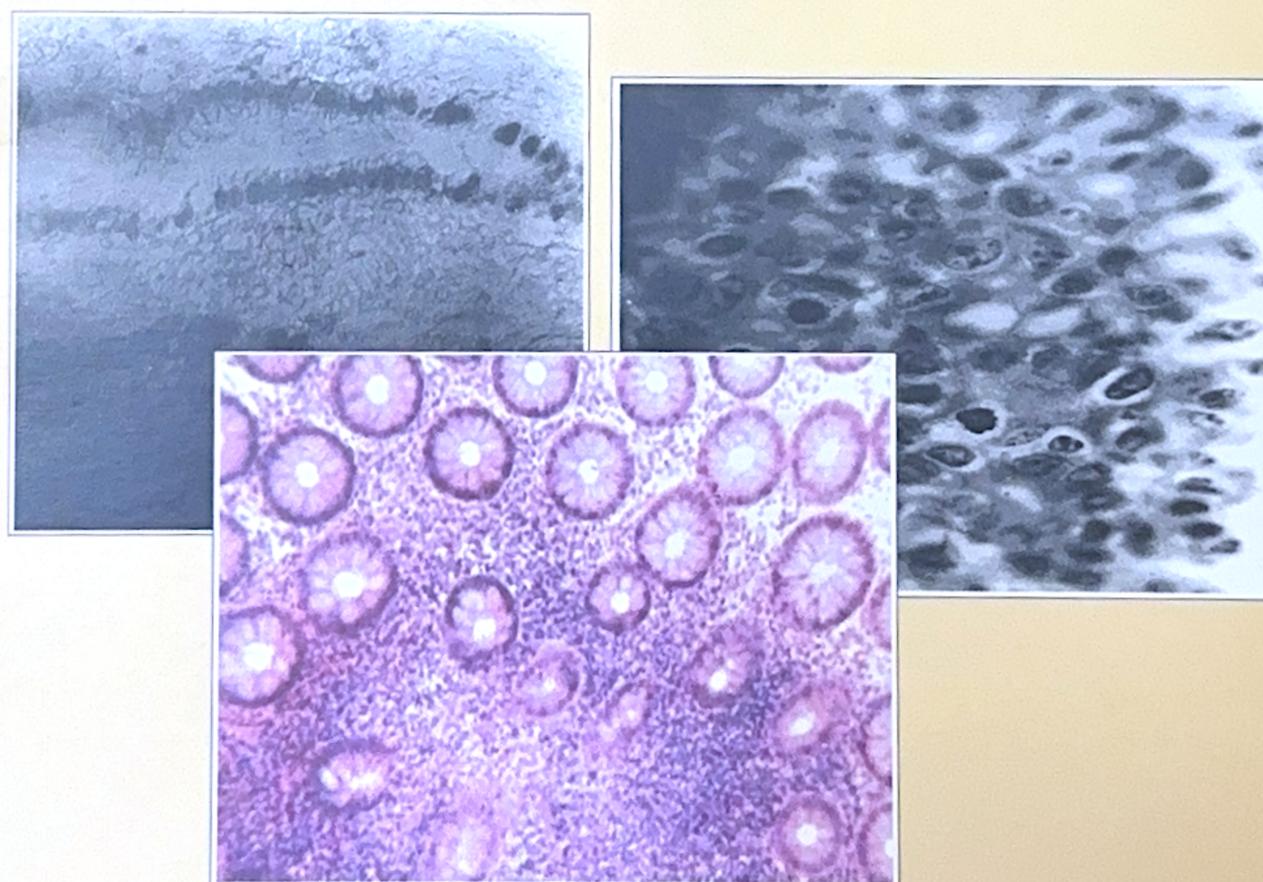


Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Гистологическая картина слизистой оболочки толстой кишки.
Пояснения на с. 38–44

№ 1

XVIII
Том

2008

Содержание

Лекции и обзоры

<i>В.Т. Ивашкин, М.А. Морозова, М.В. Маевская, И.А. Соколова, Е.Н. Герман, М.В. Бундина</i> Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы	4
<i>Д.Т. Абдурахманов</i> Противовирусная терапия хронического гепатита С: пришло ли время менять существующие стандарты?	16
<i>И.Г. Бакулин</i> Нуклеозидные аналоги в лечении цирроза печени в исходе хронического гепатита В	22
<i>М.В. Маевская</i> Иммуномодулирующие свойства тимозина альфа-1	28

Оригинальные исследования

<i>Н.Д. Ющук, С.Л. Максимов, Л.М. Иванова, Е.А. Климова, О.О. Знойко, А.В. Кравченко</i> Комбинированная терапия хронического гепатита С пегилированным интерфероном α -2а и рибавирином у больных с ВИЧ-инфекцией и больных с моноинфекцией HCV	35
<i>А.И. Хазанов, С.В. Плюснин, С.А. Белякин, А.П. Васильев, А.Н. Бобров, А.И. Павлов, С.Г. Пехташев</i> Хроническая интоксикация алкоголем и заболевания печени	43
<i>И.Г. Никитин, И.Е. Байкова, В.М. Волынкина, Л.М. Гогова, Г.И. Сторожаков, М.П. Прушковская</i> Опыт использования глицирризиновой кислоты в лечении пациентов с алкогольной болезнью печени	53

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

<i>В.Ф. Приворотский, Н.Е. Луппова</i> Современные подходы к лечению функциональных запоров у детей	59
--	----

Новости колопроктологии

<i>С.И. Заикин, В.В. Агаджанян, Т.В. Левченко, Е.А. Первов, П.А. Фролов</i> Видеоколоноскопия и хромокопия в диагностике плоских аденом толстой кишки (Перспективное исследование)	66
--	----

Обмен опытом

<i>Е.Н. Герман, А.О. Буеверов, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов, В.Т. Ивашкин, А.А. Левина</i> Гиперферритинемия у больного хроническим гепатитом С	71
--	----

Методические рекомендации

Лечение осложнений цирроза печени (Методические рекомендации для врачей)	78
--	----

Информация

Современное состояние проблемы цирроза печени. Постановление бюро отделения клинической медицины РАМН от 25.09.2008 г.	87
Резюме диссертаций: информация из ВАК России	89
Правила для авторов	92

Contents

The lectures and reviews

<i>V.T. Ivashkin, M.A. Morozova, M.V. Mayevskaya, I.A. Sokolina, Ye.N. German, M.V. Bundina</i> Risk factors of development of hepatocellular carcinoma	4
<i>D.T. Abdurakhmanov</i> Antiviral therapy for chronic hepatitis C: is there a time to change existing standards?	16
<i>I.G. Bakulin</i> Nucleoside analogues in treatment of liver cirrhosis as an outcome of chronic hepatitis B	22
<i>M.V. Mayevskaya</i> Timosin alpha-1 immunomodulating properties	28

Original investigations

<i>N.D. Yuschuk, S.L. Maximov, L.M. Ivanov, Ye.A. Klimova, O.O. Znoyko, A.V. Kravchenko</i> The combined therapy of chronic hepatitis C with pegylated interferon α -2a and ribavirin in patients with HIV-infection and patients with HCV mono-infection	35
<i>A.I. Khazanov, S.V. Plyusnin, S.A. Belyakin, A.P. Vasiliev, A.N. Bobrov, A.I. Pavlov, S.G. Pehktashev</i> Chronic alcohol intoxication and liver diseases	43
<i>I.G. Nikitin, I.Ye. Baykova, V.M. Volynkina, L.M. Gogova, G.I. Storozhakov, M.P. Prushkovskaya</i> Application of glycyrrhizinic acid in treatment of patients with alcoholic liver disease	53

National college of gastroenterologist, hepatologist

<i>V.F. Privorotsky, N.Ye. Luppova</i> Up-to-date approaches to treatment of the functional constipation at children	59
---	----

News of coloproctology

<i>S.I. Zaikin, V.V. Agadzhanian, T.V. Levchenko, Ye.A. Pervov, P.A. Frolov</i> Videocolonoscopy and chromoscopy in diagnostics of flat adenomas of the large intestine (Prospective study)	66
--	----

Exchange of experience

<i>Ye.N. German, A.O. Buyeverov, M.V. Mayevskaya, Ch.S. Pavlov, V.T. Ivashkin, A.A. Levina</i> Hyperferritinemia at the patient with chronic hepatitis C	71
---	----

Методические рекомендации

Treatment of liver cirrhosis complications (Guidelines for physicians)	78
--	----

Information

The decision of bureau of The clinical medicine branch of Russian Academy of Medical Science of 25.09.2008. Liver cirrhosis: state-of-the-art	87
Thesis abstracts: information from the Higher attestation commission	89
The Rules for Authors	92

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: 8 (499) 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

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.Буеверов
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
(зам. главного редактора)
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.Алексеенко
О.Я.Бабак
Э.И.Белобородова
Э.Г.Григорян
А.К.Ерамишанцев
А.Р.Златкина
Г.Ф.Коротько
С.А.Курилович
В.А.Максимов
С.Н.Маммаев
Ю.Х.Мараховский
Г.А.Минасян
О.Н.Минушкин
И.А.Морозов
Ю.Г.Мухина
А.И.Пальцев
Л.К.Пархоменко
В.Д.Пасечников
С.Д.Подымова
Г.В.Римарчук
В.И.Симоненков
А.В.Ткачев
Е.Д.Федоров
И.Л.Халиф
Г.В.Цодиков
А.В.Шапошников

Хабаровск
Харьков
Томск
Ереван
Москва
Москва
Краснодар
Новосибирск
Москва
Махачкала
Минск
Ереван
Москва
Москва
Москва
Новосибирск
Харьков
Ставрополь
Москва
Москва
Москва
Санкт-Петербург
Ростов-на-Дону
Москва
Москва
Москва
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
(deputy editor-in-chief)
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
O.Ya.Babak
E.I.Byeloborodova
E.G.Grigoryan
A.K.Yeramishantsev
A.R.Zlatkina
G.F.Korot'ko
S.A.Kurilovich
V.A.Maximov
S.N.Mammaev
Yu.Kh.Marakhovskiy
G.A.Minasyan
O.N.Minushkin
I.A.Morozov
Yu.G.Mukhina
A.I.Pal'tsev
L.K.Parkhomenko
V.D.Pasychnikov
S.D.Podymova
G.V.Rimarchuk
V.I.Simonenkov
A.V.Tkachev
Ye.D.Fedorov
I.L.Khalif
G.V.Tsodikov
A.V.Shaposhnikov

Khabarovsk
Kharkov
Tomsk
Yerevan
Moscow
Moscow
Krasnodar
Novosibirsk
Moscow
Machachkala
Minsk
Yerevan
Moscow
Moscow
Moscow
Novosibirsk
Kharkov
Stavropol
Moscow
Moscow
Saint-Petersburg
Rostov-on-Don
Moscow
Moscow
Moscow
Rostov-on-Don

УДК 616.36-006.6-02

Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы

В.Т. Ивашкин, М.А. Морозова, М.В. Маевская, И.А. Соколова,
Е.Н. Герман, М.В. Бундина

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

Risk factors of development of hepatocellular carcinoma

V.T. Ivashkin, M.A. Morozova, M.V. Mayevskaya, I.A. Sokolina, Ye.N. German, M.V. Bundina

Цель обзора. Обратить внимание практикующих врачей на факторы риска развития *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК), обозначить группу пациентов с высокой вероятностью развития данной опухоли, сформулировать алгоритм скрининга пациентов из группы риска.

Основные положения. К независимым факторам риска развития ГЦК относят вирусы гепатитов В и С, уровень нагрузки вирусом гепатита В, стадию цирроза печени, мужской пол, возраст старше 40 лет, употребление алкоголя и курение. Пациентам из группы риска для своевременной диагностики ГЦК необходимо исследование уровня альфа-фетопротеина и выполнение УЗИ органов брюшной полости один раз в 6 мес; при обнаружении каких-либо образований печени показано дальнейшее углубленное обследование, включающее компьютерную и магнитно-резонансную томографию, прицельную биопсию образования.

Заключение. По данным проводимых в настоящее время исследований, заболеваемость ГЦК в мире неуклонно возрастает. К больным из группы риска относятся курящие и употребляющие алкоголь пациенты мужского пола в возрасте старше 50 лет (для лиц белой расы) с циррозом печени, особенно вирусной этиологии. В качестве профилактики ГЦК необходимо рассматривать предупреждение инфицирования вирусами гепатитов В и С, устранение гепатотоксичных веществ, вакцинацию против гепатита В, проведение противовирусной терапии у больных гепатитами В и С. Пациентам из групп риска развития ГЦК необходимо регулярно (один раз в полгода) проводить скрининговые тесты для выявления опухоли. Обнаружение ее на ранних стадиях позволит вовремя начать лечебные мероприятия, что в результате поможет повысить выживаемость пациентов.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, факторы риска, цирроз печени, вирусы гепатитов В и С.

The aim of review. To draw attention of general practitioners to the risk factors of *hepatocellular carcinoma* (HCC) development, to define group of patients with high probability of development of this tumor, to outline algorithm of screening diagnostics for patients of high risk group.

Original positions of the report. Independent risk factors for HCC development include hepatitis B and C viruses, the level of hepatitis B viral load, the stage of liver cirrhosis, male gender, age over 40 years, alcohol intake and smoking. Patients of high risk group should undergo investigation of alpha-fetoprotein level and abdominal US once per 6 months for early diagnostics of HCC; at detection of any liver lesions further deep investigation including computer and magnetic-resonance tomography, guided biopsy of the lesion is indicated.

Conclusion. According to present studies data, morbidity of HCC all over the world steadily grows. High risk group for HCC include patients of male gender over 50 years old (for Caucasian patients) with liver cirrhosis, especially of viral etiology, smoking and consuming alcohol. Prophylaxis of HCC should include prevention of hepatitis B and C viruses infection, elimination of hepatotoxic substances, hepatitis B virus vaccination, antiviral therapy for patients with hepatitis B and C.

Patients from HCC risk groups need to be screened for tumor regularly (once in half a year). Its detection at the early stage allows to start medical actions in time, that helps to increase patients' survival rate.

