетические факторы абдоминальной боли могут в значительной мере отличаться. Наряду с собственно панкреатическими, включающими воспалительный процесс ткани поджелудочной железы, повышение внутриполостного давления в протоках, развитие панкреатического неврита, каузальную роль могут играть внепанкреатические факторы. Последние включают сдавление общего желчного протока, спазм или стеноз большого дуоденального сосочка, дуоденальную гипертензию, экзокринную недостаточность ПЖ, а также сопутствующую патологию.

Существенное значение в реализации механизмов формирования панкреатогенной боли имеют увеличение объема секреции железы и нарушение оттока панкреатического секрета, развитие ишемических изменений органа, воспаление перипанкреатической ткани, поражение нервных окончаний, образование псевдокист, сдавливающих окружающие органы. Все названные факторы у конкретного больного могут встречаться парциально или в сочетании между собой с тем или иным постоянством. Вместе с тем все более утверждается точка зрения, согласно которой среди всех указанных патогенетических механизмов наибольшую роль при хроническом панкреатите играет увеличение объема секреции железы, когда в большинстве случаев болевой синдром обуславливается секреторным напряжением органа [1].

Равным образом и синдром внешнесекреторной недостаточности ПЖ по происхождению является гетерогенным. При этом в условиях развития экзокринной недостаточности страдает основная физиологическая функция, связанная как с уменьшением выработки железой ферментов, так и с нарушением их активации, а также с разрушением ПЖ, что неминуемо приводит к явлениям мальдигестии, мальабсорбции и глубоким нарушениям эндоэкологии кишечника [9].

Все вышесказанное предопределяет цели лечения хронического панкреатита. Таковыми являются: обеспечение функционального покоя, купирование боли и восстановление внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Для купирования абдоминальной боли используются различные методы лечебного воздействия: ингибирование панкреатической секреции (аналоги соматостатина, энкефалинов, блокаторы секреции соляной кислоты), спазмолитики и анальгетики, ферментные препараты [13].

Известно, что одним из наиболее активных ингибиторов панкреатической секреции (как синтеза ферментов, так и бикарбонатов и воды) является соматостатин, действие которого определяется двойным эффектом, опосредованным через рецепторы ацинарных клеток, и подавлением синтеза секретина и холецистокинина [9, 21]. Синтетические аналоги соматостатина угнетают синтез и секрецию панкреатического сока, снижают протоковое давление и эффективно купируют боль, но с учетом необратимости процесса обструкции протокового аппарата являются, тем не менее, скорее средством оказания неотложной помощи, нежели могут быть использованы для систематического лечения пациентов. Подобным механизмом действия обладают и синтетические аналоги лейцинэнкефалина.

Одним из несомненных достижений последних лет является обоснование принадлежности хронического панкреатита к числу кислотозависимых форм патологии органов пищеварения [6]. Теоретической базой для такого вывода служат приоритетные в мировом отношении исследования сотрудников лаборатории И.П. Павлова, посвященные изучению функциональных взаимосвязей физиологической регуляции деятельности пищеварительной системы. Ими еще в 1894–1896 гг. (И.Л. Долинский, Л.Д. Попельский) была доказана тесная сопряженность между панкреатической секрецией и соляной кислотой, поступающей из желудка в двенадцатиперстную кишку (ДПК), которая является естественным стимулятором секреторной деятельности поджелудочной железы (секретин и холецистокин-панкреозимин выделяются гормонпродуцирующими клетками слизистой оболочки кишки при поступлении в нее из желудка соляной кислоты). В соответствии с этим, учитывая факт зависимости активности ферментов ПЖ от уровня pH в двенадцатиперстной кишке (в условиях ацидификации последней активность ферментов резко падает), для создания физиологического покоя органа и купирования боли используются ингибиторы секреции соляной кислоты. Вместе с тем пока нет единого мнения о данном варианте лечения из-за отсутствия как в мире, так и в России соответствующих клинических многоцентровых исследований. Тем не менее в отечественной литературе встречается

множество работ, показывающих эффективность использования H_2 -гистаминоблокаторов (фамотидин) и ингибиторов протонного насоса (омепразол, лансопразол, эзомепразол) при обострении хронического панкреатита по результатам выборочных исследований [3, 11, 16]. Однако необходимо учитывать и тот факт, что ингибиторы секреции соляной кислоты блокируют в основном гуморальный секретинопосредованный путь панкреатической секреции, тогда как вагусная стимуляция выработки ферментов в большей мере сохраняется.

Анальгетики и спазмолитики практически всегда используются в терапии обострений хронического панкреатита, обладая универсальными свойствами купирования абдоминальной боли, особенно в случаях ишемии органа, периневрального воспаления и фиброза [12, 18].

Всемирной организацией здравоохранения еще в 1990 г. (с последующими модификациями в 1991 и 1995 гг.) были приняты рекомендации по рациональному обезболиванию в онкологической практике, что также оказалось адекватно применимо и в других областях медицины, в том числе в панкреатологии [2]. Разработанные рекомендации основаны на рациональном выборе анальгетика в соответствующей дозе с использованием принципа ступенчатого перехода от ненаркотических обезболивающих средств к более мощным наркотическим препаратам, что позволяет избежать зависимости от опиоидов.

В 2002 г. академиком РАМН В.Т. Ивашкиным также была обоснована концепция создания ступенчатого алгоритма рациональной терапии болевого абдоминального синдрома в гастроэнтерологической практике по принципу терапии «step up». Тем самым утверждается переход от менее «сильнодействующих», но эффективных и безопасных, в основном используемых в качестве самолечения, к более сложным, мощным лекарственным препаратам в зависимости от основного патогенетического варианта и интенсивности болевого синдрома [2, 8].

Выбор препарата на первой ступени алгоритма купирования болей в животе может осуществляться при таких заболеваниях, как функциональная (неязвенная) диспепсия, синдром раздраженного кишечника легкого течения, дисфункция сфинктера Одди, обострение желчнокаменной болезни и др. Наиболее часто в этих целях используются дротаверин (неселективный миотропный спазмолитик), мебеверин (селективный миотропный спазмолитик, блокатор натриевых каналов), пинаверия бромид (селективный блокатор кальциевых каналов) и гиосцин бутилбромид (нейротропный спазмолитик). Значительной проблемой в лечении хронического панкреатита являются сопутствующие спастические расстройства, дисфункция сфинктера Одди, особенно его гипертония. Для

терапии данных состояний обычно применяются селективные спазмолитики.

В случае длительной, интенсивной и усиливающейся абдоминальной боли, когда происходит нарушение ее восприятия, возникает необходимость перехода на вторую ступень. При этом к терапии присоединяются блокаторы серотониновых рецепторов, нестероидные противовоспалительные препараты, ненаркотические анальгетики и психотропные средства. Клиническим примером является обострение хронического панкреатита средней степени тяжести, синдром раздраженного кишечника, дисфункция или стеноз сфинктера Одди, обострение желчнокаменной болезни.

Третья ступень используется для пациентов с достаточно сильными, интенсивными и устойчивыми к лечению болями при таких заболеваниях, как хронический панкреатит тяжелого течения, онкологическая патология, хронические заболевания кишечника, когда в варианте абдоминальной боли первостепенное значение имеет выраженная дизадаптация ноцицептивных структур центральной нервной системы и гуморальной передачи. В терапии находят применение психотропные препараты ввиду значительной психопатологической симптоматики, ненаркотические анальгетики, а также наркотические средства.

В последние годы для купирования боли панкреатического происхождения особое внимание уделяется возможности использования ферментных препаратов за счет механизма обратного торможения выработки ферментов поджелудочной железой. Попытки изучения данного механизма начались с 1970 г., и только в 1977 г. были опубликованы результаты [22].

Известно, что физиологическая регуляция выработки собственных ферментов поджелудочной железой осуществляется по механизму обратной связи (рис. 1). При поступлении ферментов (в частности, протеаз) в просвет ДПК происходит их взаимодействие с *холецистокинин* (ХЦК)-рилизинг-пептидом. При достаточном уровне панкреатических ферментов в двенадцатиперстной кишке происходит инактивация рилизинг-пептида, снижение синтеза ХЦК и в итоге уменьшение выработки ферментов поджелудочной железой.

Если же ферментов ПЖ в просвете кишки недостаточно, то ХЦК-рилизинг-пептид не инактивируется, происходит повышение продукции ХЦК и, как следствие, стимуляция выработки ферментов поджелудочной железой. В результате при наличии хронического панкреатита усиливается аутолиз, повышается внутрипротоковое давление из-за увеличения объема секрета, и панкреатическая боль усиливается.

Рассмотренные физиологические механизмы опровергают пока еще, к сожалению, распространенные представления о том, что полиферментная терапия показана больным хроническим

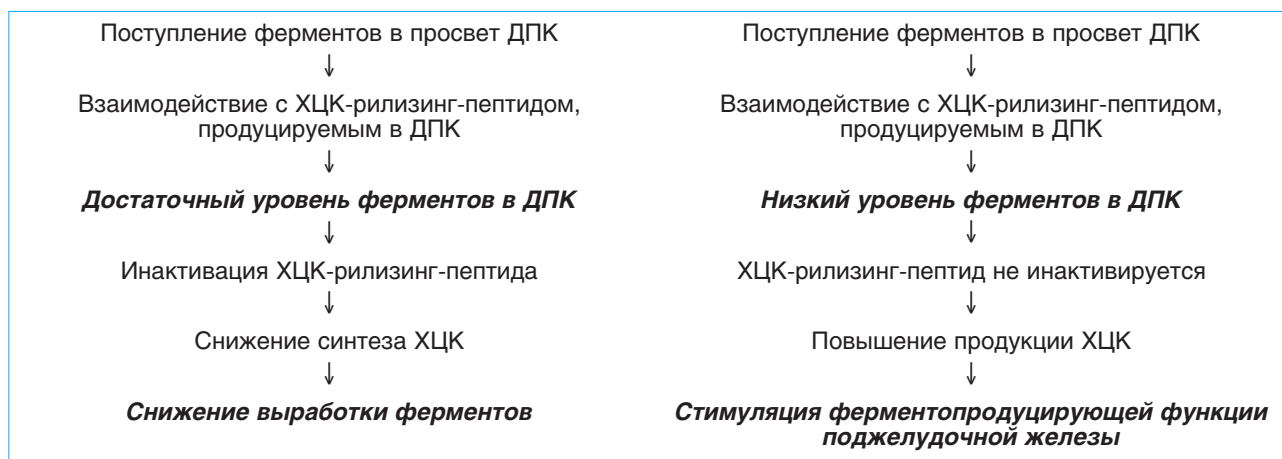


Рис. 1. Физиологическая регуляция (по механизму обратной связи) выработки собственных ферментов поджелудочной железы

панкреатитом только с выраженными проявлениями внешнесекреторной недостаточности ПЖ и не показана при болевой форме заболевания. Исследованиями Г.Ф. Коротько и соавт. [10] установлено, что ферментная терапия не только замещает дефицит панкреатических ферментов в кишечном пищеварении, но и минимизирует секреторную деятельность железы, создавая физиологический покой органа путем генерализованного торможения панкреатической секреции по принципу обратной связи.

Результатами ряда зарубежных исследований было также продемонстрировано уменьшение выраженности болевого абдоминального синдрома на фоне приема полиферментных препаратов [24, 25]. При этом обосновывается, в частности, точка зрения о том, что таблетированные полиферментные препараты имеют определенные преимущества в купировании болевого абдоминального синдрома, поскольку активация содержащихся в них энзимов начинается непосредственно в проксимальном отделе ДПК, что способствует быстрейшему созданию функционального покоя поджелудочной железы и стиханию абдоминальной боли [15, 24, 25].

Что касается энтеросолюбивых микросферических ферментных препаратов, то они, по-видимому, имеют преимущество в купировании экзокринной недостаточности ПЖ, тогда как проявления болевого синдрома уменьшаются менее значительно [23, 24]. Данный феномен скорее всего может объясняться тем, что ингибирование обратной связи зависит от наличия высоких концентраций протеаз именно в проксимальном отделе кишки, а энтеросолюбивые ферментные препараты достигают максимальной активности в дистальном ее отделе, обладая при этом меньшей эффективностью в инактивации ХЦК-рилизинг-пептида, снижении холецистокинина и, следовательно, в купировании боли панкреатического происхождения [23].

При этом необходимо отметить, что алгоритм лечения хронического панкреатита с болевым синдромом, предложенный в 1998 г. Американской Гастроэнтерологической Ассоциацией, ориентирует врача на использование именно таблетированных ферментных препаратов (рис. 2).

Среди таблетированных ферментных препаратов с кишечнорастворимой оболочкой широкое применение в лечении различных форм хронического панкреатита находит препарат Мезим форте 10000. Таблетки Мезим форте 10000 покрыты кислотоустойчивой оболочкой, которая не растворяется под действием соляной кислоты в желудке и тем самым предохраняет содержащиеся в препарате энзимы от инактивации. Растворение оболочки и высвобождение ферментов происходят при значениях pH, близких к нейтральным, что имеет место в проксимальных отделах ДПК.

Отечественными авторами проведен ряд исследований с использованием данного ферментного препарата в терапии болевого синдрома панкреатического происхождения. Так, В.Б. Гриневич и соавт. [5] показали, что болевой абдоминальный синдром у больных, принимавших Мезим форте 10000, купировался достоверно ($p < 0,05$) быстрее (в среднем уже к 5-м суткам), чем в группе лечившихся капсулированным препаратом панкреатина. Полное исчезновение болей к 10-му дню наблюдения также отмечалось достоверно чаще ($p < 0,05$) в группе получавших Мезим форте 10000 (86,7%), чем у больных, лечившихся капсулированным препаратом панкреатина с аналогичной активностью по липазе и сравнимым профилем активности по другим панкреатическим энзимам (66,7%). Несомненный интерес представляет исследование О.С. Шифрина и соавт., отметивших возможность приема Мезим форте 10000 у большинства пациентов для купирования болевого синдрома при хроническом панкреатите без использования ингибиторов секреции соляной кислоты (применение последних обязательно при

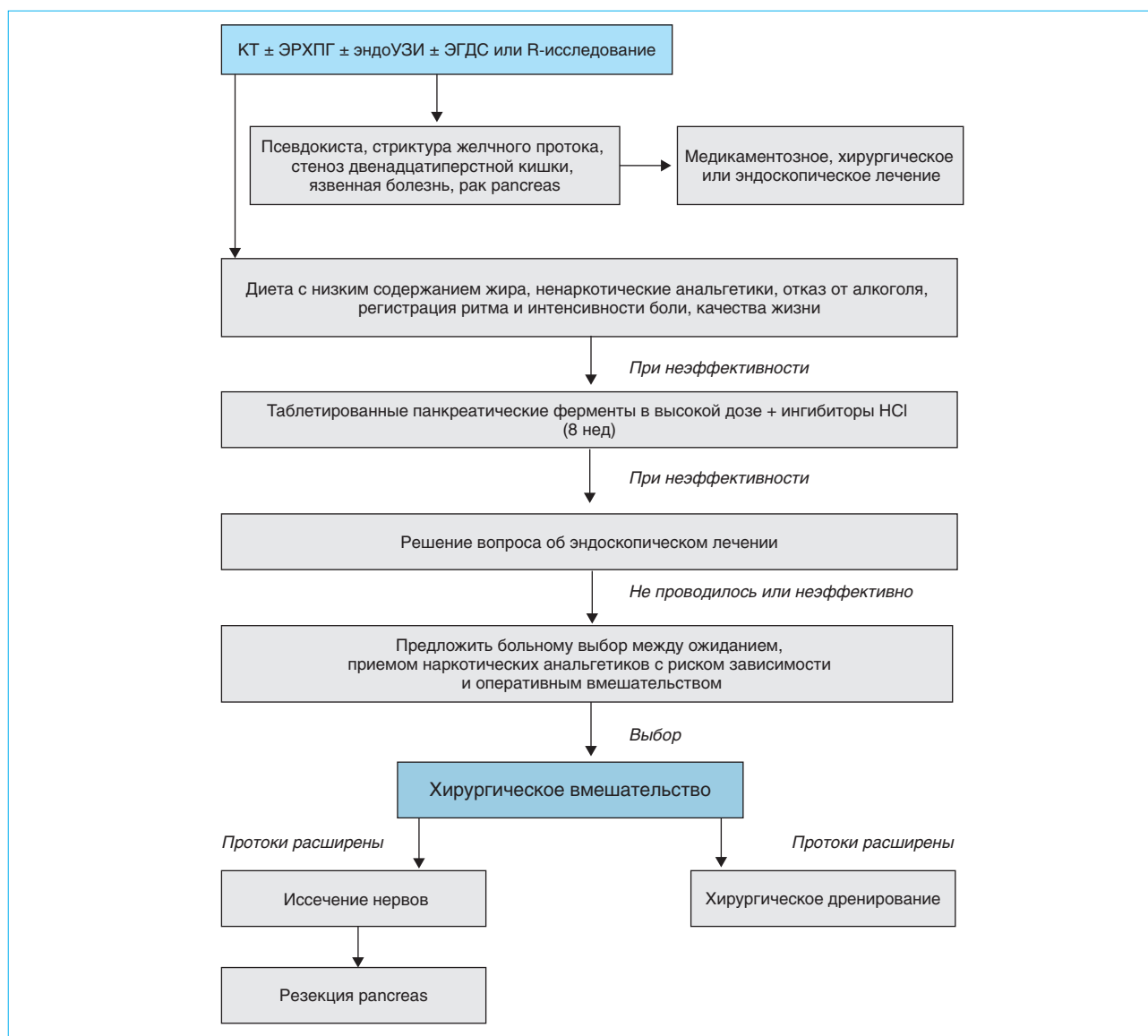


Рис. 2. Алгоритм патогенетического подхода к купированию болевого синдрома при хроническом панкреатите (рекомендации Американской Гастроэнтерологической Ассоциации) [26]

назначении безоболочечных ферментных препаратов), что значительно повышает рентабельность лечения [19].

Мезим форте 10000 следует назначать по 1–2 таблетке 3 раза в день (во время каждого основного приема пищи). По 2 таблетке на каждый прием пищи показано при выраженном болевом синдроме, когда увеличение концентрации протеза, вводимых *per os* в составе ферментного препарата, будет способствовать скорейшему достижению желаемого клинического эффекта. Критерий прекращения лечения Мезимом форте 10000 при изолированном болевом синдроме – стойкое купирование болей (обычно этого удается достичь к 10–14-му дню от начала лечения). В дальнейшем возможен прием препарата в режиме *on demand* (по требованию). При сочетании у больного хро-

ническим панкреатитом болевого абдоминального синдрома и синдрома экзокринной недостаточности ПЖ именно последний будет определять длительность заместительной полиферментной терапии вплоть до постоянного приема Мезима форте 10000 в тяжелых случаях выраженной внешнесекреторной недостаточности.

Заключение

На сегодняшний день вряд ли найдутся аргументы в пользу ревизии необходимости использования комплексного подхода для купирования болевого абдоминального синдрома у пациентов с хроническим панкреатитом. Вместе с тем, принимая во внимание проблему полипрагмазии у полиморбидных пациентов, которая особенно актуаль-

на в терапии лиц пожилого возраста, использование препаратов с суммационным клиническим эффектом представляется одним из наиболее предпочтительных решений. Примером такого подхода в панкреатологии является назначение полиферментной терапии как в классическом, ставшим уже каноническим, варианте собственно заместительной терапии, так и для купирования

болевого абдоминального синдрома путем торможения панкреатической секреции и создания условий физиологического покоя поджелудочной железы. Важность данного показания с учетом явного преобладания в общей структуре больных панкреатитом лиц с доминирующим болевым абдоминальным синдромом трудно переоценить.

Список литературы

1. *Багненко С.Ф., Курыгин А.А., Рухляда Н.В., Смирнов А.Д.* Хронический панкреатит — СПб: Питер, 2000. — С. 15–65.
2. *Баранская Е.К.* Боль в животе: клинический подход к больному и алгоритм лечения // Фарматека, ежегод. сб. избр. науч.-мед. статей. — 2006. — С. 143–153.
3. *Белоусова Е.А., Златкина А.Р., Лобаков А.И.* и др. Квамател в лечении острого и хронического панкреатита // Клин. мед. — 2000. — Т. 78, № 9. — С. 54–57.
4. *Богер М.М.* Панкреатиты. — Новосибирск: Наука, 1984. — 198 с.
5. *Гриневич В.Б., Богданов И.В., Саблин О.А.* Клинические и фармакоэкономические аспекты полиферментной заместительной терапии // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2004. — № 2. — С. 16–23.
6. *Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г.* Клиническое обоснование применения и эффективность нексиума в комплексной терапии хронического панкреатита // Гастроэнтерол. СПб. — 2002. — № 1. — С. 20–23.
7. *Звартау Э.Э., Макарьянц М.Л.* Рациональное обезболивание // Рациональное обезболивание в общей практике. — М., 1999. — С. 3–5.
8. *Ивашкин В.Т., Шулъпекова Ю.О.* Нервные механизмы болевой чувствительности // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 4. — С. 16–21.
9. *Коротько Г.Ф.* Секрция поджелудочной железы. — М.: Триада-Х, 2002. — 224 с.
10. *Коротько Г.Ф., Оноприев В.И., Восканян С.Э.* и др. Интрадуоденальная энзимоингибция панкреатической секреции в лечении в профилактике острого панкреатита: Пособие для врачей. — Краснодар, 2002.
11. *Маев И.В., Вьючнова Е.С., Дичева Д.Т.* и др. Эффективность ингибитора протонной помпы омепразола (лосек МАПС) при хроническом панкреатите в стадии обострения // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2001. — Т. 11, № 6. — С. 54–58.
12. *Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А.* Хронический панкреатит. — М., 2005. — 504 с.
13. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Свиридова А.В.* Возможности фармакотерапии в купировании болевого абдоминального синдрома у больных хроническим панкреатитом // Экспер. клин. гастроэнтерол. — 2007. — № 6. — С. 103–109.
14. *Нестеренко Ю.А.* Хронический панкреатит. — М.: Мокеев, 2000. — С. 5–20.
15. *Охлобыстин А.В.* Применение препаратов пищеварительных ферментов в гастроэнтерологии // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2001. — № 2. — С. 34–39.
16. *Симаненков В.И., Кнорринг Г.Ю., Захарова Н.В.* Антисекреторная терапия обострений хронических панкреатитов // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1999. — Т. 9, № 5. — С. 76.
17. *Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г.* Терапия экзокринной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом // Гастроэнтерология (прил. к Consilium medicum). — 2006. — Т. 8, № 2. — С. 38–42.
18. *Успенский Ю.П., Пахомова И.Г.* Синдром абдоминальной боли в гастроэнтерологической практике (анализ проблемы) // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2007. — № 5. — С. 21–31.
19. *Шифрин О.С., Юрьева Е.Ю.* Клиническое применение препарата Мезим форте 10000 при болевой форме хронического панкреатита // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2004. — Т. 14, № 5. — С. 54–58.
20. *Buchler M.W., Uhl W., Malferstheiner P.* Поджелудочная железа: заболевания. — Изд-во Karger, 2004. — 186 с.
21. *Chey W.Y.* Neurohumoral control of the exocrine pancreas // Curr. Opin. Gastroenterol. — 1995. — Vol. 11. — P. 389–396.
22. *Ihse I., Andersson R., Axelsson J.* Pancreatic pain: Is there a medical alternative to surgery? // Digestion. — 1993. — Vol. 54 (suppl. 2). — P. 30–34.
23. *Malesci A., Gala E.* et al. No effect of long term treatment with pancreatic extract on recurrent abdominal pain in patient with chronic pancreatic // Scand. J. Gastroenterol. — 1995. — Vol. 30. — P. 392.
24. *Ramo D.J.* et al. Self-administration of enzyme substitution in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency // Scand. J. Gastroenterol. — 1989. — Vol. 24. — P. 688.
25. *Slaff J.I., Jacobson D.* et al. Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion // Gastroenterology. — 1984. — Vol. 87. — P. 44.
26. Treatment of pain in chronic pancreatitis: AGA medical position statement // Gastroenterology. — 1998. — Vol. 115. — P. 763–764.
27. *Tytgat G.N.* Hyoscine butylbromide: Review of its use in the treatment of abdominal cramping and pain // Drugs. — 2007. — Vol. 67, N 9. — P. 1343–1357.

УДК [616.36-002.12:578.891]-085

Нестандартные ситуации в лечении больных хроническим гепатитом С

А.В. Лапшин, А.О. Бугверов, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин

(Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Atypical situations in treatment of chronic hepatitis C patients

A.V. Lapshin, A.O. Buyeverov, M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin

Цель. Обменяться опытом ведения пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С на разных стадиях повреждения печени.

Особенности клинического случая. Представлены 3 клинических наблюдения противовирусной терапии у «трудных» для лечения больных с различными формами HCV-инфекции. Рассмотрены пациенты: с 1-м генотипом HCV, двумя неудачными предшествующими попытками противовирусной терапии и успешным пролонгированным курсом; с декомпенсированным циррозом печени; с 1-м генотипом вируса и метаболическим синдромом. Продемонстрированы особенности ведения таких больных.

Заключение. Выбор оптимальной лечебной тактики должен основываться на вирусологической характеристике, стадии гепатита, наличии сопутствующей патологии, предшествующих курсах противовирусной терапии, а также на личностных особенностях пациента и его настрое на борьбу с болезнью. Нет сомнений, что индивидуальный подход позволяет во многих случаях существенно улучшить результаты лечения.

Ключевые слова: хронический гепатит С, цирроз, метаболический синдром, противовирусная терапия.

The aim. To share experience of patient management with persistent hepatitis C virus infection at different stages of liver damage.

Clinical cases data. 3 clinical cases of antiviral therapy at «difficult-to-treat» patients with various forms of HCV-infection are presented. Presented cases include: 1-st genotype HCV, two previous ineffective attempts of antiviral therapy and successful prolonged course; with decompensated liver cirrhosis; 1-st virus genotype and metabolic syndrome. Features of such patient management are demonstrated.

Conclusion. The choice of optimal medical tactics should base on virologic characteristic, stage of hepatitis, presence of concomitant diseases, efficacy of previous courses of antiviral therapy and on specific personal features of patient and his/her tuning on coping with disease. There is no doubt, that individual approach will allow to improve essentially treatment results in many cases.

Key words: chronic hepatitis C, cirrhosis, metabolic syndrome, antiviral therapy.

Можно с уверенностью констатировать, что наиболее значимые успехи, достигнутые современной гепатологией за последние два десятилетия, относятся к лечению хронических вирусных гепатитов. Вместе с тем HCV-инфекция остается одной из актуальнейших проблем здравоохранения в силу своей широкой распространенности, отсутствия возможности специфической профилактики, крайне высокой частоты хронизации и значительного риска формирования инвалидизирующих осложнений.