Key words: hepatocellular carcinoma, risk factors, liver cirrhosis, hepatitis B and C viruses.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) представляет собой одну из наиболее распространенных злокачественных опухолей печени и характеризуется при отсутствии своевременного лечения быстро прогрессирующим течением с неблагоприятным жизненным прогнозом. По статистике каждый год в мире регистрируется более 600 000 новых случаев ГЦК [9, 25, 33]. В целом на нее приходится порядка 85–90% всех злокачественных новообразований печени.

В структуре злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта в России опухоли печени занимают 7-е место (около 6%). По данным на 2003 г., заболеваемость ГЦК в стране составила 3,73 случая на 100 тыс. населения [3]. В мире от ГЦК умирает около 600 тыс. человек в год, а однолетняя выживаемость составляет в среднем 13% [14]. В России показатель смертности от этой опухоли – 5,77 случая на 100 тыс. человек [1]. После постановки диагноза средняя продолжительность жизни больных в Европе – 15, а в Азии – 7 нед [5, 18, 20, 32].

Различия в распространенности ГЦК в отдельных регионах мира в основном связаны с частотой инфицирования вирусами гепатитов. По данным Американской ассоциации по изучению печени (AASLD) на 2007 г., эндемичными районами в отношении заболеваемости гепатитом В признаны: Южная Азия (за исключением Шри-Ланки), Африка, острова южной части Тихого океана, Ближний Восток (за исключением Кипра), Европейское Средиземноморье (Греция, Италия, Мальта, Португалия и Испания), страны Южной Америки, независимые государства бывшего Советского Союза, Восточная Европа, включая Россию (кроме Венгрии), страны Карибского региона и т. д. Гепатит С наиболее часто встречается в Китае, Монголии, на островах южной части Тихого океана, в странах Центральной Африки и Южной Америки.

Наибольшая распространенность ГЦК отмечается в странах Юго-Восточной Азии и Африки, что объясняется как высокой частотой вирусных гепатитов в данных регионах, так и ранним возрастом инфицирования пациентов – вертикальный путь передачи инфекции (от матери к ребенку). В последнее время наблюдается тенденция роста заболеваемости ГЦК в других странах, в том числе в России, что связано прежде всего с распространенностью вирусных гепатитов.

В формировании ГЦК, в первую очередь, играют роль *вирусы гепатитов В и С* (HBV и HCV), алкоголь, афлатоксин. Доказано также, что вероятность развития ГЦК повышается при наследственном гемохроматозе, неалкогольном стеатогепатите, альфа-1 антитрипсиновой недостаточности, аутоиммунном гепатите, порфирии.

Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы

Независимыми факторами риска развития ГЦК признаны мужской пол, возраст, курение, повышенная масса тела, инсулинорезистентность и такие сопутствующие заболевания, как сахарный диабет и др. Как правило, заболеваемость ГЦК напрямую зависит от продолжительности, тяжести и стадии заболевания печени. В 70–90% случаев ГЦК развивается на фоне *цирроза печени* (ЦП).

Инфицирование вирусом гепатита В и гепатоцеллюлярная карцинома

Высокая распространенность гепатита В объясняет наибольшую заболеваемость ГЦК в странах Африки и Азии. Результаты проспективных исследований показали, что заболеваемость ГЦК в данных регионах ежегодно возрастает на 0,5%, а среди пациентов с ЦП вирусной В этиологии – на 2,5% [6, 16]. В целом вероятность развития ГЦК у больных, инфицированных HBV, в 100 раз выше, чем в общей популяции [2, 31].

По сообщениям разных авторов, на сроки развития опухоли у этих больных существенное влияние оказывают наличие HBeAg, высокая вирусная нагрузка (>100 000 копий/мл) и генотип вируса [20]. Установлено, что проведение противовирусной терапии у больных с HBV-инфекцией влияет на уровень заболеваемости первичным раком печени. Исследования на Тайване показали, что заболеваемость ГЦК среди больных с HBV (анти-HBe положительных), которым проводилось лечение интерфероном, была значительно ниже по сравнению с теми, кому противовирусная терапия не проводилась [20]. Кроме того, согласно результатам других исследований, лечение ламивудином больных с циррозом вирусной В этиологии значительно снижало заболеваемость ГЦК [19]. В среднем ГЦК развивается через 20–30 лет течения HBV-инфекции и формируется в 70–90% случаев уже на стадии ЦП [4].

Механизм канцерогенеза при наличии HBV изучен не до конца. Известно, что опухоль развивается на фоне длительно протекающего воспаления в ткани печени, сопровождающегося ускоренной регенерацией гепатоцитов. Внедрение вирусной ДНК приводит к возникновению точечных мутаций, делеций и транслокаций в различных локусах и в то же время повышает восприимчивость ДНК клеток к факторам внешней среды. Активная репликация вирусной ДНК напрямую стимулирует злокачественную трансформацию, увеличивая вероятность включения вирусных генов в локусы, где расположены как клеточные проонкогены, так и гены, отвечающие за опухолевую супрессию. Возможно также, что

вирус влияет на их регуляторные механизмы, что приводит к нарушению стабильности генома гепатоцитов [1, 3].

Инфицирование вирусом гепатита С и гепатоцеллюлярная карцинома

Воздействие вируса гепатита С на ткань печени аналогично таковому при HBV-инфекции и выражается в развитии фиброза и цирротических изменений. Значительную роль, как и при HBV-инфекции, играют возраст пациента к моменту инфицирования, а также мужской пол, курение, употребление алкоголя, коинфекция вирусом гепатита В, сопутствующие заболевания. РНК вируса гепатита С не способна встраиваться в геном клеток печени, поэтому в качестве возможного механизма развития опухоли рассматривается, помимо цирротической трансформации, еще и торможение вирусом апоптоза, направленного на элиминацию клеток с поврежденной ДНК [1]. Последние исследования выявили, что после проведения противовирусной терапии при получении устойчивого вирусологического ответа риск развития ГЦК значительно уменьшается, как и в случае HBV-инфекции [13].

Стоит обратить внимание на тот очень важный факт, что снижение заболеваемости ГЦК было отмечено и в группе пациентов, у которых противовирусная терапия не привела к формированию устойчивого вирусологического ответа.

Коинфекция ВИЧ

Еще одним отрицательным прогностическим фактором, влияющим на развитие ГЦК у пациентов, инфицированных вирусами гепатитов В и С, служит коинфекция ВИЧ. У таких пациентов наблюдается более стремительное прогрессирование заболевания печени [28]. На стадии цирроза данная группа больных также имеет более высокий риск развития опухоли печени [12].

Пол пациента и гепатоцеллюлярный рак

По данным литературы, соотношение заболевших мужчин и женщин колеблется от 4:1 до 2:1. Более высокий уровень заболеваемости среди мужчин ранее связывали исключительно с более частым инфицированием вирусами гепатитов В и С, более частым употреблением алкоголя, курением, чаще встречающимся ожирением [29]. Несколько исследований, проведенных на Тайване и в других странах, показали, что существует прямая зависимость между содержанием тестостерона в крови больных, инфици-

рованных HBV, и заболеваемостью ГЦК. Кроме того, последними экспериментами установлено влияние эстрогенов на снижение степени действия повреждающих агентов на ткань печени.

В недавнем исследовании Naugler и соавт. изучалась мышиная модель ГЦК, развитие которой индуцировалось введением диэтилнитрозамина. Указанное вещество приводит к повреждению печени, что проявляется апоптозом и клеточной смертью, за чем следует активная пролиферация (рис. 1). Через несколько месяцев в 100% случаев у особей мужского пола и лишь в 30% случаев у особей женского пола сформировалась ГЦК. Объясняют данный факт протективным влиянием эстрогенов. Ключ к этому механизму – уровень провоспалительного цитокина ИЛ-6 после введения диэтилнитрозамина: в результате у мышей мужского пола отмечались более высокие значения сывороточных трансаминаз, были более выражены апоптоз и клеточная пролиферация в сравнении с особями женского пола. Введение самцам эстрогенов снижало уровень трансаминаз до такового у самок, а овариоэктомия у последних приводила к повышению активности АлАТ и АсАТ до уровня самцов.

В ходе эксперимента доказано, что добавление эстрогенов к купферовским клеткам, изолированным из ткани печени, уменьшает транскрипцию гена ИЛ-6 после экспозиции их некротизированным гепатоцитам. Таким образом, высказано предположение о взаимозависимости эстроген-опосредованного снижения продукции ИЛ-6 купферовскими клетками с уменьшением риска развития рака у мышей-самок [37].

Возраст пациента и гепатоцеллюлярный рак

Общепризнано, что показатели заболеваемости ГЦК коррелируют с длительностью заболевания печени. Учитывая, что одним из важнейших фак-

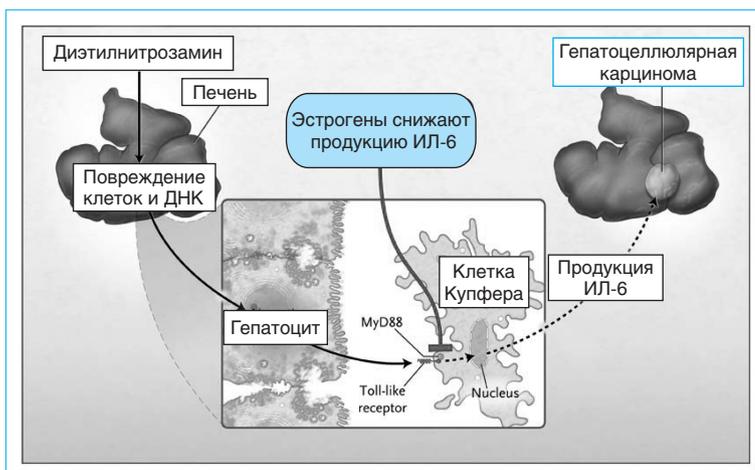


Рис. 1. Пол как независимый фактор риска развития ГЦК. Влияние эстрогенов на процесс канцерогенеза

торов риска развития ГЦК служит распространенность заражения вирусами гепатитов В и С, на возраст заболевших ГЦК влияет путь передачи вируса и возраст на момент инфицирования. В Японии, где заражение гепатитом С происходит в зрелые годы, средний возраст заболевших ГЦК составляет 70–80 лет. В странах Азии и Африки, где больше распространены вирус гепатита В и вертикальный путь его передачи от матери к ребенку, возраст больных значительно меньше – 40–50 лет.

В последнее время отмечена тенденция к уменьшению возраста заболевших ГЦК, который колеблется сегодня от 45 до 60 лет. Заболеваемость ГЦК в популяции, средний возраст в которой составил 70 лет, увеличивалась на 1% ежегодно [31].

Диагностика гепатоцеллюлярной карциномы

Диагностика ГЦК основана на морфологической верификации диагноза, данных визуальных методов исследования, уровне *альфа-фетопротеина* (АФП). Диагноз может быть установлен при морфологическом исследовании взятого биоптата либо в том случае, когда по результатам двух визуальных исследований, например *ультразвукового (УЗИ)* и *компьютерной томографии (КТ)*, выявляется очаговое образование печени, при этом уровень АФП превышает 200 нг/мл. Если размер обнаруженного образования более 2 см в диаметре с гиперваскуляризацией в артериальную фазу, то уровень АФП диагностического значения не имеет.

Визуализация ГЦК на фоне цирроза сложна, что обусловлено, *во-первых*, неоднородной структурой цирротически измененной паренхимы, *во-вторых*, трудностью дифференциальной диагностики с макронодулярными регенераторными узлами и диспластическими очагами, *в-третьих*, различными вариантами изображения опухоли при лучевых исследованиях вследствие разнообразия ее анатомических вариантов [22, 24]. Так, например, возможности КТ в выявлении ГЦК на фоне цирроза составляют 51–68% [11, 21, 27, 30]. В то же время чувствительность КТ зависит от размера карциномы: при диаметре 1 см и менее она составляет 20%, а при более 3 см – 100% [15, 34].

УЗИ является методом скрининга в обнаружении ГЦК у больных с хроническими заболеваниями печени [10]. Уточняющими методами диагностики опухоли считаются КТ с болюсным контрастированием или *магнитно-резонансная томография (МРТ)* [23]. Для всех методов визуализации наиболее сложными в диагностическом плане являются солитарные опухоли размером до 1 см, а также диффузная форма ГЦК.

В зависимости от размеров обнаруженного образования печени диагностическая тактика может различаться.

1. Эксперты Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) рекомендуют расценивать ГЦК как образование размером более 2 см с гиперваскуляризацией в артериальную фазу по данным КТ или МРТ у больного с циррозом печени. При этом если уровень АФП составляет более 200 нг/мл диагноз не должен вызывать сомнений. Вероятность правильного диагноза в таком случае составляет 95% [35]. При атипичной радиологической картине необходимо выполнение прицельной биопсии.

2. Если у пациента с ЦП при УЗИ обнаружено образование печени диаметром 1–2 см, требуется дальнейшее обследование: КТ органов брюшной полости или МРТ с обязательным внутривенным контрастированием (для определения особенностей кровоснабжения опухоли). При выявлении гиперваскуляризации опухоли в артериальную фазу исследования она должна быть расценена как ГЦК. При сомнительных результатах исследований необходимо проведение биопсии [7, 35]. Следует учитывать, что морфологическое исследование в подобных случаях не всегда оказывается информативным, что связано как с технической сложностью выполнения процедуры, так и с особенностями строения опухоли на ранних стадиях. Если при морфологическом исследовании признаков ГЦК не обнаружено, больные должны продолжать наблюдаться (регулярное выполнение КТ или МРТ и определение уровня АФП один раз в полгода, при необходимости повторная биопсия) [8, 17, 29].

3. Больные, у которых при УЗИ выявлены узлы размером менее 1 см, подлежат динамическому наблюдению с проведением контрольного УЗИ не реже 1 раза в 3–4 мес. При отсутствии динамики в размерах образования в течение 2 лет пациенты в последующем могут обследоваться по стандартной программе скрининга ГЦК у больных ЦП [29].

В клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова проанализированы все случаи диагностики ГЦК с 2002 г. по 2008 г. За этот период прошли лечение 455 больных циррозом печени различной этиологии, из них у 19 была выявлена ГЦК, что составило 4,2% (рис. 2).