Лечение больных хроническим гепатитом С (ХГС) базируется на применении комбинации пегилированного интерферона- α -2a (ПЕГ-ИФН- α -2a) и синтетического нуклеозида рибавирин (РБВ). Использование пегилированных интерферонов позволило достичь впечатляющих результатов (до 90% и даже более при 2-м и 3-м генотипах HCV), однако высокая стоимость курсового лечения значительно ограничивает применение данных препаратов. В связи с этим, особенно у больных с «благоприятными» генотипами HCV, сохраняет

свое значение схема комбинированной терапии, основанная на использовании так называемых стандартных интерферонов, или интерферонов короткого действия.

В последние годы в клиническую практику были внедрены такие понятия, как быстрый, ранний и медленный вирусологический ответ на противовирусные препараты, режим LADR (Low Accelerating Dose Regimen), предварительная терапия инсулиновыми сенситайзерами, которые явились существенным шагом вперед на пути индивидуализации лечения больных ХГС.

В статье представлены 3 клинических наблюдения тактики ведения «трудных» больных с различными формами и стадиями HCV-инфекции.

Наблюдение 1. Третий пролонгированный курс противовирусной терапии у пациента с 1-м генотипом HCV

Пациент Ш., 55 лет, страдающий хроническим гепатитом С, обратился для консультации в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова с жалобами на умеренную общую слабость, периодическое нарушение сна. Больной предоставил медицинскую документацию, согласно которой у него имелся 1b генотип HCV-инфекции. По результатам пункционной биопсии печени, выполненной 6 лет назад, имелись признаки гепатита С умеренной активности, фиброз F3, очаговая жировая дистрофия печени (рис. 1). Окраска препаратов печени на железо отрицательная.

Ультразвуковое исследование, проведенное 2 года назад, выявило незначительную гепато- и спленомегалию. В анамнезе у пациента были две неудачные попытки противовирусного лечения. Первоначально в 1995 г. проводилась монотерапия интерфероном- α 3 MU 3 раза в неделю. В целом переносимость терапии была хорошей, однако она была досрочно прекращена через

6 мес из-за сохраняющейся репликации вируса. Повторный курс проводился в 2003 г. ПЕГ-ИФН- α -2a (180 мкг в неделю) в сочетании с РБВ (1000 мг в день в течение 48 нед). Через 12 нед лечения было отмечено снижение уровня вирусной нагрузки на 2 \log_{10} , однако к 24-й неделе HCV РНК в крови сохранялась. Тем не менее к моменту окончания терапии была зафиксирована элиминация вируса, но в течение 24 нед последующего периода наблюдения произошел рецидив инфекции. Ретроспективно больной признался, что за вторую половину лечения он пропустил прием одной трети доз РБВ.

Из анамнеза известно, что пациент женат, имеет 3 детей, работает служащим, иногда выпивает бокал вина за ужином, не курит, употребление наркотиков и психотропных препаратов отрицает. Симптомов депрессии не отмечает. При объективном обследовании обращало внимание наличие единичных телеангиэктазий на коже верхнего плечевого пояса. Рост 173 см. Масса тела 91 кг. Индекс массы тела (ИМТ) 30,4 кг/м². Данные лабораторных исследований приведены в табл. 1.

Принимая во внимание повышенный уровень α -фетопroteина, для исключения гепатоцеллюлярной карциномы проведена компьютерная томография брюшной полости, выявившая начальные диффузные изменения печени по типу цирроза, признаки портальной гипертензии, умеренную спленомегалию. Данных за очаговые образования печени не получено. При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) были обнаружены варикозно-рас-

Таблица 1

Показатели лабораторных исследований у пациента Ш.

Показатель	Результат
Гемоглобин, г/дл	15,5
Гематокрит, %	44,0
Лейкоциты, 10^9 /л	4,9
Тромбоциты, 10^9 /л	119,0
Аланинаминотрансфераза (АлАТ), МЕ/л	67,0
Аспаратаминотрансфераза (АсАТ), МЕ/л	58,0
Общий билирубин, мг/дл	0,8
Альбумин, г/дл	3,2
Креатинин, мг/дл	0,9
Международное нормализованное отношение	1,0
Протромбиновое время, с	11,1
α -фетопrotein, нг/мл	25,0
Тиреотропный гормон, МЕ/мл	2,1
Антитела к ВИЧ, HBsAg	Отр.
Вирусная нагрузка HCV, МЕ/мл	$2,6 \cdot 10^6$

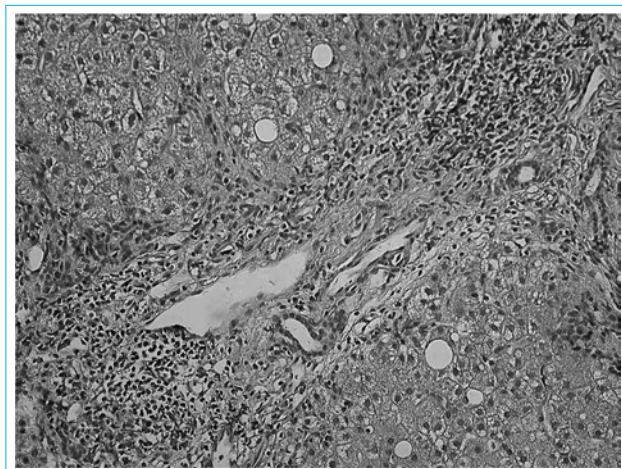


Рис. 1. Гистологическая картина печени у пациента Ш.

ширенные вены нижней трети пищевода до 0,5 см без угрозы кровотечения.

Диагноз: цирроз печени вирусной этиологии (HCV РНК генотип 1b, высокая вирусная нагрузка), класс А по Child–Pugh (6 баллов). Портальная гипертензия: варикозное расширение вен пищевода 2-й степени.

Учитывая риск прогрессирования заболевания, был назначен повторный курс комбинированной противовирусной терапии ПЕГ-ИФН- α -2а 180 мкг/нед и рибавирином (триворин) в дозе 1200 мг/сут. Длительность терапии определялась динамикой вирусной нагрузки через 4, 12 и 24 нед. Такая тактика ведения пациента была избрана несмотря на рецидив HCV-инфекции после окончания курса подобной терапии. Однако веские доказательства резистентности к назначавшимся ранее препаратам отсутствовали, поскольку больной не полностью придерживался предписанных рекомендаций. Кроме того, продолжительность предыдущего курса могла быть недостаточной для пациента с 1-м генотипом HCV без элиминации вируса к 24-й неделе лечения. С больным проведена беседа о возможности пролонгированного курса противовирусной терапии до 72 нед, на что было получено его информированное согласие.

На 4-й неделе лечения зафиксировано снижение уровня вирусной нагрузки с $2,6 \cdot 10^6$ до $9 \cdot 10^5$ МЕ/мл. Уровень сывороточных трансаминаз снизился незначительно. За пациентом продолжалось динамическое наблюдение с ежемесячным контролем основных лабораторных показателей крови. Самочувствие его оставалось удовлетворительным, продолжал прием РБВ в предписанных дозах.

К 12-й неделе лечения уровень HCV РНК снизился до $1,9 \cdot 10^3$ МЕ/мл. В клиническом анализе крови отмечено развитие рибавирин-индуцированной анемии (гемоглобин 10,6 г/дл). Это сопровождалось появлением жалоб на умеренную общую слабость, одышку при подъеме на 2-й этаж. Для сохранения максимально возможных шансов достижения устойчивого вирусологического ответа было решено не снижать дозу РБВ, а с целью коррекции анемии к терапии добавить эритропоэтин- α в дозе 40 000 Ед/нед подкожно. На 16-й неделе концентрация гемоглобина повысилась до 11,8 г/дл, хотя пациента продолжала беспокоить сниженная работоспособность. Тем не менее он был мотивирован на продолжение терапии.

На 24-й неделе количество сывороточной HCV РНК снизилось до неопределяемого уровня (т. е. зафиксирован медленный вирусологический ответ), в связи с чем принято решение продолжить курс лечения до 72 нед. На фоне проводимой терапии у больного сохранялись общая слабость, бессонница, снижение настроения, которые удавалось контролировать назначением факторов роста кроветворения, снотворных и антидепрес-

сантов. Пациент ежемесячно посещал «Школу для больных вирусным гепатитом С» на базе клиники с целью получения информационной и психологической поддержки. Это позволило ему полностью завершить предписанный курс лечения. Эритропоэтин был отменен сразу после завершения приема РБВ. Побочные эффекты, имевшие место в процессе лечения, подверглись обратному полному развитию в течение 3 мес после его прекращения. Через 24 нед наблюдения был зафиксирован устойчивый вирусологический ответ, подтвержденный неоднократными отрицательными результатами полимеразной цепной реакции. В настоящее время пациент социально адаптирован, работает. Вирус в крови не определяется 1,5 года.

Решение о назначении третьего курса терапии у данного больного было непростым. Наличие у него таких признаков, как спленомегалия, телеангиоэктазии, тромбоцитопения, гипоальбуминемия, повышенный уровень α -фетопротейна убедительно указывало на развитие цирроза печени. Поэтому выжидательная тактика в этом случае привела бы к дальнейшему прогрессированию заболевания в ближайшем будущем. Более того пациент находился в стабильной социальной обстановке, имел постоянную работу, поддержку в коллективе и в семье, повышающие его приверженность к лечению. Однако, с другой стороны, назначение общепринятых схем противовирусной терапии было ограничено недостаточной их эффективностью в предыдущих попытках лечения.

Пегилированный интерферон и РБВ приняты как стандарт противовирусной терапии у пациентов с 1-м генотипом HCV-инфекции с 2002 г. Несмотря на регламентированный срок лечения — 48 нед, исследования последних лет дали возможность оценивать вирусологический ответ в процессе наблюдения как самостоятельный фактор, определяющий окончательные сроки противовирусной терапии. В частности, продолжается изучение сокращения длительности терапии до 24 нед у пациентов с 1-м генотипом, у которых HCV РНК элиминировалась спустя 4 нед лечения (быстрый вирусологический ответ). В ряде работ среди нелеченных ранее больных ХГС, которым назначалась 24-недельная терапия пегилированным интерфероном и РБВ с учетом массы тела при условии элиминации вируса через 4 нед, частота устойчивого ответа была сопоставимой с таковой у лиц, получавших аналогичное лечение в течение 48 нед (88 и 91% соответственно).

В других исследованиях доказана оправданность увеличения сроков терапии с 48 до 72 нед у тех пациентов, которые медленно отвечают на терапию (снижение сывороточной HCV РНК на 12-й неделе лечения на $2 \log_{10}$ и элиминация к 24-й неделе). При удлинении терапии наибольшее преимущество отдается больным с низким уров-

нем виремии (менее 6000 МЕ/мл) на 12-й неделе лечения.

Учитывая пролонгацию противовирусной терапии, очень важным становится вопрос сохранения терапевтических доз препаратов и высокой приверженности пациента назначаемой терапии. С этой точки зрения анемия, развивающаяся вследствие приема РБВ, может быть успешно контролируется применением эритропоэтина при сохранении полной терапевтической дозы РБВ. Такой подход позволяет достигать желаемых результатов и улучшает в целом качество жизни пациентов, получающих комбинированное лечение.

Наблюдение 2. Трудности ведения больной с декомпенсированным циррозом печени

Пациентка Д., 55 лет, обратилась в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова в сентябре 2005 г. с жалобами на общую слабость, повышенную утомляемость, кровоточивость десен и слизистой оболочки носа. Из анамнеза известно, что с 50 лет у нее появился астенический синдром. По данным амбулаторного обследования выявлены увеличение печени, признаки цирроза, но этиология последнего не уточнялась. В 51 год присоединился асцит, в связи с чем пациентка была госпитализирована в городскую больницу по месту жительства, где обнаружены анти-HCV. Проводилась симптоматическая терапия с временным улучшением самочувствия. Из сопутствующих заболеваний отмечен псориаз в течение 15 лет. Наследственность по линии отца отягощена наличием сахарного диабета 2-го типа.

При объективном обследовании состояние средней тяжести. Сознание ясное. Время выполнения теста связи чисел — 45 с. ИМТ 28 кг/м². На локтях — псориазные бляшки. Сосудистые звездочки, пальмарная эритема. Периферических отеков нет. Системы дыхания и кровообращения без отклонений от нормы. Живот увеличен в размерах за счет подкожно-жирового слоя и напряженного асцита. Гепатомегалия. Спленомегалия. Данные лабораторных исследований приведены в табл. 2.

При УЗИ брюшной полости выявлены признаки портальной гипертензии, гепатоспленомегалия, небольшой асцит, при ЭГДС — варикозное расширение вен пищевода 2-й степени, портальная гастропатия.

Диагноз: цирроз печени вирусной этиологии, класс В по Child–Pugh (7 баллов). Портальная гипертензия: варикозное расширение вен пищевода 2-й степени, асцит. Латентная печеночная энцефалопатия. Панцитопения. Псориаз.

С учетом показаний к этиотропному лечению и высокой мотивации пациентки на профилактику прогрессирования цирроза печени после

Таблица 2

Показатели лабораторных исследований у пациентки Д.

Показатель	Результат
Гемоглобин, г/дл	7,3
Эритроциты, 10 ¹² /л	2,9
Цветовой показатель	0,7
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	2,9
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	69,0
АлАТ, МЕ/л	98,0
АсАТ, МЕ/л	331,0
Общий билирубин, мг/дл	1,0
Альбумин, г/дл	3,7
Глюкоза, мг/дл	107,0
Протромбиновый индекс, %	84,0
α -фетопrotein, нг/мл	12,0
ANA, ASMA, AMA*	Отр.
Антитела к ВИЧ, HBsAg	Отр.
HCV РНК	Генотип 1b

* ANA — антиядерные антитела; ASMA — антигладкомышечные антитела; AMA — антимитохондриальные антитела.