При анализе этиологической структуры циррозов, осложнившихся развитием ГЦК, обращает внимание, что в 63,2% случаев опухоль развилась у пациентов, инфицированных вирусами гепатитов В и С, а также у больных циррозом сочетанной этиологии (сочетание вирусного и алкогольного повреждения печени – 26,3%). Среди больных вирусными циррозами, включая такие сочетанные

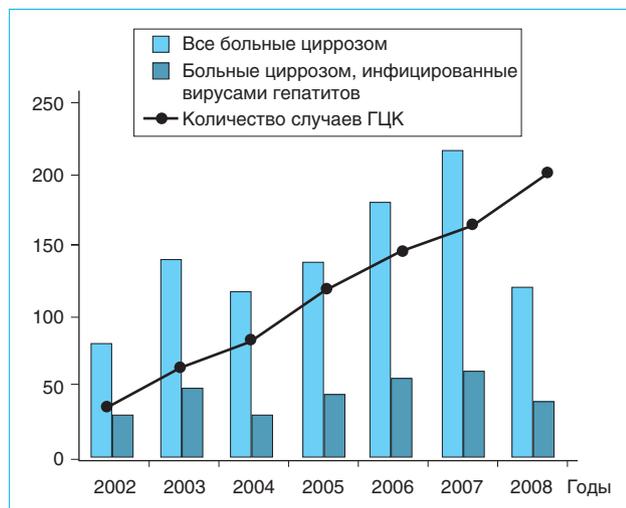


Рис. 2. Общее количество случаев ГЦК в год среди больных циррозом печени за период наблюдения 2002–2008 гг. в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова

факторы поражения, как алкоголь и вирус, частота возникновения ГЦК составила 9%. Анализ показал, что за рассматриваемый период число случаев ГЦК ежегодно возрастает при относительно постоянном количестве больных ЦП. Полученные данные отражают общемировую тенденцию.

Приводимые ниже примеры наглядно свидетельствуют о необходимости тщательного наблюдения за пациентами, инфицированными вирусами гепатитов, и важности своевременного назначения *противовирусной терапии* (ПВТ).

Клиническое наблюдение 1

Пациент К., 40 лет, наблюдался в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. Сеченова с 2001 г.

Из анамнеза заболевания известно, что пациент в течение длительного времени злоупотреблял алкоголем. Впервые в жизни маркеры вируса гепатита С (HCV RNA, генотип 1b) были обнаружены в 1999 г. В течение нескольких лет чувствовал себя удовлетворительно, сохранял работоспособность, ПВТ не проводилась. В 2001 г. заболевание манифестировало кровотечением из *варикозно-расширенных вен пищевода* (ВРВП), выполнено их прошивание и лигирование. Через несколько месяцев от манифестации заболевания пациент был госпитализирован в отделение гепатологии с жалобами на общую слабость, утомляемость и снижение работоспособности.

При объективном осмотре состояние расценено как относительно удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски. Со стороны органов дыхательной и сердечно-сосудистой систем отклонений от нормы не выявлено. При пальпации

живота определялось увеличение печени и селезенки.

В лабораторных параметрах крови обращали внимание следующие изменения: тромбоцитопения ($70 \times 10^9/\text{л}$), повышение активности АлАТ и АсАТ в 3 и 6 раз соответственно. Синтетическая функция печени не нарушена, о чем свидетельствовали нормальные значения сывороточного альбумина (3,5 мг/дл) и протромбинового индекса (90%). У пациента выявлялись маркеры вируса гепатита С: положительный тест на HCV RNA методом полимеразной цепной реакции, генотип 1b.

При инструментальном обследовании обнаружены признаки цирроза и портальной гипертензии. С учетом данных проведенного обследования установлен следующий клинический диагноз: цирроз печени сочетанной этиологии (вирус гепатита С и алкоголь), класс А по Child–Pugh (5 баллов). Портальная гипертензия: ВРВП 2-й степени. Спленомегалия. Состоявшееся кровотечение из ВРВП (2001 г.). Состояние после лигирования и прошивания ВРВП в 2001 г.

Больному был рекомендован полный отказ от алкоголя, продолжалось динамическое наблюдение. Несмотря на соблюдаемую абстиненцию, при контрольных обследованиях сохранялись признаки высокой биохимической активности, что объяснялось продолжающейся репликацией вируса.

Стадия компенсированного цирроза, репликация вируса гепатита С и высокая биохимическая активность заболевания послужили основанием для назначения пациенту ПВТ. В связи с исходной тромбоцитопенией (количество тромбоцитов $70 \times 10^9/\text{л}$) противовирусная терапия проводилась по схеме LADR (Low Accelerating Dose Regimen): ИФН- α или Пег-ИФН- α первоначально в уменьшенной дозе (ИФН- α 1,5 млн МЕ 3 раза/нед или Пег-ИФН- α -2b 0,5 мкг/кг/нед, или Пег-ИФН- α -2a 90 мкг/нед) с повышением ее до оптимальной через 2–4 нед при отсутствии противопоказаний. Исходная доза рибавирина должна составлять 600 мг/сут (при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин – 400 мг/сут), повышение ее по 200 мг каждые 2 нед возможно при отсутствии анемии после 4 нед ПВТ. Цель протокола LADR – медленное достижение оптимальных доз противовирусных препаратов [12, 14]. Пациенту были назначены: ИФН- α (1,5 млн ЕД 3 раза/нед) в комбинации с рибавирином (600 мг/сут) с постепенным увеличением дозы препаратов до стандартной. Лечение было прервано на сроке 6 нед из-за развития критической тромбоцитопении ($20 \times 10^9/\text{л}$), при этом сохранялись признаки репликации вируса и высокая биохимическая активность.

В апреле 2006 г., через 4 мес от последнего обращения в клинику, пациент был госпитализирован в связи с появлением признаков декомпен-

Таблица 1

Клиническое наблюдение 1. Стадии ГЦК по системе OKUDA [26]

Показатель	Изменения	Баллы
Размер опухоли	<50% паренхимы печени	0
	>50% паренхимы печени	1
Асцит	Нет	0
	Есть	1
Уровень альбумина, г/л	>30	0
	<30	1
Уровень билирубина, ммоль/л	<51	0
	>51	1

Стадия	Количество баллов	Средняя выживаемость
I	0	8 мес
II	1–2	2–3 мес
III	3–4	Недели

Таблица 2

Клиническое наблюдение 1. Система определения выживаемости больных с ГЦК по системе CLIP [36]

Признак	Баллы		
	0	1	2
Класс по Child–Pugh	A	B	C
Морфология опухоли	Мононодулярная опухоль.	Мультинодулярная опухоль.	Массивное поражение.
Уровень АФП, нг/мл	Поражено <50% паренхимы печени	Поражено <50% паренхимы печени	Поражено >50% паренхимы печени
Тромбоз воротной вены	<400	>400	–
	Нет	–	Есть

Количество баллов	Средняя выживаемость, мес
0	42,5
1	32
2	16,5
3	4,5
4	2,5
5–6	1,0

сации ЦП. При поступлении жалобы на одышку при минимальной физической нагрузке, увеличение в объеме живота, сухой кашель, общую слабость. При осмотре: состояние средней тяжести. Отечно-асцитический синдром проявлялся пастозностью голеней и стоп, ненапряженным асцитом. Обращал внимание левосторонний гидроторакс. В анализах крови: лейкоциты – $2,5 \times 10^9$, тромбоциты – 60×10^9 , АЛТ – 90 ЕД/л, АсАТ – 310 ЕД/л, альбумин – 2,7 г/дл.

Длительно существующее инфицирование вирусом гепатита С, стадия цирроза печени и его декомпенсация, произошедшая на фоне относительного благополучия, послужили показанием

для обследования больного с целью онкопоиска. В качестве скринингового метода для диагностики ГЦК использовался уровень АФП, который был незначительно увеличен – 25 нг/мл. При инструментальных исследованиях, включая КТ, выявлены левосторонний гидроторакс, признаки цирроза печени, портальной гипертензии (спленомегалия, расширение вен портальной системы, реканализация пупочной вены, наличие портокавальных анастомозов), патологическое образование правой доли печени (рис. 3).

Учитывая диагностические критерии ГЦК, разработанные EASL в 2000 г., выявленное образование печени было расценено как ГЦК.

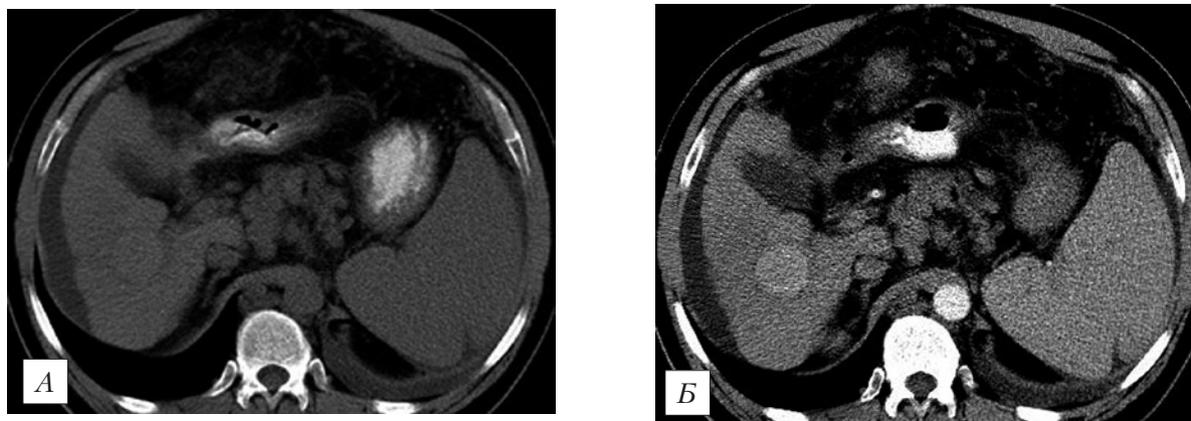


Рис. 3. Клиническое наблюдение 1. При КТ определяется объемное образование в 6-м и 7-м сегментах печени с гиперваскуляризацией в артериальную фазу исследования.
А — нативная фаза исследования, Б — артериальная фаза исследования

Сформулирован следующий клинический диагноз: гепатоцеллюлярная карцинома, цирроз печени вирусной этиологии (HCV RNA+, генотип 1b), класс В по Child–Pugh (8 баллов). Портальная гипертензия: ВРВП 2-й степени, спленомегалия, левосторонний гидроторакс, асцит. Печеночная недостаточность: гипоальбуминемия. Двухростковая цитопения: лейкопения, тромбоцитопения.

Для прогноза выживаемости пациентов с ГЦК применяются шкалы OKUDA и CLIP (The Cancer of the Liver Italian Program) [26, 36] (табл. 1 и 2). У пациента К. результаты обследования по системе OKUDA соответствовали II стадии ГЦК со средней продолжительностью жизни 2–3 мес. По шкале CLIP они составили 2 балла, что предполагало среднюю продолжительность жизни 16,5 мес.

Единственным радикальным методом лечения в данном случае служит трансплантация печени и пациент был включен в лист ожидания. Учитывая среднюю продолжительность ожидания операции, которая составляет около года, и прогнозируемую продолжительность жизни больного, необходимо было предпринять экстренные меры для изменения естественного хода заболевания. В условиях РНЦХ РАМН ему было проведено два сеанса химиоэмболизации опухоли печени (рис. 4) с хорошим результатом, что дало возможность через 5 мес, в январе 2007 г., успешно выполнить ортотопическую трансплантацию печени в отделении трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. В настоящее время ближайший жизненный прогноз можно рассматривать как благоприятный.

Представленный клинический пример иллюстрирует развитие ГЦК на фоне таких факторов риска, как мужской пол, употребление алкоголя в опасных дозах в анамнезе, стадия цирроза печени

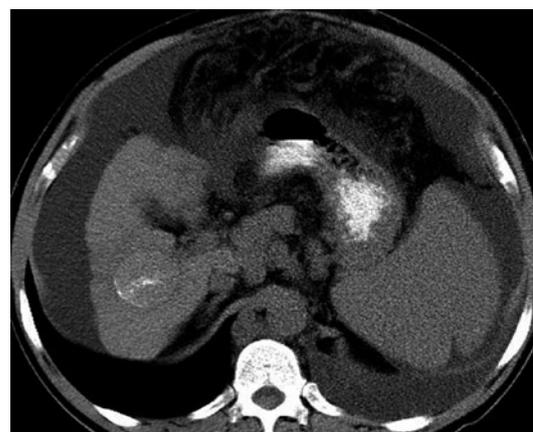


Рис. 4. Клиническое наблюдение 1. Результаты КТ: ГЦК в 6-м и 7-м сегментах печени после сеанса химиоэмболизации опухоли

на фоне длительного инфицирования вирусом гепатита С, невозможность элиминировать вирус в связи с ограничениями для применения адекватных доз противовирусных препаратов.

Клиническое наблюдение 2

Больной Л., 70 лет, поступил в клинику им. В.Х. Василенко в июле 2006 г. с жалобами на увеличение в размерах живота, отеки голеней и стоп, повышение температуры тела до 37,5 °С и общую слабость. В 1994 г. в возрасте 58 лет впервые были обнаружены маркеры вируса гепатита В. В течение длительного времени у больного сохранялась работоспособность, противовирусное лечение не проводилось. В 2000 г. резко похудел на 12 кг, появилась общая слабость, снизилась работоспособность. В 2001 г. при обследовании диагностирован цирроз печени вирусной этиоло-

гии (вирус гепатита В), класс С по Child–Pugh, портальная гипертензия, диуретикорезистентный асцит. ВРВП 1-й степени, спленомегалия, печеночная недостаточность.