минимизации асцита ей была назначена терапия ИФН- α 2-b по 1,5 МУ 3 раза в неделю и РБВ (триворин) в дозе 600 мг/сут. На фоне лечения отмечалось углубление тромбоцитопении до 30 тыс. в 1 мкл, но без развития геморрагического синдрома. К январю 2006 г. через 3 мес лечения получен клинический, биохимический и вирусологический ответ. Однако спустя 6 мес у больной появились полидипсия, полиурия, общая слабость без нарастания печеночной энцефалопатии, ангулярный стоматит, генерализация псориаза, похудела на 7 кг. Была зарегистрирована манифестация сахарного диабета с относительной резистентностью к инсулину. После отмены противовирусной терапии отмечена самостоятельная компенсация сахарного диабета.

Несмотря на сохранявшийся негативный HCV-статус, через 3 мес после отмены противовирусных препаратов произошло кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, которое было остановлено консервативно. После кровотечения развилась декомпенсация цирроза в виде резкого усиления печеночной энцефалопатии вплоть до комы, разрешившейся внутривенным введением орнитин-аспартата. В дальнейшем присоединился отечно-асцитический синдром, по поводу чего проводились повторные парацентезы общим объемом 17 л, заместительная терапия альбумином, назначены мочегонные препараты. Учитывая сохраняющийся риск повторного кровотечения, пациентке было рекомендовано эндоскопическое

лигирование вен пищевода, от которого она воздержалась. Принимая во внимание неблагоприятное течение цирроза и сомнительный жизненный прогноз, пациентка поставлена в «Лист ожидания» трансплантации печени. За больной продолжается динамическое наблюдение.

Ведение HCV-инфицированных пациентов на стадии декомпенсированного цирроза печени представляет большие трудности для практикующего врача. Вопрос о назначении противовирусной терапии должен решаться согласованно с больным при тщательном анализе возможной пользы и негативных последствий проводимого лечения. К целям этиотропной терапии у пациентов с декомпенсированным вирусным циррозом печени относятся:

- предотвращение прогрессирования цирроза;
- профилактика его осложнений;
- уменьшение клинической симптоматики;
- улучшение синтетической и других функций печени (нормализация биохимических показателей крови);
- улучшение качества жизни, уменьшение класса тяжести цирроза;
- снижение риска развития гепатита С в трансплантате при планирующейся трансплантации органа;
- снижение риска развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Для осуществления адекватной лечебной тактики у данной группы пациентов целесообразно применение режима LADR, подразумевающего ступенчатый подход при назначении компонентов противовирусной терапии, начиная с дозы ИФН- α 1,5 MU 3 раза в неделю и РБВ 600 мг/сут.

Такая лечебная тактика позволяет с минимальными осложнениями вести контроль за активностью процесса, обусловленного HCV-инфекцией, и улучшить жизненный прогноз у пациентов с вирусным циррозом печени.

Наблюдение 3. Ведение пациента с метаболическим синдромом и 1-м генотипом HCV

Пациент М., 41 года, обратился для консультации в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова с жалобами на чувство дискомфорта в правом подреберье. В 2003 г. при обследовании по поводу остеохондроза позвоночника были выявлены антитела к вирусу гепатита С, HCV РНК с генотипом 1b. В биохимическом анализе крови отмечено повышение активности АлАТ в 3,5 раза. Возможный путь инфицирования — эпизодическое употребление «внутривенных наркотиков» около 20 лет назад. С февраля по апрель 2004 г. проводилась терапия пегилированным интерфероном и рибавирином. На фоне лечения показатели АлАТ

нормализовались, но терапия была прекращена из-за отсутствия раннего вирусологического ответа через 12 нед лечения. Из анамнеза известно, что с 30 лет стала прогрессивно нарастать масса тела (за 10 лет на 19 кг), с 35 лет присоединилась артериальная гипертензия, но последние 2 года пациент успешно контролирует ее приемом бета-адреноблокаторов.

При объективном обследовании обращало внимание наличие абдоминального ожирения (окружность талии 104 см). Рост 183 см. Масса тела 102 кг. ИМТ 30,5 кг/м². АД 125/80 мм рт. ст. Умеренная гепатомегалия (печень выступала на 3 см из-под края реберной дуги по правой среднеключичной линии). Результаты лабораторных исследований приведены в табл. 3.

Клинико-лабораторные данные свидетельствовали о наличии у пациента метаболического

Таблица 3

Показатели лабораторных исследований у пациента М.

Показатель	Результат
Общий холестерин, мг/дл	219,0
Триглицериды, мг/дл	220,0
Липопротеиды высокой плотности, мг/дл	32,0
Глюкоза, мг/дл	127,0
Гликозилированный гемоглобин (HbA1c), %	7,6
АлАТ, МЕ/л	73,0
АсАТ, МЕ/л	95,0
Общий билирубин, мг/дл	0,7
Щелочная фосфатаза, ед/л	42,0
Альбумин, г/дл	4,3
Антитела к ВИЧ, HBsAg	Отр.
HCV РНК	Генотип 1b
Вирусная нагрузка HCV, МЕ/мл	1,6•10 ⁶

Таблица 4

Упрощенные диагностические критерии метаболического синдрома (Национальный институт здоровья США, 2001 г.)

Показатель	Величина
Абдоминальное ожирение:	
окружность талии у мужчин, см	Более 102
окружность талии у женщин, см	Более 88
Триглицериды крови, мг/дл	Более 150
Холестерин ЛПВП, мг/дл:	
у мужчин	Менее 40
у женщин	Менее 50
Артериальное давление, мм рт. ст.	≥130/85
Глюкоза крови натощак, мг/дл	≥110

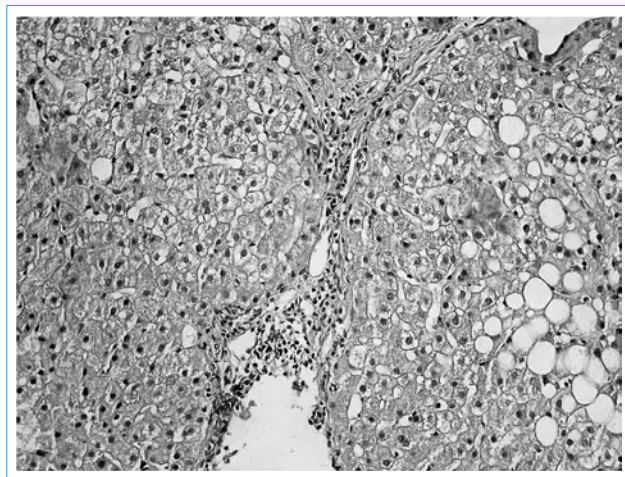


Рис. 2. Морфологические изменения ткани печени у пациента М.

синдрома с развитием начальных проявлений сахарного диабета (табл. 4).

Для принятия решения о дальнейшей лечебной тактике выполнена биопсия печени, исследована кровь на инсулин. При биопсии выявлен хронический гепатит смешанной этиологии (вирусный С + стеатогепатит), умеренной активности, периферический фиброз (рис. 2).

Показатели лабораторного исследования подтвердили наличие у больного гиперинсулинемии (инсулин крови натощак 34,28 мкМЕ/мл при норме до 27 мкМЕ/мл); тканевая инсулинорезистентность подтверждена результатами НОМА- и QUICKI-тестов. С пациентом проведена беседа о необходимости снижения массы тела как минимум на 10% для повышения чувствительности тканей к инсулину и эффективности планируемой противовирусной терапии.

Наличие инсулинорезистентности и стеатогепатита на фоне избыточной массы тела часто ассоциируется с плохим ответом на лечение HCV-инфекции, поэтому для коррекции этих изменений больному был назначен пиоглитазон 15 мг в день перед началом противовирусного курса. Через 3 мес отмечено снижение массы тела на 7 кг (ИМТ 28,5 кг/м²), что сопровождалось нормализацией глюкозы крови натощак до 96 мг/дл, гликозилированного гемоглобина до 5,7%. После этого была присоединена терапия ПЕГ-ИФН- α -2а 180 мкг/нед и РБВ (триворин) в дозе 1200 мг/день. Запланированная длительность лечения — 48 нед. Прием пиоглитазона был продолжен для предотвращения рецидива инсулинорезистентности и повышения шансов на ответ на противовирусную терапию. С пациентом обсуждена важность продолжения мероприятий, направленных на снижение массы тела (диета, физические упражнения) в течение всего периода лечения.

Через 12 нед зафиксирован ранний вирусологический ответ. В биохимическом анализе крови снизилась активность ферментов цитолиза (АлАТ 47 МЕ/л, АсАТ 60 МЕ/л), сохранялся нормальный уровень глюкозы крови (98 мг/дл). Пациент оставался HCV-негативным через 24 и 48 нед лечения, затем был зафиксирован устойчивый вирусологический ответ. К концу терапии масса тела больного дополнительно снизилась на 8 кг. В процессе лечения не отмечалось развития побочных эффектов, которые потребовали бы уменьшения доз препаратов.

Хроническая HCV-инфекция, по последним данным, ассоциирована с увеличением частоты развития сахарного диабета 2-го типа и инсулинорезистентности. Так, у инфицированных пациентов сахарный диабет встречается в 3 раза чаще, чем у неинфицированных. Это обусловлено как прямым действием белков вирусной природы, так и опосредованным влиянием воспаления, вызванного HCV-инфекцией, что приводит к выработке таких медиаторов инсулинорезистентности, как фактор некроза опухоли α (TNF- α). Продемонстрировано, что белки 1-го и 3-го генотипов HCV взаимодействуют с инсулиновыми рецепторами, определяя прямое влияние вируса С на развитие инсулинорезистентности.

Нежелательные последствия инсулинорезистентности и стеатоза при гепатите С включают в себя повышенное прогрессирование фиброза печени и ухудшение ответа на терапию. С учетом этого важно исходно оценивать у пациентов наличие инсулинорезистентности и при ее наличии своевременно проводить соответствующую коррекцию. Несмотря на небольшое количество работ, посвященных взаимосвязи между терапией инсулинсенситайзерами (метформин, глитазоны) и эффективностью противовирусной терапии гепатита С, результаты их обнадеживающие.

Заключение

Каждое из 3 приведенных клинических наблюдений представляет собой хотя и относительно нередкую, но в то же время нетипичную ситуацию, не вписывающуюся в общепринятые каноны ведения больного хроническим гепатитом С. Выбор оптимальной тактики должен основываться на вирусологической характеристике, стадии гепатита, наличии сопутствующей патологии, предшествующих курсах противовирусной терапии, а также на личностных особенностях пациента и его настрое на борьбу с болезнью. Нет сомнений, что индивидуальный подход позволяет во многих случаях существенно улучшить результаты лечения.

Список литературы

1. Богомолов П.О., Буеверов А.О. Эффективность и безопасность комбинированной терапии отечественными противовирусными препаратами хронического гепатита С // Фарматека. — 2006. — № 5. — С. 28–32.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Изд. дом «М-Вести», 2005. — С. 115–151.
3. Afdhal N.H., Dieterich D.T., Pockros P.J. et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study // Gastroenterology. — 2004. — Vol. 126. — P. 1302–1311.
4. Belfort R., Harrison S.A., Brown K. et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 355. — P. 2297–2307.
5. Jensen D.M., Morgan T.R., Marcellin P. et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy // Hepatology. — 2006. — Vol. 43. — P. 954–960.
6. Negro F. Mechanisms and significance of liver steatosis in hepatitis C virus infection // World J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 12. — P. 6756–6765.
7. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002 // NIH Consens. State Sci. Statements. — 2002. — Vol. 19. — P. 1–46.
8. Pazienza V., Clement S., Pugnale P. et al. The hepatitis C virus core protein of genotypes 3a and 1b downregulates insulin receptor substrate 1 through genotype-specific mechanisms // Hepatology. — 2007. — Vol. 45. — P. 1164–1171.
9. Pearlman B., Ehleben C., Saifee S. Improved virologic response rates with treatment extension to 72 weeks of peginterferon alfa-2b plus weight-based ribavirin in a difficult-to-treat population of genotype 1-infected slow responders // Program and abstracts of the 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; October 27–31, 2006. — Boston, Massachusetts [Abstract 343].
10. Zeuzem S., Buti M., Ferenci P. et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia // J. Hepatol. — 2006. — Vol. 44. — P. 97–103.

УДК [616.36-004.4-06:616.381-002]-085

Успешное лечение тяжелой формы острого алкогольного гепатита и спонтанного бактериального перитонита

А.И. Хазанов, А.В. Калинин, Л.И. Буторова, А.Г. Долинский,
К.В. Дзюба, С.Г. Пехташев, С.А. Жуков

(Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко,
Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Москва)

Successful treatment of the severe acute alcohol-induced hepatitis and spontaneous bacterial peritonitis

A.I. Khazanov, A.V. Kalinin, L.I. Butorova, A.G. Dolinsky, K.V. Dzuba, S.G. Pekhtashev, S.A. Zhukov

Цель. Продемонстрировать успешное лечение тяжелой формы острого алкогольного гепатита на фоне полной абстиненции.

Особенности клинического случая. У больной алкогольным циррозом печени после запоя развился острый алкогольный гепатит (ОАГ), спонтанный бактериальный перитонит (СБП) с напряженным асцитом, выраженная гепатодепрессия (протромбиновый индекс 25%), энцефалопатия (кома I), острая надпочечниковая недостаточность, гипотиреоз. В результате лечения – абстиненция, вливания альбумина, офлоксацина, прием внутрь неомицина, верошпирона, а также терапия кортизоном и кортинефом – удалось восстановить функцию печени, существенно уменьшить проявления ОАГ и СБП, острой надпочечниковой недостаточности, гипотиреоза. После выписки, соблюдения абстиненции состояние продолжало улучшаться. Через 10 мес исчезли небольшой асцит и элементы надпочечниковой недостаточности, отменены верошпирон и кортинеф. Приступила к работе. Последующее наблюдение в течение 7 лет.

Ключевые слова: острый алкогольный гепатит, алкогольный цирроз печени, спонтанный бактериальный перитонит, острая надпочечниковая недостаточность, гипотиреоз, абстиненция.

The aim. To demonstrate successful treatment of severe form of acute alcohol-induced hepatitis on background of complete abstinence.

Clinical case features. Female patient with alcohol-induced liver cirrhosis after drinking-bout developed acute alcohol-induced hepatitis (AAH), spontaneous bacterial peritonitis (SBP) with intense ascites, severe depression of liver function (prothrombin ratio of 25%), encephalopathy (coma I), acute adrenal failure, hypothyroidism. As a result of treatment: abstinence, injections of albumin, ofloxacin, intake of neomycin, spironolactone and therapy by cortisone and cortineff – it was possible to restore function of the liver, to reduce essentially manifestations of AAH and SBP, acute adrenal failure, hypothyroidism. After discharge, at continuing abstinence, the state went on to improve. In 10 months mild ascites and elements of adrenal insufficiency have disappeared, spironolactone and cortineff were cancelled. Patient has started to work. The subsequent follow-up for 7 years.

Key words: acute alcohol-induced hepatitis, alcoholic liver cirrhosis, spontaneous bacterial peritonitis, acute adrenal failure, hypothyroidism, abstinence.

Острый алкогольный гепатит (ОАГ) играет важную роль как жизнеопасное заболевание, особенно на фоне цирроза печени [1, 3, 5–7]. Летальность при различных формах 5–25%. В последние годы несколько расширились возможности лечения ОАГ, но стержневое место для большинства больных продолжает занимать соблюдение абстиненции [2, 4, 7–10]. Однако полного прекращения употребления алкоголя часто достичь не удастся. Приводим наблюдение, где этого удалось добиться.

Больная Д., 1954 года рождения. В июле 1997 г. окружающие заметили желтушное окрашивание склер и кожных покровов. Стал быстро увеличиваться в размерах живот, появились боли в правом подреберье, нарушился аппетит, беспокоили также поносы, лихорадка (до 38 °С). Была помещена в местный стационар. Живот продолжал увеличиваться в размерах. В связи с некурабельностью асцита дважды проводился лапароцентез с удалением до 10 л асцитической жидкости. В последующем амбулаторно в течение 1,5 мес он проводился еще 4 раза.

Поступила в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко 05.12.1997 г., тогда сообщила, что употребляет алкоголь лишь по праздникам и в гостях. Позднее, уже во время пребывания в госпитале, выяснилось, что за 20–25 дней до госпитализации в течение 7–10 дней был запой, к концу которого появилась выраженная желтуха, увеличился асцит. Одновременно появились слабость и головокружение, что затрудняло пребывание в вертикальном положении и исключало возможность самостоятельной ходьбы. Последнюю неделю перед госпитализацией значительно уменьшила дозы потребляемого алкоголя. За день до поступления желтушность стала менее выраженной, но асцит продолжал нарастать. Последние 3 мес отсутствовали месячные.

Поступила в госпиталь в тяжелом состоянии. Отмечалась своеобразная землисто-коричневая окраска кожи. На верхней половине туловища видны многочисленные, достаточно яркие сосудистые «звездочки» до 0,5 см в диаметре. Выявлены «печеночные ладони», «барабанные пальцы» и белые ногти. Определялись петехии и множественные кровоизлияния по всему телу, отмечались отеки стоп и нижней трети голеней, напряженный асцит, спленомегалия, «печеночный» запах изо рта. Число дыханий 24–30 в минуту, АД 60–70/40 мм рт. ст., пульс 86–100 в минуту. Выявлялись хлопающий тремор, нарушение координации, дизартрия. Больная была сонлива, заторможена, апатична. На вопросы отвечала односложно, не сразу. Нередко сонливость переходила к затемнениям сознания, близким к сопору. В эти периоды войти в контакт с больной было практически невозможно. В вертикальном положении появлялись мучительные головокру-

жения, теряла равновесие, поэтому ходить самостоятельно не могла. Данные биохимического обследования приведены в табл. 1.

Таким образом, особенно заметно снижался протромбиновый индекс (до 25%). Показатели альбумина, холестерина, холинэстеразы были почти в 2 раза ниже нижней границы нормы. Умеренно, с преобладанием АсАТ, повышена активность аминотрансфераз и пятикратно — ГГТП.

При проведении УЗИ и компьютерной томографии (КТ) выявлено уменьшение размеров печени, преимущественно правой доли (125×79×130 мм), при этом край правой доли выглядел узловатым и неровным, а сама паренхима (по данным КТ) была диффузно пониженной плотности (44–49 ед. Хаунсфилда), селезенка до 170 мм. Рентгенологически определялись признаки двустороннего гидроторакса и неравномерной инфильтрации легочной ткани в нижней доле слева. Повторно проводились пункции плевральной полости слева с выпуском 500–550 мл жидкости. При эндоскопии обнаружены расширение вен пищевода в нижней и средней трети до 5–6 мм, геморрагические эрозии в теле и антральном отделе желудка.

Со стороны крови — анемия (гемоглобин — 73 г/л), увеличение СОЭ до 51 мм/ч. При повторных исследованиях не было выявлено маркеров вирусных гепатитов В, С, D.

Только после длительных бесед с самой больной и особенно с ее матерью выяснилось, что у пациентки с юношеских лет отмечалось пристрастие к спиртным напиткам. Позднее, когда состояние больной улучшилось, она детально рассказала о том, сколько и в течение какого времени употребляла алкоголь (табл. 2).

Таблица 1

Результаты исследования
сыворотки крови от 07.12.1997 г.

Показатель	Результат	Норма
Билирубин общий, мкмоль/л	40	20
Протромбин, %	25	80–100
Альбумин, г/л	13,8	35–50
Холестерин, ммоль/мл	1,8	3,6–6,5
Холинэстераза, мкмоль/мл·ч	85	160–340
Общий белок, г/дл	4,6	6,0–8,0
АлАТ, МЕ/л	43	0–40
АсАТ, МЕ/л	115	5–34
ГГТП, МЕ/л	300	8–63
ЩФ, МЕ/л	215	15–112
Креатинин, мкмоль/л	254	80–115
Мочевая кислота, мкг/дл	13,2	4–8

Таблица 2

Алкогольный анамнез больной Д.

Период, лет	Доза алкоголя
18–25	Нерегулярное употребление (20–40 г этанола на прием)
25–40	Влечение к алкоголю (30–40 г этанола в сутки)
40–43	Возрастание дозы, вызывающей опьянение, до 75 г этанола
43–45	Потеря количественного и ситуационного контроля над употреблением алкоголя

Примечание. В последние месяцы перед госпитализацией выпивала в среднем 1,5 л виноградного вина в сутки.

Из-за низкого уровня протромбина, спонтанного бактериального перитонита на фоне напряженного асцита биопсия печени не проводилась.

Критериями верификации диагноза «цирроз печени» служили: изменение ее конфигурации (уменьшенная, бугристая печень по данным КТ), признаки портальной гипертензии (варикозное расширение вен пищевода 2–3-й степени, торпидный асцит, спленомегалия), резкое нарушение функции печени (снижение протромбинового индекса, содержания альбумина, холестерина, холинэстеразы).

Лечение: неомицин, безбелковая диета, очистительные клизмы, нормазе, парентеральное введение растворов глюкозы, калия, кальция, ингаляции кислорода, трансфузии свежезамороженной плазмы, эритроцитарной массы, альбумина, назначен также ранитидин.

Несмотря на прием до 300 мг верошпирона и 60 мг фуросемида в сутки, асцит медленно нарастал. Ему сопутствовали гипопропротеинемические отеки на ногах, двусторонний плевральный выпот. После повышения уровня протромбина проведены торакоцентез и парацентезы брюшной полости. Периодически удалялось от 5 до 10 л асцитической жидкости с одновременным парентеральным введением альбумина и плазмы. При первом исследовании асцитической жидкости была высеяна мономикробная грамотрицательная флора (кишечная палочка) и обнаружено увеличение количества нейтрофилов до 300 в 1 мм³. Это дало основание назначить внутривенное введение офлоксацина 400 мг в сутки (2 раза по 200 мг) в сочетании с пероральным приемом неомицина. По завершении антибиотикотерапии количество нейтрофилов уменьшилось, повторные посевы асцитической жидкости дали отрицатель-

ный результат. Одновременно исчезли признаки левосторонней пневмонии.

Наблюдалось отчетливое улучшение состояния: резко уменьшились явления энцефалопатии, через 1,5–2 нед нормализовался уровень трансаминаз и билирубина; через 7 дней протромбин повысился до 50%, а еще через неделю — до 82%. Но при этом сохранялись и даже усилились общая слабость, быстрая физическая утомляемость. В клинической картине на первый план выступил синдром стойкой артериальной гипотонии. Поддерживать систолическое артериальное давление на уровне 60–70 мм рт. ст. удавалось только парентеральным введением сосудоактивных препаратов (мезатон, дофамин, преднизолон).

У больной была заподозрена полиглангулярная недостаточность. Обнаружено (табл. 3) снижение уровня кортизола, трийодтиронина, тироксина, тиреотропного гормона. Развитие полиглангулярной недостаточности, по-видимому, было связано с несколькими факторами — последствиями прямого токсического действия алкоголя, гепатодепрессией с гипопропротеинемией и гипоальбуминемией.

По поводу хронической надпочечниковой недостаточности назначены кортизона ацетат 50 мг и кортинеф 100 мкг в сутки. Через 3 дня от начала лечения удалось стабилизировать систолическое артериальное давление на уровне 100–110 мм рт. ст., прошли головокружения. Спустя 3–4 нед исчезла мышечная слабость, гиперпигментация кожи сохранялась 5–7 мес. L-тироксином в суточной дозе 25 мкг в течение 1 мес ликвидированы симптомы гипотиреоза.

Кортинеф отменен в октябре 1998 г. после 10-месячного гормонального лечения. После этого

Таблица 3

Данные исследования гормонального статуса

Показатель	Норма	Январь 1998 г.	Февраль 1998 г.	Октябрь 1998 г.	Декабрь 1999 г.
Кортизол, мкг/дл	5,0–22,2	3,0	5,1	15,1	16,9
Тироксин, пмоль/л	10–15	5,6	11,5	12,7	14,1
Трийодтиронин, нг/дл	90–170	46,7	90,2	133,0	135,0
Тиреотропный гормон, мкг/Е•мл	0,2–3,5	0,10	1,26	1,53	2,56

у больной сохранялось нормальное артериальное давление, не отмечалось мышечной слабости, гиперпигментации кожи. Содержание кортизола и гормонов тиреоидного профиля в сыворотке крови при динамическом исследовании было в норме.

Из тяжелых проявлений болезни дольше всего сохранялся асцит. После разрешения спонтанного бактериального перитонита асцит с февраля 1998 г. стал курабельным. При КТ-исследовании в апреле того же года определялись локальные скопления асцитической жидкости под печенью с незначительным распространением на передние отделы правого паранефрия. В течение 3 мес после выписки принимала фуросемид в уменьшающихся дозах. На протяжении 10 мес, т. е. до октября 1998 г., принимала верошпирон по 150 мг в сутки и менее. С октября 1998 г. асцит перестал выявляться. Варикозное расширение вен пищевода уменьшилось с 3-й до 1-й степени. Сохранялась спленомегалия без тенденции к увеличению.

В последующем больная повторно обследовалась в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко в марте, октябре 1998 г. и декабре 1999 г. (табл. 4). Жалоб не предъявляла, при биохимическом исследовании крови сохранялась умеренная гипоальбуминемия. В декабре 1999 г. сообщила, что самочувствие удовлетворительное, вернулась на работу. Последнее сообщение о пациентке получено в 2004 г.

С момента появления желтухи (середина ноября 1997 г.) больная существенно уменьшила дозу алкоголя, а с середины декабря 1997 г. полностью отказалась от него. Решающую роль в решении отказаться от употребления спиртных напитков, по словам больной, сыграли прежде всего страх смерти, боязнь оставить детей сиротами, а также жесткий контроль матери в стационаре за соблюдением режима абстиненции. Муж пациентки также отказался от употребления алкоголя. Спустя 2 года, к концу 1999 г., больная полностью социально адаптирована, работает, занимается воспитанием детей.

Окончательный диагноз: тяжелая форма острого алкогольного гепатита на фоне цирроза печени с развитием выраженной гепатодепрессии,

спонтанным бактериальным перитонитом, левосторонней пневмонией, полигландулярной недостаточностью (надпочечники, щитовидная железа) с последующим благоприятным течением за счет медикаментозной терапии и абстиненции.

В приведенном наблюдении заслуживают внимание несколько фактов.

Сочетание напряженного асцита, выраженной энцефалопатии и падение протромбинового индекса до 25%, казалось бы, определяли неблагоприятный ближайший прогноз.