В связи с тем, что ведущими в клинической картине заболевания были синдром портальной гипертензии и резистентный асцит, больному установлен трансъюгулярный портосистемный шунт (TIPS), что привело к исчезновению асцита. В дальнейшем помимо мочегонной терапии верошпироном было назначено противовирусное лечение ламивудином. Пациент чувствовал себя удовлетворительно. Через 3 мес после установки TIPS был впервые госпитализирован в клинику им. В.Х. Василенко с признаками печеночной энцефалопатии. Последняя рассматривалась в рамках печеночной недостаточности, а также как ожидаемое осложнение портосистемного шунтирования. На фоне терапии L-орнитиним-L-аспаратом, лактулозой явления энцефалопатии уменьшились. Затем в течение 3 лет пациент в клинику не обращался. С его слов в январе 2006 г. в Германии диагностирована опухоль правой доли печени, вероятнее всего злокачественной природы и проведена химиоэмболизация (один сеанс).

В июле 2006 г. больной был повторно госпитализирован в клинику им. В.Х. Василенко в связи с ухудшением состояния – появлением субфебрилитета, выраженного отечно-асцитического синдрома, признаков дыхательной недостаточности. При поступлении состояние расценено как средней степени тяжести. Сознание ясное. Температура 37,5 °С. Кожа и видимые слизистые оболочки бледные с желтушным оттенком, отеки голеней и стоп. Над нижними отделами легких с обеих сторон выслушивалось большое количество влажных мелкопузырчатых хрипов. Число дыхательных движений 22 в минуту. Определялся ненапряженный асцит, пальпировалась увеличенная печень.

Наличие у больного вирусного цирроза печени, особенности течения заболевания диктовали необходимость исключения ГЦК.

При обследовании были выявлены следующие изменения: нормохромная анемия, тромбоцитопения, увеличение СОЭ, повышение активности сывороточных трансаминаз – АлАТ в 2 раза (86 ЕД/л), АсАТ в 16 раз (420 ЕД/л), гипоальбуминемия (уровень альбумина – 2,2 мг/дл), АФП превышал верхнюю границу нормы в 1,5 раза (20 нг/мл).

При инструментальном исследовании были обнаружены объемное образование левой доли печени, картина цирроза печени, портальной гипертензии, асцита (рис. 5 и 6).

С учетом субфебрилитета, одышки в покое, влажных мелкопузырчатых хрипов над легкими для исключения очагово-инфильтративных изменений была выполнена КТ органов грудной клет-

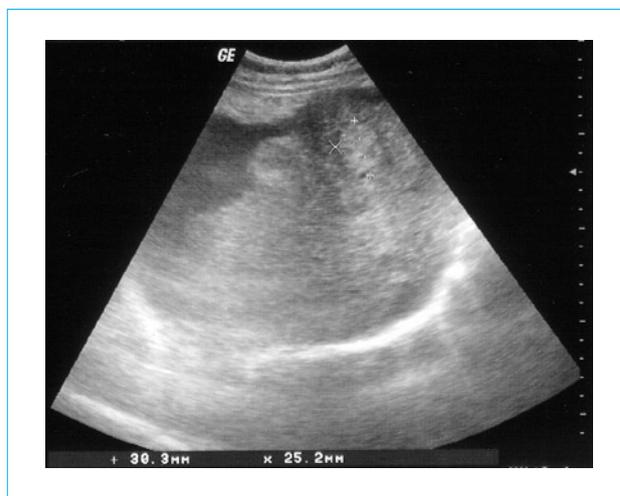


Рис. 5. Клиническое наблюдение 2. Ультразвуковая картина при ГЦК. В 6-м сегменте правой доли печени определяется округлая зона размером 30×25 мм более высокой эхогенности, окруженная гипоэхогенным венчиком (сосуды). Аналогичные образования визуализируются стентом с внутренним диаметром 9,6 мм, кровотоков в нем определяется

ки. Выявленные изменения (уплотнения интерстициальных структур) расценены как лимфогенное метастатическое поражение легких (рис. 7).

Поставлен следующий клинический диагноз: очаговое образование печени (ГЦК), цирроз печени вирусной этиологии (HBV DNA+, HBeAg+), класс В по Child–Pugh 12 баллов, портальная гипертензия, асцит, ВРВП. Состояние после установки TIPS в 2003 г. Печеночная недостаточность: желтуха, печеночная энцефалопатия 1-й стадии, гипоальбуминемия. Множественные очаговые (метастатические) изменения в легких.

В соответствии со стадией заболевания пациенту проводилась симптоматическая терапия мочегонными препаратами, L-орнитиним-L-аспаратом, лактулозой. Жизненный прогноз расценывался как неблагоприятный.

Данное клиническое наблюдение служит примером развития ГЦК у пациента со следующими факторами риска: цирроз печени, инфицирование вирусом гепатита В, наличие HBeAg, отсутствие вирусологического ответа на ПВТ, возраст больного старше 59 лет, мужской пол, курение, употребление алкоголя, повышение уровня АФП.

Клиническое наблюдение 3

Пациент Г., 50 лет, поступил в клинику им. В.Х. Василенко в сентябре 2007 г. Из истории заболевания известно, что в 2003 г. обратился по собственной инициативе в лабораторию, где при исследовании впервые были обнаружены маркеры вируса гепатита В – HBeAg и HBV DNK, со слов пациента, вирусная нагрузка на тот момент оценивалась как низкая. Ему было рекомендовано динамическое наблюдение. На протяжении последующих 5 лет самочувствие хорошее, считал

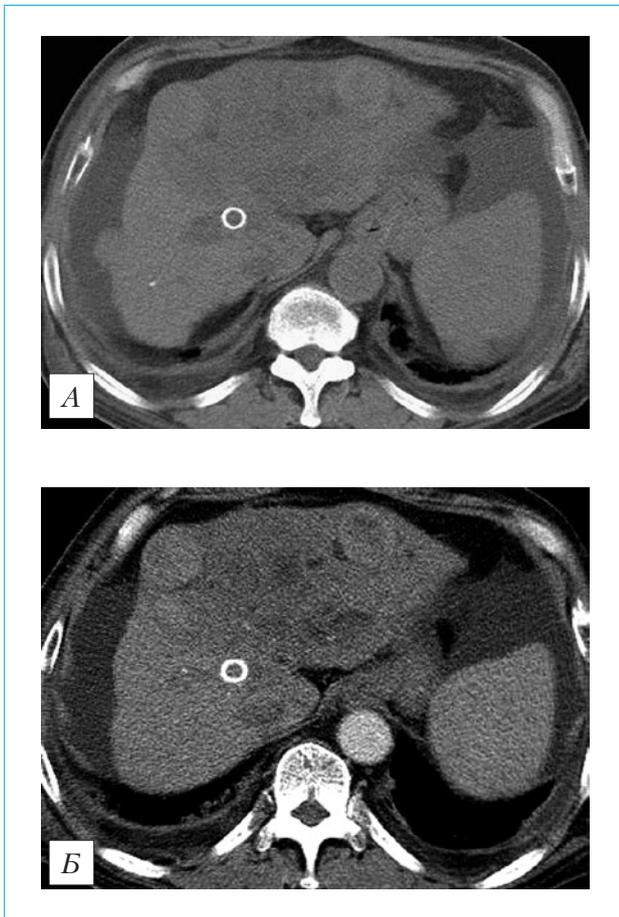


Рис. 6. Клиническое наблюдение 2. КТ органов брюшной полости. Признаки цирроза печени, портальной гипертензии, асцита, двух опухолевых узлов в левой доле печени, слабо васкуляризированных в артериальную фазу. TIPS
А — нативная фаза исследования, Б — артериальная фаза исследования

себя здоровым. Повторно обратился к врачу в июле 2007 г. При обследовании вновь были обнаружены HBsAg и HBV DNK, со слов пациента, выявлена высокая вирусная нагрузка. Начато противовирусное лечение стандартным интерфероном α . На фоне терапии состояние резко ухудшилось — появились лихорадка (преимущественно в вечернее время), инспираторная одышка, которая постепенно усиливалась, похудел на 12 кг в течение месяца.

Амбулаторно было выполнено УЗИ органов брюшной полости, при котором обнаружена увеличенная, бугристая печень. В 3, 5, 6-м сегментах определялись округлые гиперэхогенные образования. Введение интерферона было прекращено, однако лихорадка, слабость и одышка сохранялись, в связи с чем пациент был госпитализирован для дообследования и определения лечебной тактики.

При поступлении жалобы на повышение температуры тела в вечернее время до 39 °С, сопро-

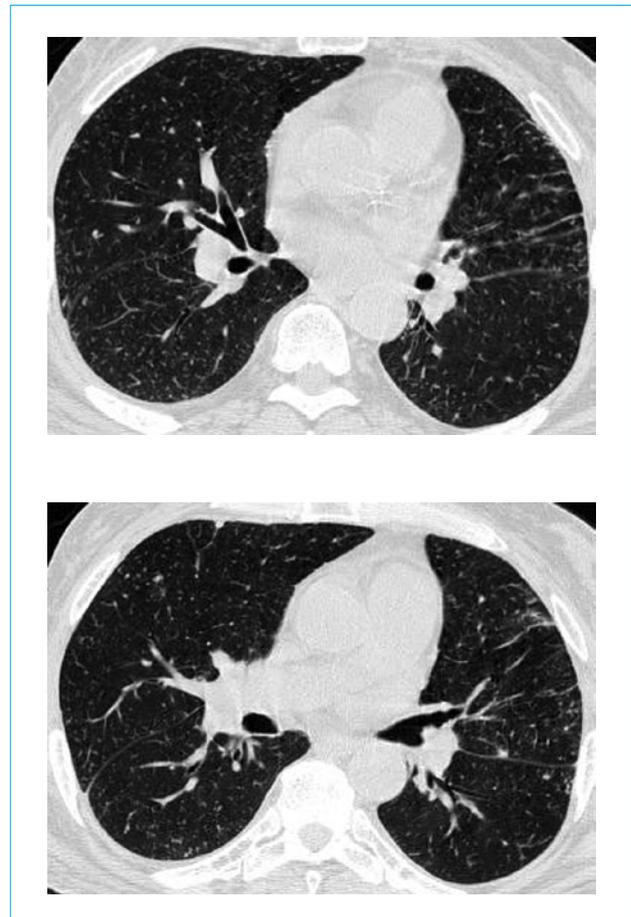


Рис. 7. Клиническое наблюдение 2. КТ органов грудной клетки. Признаки лимфогенного метастатического поражения легких

вождающееся проливными потами, снижение массы тела на 12 кг за 1 месяц, инспираторную одышку при умеренной физической нагрузке и общую слабость. При осмотре состояние расценено как средней степени тяжести, кожа бледно-розовой окраски, чистая. Температура тела 37 °С. При исследовании органов дыхательной и сердечно-сосудистой систем отклонений от нормы не выявлено. Живот при пальпации безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Периферических отеков не отмечено. На основании жалоб больного, результатов физического осмотра, данных представленной медицинской документации предварительный диагноз был сформулирован как хронический гепатит В, леченный стандартным интерфероном α в течение месяца, объемное образование печени.

В общем анализе крови обращало внимание снижение количества тромбоцитов ($143 \times 10^9/\text{л}$). В биохимическом анализе — нормальный уровень АлАТ, повышенный уровень АсАТ (178 ЕД/л), высокий (больше единицы) коэффициент де-Ритиса (соотношение АсАТ/АлАТ), что не вполне характерно для вирусной природы заболевания, очень высокий уровень ГГТП (1021 ЕД/л

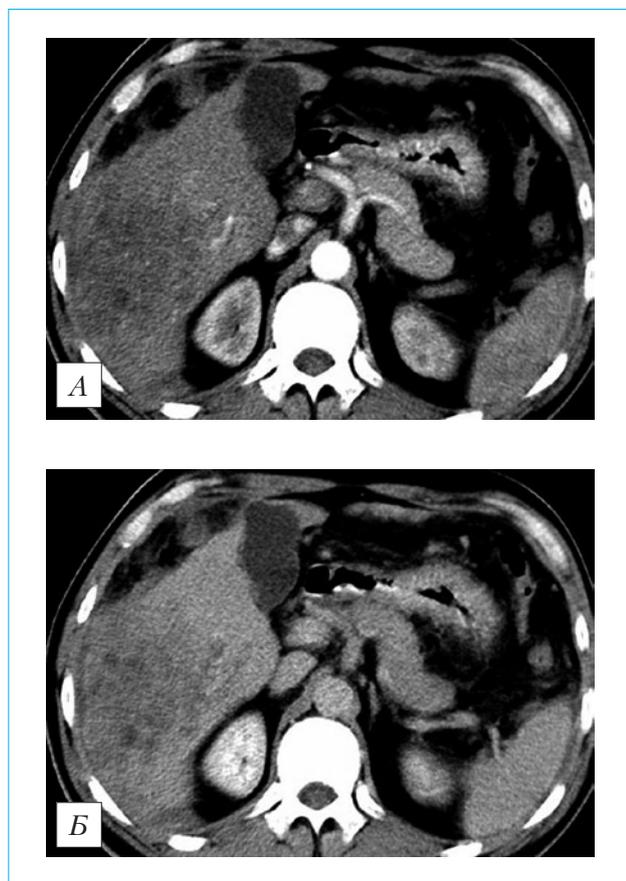


Рис. 8. Клиническое наблюдение 3. Признаки цирроза печени и портальной гипертензии. В С5–С6, распространяясь на С7, определяется патологическое многоузловое образование размером около 12,6×8,6×15 см, нечетко отграниченное от окружающей паренхимы, слабо васкуляризованное, с наличием множественных участков некроза. А – артериальная фаза исследования, Б – паренхиматозная фаза исследования

при верхней границе нормы 61 ЕД/л), более чем в 2 раза повышенная активность ЩФ (214 ЕД/л), увеличение содержания общего билирубина (1,7 мг/дл при верхней границе нормы 1,0 мг/дл). При исследовании онкомаркеров выявлены очень высокие показатели АФП – 72 625 мМЕ/мл, что в 5587 выше нормы. Учитывая тот факт, что пациент предоставил результаты УЗИ органов брюшной полости, ему была проведена КТ данной области. Выявлены признаки цирроза печени и портальной гипертензии. В С5–С6, распространяясь на С7, определяется патологическое многоузловое образование, нечетко отграниченное от окружающей паренхимы, слабо васкуляризованное, с наличием множественных участков некроза (рис. 8). При КТ органов грудной клетки картина гематогенного метастатического поражения легких в виде множественных очагов размером от 2 до 20 мм (рис. 9).