Результаты длительных наблюдений позволяют нам дополнить прогностические критерии ОАГ. Относительно благоприятный прогностический признак — быстрое снижение гипербилирубинемии и нормализация протромбинового индекса. Решающим в этой ситуации является уровень протромбинового индекса: если в течение 2 нед он восстанавливается — прогноз благоприятен, а если не восстанавливается — прогноз остается плохим. Подтверждением указанной закономерности может служить представленная история болезни.

Вызывает интерес также относительно легкая обратимость желтухи. Даже уменьшение дозы алкоголя (перед госпитализацией и в первые дни пребывания в стационаре) уже вызвало отчетливое снижение гипербилирубинемии. Полный отказ от употребления алкоголя (с 10-го дня пребывания в госпитале), лечение спонтанного бактериального перитонита и трансфузии альбумина привели в сравнительно короткие сроки к нормализации протромбинового индекса (с 25% при поступлении до 82% через 14 дней) и билирубина сыворотки крови (спустя 14 дней 27 мкмоль/л), а через 20–25 дней зарегистрировано повышение уровня холестерина и холинэстеразы.

Признаки энцефалопатии и проявления спонтанного бактериального перитонита одновременно нивелировались в течение 10–17 дней. После разрешения последнего асцит стал консервативно курабельным и исчез спустя 10 мес. Явная курабельность спонтанного бактериального перитонита — вторая особенность этого клинического наблюдения. Часто у больных в такой стадии болезни мы наблюдали его резистентность к терапии.

Таблица 4

Динамика основных лабораторных показателей

Показатель	Норма	Февраль 1998 г.	Март 1998 г.	Октябрь 1998 г.	Декабрь 1999 г.
Билирубин общий, мкмоль/л	20	27,0	22,6	15,8	14,5
ЩФ, МЕ/л	15–112	93	126	119	121
АсАТ, МЕ/л	5–34	48	44	48	43
АлАТ, МЕ/л	5–34	34	30	38	37
Протромбин, %	80–100	80	94	90	90
Альбумин, г/л	56,5–66,5	44,0	50,4	52,4	50,6
Тромбоциты, в 1 мм ³	180–320	189	150	166	157

Клинические и лабораторные признаки тяжелой надпочечниковой недостаточности на фоне курса заместительной гормональной терапии и абстиненции быстро купировались.

Часто тяжелые формы ОАГ, осложненного спонтанным бактериальным перитонитом и пневмонией, трудно поддаются лечению. Нередко

это объясняется неполнотой комплекса лечебных мероприятий: интенсивная медикаментозная терапия проводится, но такой важнейший компонент лечения, как абстиненция, отсутствует. В приведенной истории болезни присутствовали обе составляющие.

Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Изд. дом «М-Вести», 2005. — 536 с.
2. Буеверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Дифференцированный подход к лечению алкогольных поражений печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2005. — Т. 15, № 1. — С 4–9.
3. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение / Под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. — М.: Миклош, 2007. — С. 421–438.
4. Мухин Н.А. (ред.) Практическая гепатология. — М.: Медицина, 2004. — С. 137–144.
5. Пехташев С.Г., Васильев А.П., Потехин А.П., Хазанов А.И. К вопросу о клинических особенностях тяжелых форм острых алкогольных гепатитов // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 2. — С. 61–66.
6. Хазанов А.И. К клинике и исходам алкогольных циррозов печени // Актуальные вопросы патологии печени / Под ред. Х.Х. Мансурова. — Вып. 7. — Душанбе, 1976. — С. 159–168.
7. Хазанов А.И. Острый алкогольный гепатит: клиника, диагностика, лечение // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2007. — № 3. — С. 3–12.
8. Шерлок Ш., Дули Д. Заболевания печени и желчных путей. — М.: Медицина, 1999. — С. 440–458.
9. Seitz H.K. Alkoholische Lebererkrankungen // Gastroenterologie: klinik und Praxis / Eds. J.E. Rieman, W. Fischbach, P.R. Galle, J. Mossner. — Stuttgart, 2007.
10. Wakim-Fleming J., Mullen K. Long-term management of alcoholic liver disease // Clin. Liver Dis. — 2005. — Vol. 9, N 1. — P. 135–149.

УДК 616.36-002.12:578.891(063)

Обсуждение проблемы хронического гепатита С в докладах 15-й Объединенной Европейской Недели Гастроэнтерологии (Париж, 2007)

А.А. Шептулин, Ю.В. Дуболазова

(Кафедра преподавания внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Discussion of chronic hepatitis C problem in reports of the 15-th United European Gastroenterology Week (Paris, 2007)

A.A. Sheptulin, Yu.V. Dubolazova

Цель обзора. Обсуждение докладов 15-й Объединенной Европейской Недели Гастроэнтерологии (15.ОЕНГ), посвященных хроническому гепатиту С.

Последние данные литературы. В докладах, представленных на 15.ОЕНГ, основное внимание уделялось изучению факторов, влияющих на эффективность противовирусной терапии, разработке методов, позволяющих прогнозировать эффективность лечения в ранние сроки, поиску путей, направленных на улучшение его результатов.

Заключение. Как следует из большинства докладов, современные схемы противовирусной терапии достаточно эффективны, а имеющиеся методы дают возможность рано прогнозировать вирусологический ответ на лечение.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусная терапия, вирусологический ответ на лечение.

The aim of review. Discussion of the 15-th United European Gastroenterology Week reports (15-UEGW), devoted to chronic hepatitis C.

Recent literature data. In the reports submitted to 15-th UEGW, the basic attention was given to study of factors affecting efficacy of antiviral therapy, to development of methods, predicting treatment response in early terms, to search of the routes of improvement of its results.

Conclusion. According to the majority of reports, up-to-date modes of antiviral therapy are quite effective, and available methods allow to predict the virologic response to treatment.

Key words: chronic hepatitis C, antiviral therapy, virologic response to treatment.

Более 170 миллионов людей во всем мире инфицировано *вирусом гепатита С* (HCV), который в большинстве развитых стран является одной из наиболее частых причин развития *хронического гепатита С* (ХГС), цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы. Этим объясняется то большое внимание, которое было уделено указанной проблеме в ходе 15-й Объединенной Европейской Недели Гастроэнтерологии, проходившей с 27 по 31 октября 2007 г. в Париже.

С. DeSouza и соавт. (Великобритания), учитывая большое число в стране больных хроническим

гепатитом С — от 200 000 до 400 000 человек, провели анализ уровня знаний о ХГС практикующих врачей. Знания врачей оценивались до и после проведения обучающих программ с помощью опросников из 12 пунктов. Несмотря на то, что подобная кампания проводилась уже вторично, были выявлены значительные пробелы в знаниях, касающихся ХГС (особенно в отношении путей передачи вируса гепатита С, скрининга в группах риска, интерпретации данных лабораторных исследований, лечения). Проведение обучающих семинаров способствовало некоторому повышению

уровня знаний, но посещаемость этих семинаров оказалась низкой.

Доклад N. Antaki и соавт. (Сирия) был посвящен эпидемиологическим аспектам инфекции HCV. Проведя исследование с участием 636 больных, авторы показали, что, как и в большинстве стран Среднего Востока и Северной Африки, в Сирии наиболее часто (59%) выявлялся 4-й генотип HCV. В то же время с высокой частотой обнаруживался 5-й генотип HCV (10%), который характерен для стран Южной Африки и редко встречается в других регионах. При этом 83% пациентов с данным генотипом проживали в северных провинциях страны, на границе с Турцией. По мнению авторов, указанный эпидемиологический феномен пока не находит объяснений и требует дальнейших исследований.

Ряд докладов затрагивал вопросы клиники, диагностики и течения ХГС. O.R. Kosseva и соавт. (Болгария) изучали целесообразность использования показателя APRI (соотношение активности АсАТ и уровня тромбоцитов) для косвенной оценки выраженности фиброза у таких больных. На основании результатов обследования 124 пациентов, имевших нормальную активность АсАТ или ее значения, не превышающие 1,5 нормы, и путем сопоставления показателя APRI с данными гистологической оценки фиброза печени по шкале Metavir был сделан вывод, что анализ APRI не позволяет дифференцировать стадии фиброза F1–F2 и стадии F3–F4, в связи с чем авторы не рекомендуют использовать этот показатель в качестве неинвазивного метода оценки фиброза у пациентов с ХГС, имеющих нормальный или незначительно повышенный (менее 1,5 нормы) уровень АсАТ.

T. Csak и соавт. (Болгария) поставили задачу оценить состояние автономной кардиовегетативной функции у больных с HCV-инфекцией и проанализировать взаимосвязь этой функции с функцией сенсорных нервов и криоглобулинемией. У 41 пациента с HCV РНК, не получавших противовирусного лечения, и 38 здоровых лиц контрольной группы определялись индексы спонтанной *барорефлекторной чувствительности* (БРЧ) и *вариабельности сердечного ритма* (ВСР). Функция периферических сенсорных нервов (срединного и малоберцового) оценивалась с помощью нейроселективного диагностического стимулятора. Авторы обнаружили у больных с HCV-инфекцией снижение временных и частотных показателей индексов БРЧ и ВСР по сравнению с таковыми в контрольной группе ($p < 0,05$). Это снижение коррелировало с нарушением функции периферических сенсорных нервов и не коррелировало с уровнем криоглобулинов в крови. Авторы пришли к заключению, что автономная нейропатия, наблюдающаяся у больных ХГС, развивается с участием криоглобулин-независимого механизма.

В докладе E. Ishibashi и соавт. (Япония) рассматривалась взаимосвязь между HCV-инфекцией и *инсулинорезистентностью* (ИР), обусловленной висцеральным ожирением. У 1005 пациентов с HCV-инфекцией и измененными функциональными пробами печени, имевших признаки умеренного фиброза (F2) по данным биопсии печени, проведенной с помощью компьютерной томографии, определялась *площадь висцерального жира* (ПВЖ) на уровне пупка (см^2). Контрольную группу составили больные с *неалкогольной жировой болезнью печени* (НАЖБП). Кроме того, изучался уровень адипонектина и растворимых TNF-рецепторов 1 и 2 в сыворотке крови. Наличие ИР было выявлено у пациентов с HCV-инфекцией, имевших показатели ПВЖ более 100 см^2 . Кроме того, ИР, оцененная с помощью тестов HOMA-IR, QUICKI, WBISI, у пациентов с висцеральным ожирением и HCV-инфекцией была более выраженной, чем при НАЖБП. Уровень растворимых TNF-рецепторов 1 и 2 у больных с HCV-инфекцией также был выше. Авторы сделали вывод, что HCV-инфекция у больных с висцеральным ожирением является фактором риска развития ИР, реализующим свое действие путем изменения уровня воспалительных цитокинов.

Известно, что сахарный диабет относится к факторам риска развития *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК) у больных ХГС. Т. Komiya и соавт. (Япония) показали, что сопутствующий сахарный диабет способствует рецидивированию ХГС-ассоциированной ГЦК после хирургического лечения. Продолжительность жизни таких пациентов оказалась значительно меньше, чем у лиц, не страдающих сахарным диабетом ($p = 0,005$).

L. Leite и соавт. (Португалии) оценивали частоту спонтанного исчезновения HCV у 122 больных, прибегающих к внутривенному введению наркотиков, и влияние на нее злоупотребления алкоголем (более 40 г в сутки), коинфекции *вирусом гепатита В* (HBV), показателей метаболизма железа (уровня трансферрина и ферритина). Спонтанная элиминация HCV в течение 9 лет у этих больных отмечена в 16,4% случаев. При этом частота элиминации коррелировала с наличием коинфекции HBV ($p < 0,001$) и низким уровнем ферритина ($p = 0,009$) и не коррелировала с уровнем трансферрина и избыточным употреблением алкоголя.

Значительное число докладов было посвящено изучению эффективности противовирусной терапии и влияния на нее модифицируемых и немодифицируемых факторов, а также критериям отбора пациентов, нуждающихся в лечении.

S.J. Barker и соавт. (Великобритания) представили результаты исследования, которое было выполнено с целью установить, какая часть больных ХГС получала противовирусную терапию после морфологического подтверждения диагноза,

и выявить причины отказа в проведении данной терапии. В течение 3 лет авторами наблюдались 347 пациентов с ХГС. Лишь 59% из них после морфологической верификации диагноза получали комбинированную противовирусную терапию рибавирином и *интерфероном-α* (ИФН-α), причем во всех случаях был достигнут устойчивый вирусологический ответ. В группе тех, кому лечение не назначалось, были выявлены следующие причины отказа от него: благоприятное течение заболевания (21%), различные сопутствующие заболевания (18%), невозможность динамического наблюдения за больными (18%), отказ пациента (14%), активное злоупотребление алкоголем или наркотическими веществами (11%), психические нарушения (6%). По мнению авторов, некоторые из критериев отказа от противовирусной терапии подлежат пересмотру (включая благоприятное течение гепатита), тогда как другие, например сопутствующие заболевания, будут сохранять свое значение до тех пор, пока не появятся новые способы лечения ХГС. Авторы приходят к заключению, что проведение противовирусной терапии у большего числа больных ХГС приведет к снижению частоты осложнений данного заболевания.

О влиянии комбинированной противовирусной терапии ИФН-α и рибавирином на минеральную плотность костной ткани у больных ХГС говорится в докладе J.L. Gonzalez-Calvin и соавт. (Испания). Установлено, что у таких пациентов отмечается снижение этого показателя и повышение уровня экскреции деоксиридинолина с мочой. Через 48 нед лечения наблюдалось значительное уменьшение экскреции деоксиридинолина и повышение минеральной плотности костной ткани, что, как полагают авторы, свидетельствует о благоприятном влиянии терапии ИФН-α и рибавирином на обмен в костной ткани.