Поставлен диагноз: очаговое образование правой доли печени (ГЦК) Т4NхMх с отдаленными

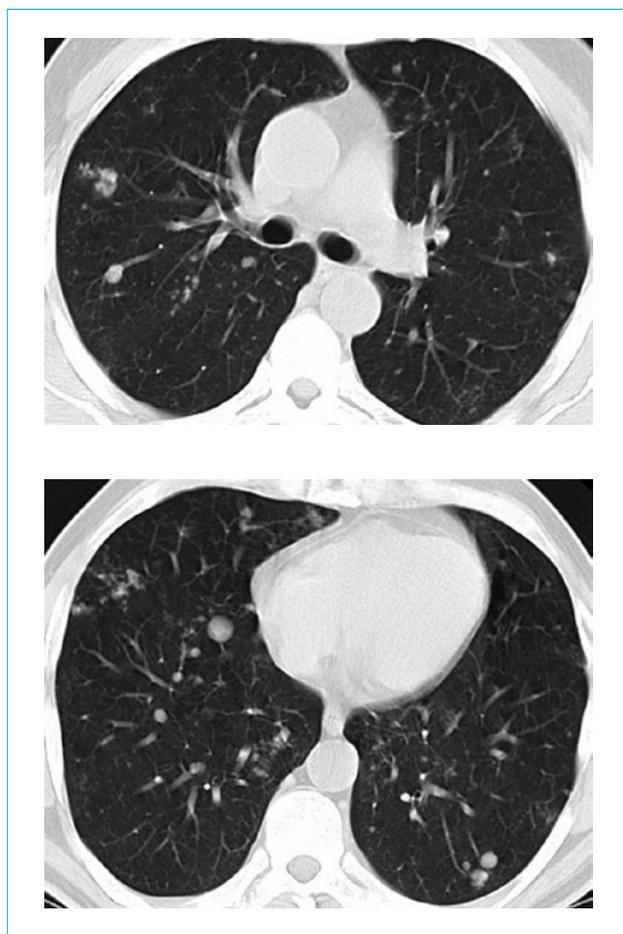


Рис. 9. Клиническое наблюдение 3. КТ органов грудной клетки. Признаки гематогенного метастатического поражения легких

метастазами. цирроз печени вирусной этиологии (вирус гепатита В), класс А по Child–Pugh 6 баллов. портальная гипертензия: ВРВП 1-й степени, спленомегалия.

Пациент был выписан из клиники, обратился в Институт радиологии, где выполнена прицельная биопсия объемного образования печени. Цитологическое исследование биоптатов верифицировало диагноз ГЦК. Однако тяжесть состояния и объем поражения не позволили провести специфическую терапию. Через 3 мес от манифестации заболевания наступил летальный исход.

Данный клинический пример иллюстрирует возможность манифестации заболевания на поздних стадиях опухолевого процесса. Продемонстрирована необходимость четкого соблюдения правил обследования и скрининга лиц, относящихся к группе риска. Заболевание проявилось клинически за 3 мес до смерти пациента. При обращении по месту жительства лечение было назначено, со слов больного, без проведения анализов крови (в частности, исследования уровня АФП) и без УЗИ органов брюшной полости. Еще месяц ухудшение состояния больного расценивалось как побочные эффекты ПВТ. На момент

поступления в клинику предотвратить летальный исход заболевания было невозможно. Обращает внимание период с 2003 по 2007 г., когда пациент находился без наблюдения. В момент первого обращения не было выполнено адекватное обследование, не уточнена величина вирусной нагрузки, в последующем каждые 6 мес не исследовался уровень АФП, не проводилось УЗИ органов брюшной полости.

Заключение

По материалам современных исследований, заболеваемость ГЦК в мире неуклонно возрастает. К больным группы риска относятся курящие и употребляющие алкоголь пациенты мужского пола в возрасте старше 50 лет (для лиц белой расы) с циррозом печени, особенно вирусной этиологии.

Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: Изд. дом «М-Вести», 2002. — С. 405–410.
2. Ивашкин В.Т., Герман Е.Н., Маевская М.В. Скрытая инфекция вирусом гепатита В // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 2. — С. 4.
3. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Опухоли печени, предраковые заболевания и состояния. Гепатоцеллюлярная карцинома // Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. — М.: Литтерра, 2003. — С. 459–464.
4. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: Практич. руководство / Пер. с нем. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2004. — 720 с.
5. Павлов Ч.С., Галимова С.Ф., Ивашкин В.Т. и др. Динамика гистологической активности хронического гепатита В (ХВГ-В) у больных, леченных ламивудином // Материалы 11-й Рос. конф. «Гепатология сегодня» // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 1. — С. 39.
6. Arguedas M.R., Chen V.K., Eloubeidi M.A., Fallon M.B. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis: a cost-utility analysis // Am. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 98. — P. 679–690.
7. Bosch F.X., Ribes J., Diaz M., Cleries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends // Gastroenterology. — 2004. — Vol. 127, N 5 (suppl. 1). — P. 5–16.
8. Bruix J., Sherman M., Llovet J.M. et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona–2000 EASL Conference // J. Hepatol. — 2001. — Vol. 35, N 3. — P. 421–430.
9. Caturelli E., Solmi L., Anti M. et al. Ultrasound guided fine needle biopsy of early hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis: a multicentre study // Gut. — 2004. — Vol. 53. — P. 1356–1362.
10. Chalasani N., Horlander J.C.Sr., Said A. et al. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with advanced cirrhosis // Am. J. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 94. — P. 2988–2993.
11. Denies L., Ernst O., Sargent-Baudson G. Contribution of spiral CT for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients // J. Radiol. — 2002. — Vol. 83, N 5. — P. 635–640.
12. El-Serag H.B. Hepatocellular carcinoma: recent trends

В качестве профилактики ГЦК необходимо рассматривать предупреждение инфицирования вирусами гепатитов В и С, устранение гепатотоксических веществ, вакцинацию против гепатита В, проведение противовирусной терапии у больных с HBV и HCV.

Пациенты из группы риска обязательно должны подвергаться регулярному обследованию с целью скрининга ГЦК.

Для своевременной диагностики гепатоцеллюлярного рака необходимо исследование уровня АФП и выполнение УЗИ органов брюшной полости один раз в 6 мес; при обнаружении каких-либо образований печени показано дальнейшее углубленное обследование, включающее КТ, МРТ, прицельную биопсию. Выявление опухоли на ранних стадиях позволит во время начать лечебные мероприятия, что в результате поможет повысить выживаемость пациентов.

- in the United States // Gastroenterology. — 2004. — Vol. 127, N 5 (suppl. 1). — P. 27–34.
13. Everson G.T. Treatment of patients with hepatitis C virus on the waiting list // Liver Transplant. — 2003. — Vol. 9 (suppl. 3). — P. 90–94.
14. Everson G.T., Trotter J.F., Kugelmas M. Long term outcome of patients with chronic hepatitis C and decompensated liver disease treated with the LADR protocol (low accelerating dose regimen) // Hepatology. — 2002. — Vol. 36. — Abstract.
15. Federle M.P. Use of radiologic techniques to screen for hepatocellular carcinoma // J. Clin. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 35. — P. 92–100.
16. Hashem B., El-Serag H.B. Epidemiology of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. medscape // Medscape Gastroenterology. — 2007. — <http://www.medscape.com/viewarticle/560012>
17. Koike K., Tsutsumi T., Fujie H. et al. Molecular mechanism of viral hepatocarcinogenesis // Oncology. — 2002. — Vol. 62 (suppl. 1). — P. 29–37.38.
18. Kojiro M. Focus on dysplastic nodules and early hepatocellular carcinoma: an Eastern point of view // Liver Transplant. — 2004. — Vol. 10, N 2 (suppl. 1). — P. 3–8.158.
19. Levy I., Greig P.D., Gallinger S. et al. Resection of hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy // Ann. Surg. — 2001. — Vol. 234. — P. 206–209.
20. Liaw Y.F., Sung J.J., Chow W.C. et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 351. — P. 1521–1531.
21. Lim J.H., Kim C.K., Chiang L.W. et al. CT detection of hepatocellular carcinoma in advanced liver cirrhosis: correlation with helical CT and explanted liver // Taehan Kan Hakhoe Chi. — 2002. — Vol. 8. — P. 201–208.
22. Lim J.H., Kim C.K., Lee W.J. et al. Detection of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic livers: accuracy of helical CT in transplant patients // AJR. Am. J. Roentgenol. — 2000. — Vol. 175. — P. 693–698.
23. Miller W.J., Federle M.P., Campbell W.L. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: comparison of CT and sonography in 36 liver transplantation patients // AJR. Am. J. Roentgenol. — 1991. — Vol. 157. — P. 303–306.

24. *Mortele K.J., de Keukeleire K., Praet M.* Malignant focal hepatic lesions complicating underlying liver disease: dual-phase contrast-enhanced spiral CT sensitivity and specificity in orthotopic liver transplant patients // *Eur. Radiol.* — 2001. — Vol. 11, N 9. — P. 1631–1638.
25. *Nakashima Y., Nakashima O., Tanaka M.* et al. Portal vein invasion and intrahepatic micrometastasis in small hepatocellular carcinoma by gross type // *Hepatol. Res.* — 2003. — Vol. 26. — P. 142–147.
26. *Okuda K., Ohtsuki T., Obata H.* et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment // *Cancer.* — 1985. — Vol. 56. — P. 918–928.
27. *Peterson M.S., Baron R.L., March J.W.* et al. Pretransplantation surveillance for possible hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: epidemiology and CT-based tumor detection rate in 430 cases with surgical pathologic correlation // *Radiology.* — 2000. — Vol. 217. — P. 743–749.
28. *Pineda J.A., Romero-Gomez M., Diaz-Garcia F.* et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis // *Hepatology.* — 2005. — Vol. 41. — P. 779–789.
29. *Puoti M., Bruno R., Soriano V.* et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome // *AIDS.* — 2004. — Vol. 18. — P. 2285–2293.
30. *Rode A., Bancel B., Douek P.* et al. Small nodule detection in cirrhotic livers: evaluation with US, spiral CT, and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver // *J. Comput. Assist. Tomogr.* — 2001. — Vol. 25. — P. 327–336.
31. *Rosenthal E., Poiree M., Pradier C.* et al. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study) // *AIDS.* — 2003. — Vol. 17. — P. 1803–1809.
32. *Sakamoto M., Hirohashi S.* Natural history and prognosis of adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma: multi-institutional analysis of 53 nodules followed up for more than 6 months and 141 patients with single early hepatocellular carcinoma treated by surgical resection or percutaneous ethanol injection // *Jpn. J. Clin. Oncol.* — 1998. — Vol. 28. — P. 604–608.
33. *Sakuma K., Saitoh N., Kasai M.* et al. Relative risks of death due to liver disease among Japanese male adults having various statuses for hepatitis B s and e antigen/antibody in serum: a prospective study // *Hepatology.* — 1988. — Vol. 8. — P. 1642–1646.
34. *Stevens W.R., Johnson C.D., Stephens D.H.* et al. CT findings in hepatocellular carcinoma: correlation of tumor characteristics with causative factors, tumor size, and histologic tumor grade // *Radiology.* — 1994. — Vol. 191. — P. 531–537.
35. *Tanaka Y., Mukaide M., Orito E.* et al. Specific mutations in enhancer II/core promoter of hepatitis B virus subgenotypes C1/C2 increase the risk of hepatocellular carcinoma // *Hepatology.* — 2006. — Vol. 45. — P. 645–653.
36. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients // *Hepatology.* — 1998. — Vol. 28. — P. 751–755.
37. *Nands J.* Hepatocellular carcinoma and sex. *N. Eng. J. Med.* — 1974. Vol. 357, november 8, 2007

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

Противовирусная терапия хронического гепатита С: пришло ли время менять существующие стандарты?

Д.Т. Абдурахманов

(Кафедра терапии и профболезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Antiviral therapy for chronic hepatitis C: is there a time to change existing standards?

D.T. Abdurakhmanov

Цель обзора. Проанализировать эффективность различных по длительности курсов противовирусной терапии у больных *хроническим гепатитом С* (ХГС).

Основные положения. В опубликованных источниках демонстрируется важное прогностическое значение динамики виремии в ходе лечения, что позволяет рассматривать ее как один из важных факторов, определяющих наряду с генотипом вируса длительность и результативность лечения. Недостаточная эффективность последнего, особенно у больных с 1-м генотипом HCV, высокая стоимость и риск развития серьезных нежелательных явлений обуславливают необходимость индивидуализации противовирусной терапии ХГС, оптимизации соотношения риск/польза.

Заключение. У больных ХГС с быстрым вирусологическим ответом (отсутствие виремии на 4-й неделе) возможно сокращение длительности лечения пегилированным интерфероном и рибавирином при 1-м генотипе HCV до 24 нед, 2-м и 3-м генотипах – до 12–16 нед. У пациентов с 3-м генотипом HCV и отсутствием быстрого вирусологического ответа, больных с 1-м генотипом HCV и медленным вирусологическим ответом возможно удлинение лечения до 48 и 72 нед соответственно.

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

The aim of review. To analyze efficacy of antiviral therapy of various duration in patients with *chronic hepatitis C* (CHC).

Original positions of the report. According to published data viremia dynamics has important prognostic value during treatment, which allows to consider it as one of important factors determining duration and efficacy of treatment along with virus genotype. Poor efficacy of the latter, especially at patients with the 1-st HCV genotype, high cost and risk of the serious undesirable effects cause necessity to individualize antiviral therapy at CHC, improve risk/benefit ratio.

Conclusion. At CHC patients with the rapid virologic response (absence of viremia at the 4-th week) it is possible to limit duration of treatment by pegylated interferon and ribavirin in the case of the 1-st HCV genotype to 24 wks, in the case of the 2 and 3-rd genotypes to 12–16 wk. In patients with the 3-rd HCV genotype without rapid virologic response and in patients with the 1-st HCV genotype and slow virologic response treatment probably should be prolonged to 48 and 72 wks respectively.

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

В последние годы большое внимание уделяется оптимизации лечения *хронического гепатита С* (ХГС) в зависимости от особенностей конкретного больного, прежде всего от кинетики вируса в организме под влиянием проти-

вовирусной терапии. Индивидуализация лечения направлена на повышение его эффективности, сокращение продолжительности и улучшение переносимости, оптимизацию соотношения стоимость/польза. Современный стандарт противовирусной

Таблица 1

Стойкий вирусологический ответ (СВО) при лечении ХГС, %

Применявшиеся средства	В целом	Генотип 1	Генотип 1 и высокая вирусемия	Генотип 2 или 3
Пег-ИФН- α -2а и РБВ [8]	56	46	41	76
Пег-ИФН- α -2а и РБВ [10]	63	52	47	84
Пег-ИФН- α -2b и РБВ [14]	54	42	30	82
Пег-ИФН- α -2b и РБВ [14]*	61	48	37	88

*Вторичный анализ при дозе РБВ $\geq 10,6$ мг/кг.

Таблица 2

Мониторинг вирусемии при лечении ХГС

Неделя лечения	Определение вирусемии и ее роль в дальнейшей тактике ведения пациента
4-я	Быстрый вирусологический ответ (БВО): авиремия (РНК HCV <50 МЕ/мл); указывает на очень высокую вероятность достижения СВО
12-я	Ранний вирусологический ответ (РВО): полный – авиремия (РНК HCV <50 МЕ/мл), медленный – снижение вирусемии ≥ 2 log; обосновывает целесообразность продолжения или прекращения лечения
24-я	При 1-м генотипе наличие вирусемии является основанием для прекращения лечения, при 2 и 3-м генотипах – окончание лечения
48-я	При 1-м генотипе – окончание лечения, при 2 и 3-м генотипах – оценка СВО
72-я	Оценка СВО при 1-м генотипе вируса

терапии больных ХГС предполагает сочетание *пегилированного интерферона- α* (Пег-ИФН- α) и *рибавирина* (РБВ), при этом длительность и эффективность лечения определяются *генотипом вируса*: при 1-м генотипе они составляют 48 нед и 40–50%, при 2 и 3-м генотипах – 24 нед и 70–90% соответственно. Эти данные получены на основании крупных рандомизированных исследований с высокой доказательной базой (табл. 1) [8, 10, 14].

Уже первые исследования показали большое значение еще одного, наряду с генотипом вируса, фактора – исходной *вирусной нагрузки* (ВН): высокая вирусемия (>800 000 МЕ/мл) достоверно ассоциировалась с меньшей, а низкая вирусемия – с более высокой эффективностью лечения как при 1-м, так и 2 и 3-м генотипах вируса (рис. 1).

При последующем ретроспективном анализе этих исследований было установлено важное прогностическое значение динамики уровня вирусемии на различных временных этапах противовирусной терапии. В настоящее время рекомендуется мониторинг вирусемии: при 1-м генотипе HCV – на 4, 12, 24 и 48-й неделе лечения и через 24 нед после его прекращения, при 2-м и 3-м генотипах – на 4, 12, 24-й неделе терапии и спустя 24 нед после ее окончания (табл. 2).

Отсутствие снижения вирусемии как минимум на 2 десятичных логарифма на 12-й неделе терапии (оценка раннего вирусологического ответа) или наличие вирусемии на 24-й неделе при 1-м генотипе HCV указывает на нецелесообразность ее продолжения, так как вероятность стойкого вирусологического ответа крайне мала (<5%).

Эти данные позволили выработать критерии досрочного прекращения лечения, что было очень важно, учитывая его высокую стоимость и риск развития нежелательных явлений. Другим важным результатом ретроспективного анализа исследований противовирусной терапии у больных с 1-м генотипом HCV оказалось высокое прогностическое значение *быстрого* и *полного раннего вирусологического ответа*: время наступления клиренса HCV RNA (по данным *полимеразной цепной реакции* – ПЦР) определяет вероятность СВО (рис. 2) [6]. Некоторые авторы полагают, что БВО – более значимый прогностический фактор эффективности противовирусной терапии, чем генотип вируса.



Рис. 1. Частота СВО (%) при лечении ХГС в зависимости от *генотипа* (Г) вируса и исходной вирусемии (M.W. Fried и соавт. [8])

Быстрый вирусологический ответ

Благоприятные результаты лечения при наличии БВО послужили основанием для возможного сокращения длительности терапии у больных как с 1-м, так и со 2-м и 3-м генотипами вируса.

Ретроспективный анализ продемонстрировал, что 24-недельный курс терапии с применением Пег-ИФН- α -2а и РБВ не уступал по эффективности 48-недельному курсу у больных с БВО, инфицированных 1-м генотипом HCV (88 и 91% соответственно) [11]. Следует отметить, что через 4 нед HCV RNA не определялась в целом у 24% больных, получавших 24-недельную терапию, при этом у пациентов с исходной HCV RNA $\leq 600\,000$ ME/мл вероятность БВО была значительно выше, чем у больных с уровнем HCV RNA $>600\,000$ ME/мл (38 и 9% соответственно). Проспективное исследование S. Zeuzem и соавт., изучавших возможность сокращения сроков лечения Пег-ИФН- α -2b и РБВ до 24 нед у больных с 1-м генотипом HCV и низкой вирусной нагрузкой ($<600\,000$ ME/мл), показало, что это оправдано только у больных с БВО (СВО наблюдался в 89% случаев) [21].

В другом проспективном исследовании все больные с 1-м генотипом HCV были разделены на две группы: контрольная получала стандартный 48-недельный курс терапии Пег-ИФН и РБВ, основная — индивидуализированный курс в зависимости от скорости наступления клиренса HCV RNA [12]. При этом основная группа была разделена на 3 подгруппы: в первую (24 нед лечения) были включены пациенты с БВО, во вторую (48 нед лечения) — пациенты с клиренсом HCV RNA на 8-й неделе и в третью (72 нед лечения) — пациенты с клиренсом HCV RNA на 12-й или 24-й неделе (рис. 3).

У пациентов с БВО, получавших укороченный (первая подгруппа) или стандартный (контрольная группа) курс, достоверной разницы в частоте СВО не зарегистрировано (78 и 87% соответственно, $p>0,05$). В другом проспективном исследовании под руководством P. Ferenci (Австрия) было показано, что у больных с 1-м или 4-м генотипом HCV, у которых отмечен быстрый вирусологический ответ при лечении Пег-ИФН- α -2а (Пегасис) в дозе 180 мкг/нед и РБВ (Копегус) в дозе 1000–1200 мг/сут в течение 24 нед, СВО наблюдался в 75% (ITT анализ) и в 86% (PP анализ) случаев соответственно [5].

Высокое прогностическое значение БВО убедительно продемонстрировано в проспективном исследовании J.A. Galeras и соавт.

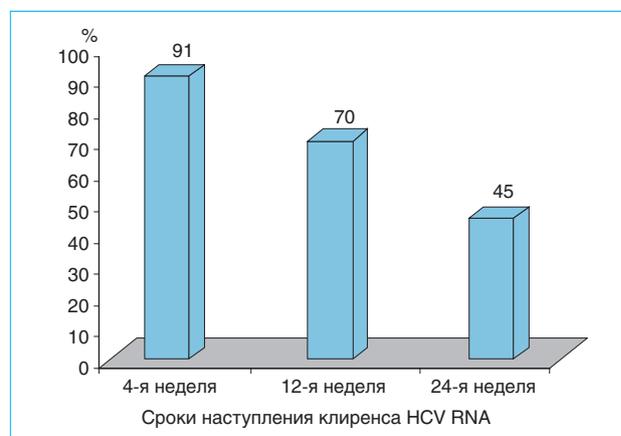


Рис. 2. Зависимость частоты СВО (%) от сроков клиренса HCV RNA (<50 ME/мл) у больных с 1-м генотипом HCV

(Испания) при лечении Пег-ИФН- α -2а в дозе 180 мкг/нед и РБВ в дозе 800–1200 мг/сут: СВО наблюдался у 95% больных ХГС с БВО (при не-1 генотипе HCV) и у 80% (при 1-м генотипе) [9]. В исследовании T. Berg и соавт. (Германия) длительность лечения названными средствами у больных с 1-м генотипом HCV варьировала в зависимости от кинетики вируса и составляла: количество недель от момента начала лечения до клиренса HCV RNA, умноженное на 6. Так, у больных с исчезновением вируса на 4-й неделе лечения (БВО) его продолжительность составила 24 нед, при этом стойкий вирусологический ответ наблюдался в 80% случаев [3].

Все эти данные в полной мере свидетельствуют в пользу возможного сокращения длительности противовирусной терапии вдвое (с 48 до 24 нед) у больных с 1-м генотипом HCV и БВО. Однако пока открытым остается вопрос: целесообразно ли такое сокращение у всех пациентов с БВО или только у тех, у кого отмечалась исходно низкая вирусемия? При этом до настоящего времени не определен также точный порог низкой

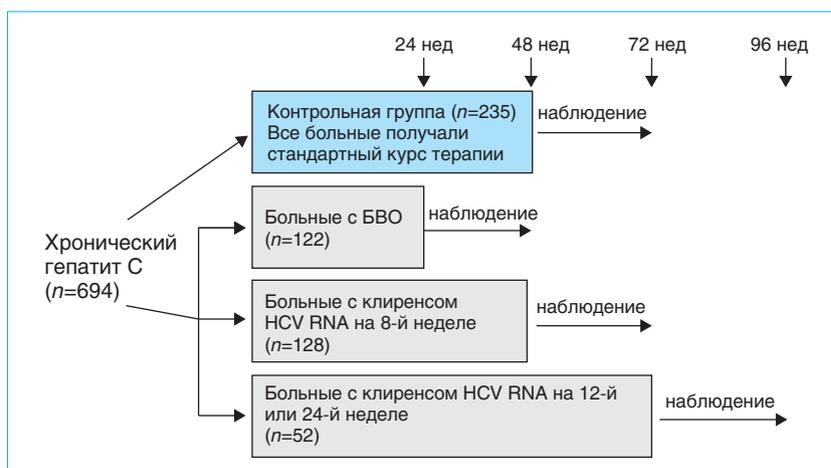


Рис. 3. Дизайн исследования различной длительности терапии при ХГС (1-й генотип HCV)

Сравнительные результаты «короткого» и стандартного курса лечения Пег-ИФН и РБВ у больных ХГС со 2–3-м генотипами и БВО

Применявшиеся средства	Эффективность курса, %	
	«короткого»	стандартного (24 нед)
Пег-ИФН- α -2a [1]	12 нед – 82	–
Пег-ИФН- α -2b [13]	12 нед – 85	91
Пег-ИФН- α -2a [19]	16 нед – 82	80
Пег-ИФН- α -2b [4]	14 нед – 91	95
Пег-ИФН- α -2a [17]	16 нед – 82	90

виремии (400 000 МЕ/мл, 600 000 МЕ/мл или 800 000 МЕ/мл?). Кроме того, необходимо помнить, что о достижении БВО можно говорить только в случае, если авиремия на 4-й неделе зарегистрирована с использованием высокочувствительных методов ПЦР (порог чувствительности не более 50 МЕ/мл), а по мнению некоторых авторов – не более 15 МЕ/мл.

Возможность снижения длительности терапии при достижении БВО активно изучается и у больных со 2–3-м генотипами HCV. В ряде клинических исследований и при ретроспективном анализе рандомизированных исследований эффективности Пег-ИФН и РБВ установлено, что у больных ХГС с генотипами 2 и 3 и клиренсом HCV RNA на 4-й неделе (БВО) возможно сокращение стандартного курса (24 нед) лечения (табл. 3).

В то же время у больных, инфицированных 3-м генотипом HCV с исходно высокой вирусемией и/или выраженным фиброзом печени и отсутствием БВО, обсуждается увеличение продолжительности лечения до 48 нед. Ретроспективный анализ исследований, проведенных M.W. Fried (NV15801) и S.J. Hadziyannis (NV15942), показал, что 48-недельный курс терапии Пег-ИФН- α -2a и РБВ у больных с 3-м генотипом HCV без БВО достоверно более эффективен, чем 24-недельный (76 и 65% соответственно), при этом доза РБВ должна быть подобрана по массе тела (не менее 1000–1200 мг/сут) [20].

Таким образом, анализ последних исследований позволяет рекомендовать сокращение длительности лечения у больных со 2–3-м генотипами HCV, если достигнут БВО. Но по-прежнему остается открытым вопрос о продолжительности редуцированного курса терапии (12, 14 или 16 нед?), а также необходимо ли при принятии решения о сокращении длительности лечения учитывать исходный уровень вирусемии?

Медленный вирусологический ответ

Сохранение вирусемии на 12-й неделе лечения, несмотря на ее снижение более чем на 2 log от исходного уровня, ассоциируется с более высокой

Таблица 3

частотой рецидива HCV-инфекции и сниженной вероятностью достижения СВО. Изучение эффективности комбинированной терапии Пег-ИФН- α -2a в дозе 180 мкг/нед и РБВ в дозе 1000–1200 мг/сут у больных с 1-м генотипом HCV ($n=569$) в течение 48 нед показало существенную разницу в частоте СВО (68 и 27%) при полном и медленном РВО (рис. 4).

Это обуславливает поиск других, альтернативных, подходов к лечению данной категории боль-

ных, прежде всего к увеличению его длительности с 48 до 72 нед. Хотя в исследовании A. Mangia и соавт. [13] и было отмечено увеличение частоты СВО у больных с полным РВО, получавших лечение Пег-ИФН и РБВ в течение 72 нед (63%) по сравнению с 48 нед (37%), разница не достигала статистически значимого уровня ($p=0,06$). Кроме того, эти результаты не получили подтверждения в других исследованиях, которые свидетельствуют, что удлинение сроков терапии до 72 нед у больных с полным РВО, как правило, не приводит к статистически достоверному увеличению его эффективности (рис. 5).