K. Scherzer и соавт. (Австрия) изучали эффективность комбинированной противовирусной терапии ИФН-α и рибавирином в случаях сочетания ХГС с болезнью Крона, которое встречается сравнительно часто, учитывая большое число операций и гемотрансфузий, проводимых при болезни Крона. Было показано, что противовирусное лечение у больных с такой сочетанной патологией достаточно эффективно и хорошо переносится, что, по мнению авторов, делает целесообразным проведение комбинированной противовирусной терапии у пациентов с неактивной формой болезни Крона.

Результаты противовирусной терапии и показатели летальности у больных с нередко встречающейся коинфекцией HCV и ВИЧ представили M. Latournerie и соавт. (Франция). Эффективность противовирусной терапии у этих больных была существенно ниже, чем у пациентов с моноинфекцией HCV (соответственно 25,1 и 57,1%; $p=0,004$), а показатели летальности за

период наблюдения (9 лет) — значительно выше (соответственно 24,2 и 5,7%; $p<0,001$). Авторы сделали вывод, что повышение эффективности противовирусной терапии у больных с коинфекцией HCV и ВИЧ возможно лишь при улучшении междисциплинарного сотрудничества.

На целесообразность исследования у больных ХГС, инфицированных 1-м генотипом вируса, динамики уровня HCV в первые 2 нед противовирусной терапии *пегилированным интерфероном-α* (ПЕГ-ИФН-α) и рибавирином и в раннюю фазу исчезновения HCV РНК указали в своем сообщении Н. Tanimoto и соавт. (Япония). При этом вирусная нагрузка в сыворотке крови определялась исходно, через 24 ч и через 1 и 2 нед после начала лечения. Качественное определение HCV РНК проводилось спустя 4, 12, 24, 48 и 72 нед. Авторы показали, что таким образом можно выделить группу пациентов, нуждающихся в продлении лечения до 48 или 72 нед. Это может улучшить результаты лечения больных ХГС, имеющих 1-й генотип HCV.

E. Romagnoli и соавт. (Италия) у 60 больных с гистологически подтвержденным ХГС изучали экскрецию *копропорфиринов* (КП) с мочой и соотношение их изомеров (КП I/КП III), отражающее экспрессию транспортера MRP2. Определение КП проводилось до начала лечения, через 3 мес после начала противовирусной терапии и после ее окончания. Отмечено, что у больных ХГС повышается уровень экскреции КП с мочой и изменяется нормальное соотношение КП I/КП III, отражающее, по мнению авторов, влияние хронической инфекции на экспрессию транспортера MRP2. У пациентов, отвечающих на противовирусную терапию, наблюдалось снижение мочевого экскреции КП, сопровождающееся тенденцией к нормализации соотношения КП I/КП III. У больных, у которых противовирусная терапия была неэффективной, положительная динамика в уровне мочевого экскреции КП отсутствовала. Определение уровня экскреции КП с мочой с анализом соотношения КП I/КП III, на взгляд авторов, может служить простым и дешевым методом, позволяющим у больных ХГС (особенно при малой выраженности холестаза) прогнозировать эффективность противовирусной терапии уже на ранних этапах лечения.

Сравнительную оценку динамики уровня различных цитокинов в сыворотке крови у больных ХГС через 1 мес и спустя 6 мес после начала противовирусной терапии ПЕГ-ИФН-α и рибавирином провели R. Alex и соавт. (США). Они показали, что через 6 мес у больных, ответивших на лечение, наблюдалось достоверное ($p<0,05$) снижение содержания 7 цитокинов (IL-1α, IL-1β, TNF-α, IL-2, IL-12, MIP-1α, MIP-1β), тогда как у не ответивших на него изменений не произошло. Уровень IL-12 повысился у пациентов, не

ответивших на терапию, и снизился у больных, у которых лечение было эффективным. Уровень МСР-1 постепенно возрастал у ответивших на лечение и не изменялся, когда терапия была неэффективной. По мнению авторов, определение уровня перечисленных цитокинов у больных ХГС может играть роль при оценке прогноза эффективности противовирусного лечения.

В ряде докладов изучались причины устойчивости вируса гепатита С к комбинированной противовирусной терапии интерфероном и рибавирином.

Проанализировав результаты лечения 300 больных ХГС, М.Л. Gill и соавт. (Пакистан) показали, что факторами, препятствующими достижению раннего вирусологического ответа на комбинированную противовирусную терапию ИФН- α и рибавирином, являются: высокий уровень HCV РНК (вирусная нагрузка более 800 000 копий/мл), повышенная масса тела (более 80 кг), возраст старше 55 лет, выраженные гистологические изменения (наличие цирроза печени).

С.У. Dai и соавт. (Тайвань) оценивали связь между аллелями человеческого лейкоцитарного антигена классов I и II (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и ответом на противовирусную терапию ПЕГ-ИФН- α и рибавирином. У больных, у которых был достигнут устойчивый вирусологический ответ, аллель A24 встречался достоверно чаще, а аллель B40 — достоверно реже, чем у пациентов, у которых устойчивого вирусологического ответа получить не удалось. Таким образом, достижение устойчивого вирусологического ответа может коррелировать с наличием аллелей A24 и B49. Кроме того, в аллеле A24 был выявлен ген, определяющий дозозависимый эффект противовирусной терапии.

Исследованиями W.L. Chuang и соавт. (Тайвань) установлено, что у пациентов не имеющих Т аллель в гене *трансформирующего фактора роста* (TGF- β 1), частота достижения устойчивого вирусологического ответа была достоверно ниже, чем у пациентов, имеющих Т аллель этого гена ($p=0,042$). Авторы полагают, что, возможно, наследование полиморфизма гена TGF- β 1 играет роль в достижении у больных ХГС устойчивого вирусологического ответа на комбинированную терапию ИФН- α и рибавирином.

В некоторых докладах оценивались перспективы использования для лечения ХГС новых лекар-

ственных препаратов. К. Inoue и соавт. (Япония) представили результаты применения для лечения 70 больных ХГС циклоспорина А в комбинации с ИФН- α и рибавирином. Вирусологический ответ к моменту окончания терапии отмечался у 83% пациентов, устойчивый вирусологический ответ — у 63%, устойчивый биохимический ответ — у 80,4%. Рецидив заболевания наблюдался у 15% больных. Все побочные эффекты терапии были полностью обратимы. Переносимость лечения оказалась хорошей.

М.Л. Gill и соавт. (Пакистан) изучали возможность проведения адъювантной терапии эритропоэтином и *гранулоцитарным колониестимулирующим фактором* — ГКСФ (GCSF — Granulocyte Colony-Stimulating Factor) в тех случаях, когда из-за побочных эффектов (снижение уровня гемоглобина и лейкоцитов) у больных ХГС возникала необходимость уменьшения дозы интерферона и рибавирина. Авторы разделили 100 больных ХГС с 3-м генотипом вируса, нуждавшихся в снижении дозы противовирусных препаратов, на 2 группы. В конце лечения пациентам 1-й группы к терапии был добавлен эритропоэтин и ГКСФ, что привело к исчезновению необходимости уменьшения дозы ИФН- α и рибавирина. Устойчивый вирусологический ответ в этой группе был достигнут у 82% пациентов. В группе больных, которые не получали адъювантную терапию и вынуждены были снизить дозу ИФН- α и рибавирина, он зарегистрирован у 70% ($p=0,01$). По мнению авторов, адъювантная терапия эритропоэтином и ГКСФ у больных ХГС, у которых возникли побочные эффекты, является лучшей альтернативой, чем снижение дозы противовирусных препаратов.

Заключение

Анализ докладов 15-й Объединенной Европейской Недели Гастроэнтерологии, посвященных проблеме хронического вирусного гепатита С, показывает, что в настоящее время усилия ученых сосредоточены на изучении факторов, влияющих на эффективность противовирусной терапии (в том числе генетических особенностей организма), разработке методов, позволяющих прогнозировать эффективность лечения в ранние сроки, поиске путей, направленных на улучшение его результатов.

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

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

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

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

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

По мнению автора, у больных в возрасте от 5 до 45 лет с признаками хронического диффузного заболевания печени, особенно в сочетании с симптомами поражения центральной нервной системы, почек, гемолитическими кризами, дисменореей, кожной пурпурой, в дифференциальный диагноз следует включать БВК и целенаправленно обследовать с определением уровня церулоплазмينا в сыворотке крови, кольца Кайзера—Флейшера, экскреции меди с мочой, а при необходимости — концентрации меди в ткани печени и МРТ головного мозга.

Обнаружено, что манифестация БВК отмечается в возрасте от 1 до 43 лет и проявляется признаками поражения печени в 59,2% случаев, дисфункцией яичников — в 21,6%, гемолитиче-

ской анемией и (или) гемолитическими кризами — в 12,7%, поражением центральной нервной системы — в 8,4%, почек — в 2,8%, сосудистой пурпурой — в 1,4 %.

Наиболее часто поражение печени проявлялось декомпенсированным циррозом (52,1%) с преобладанием печеночно-клеточной недостаточности над признаками портальной гипертензии. У 8,45% больных обнаруживался компенсированный цирроз печени, у 9,9% — желтушная форма острого гепатита, у 29,55% — бессимптомная гепатомегалия и (или) гиперферментемия.

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

У молодых больных с признаками хронического диффузного заболевания печени неясной этиологии при отсутствии сочетания кольца Кайзера — Флейшера и низкого уровня церулоплазмينا сыворотки (выявляется в 60,4% случаев) целесообразно определять суточную экскрецию меди с мочой.

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

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

Ведение больных БВК должно проводиться при регулярном исследовании суточной экскреции

меди с мочой и уровня свободной меди в сыворотке крови для подбора поддерживающей пожизненной терапии с целью снижения побочных эффектов лечения D-пеницилламином.

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

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

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

Т.Е. Липатова — Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и пищевод Баррета: факторы риска развития и диагностические критерии.

Цель работы — разработка определения новых факторов риска развития и диагностических критериев *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) и *пищевода Баррета* (ПБ) на основе анализа клинко-эндоскопических, функциональных, морфофункциональных данных и показателей иммунного статуса.

Обследовали 108 больных неэрозивной формой эндоскопически позитивной ГЭРБ, 145 больных эрозивной формой ГЭРБ и 52 пациента с ПБ. Группы сравнения составили 43 пациента с *аденокарциномой пищевода* (АКП) нижней его грудной части и 30 больных диффузным *хроническим гастритом* (ХГ). В контрольную группу вошли 20 практически здоровых лиц.

Наблюдение за больными и здоровыми проводили по единой программе, включавшей общеклиническое обследование, внутрипищеводную рН-метрию, *эзофагогастродуоденоскопию* (ЭГДС). Количество интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-10 (ИЛ-10) и интерферона- γ (ИФН- γ) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Иммуногистохимическое и иммунологическое обследования проведены 30 пациентам с неэрозивной и 60 — с эрозивной формами ГЭРБ и всем пациентам с ПБ и АКП.

Всем больным ГЭРБ назначали комплексное лечение по общепринятой схеме при эндоскопическом контроле за его результатами. Верификация *Helicobacter pylori* в желудке служила основанием для эрадикационной терапии.

Попытка выделить какие-либо патогномоничные симптомы или значимые диагностические критерии, позволяющие убедительно дифференцировать клинко-эндоскопические варианты ГЭРБ, не увенчалась успехом. Дифференциация достигалась только при эндоскопических и морфологических исследованиях.

Неэрозивная форма эндоскопически позитивной ГЭРБ была сопряжена с ХГ с нормохлоргидрией, ассоциированного в 79,6% случаев с

H. pylori, снижением рН в дистальной части пищевода на фоне повышения числа его клеток, продуцирующих NO-синтазу, и гипоплазии клеток, вырабатывающих кальренин, при неизменной количественной плотности клеток пищевода, синтезирующих эндотелин-1 и мелатонин, и морфологически характеризовалась повышением пролиферативной активности при нормальном апоптозе эпителиоцитов пищевода.

Эрозивная форма ГЭРБ формировалась при снижении внутрипищеводного рН на фоне ХГ с повышенным желудочным кислотообразованием, у 60,7% пациентов — ассоциированного с *H. pylori*, увеличении количественной плотности клеток, продуцирующих NO-синтазу, мелатонин, эндотелин-1, гипоплазии кальренинпродуцирующих клеток, и проявлялась снижением процессов пролиферации в сочетании с активацией апоптоза эпителиоцитов пищевода. Выявленные изменения коррелировали с тяжестью эрозивного поражения слизистой оболочки пищевода.

Эрозивная форма ГЭРБ характеризовалась нарушениями функции клеточного звена иммунитета: относительной лимфопенией, дисбалансом субпопуляций Т-клеток с уменьшением абсолютных и относительных значений их хелперной части (CD4), возрастанием относительных показателей супрессоров (CD8) по сравнению со значениями при неэрозивной форме, повышением содержания в сыворотке крови преимущественно ИФН- γ , в меньшей степени — ИЛ-6 и ИЛ-10. При неэрозивной форме ГЭРБ установлено повышение в сыворотке крови уровня ИФН- γ при оптимальном содержании ИЛ-6 и ИЛ-10.

Стойкая гиперплазия клеток пищевода, продуцирующих эндотелин-1 и мелатонин, в острой фазе и в период ремиссии болезни характерна для пациентов с эрозивным рефлюкс-эзофагитом в отличие от больных неэрозивной формой ГЭРБ. Это обстоятельство необходимо учитывать при дифференциальной диагностике клинко-эндоскопических форм и оценке течения болезни.