Вместе с тем у больных с 1-м генотипом вируса и медленным вирусологическим ответом удлинение лечения до 72 нед может оказаться целесообразным, что демонстрируют результаты нескольких исследований эффективности Пег-ИФН- α -2a и РБВ (рис. 6) [2, 7, 16].

V. Pearlman и соавт. установили, что у больных с медленным вирусологическим ответом увеличение сроков терапии Пег-ИФН- α -2b и РБВ с 48 до 72 нед ассоциируется с ростом частоты СВО (18 и 38% соответственно, $p<0,026$) [15].

В пользу увеличения срока терапии до 72 нед свидетельствуют данные исследования REPEAT

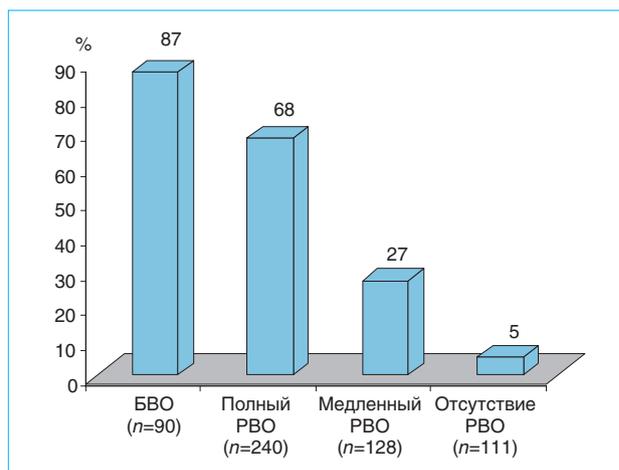


Рис. 4. Частота СВО (%) у больных с 1-м генотипом HCV ($n=569$) в зависимости от динамики вирусемии в ходе лечения

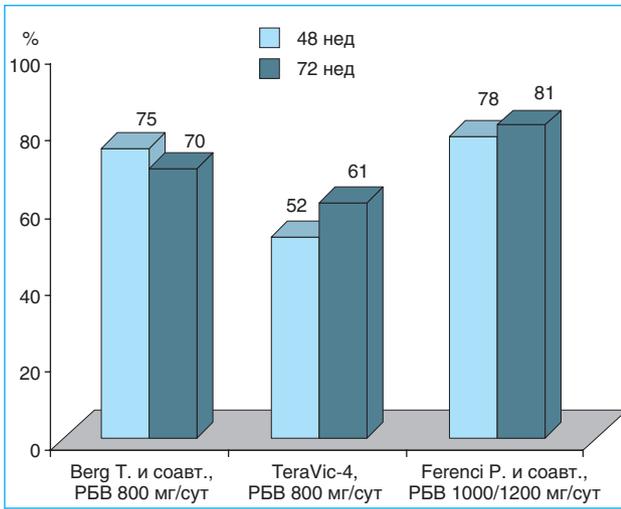


Рис. 5. Частота СВО (%) у больных с 1-м генотипом HCV и *полным* РВО, получавших лечение РБВ в течение 48 и 72 нед

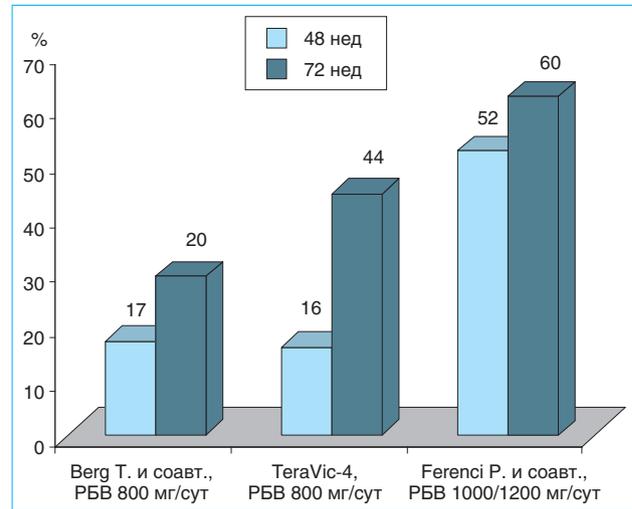


Рис. 6. Частота СВО (%) у больных с 1-м генотипом HCV и *частичным* РВО, получавших лечение РБВ в течение 48 и 72 нед

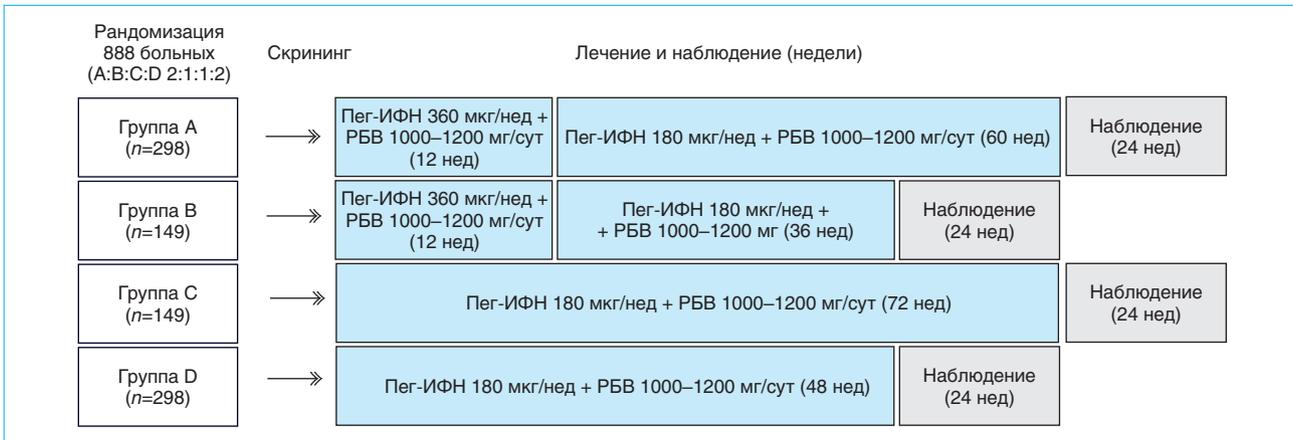


Рис. 7. Дизайн исследования REPEAT

(повторный курс лечения Пег-ИФН- α -2а и РБВ у больных ХГС, не ответивших на предыдущее лечение), в котором изучались эффективность названных средств и влияние длительности терапии (рис. 7).

Результаты исследования показали, что более эффективным оказалось увеличение длительности лечения до 72 нед, а не использование индукционной дозы Пегасиса (360 мкг) в первые 12 нед терапии, при этом повторный курс лечения целесообразен только у больных с полным РВО (рис. 8).

Таким образом, анализ ряда ретроспективных и проспективных исследований свидетельствует о возможности удлинения сроков терапии до 72 нед у больных с медленным вирусологическим ответом (снижение виремии на 2 и более log на 12-й неделе лечения при условии клиренса вируса на 24-й неделе). В то же время следует помнить, что более длительный курс терапии сопровождается увеличением числа нежелательных явлений и необходимостью досрочного ее прекращения.

Кроме того, для оценки эффективности длительного курса терапии требуется проведение проспективных исследований с участием «трудных»

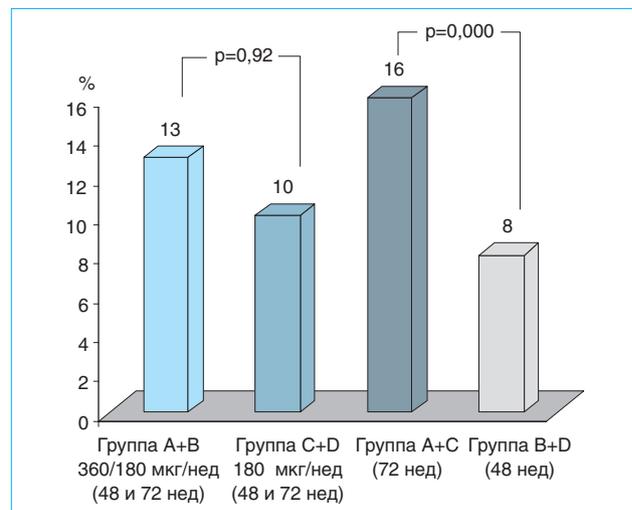


Рис. 8. Частота СВО (%) в зависимости от дозы Пег-ИФН- α -2а и длительности лечения

для лечения категорий пациентов с 1-м генотипом HCV (исходно высокая вирусемия, повышенная масса тела, выраженный фиброз).

В ближайшем будущем возможен пересмотр традиционной тактики терапии ХГС, основанной только на генотипе вируса. Использование таких параметров, как исходная вирусемия и ее динамика в ходе лечения (оценка БВО, полного и медленного РВО), вероятно, позволят и далее индивидуализировать противовирусную терапию, приблизить ее к конкретному пациенту. По крайней мере, можно предложить четыре возможных варианта длительности лечения с применением Пег-ИФН- α и РБВ у различных категорий больных ХГС:

- 12–16 нед – 2–3-й генотипы и БВО;
- 24 нед – 2 и 3-й генотипы и отсутствие БВО; 1-й генотип и БВО;
- 48 нед – 1-й генотип и полный РВО; 3-й генотип, исходно высокая вирусемия и/или выраженный фиброз и отсутствие РВО;
- 72 нед – 1-й генотип и медленный вирусологический ответ.

В настоящее время уже пересматривается алгоритм терапии хронического гепатита С у лиц с коинфекцией ВИЧ: прежнее стандартное лечение (фиксированный курс 48 нед независимо от генотипа HCV) предлагается заменить на индивидуализированное (24, 48 или 72 нед в зависимости от генотипа HCV, исходной вирусемии и ее динамики в ходе терапии) [18].

Список литературы

1. *Andriulli A., Cursaro C., Cozzolongo R. et al.* Early discontinuation of ribavirin in HCV-2 and HCV-3 patients responding to peg-interferon alpha-2a and ribavirin. Program and abstracts of the 58th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, November 2–6, 2007, Boston: Abstract 234.
2. *Berg T., von Wagner M., Nasser S. et al.* Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alpha-2a plus ribavirin // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 130. – P. 1086–1097.
3. *Berg T., Weich V., Teuber G. et al.* Individualized treatment strategy with peginterferon alpha-2b plus ribavirin according to early viral kinetics in hepatitis C virus (HCV) type 1 infected patients // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 44 (suppl. 2). – P. 208.
4. *Dalgard O., Bjoro K., Ring-Larsen H., Verbaan H.* Peginterferon alpha-2b and ribavirin for 14 or 24 weeks in patients with HCV genotype 2 or 3 and rapid virological response. North-C trial // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 46. – P. 1–57.
5. *Ferenci P., Bergholz U., Laferl H. et al.* 24 week treatment regimen with peginterferon alpha-2a (40KD) (Pegasys) plus ribavirin (Copegus) in HCV genotype 1 or 4 «super-responders» // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 44 (suppl. 2). – P. 5.
6. *Ferenci P., Fried M., Shiffman M. et al.* Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alpha-2a (40 KD)/ribavirin // *J. Hepatol.* – 2005. – Vol. 43. – P. 425–433.
7. *Ferenci P., Laferl H., Scherzer T. et al.* Customizing treatment with peginterferon alpha-2a plus ribavirin in patients with HCV genotype 1 or 4 infection: interim results of a prospective randomized trial. 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 390.
8. *Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R. et al.* Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 975–982.
9. *Galaras J.A., Gimenez M.D., Marquez C. et al.* Predictive value and predictive factors of the rapid virological response in chronic hepatitis C treatment // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 44. – P. 2–12.
10. *Hadziyannis S.J., Sette H.J., Morgan T.R. et al.* Peginterferon-alpha 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 140. – P. 346–355.
11. *Jensen D., Morgan T., 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.
12. *Mangia A., Minerva N., Bacca D. et al.* In pts who clear HCV RNA at week 12, SVR is higher after 72 than after 48 weeks tx: results of a randomized controlled trial (RCT). Program and abstracts of the 42nd Annual Meeting of the EASL, April 11–15, 2007, Barcelona, Spain: Abstract 7.
13. *Mangia A., Santoro R., Minerva N. et al.* Peginterferon alpha-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3 // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 2609–2617.
14. *Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C. et al.* Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358. – P. 958–965.
15. *Pearlman B., Ehleben C., Saifee S.* Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis C genotype 1-infected slow responders // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 46. – P. 1688–1694.
16. *Sánchez-Tapias J.M., Diago M., Escartín P. et al.* Peginterferon-alpha2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 131. – P. 451–460.
17. *Shiffman M.L., Pappas S., Nyberg L. et al.* Peginterferon alpha-2a (Pegasys) plus ribavirin (Copegus) for 16 or 24 weeks in patients with HCV genotype 2 or 3. Final results of the accelerate trial // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 44. – P. 2–270.
18. *Soriano V., Puoti M., Sulkowski M. et al.* Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV–HIV International Panel // *AIDS*. – 2007. – Vol. 21. – P. 1073–1089.
19. *Von Wagner M., Huber M., Berg T. et al.* Peginterferon-alpha-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 129, N 2. – P. 522–527.
20. *Willems B., Hadziyannis S.J., Morgan T.R. et al.* Should treatment with peginterferon plus ribavirin be intensified in patients with HCV genotype 2/3 without a rapid virological response? // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 46. – P. 1–6.
21. *Zeuzem S., Buti M., Ferenci P. et al.* Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alpha-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 616.36-002.12-578.891

Нуклеозидные аналоги в лечении цирроза печени в исходе хронического гепатита В

И.Г. Бакулин

(Кафедра гастроэнтерологии ГИУВ МО РФ, Москва)

Nucleoside analogues in treatment of liver cirrhosis as an outcome of chronic hepatitis B

I.G. Bakulin

Цель обзора. Оценить безопасность и эффективность назначения нуклеозидных аналогов больным циррозом печени в исходе хронического гепатита В.

Основные положения. Темпы прогрессирования хронической инфекции HBV до стадии цирроза печени зависят от множества факторов – спектра вирусных маркеров, состояния иммунной системы пациента, его возраста, пола, генетической предрасположенности и т. д. Ламивудин обладает способностью длительно и стойко блокировать репликацию HBV. Его противовирусный эффект ограничен в основном развитием лекарственной резистентности вируса в результате образования мутантных штаммов. Сроки лечения ламивудином больных циррозом составляют не менее 22 мес, при этом клиренс HBV DNA получен у 93,9% пациентов. Устойчивый вирусологический ответ (определялся через 4 года после окончания курса терапии) оценен в 39%.