Клинико-эндоскопическая ремиссия ГЭРБ характеризуется восстановлением количественной плотности клеток пищевода, продуцирующих NO-синтазу и кальретицин, процессов пролиферации и апоптоза эпителиоцитов пищевода, показателей клеточного звена иммунитета и нормализацией содержания цитокинов в сыворотке крови.

По мнению автора, стойкость изменений количественной плотности клеток пищевода, продуцирующих эндотелин-1 и мелатонин, в период ремиссии эрозивной формы ГЭРБ позволяет рассматривать ее как болезнь нарушенной местной нейрогуморальной регуляции.

ПБ клинически проявлялся уменьшением проявлений симптомов гастроэзофагеального рефлюкса. В 19,2% случаев протекал бессимптомно, развивался у пациентов с часто (2 и более раз в год) рецидивирующей ГЭРБ в течение 5 лет и более. ПБ формировался на фоне длительного заклинивания дистального отдела пищевода, дуоденогастроэзофагеального рефлюкса (76,9%) и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (67,3%), сочетался с рефлюкс-эзофагитом преимущественно степени C–D (67,3%) и стриктурой пищевода (15,4%). Длина сегмента Баррета тесно коррелировала с продолжительностью рН в пищеводе менее 4,0 ($r=0,592$) и размерами хитальной грыжи ($r=0,602$).

Хромоэндоскопия с 0,5% раствором метиленового синего — эффективный метод диагностики ПБ, позволяющий в 94,5% случаев с высокой точностью выявить участки кишечной метаплазии слизистой оболочки пищевода. Это особенно важно при коротком сегменте ПБ.

ПБ морфологически характеризовался кишечной метаплазией неполного типа — эпителия Баррета, присутствием цилиндрического эпителия фундального (69,2%) и кардиального типов (76,9%) и промежуточного эпителия (51,9%), умеренной лимфоплазмочитарной инфильтрацией, дистрофическими изменениями преимущественно среднего и базального слоев эпителия, высокими показателями пролиферативной активности при низком индексе апоптоза эпителия пищевода. Дисплазия низкой степени в эпителии Баррета регистрировалась у 28,9% пациентов, дисплазия высокой степени — у 3,8%.

В генезе ПБ важное значение приобретают гиперплазия эпителиальных клеток пищевода, продуцирующих NO-синтазу, эндотелин-1, и нарушение цитокинового баланса, характеризующееся повышением содержания в сыворотке крови ИЛ-6 и ИЛ-10, что способствует повышению пролифе-

ративной активности и угнетению апоптоза эпителиоцитов пищевода.

Развитие АКП на фоне ПБ сопровождалось гипоплазией клеток пищевода, вырабатывающих мелатонин, повышением числа клеток слизистой оболочки пищевода, продуцирующих NO-синтазу, эндотелин-1 и кальретицин. Указанные изменения усугублялись по мере опухолевой прогрессии и метастазирования опухоли.

ПБ и АКП соответствовали глубокие нарушения иммунной системы, проявлявшиеся снижением абсолютных и относительных показателей Т-лимфоцитов, их хелперной фракции, нарастанием субпопуляции Т-супрессоров и цитокиновым дисбалансом. ПБ ассоциирован с повышением содержания в сыворотке крови ИЛ-6 и ИЛ-10, а АКП — с высоким уровнем в сыворотке крови ИЛ-6 и ИЛ-10 в сочетании с дефицитом ИФН- γ .

Факторами риска развития дисплазии эпителия Баррета служили часто рецидивирующее течение болезни (с 2 и более обострениями в год), повышение количественной плотности клеток пищевода, продуцирующих NO-синтазу, эндотелин-1 и кальретицин, иммунные сдвиги со снижением иммунорегуляторного индекса, повышением содержания в сыворотке крови ИЛ-6 и ИЛ-10.

Для оценки течения ГЭРБ, ранней диагностики ПБ и АКП необходимо комплексное клиническое, морфологическое и иммунологическое обследование пациентов. Алгоритм обследования помимо традиционных инструментальных и лабораторных методов должен включать оценку процессов клеточного обновления эпителиоцитов пищевода, морфометрический анализ клеток пищевода, продуцирующих NO-синтазу, эндотелин-1, мелатонин и кальретицин, а также оценку клеточного звена иммунитета и содержания в сыворотке крови ИЛ-6, ИЛ-10 и ИФН- γ .

Предлагаемые математические модели, основанные на клинических, иммуногистохимических и иммунологических критериях, могут быть использованы для ранней диагностики ПБ, дисплазии эпителия Баррета и дифференциальной диагностики ПБ и АКП.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена в Саратовском военно-медицинском институте.

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор **М.А. Осадчук**.

Дата защиты: 16.02.2006 на заседании диссертационного совета Д 208.008.02 при ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет».

С.А. Линник — Оптимизация лечения больных ишемической болезнью сердца, сочетанной с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

Цель исследования — оптимизация диагностики и тактики лечения больных *ишемической болезнью сердца* (ИБС), сочетанной с *язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки* (ЯБДПК) на основе комплексной оценки клинических особенностей коморбидных заболеваний, морфологических изменений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны и адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы.

В исследовании участвовали 46 больных ИБС, сочетанной с ЯБДПК, 29 пациентов — с ИБС и 41 — с ЯБДПК. Диагноз ИБС и ЯБДПК верифицировали по общеизвестным стандартам. Использовались результаты нагрузочной пробы (тредмил-тест), суточное мониторирование ЭКГ. Анализ *вариативности сердечного ритма* (ВСР) проводили во временной области по методике Г.В. Рябыкиной и А.В. Соболева (2001). В основу метода положена оценка *вариации коротких участков ритмограммы* (ВКРМ). Кроме того, рассчитывали *средне-взвешенную вариацию ритмограммы* (СВВР). Этот параметр является количественной характеристикой ВСР. Адренореактивность организма определяли с учетом изменения осморезистентности эритроцитов под влиянием β -адреноблокатора (усл. ед.) по методике И.Г. Длусской и соавт. (1996).

Пациенты, страдавшие ИБС, сочетанной с ЯБДПК, в течение месяца получали β -адреноблокатор биспролол (конкор) в средней дозе 7,2 мг/сут; 24 больных из 46 дополнительно принимали иАПФ периндоприл (престариум) в средней дозе 2,8 мг/сут. По поводу ЯБДПК все больные получали стандартную трехкомпонентную противоязвенную терапию, включавшую омепразол, амоксициллин и кларитромицин в течение 10 дней. Затем в течение 3 нед — омепразол по 20 мг 2 раза в день.

Больным, страдавшим ИБС, назначали в течение месяца биспролол (конкор) в суточной дозе 7,5 мг. Больные ЯБДПК получали точно такую же стандартную трехкомпонентную терапию, как и больные, страдавшие ИБС в сочетании с ЯБДПК.

По результатам исследования, для оптимизации динамического наблюдения за больными с сочетанием ИБС и ЯБДПК рекомендовано использовать анализ вариабельности сердечного ритма с расчетом СВВР.

Выраженность снижения ВСР, адренореактивности организма, *частоты сердечных сокращений* (ЧСС) и количество экстрасистол оказалась достоверно большей при ИБС, сочетанной с ЯБДПК, чем при ИБС и ЯБДПК? и не зависела от длительности анамнеза обеих болезней и тяжести их клинического течения. При ЯБДПК изменения ВСР, адренореактивности, ЧСС и количество экстрасистол нарастали при увеличении длительности заболевания, частоты рецидивов и геморрагических осложнений в анамнезе.

У больных ИБС, сочетанной с ЯБДПК, и изолированной ЯБДПК установлена обратная корреляционная связь между ВСР и степенью воспалительной инфильтрации слизистой оболочки ДПК.

Использование комбинации стандартной противоязвенной терапии и β -адреноблокатора биспролола в лечении сочетанной патологии (ИБС и ЯБДПК) достоверно повышало ВСР, адренореактивность организма, уменьшало ЧСС и количество экстрасистол.

Применение комбинации иАПФ с β -адреноблокатором и противоязвенными препаратами у больных ИБС, сочетанной с ЯБДПК, имеет преимущества перед терапией без иАПФ, так как оказывает наибольшее влияние на ВСР и адренореактивность организма.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена в ГОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный руководитель: кандидат медицинских наук, доцент **Е.П. Пономарева.**

Дата защиты: 27.06.2006 на заседании диссертационного совета К 208.038. 01 при ГОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

А.В. Губина — Антитела к *Helicobacter pylori* и поражения желудка при хроническом панкреатите.

Цель работы — изучить содержание в сыворотке крови антител к *Helicobacter pylori* и поражения желудка при хроническом панкреатите (ХП) в зависимости от влияния этиологического фактора, стадии болезни и проводимой терапии.

Обследованы 62 больных ХП алкогольной этиологии и 60 больных ХП билиарной этиологии. Наряду с общеклиническими и специальными методами исследования определяли *H. pylori* непрямым инвазивным биохимическим методом с использованием тест-системы — «Pliva-Lachema URE-HP test». Гистологическое исследование биоптатов включало верификацию *H. pylori* прямым инвазивным методом. Антитела к *H. pylori* определяли *иммуноферментным методом* (ИФА) до начала лечения, а *H. pylori*-позитивным больным — дополнительно при выписке из стационара и через 12 нед после курса лечения.

Больным ХП с серологическими маркерами геликобактериоза наряду с базисной терапией проводили курс эрадикационной терапии (амоксциллин — 1000 мг 2 раза, кларитромицин — 500 мг 2 раза в сочетании с ингибитором протонного насоса в течение 7 дней) с последующим приемом антисекреторных препаратов. *H. pylori*-негативным больным ХП назначали базисную терапию (ферментные, антисекреторные и спазмолитические препараты, прокинетики, по показаниям — ингибиторы протеаз).

ХП в стадии обострения сопровождался повышенной циркуляцией в периферической крови спектра антител к *H. pylori*. Концентрация суммарных антител (IgA, IgG, IgA) к CagA-HP была увеличена в 62% случаев, средний титр 1:100; IgG-HP — в 51%, средний титр 1:540; IgA-HP — в 42%, средний титр 1:420.

Увеличение концентрации антител к *H. pylori* при ХП было различным в зависимости от действия этиологического фактора. Максимальных

значений уровень суммарных антител и IgG-HP достигал при ХП алкогольной этиологии.

Повышение содержания антител к *H. pylori* в сыворотке крови является диагностическим маркером геликобактериоза у больных ХП, отражает интенсивность колонизации, антигенной активности *H. pylori*, воспалительных и атрофических процессов в слизистой оболочке желудка, ассоциированных с *H. pylori*.

Основным поражением желудка, ассоциированным с инфекцией *H. pylori* при ХП, являлся хронический активный гастрит. Эндоскопическая и гистологическая картина включала активное воспаление слизистой оболочки желудка (65,7%), атрофию (40,7%), эрозивно-язвенные поражения (25,0%).

Инфицирование *H. pylori* отягощает течение ХП, что подтверждается большей выраженностью болевого синдрома, диспепсических явлений и повышением ферментативной активности поджелудочной железы.

Эрадикационная терапия в сочетании с базисной сопровождалась достоверным снижением содержания антител к *H. pylori*, позитивной динамикой клинико-лабораторных показателей. Это позволяет рекомендовать ее больным ХП с серологическими маркерами инфекции *H. pylori*.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы.

Научные руководители: доктор медицинских наук **Г.Н. Соколова**, доктор медицинских наук **Т.М. Царегородцева**.

Дата защиты: 21.04.2006 на заседании диссертационного совета Д 850.002.01 при Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы.

Награждение «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» Знаком отличия «Золотой фонд прессы»



Г.Г. Пискунов (исполнительный директор проекта) и Т.Л. Лапина (ответственный секретарь) на вручении свидетельства о награждении журнала Знаком отличия

«Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» награжден Знаком отличия XV Юбилейной международной профессиональной выставки «ПРЕССА-2008» «Золотой фонд прессы» в номинации «Медицина, здоровье, спорт» за стабильность издания, достоверность и качество информации, художественное оформление, актуальность материалов, их научную и практическую значимость для отечественной медицины. Награждение состоялось 12 февраля 2008 г.

Знак отличия «Золотой фонд прессы» утвержден в 2005 г. Оргкомитетом Международной профессиональной выставки «ПРЕССА» для награждения качественных и общественно значимых печатных средств массовой информации. В состав Общественного экспертного совета Знак отличия «Золотой фонд прессы» входят руководители крупнейших центральных и региональных библиотек России, выдающиеся общественные деятели и ученые, депутаты Государственной Думы и члены Совета Федерации России.

Отбор лучших периодических изданий проводится на выставке «ПРЕССА» по итогам каждого года на основе специально разработанных экспертами критериев оценки, а также с учетом результатов анкетирования и исследований читательских предпочтений в библиотеках. С мая 2006 г. Российская библиотечная ассоциация взяла «Золотой фонд прессы» под свой патронат. Издания, вошедшие в «Золотой фонд прессы», рекомендуются библиотекам для комплектования их фондов.



Члены редакционной коллегии журнала: сидят — А.И. Хазанов, А.В. Калинин (заместитель главного редактора), В.Т. Ивашкин (главный редактор), З.А. Лемешко, С.А. Чернякевич, стоят — И.В. Маев, Г.Г. Пискунов (исполнительный директор проекта), О.Ю. Зольникова, Т.Л. Лапина (ответственный секретарь), С.А. Булгаков, А.О. Буеверов, А.А. Шептулин (заместитель главного редактора), М.В. Маевская, Е.К. Баранская, А.С. Трухманов, С.М. Курбацкий, С.И. Рапопорт, И.Л. Халиф