Энтекавир обладает более высокой (по сравнению с ламивудином) эффективностью в отношении подавления репликации вируса HBV и достижения неопределяемого уровня вирусной нагрузки. Биохимический ответ в группе больных циррозом при применении энтекавира получен у 63% HBeAg-положительных и у 78% HBeAg-негативных пациентов. Вирусологический ответ (подавление репликации HBV) на прием энтекавира составил: при наличии HBeAg – 91%, без HBeAg – 96%. Частота гистологического ответа в группе леченных энтекавиром достоверно выше, чем в группе леченных ламивудином: при наличии HBeAg – 80 и 64%, без HBeAg – 75 и 60% соответственно.

Заключение. При применении энтекавира на фоне подавления вирусной репликации реализуется основная стратегическая цель противовирусной терапии – регресс некровоспалительных изменений в печени у больных вирусным HBV-циррозом.

Ключевые слова: HBV-инфекция, цирроз печени, аналоги нуклеозидов.

The aim of review. To estimate safety and efficacy of prescription of nucleoside analogues the patient with liver cirrhosis in an outcome of chronic hepatitis B.

Original positions of the report. Rates of progression of persistent HBV infection to liver cirrhosis stage depend on several factors – spectrum of viral markers, immune status of the patient, his/her age, gender, genetic predisposition, etc. Lamivudine has capacity for prolonged and persistent block of HBV replication. Its antiviral effect limited basically by development of drug resistance of a virus as a result of mutant strains development. Terms of lamivudine treatment for patients with liver cirrhosis should be no less than 22 months, and clearance HBV DNA is achieved in 93,9 % of patients. Sustained virologic response (it was assessed in 4 years after termination of treatment course) is estimated as 39%.

Entecavir has higher (in comparison to lamivudine) efficacy in relation of suppression of HBV virus replication and achievement of non-detectable level of viral load. The biochemical response in the group of cirrhotic patients at entecavir application is obtained at 63% HBeAg-positive and at 78% of HBeAg-negative patients. The virological response (suppression of HBV replication) at entecavir treatment was: at HBeAg positive – 91%, at HBeAg-negative – 96%. The rate of histological response in the group treated by entecavir was significantly higher, than in group treated by lamivudine: in HBeAg-positive – 80 and 64%, in HBeAg-negative – 75 and 60% respectively.

Conclusion. At application of entecavir on a background of suppression of viral replication the main strategic goal of antiviral therapy - regression of necroinflammatory changes in the liver at patients with HBV-viral cirrhosis is achieved.

Key words: HBV-infection, liver cirrhosis, nucleoside analogues.

Известно, что в условиях естественного течения HBV-инфекции *хронический гепатит В* (ХГВ) в 8–20% случаев может приводить к развитию *цирроза печени* (ЦП). Имеются данные, что у лиц, инфицированных *вирусом гепатита В* (HBV), риск развития *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК) в 25 раз выше, чем у неинфицированных, а 50–55% случаев ГЦК связаны именно с HBV-инфекцией. В мире ежегодно регистрируется 328 000 случаев смерти от ГЦК, обусловленной HBV [4, 7, 9, 12].

Можно констатировать, что на сегодняшний день не внедрены в клиническую практику препараты с доказанным антифибротическим механизмом действия. В связи с этим лечение больных ЦП в большинстве случаев сводится к коррекции его осложнений. Однако в последние годы появились неопровержимые доказательства возможности успешного проведения этиотропной терапии ЦП, которая у многих пациентов ведет по меньшей мере к частичной обратимости патологических изменений печеночной ткани. Это, в первую очередь, относится к хроническим вирусным гепатитам.

Общие подходы к *противовирусной терапии* (ПВТ) у больных HBV-циррозом печени включают определение целей лечения, показаний и противопоказаний к применению конкретного препарата, критериев эффективности, сроков терапии и принципов мониторинга.

Освечая принципиальные подходы, следует сказать, что в ряде работ [2, 3] было показано, что вирусная нагрузка является независимым фактором прогрессирования патологического процесса в печени у пациентов с HBV-инфекцией. При этом риск развития ЦП у больных ХГВ достоверно повышается при уровне вирусной нагрузки более 10^5 копий/мл. При этих же условиях возрастает и риск развития ГЦК. Таким образом, снижение вирусной нагрузки у больных циррозом HBV-этиологии является ключом для профилактики прогрессирования заболевания до стадии ЦП, а также трансформации в ГЦК. В связи с этим одна из основных целей ПВТ у данной категории пациентов – длительное и стойкое подавление вирусной репликации. Тесно ассоциированными с целью достижения авирусемии являются уменьшение некровоспалительных изменений и регресс фиброза печени.

При выборе лекарственного препарата у конкретного пациента необходимо принимать во внимание наличие на фармацевтическом рынке двух групп лекарственных средств для лечения HBV-инфекции с принципиально различными механизмами действия (* – препараты, зарегистрированные в РФ):

- 1) интерфероны α (ИФН- α): стандартный* и пегилированный*;
- 2) аналоги нуклеозидов: ламивудин*, адефовир, энтекавир*, телбивудин*, тенофовир.

Необходимо отметить, что в нашей стране зарегистрированы не все лекарственные средства, используемые для лечения HBV-инфекции за рубежом. Вместе с тем в клинической практике при выборе способа лечения как ХГВ, так и ЦП в исходе HBV-инфекции целесообразно руководствоваться современными рекомендациями Европейской и Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (EASL – European Association for the Study of the Liver и AASLD – American Association for the Study of Liver Diseases). Они обобщают опыт ведущих мировых экспертов в данной области и представляют лечебно-диагностические алгоритмы в зависимости от HBeAg-статуса, активности АЛАТ, уровня вирусемии, степени фиброза.

Согласно рекомендациям AASLD (2007) и EASL (2009), в случае компенсированного ЦП ключевым моментом, определяющим показания для ПВТ, считается уровень вирусемии. Лечение считают целесообразным при вирусной нагрузке более 2000 МЕ/мл. В случае вирусемии менее 2000 МЕ/мл лечение может назначаться при активности АЛАТ выше нормы. В качестве препаратов выбора рассматривают ламивудин, адефовир, энтекавир, телбивудин. При этом предпочтение отдается энтекавиру или адефовиру из-за риска развития резистентности при длительном приеме ламивудина и телбивудина. Применение препаратов ИФН- α во многих случаях затруднено в связи с опасностью развития, в первую очередь, гематологических побочных эффектов (анемии, лейкопении, тромбоцитопении).

При декомпенсированном ЦП рекомендуется проводить лечение в тесном взаимодействии со специалистами по трансплантации печени. Препараты выбора – энтекавир или комбинация ламивудина с адефовиром (или телбивудина с адефовиром), при этом предпочтение отдается энтекавиру. Следовательно, в российских условиях препаратом выбора у последней категории больных может служить только энтекавир.

При выборе аналогов нуклеозидов, как и в случае с ХГВ, следует ориентироваться не только на такую характеристику лекарственного средства, как противовирусная активность, но и на генетически детерминированный барьер резистентности вируса к препарату. Естественно, предпочтение отдается препаратам с максимальной антивирусной активностью и максимальным генетическим барьером (см. таблицу).

К настоящему времени накоплен 5-летний опыт сравнительного применения аналогов нуклеозидов [1, 5, 6, 11], который подтверждает предпочтительность применения энтекавира у рассматриваемой категории пациентов вследствие минимального риска развития резистентности к этому препарату (рис. 1).

Сравнение аналогов нуклеозидов по антивирусной активности и генетическому барьеру

Аналоги нуклеоз(т)идов	Противовирусная активность	Генетический барьер
Ламивудин	Средняя	Низкий
Адефовир	Средняя	Высокий
Телбивудин	Высокая	Низкий
Энтекавир	Высокая	Высокий

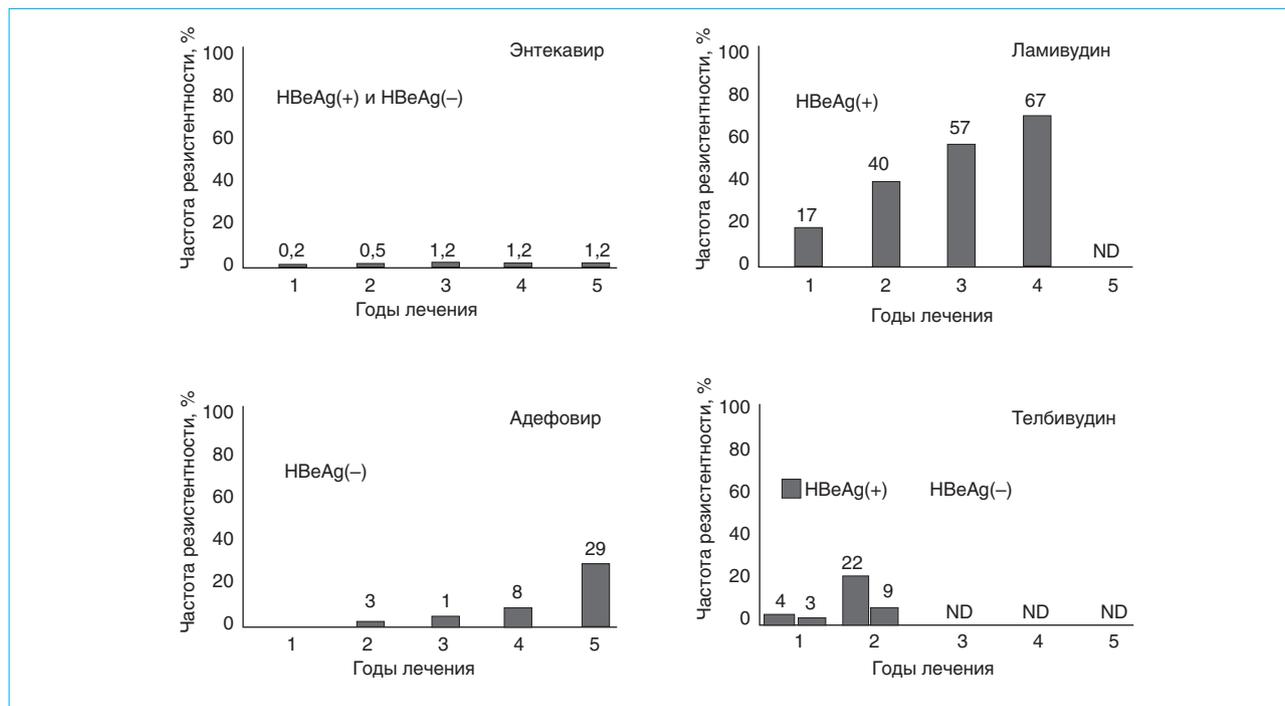


Рис. 1. Сравнительные данные по резистентности вируса гепатита В к аналогам нуклеозидов [1, 5, 6, 11]
ND — нет данных

Вызывают интерес данные, полученные в ходе регистрационных исследований (ETV-022, ETV-026, ETV-027), в которых проведен сравнительный анализ эффективности 48-недельной терапии ламивудином и энтекавиром у больных ХГВ [10]. Осуществлена оценка частоты биохимического, вирусологического и гистологического ответа у 1633 больных ХГВ, которые были разделены на 3 группы: НВсАg-положительные, НВсАg-негативные, ламивудин-резистентные. При этом в каждой группе были выделены подгруппы больных с выраженным фиброзом и циррозом (степень фиброза 4–6 баллов по Ishiak). Общее число больных фиброзом/циррозом составило 245 человек.

При анализе полученных результатов отмечено, что биохимический ответ (нормализация АЛАТ) в группе больных фиброзом/циррозом при применении энтекавира был достоверно выше ($p < 0,05$): при наличии НВсАg — 63 и 57%, без НВсАg — 78 и 56% соответственно. Аналогичные данные получены при анализе вирусологического ответа (подавление репликации НВV): при наличии НВсАg — 91 и 57%, без НВсАg — 96 и 61% ($p < 0,0001$).

Кроме того, обращает внимание улучшение гистологической картины, при этом за критерий эффективности принимали уменьшение *индекса гистологической активности* (ИГА) на 2 балла и более. Частота гистологического ответа у леченных энтекавиром была достоверно ($p < 0,01$) выше, чем в группе с использованием ламивудина: при наличии НВсАg — 80 и 64%, без НВсАg — 75 и 60% соответственно. Можно сделать вывод, что при длительном применении аналогов нуклеозидов на фоне подавления вирусной репликации реализуется основная стратегическая цель ПВТ — регресс некрвоспалительных изменений в печени.

Оптимизм вселяют результаты исследования ETV-053/060, в котором на фоне 3-летнего проведения ПВТ энтекавиром наряду с биохимическим и вирусологическим ответом оценивалась динамика морфологических данных (ИГА, степень фиброза) [8]. Все данные анализировались через 1 и 3 года после ПВТ (рис. 2, 3). Анализ динамики ИГА показал, что через 3 года у 100% пациентов отмечено достоверное снижение некрвоспалительной реакции (в расчет брали уменьшение

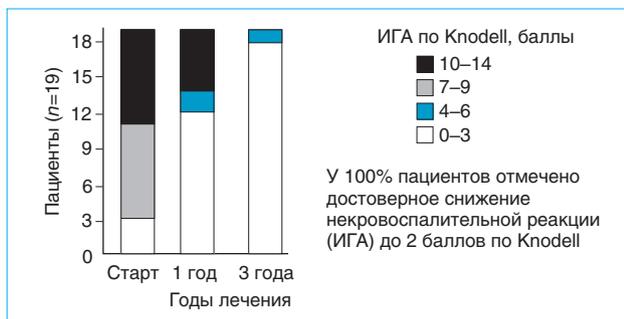


Рис. 2. Динамика индекса гистологической активности (по Knodell) на старте, через 1 и 3 года лечения энтекавиром у больных фиброзом/циррозом (ETV-053/060)

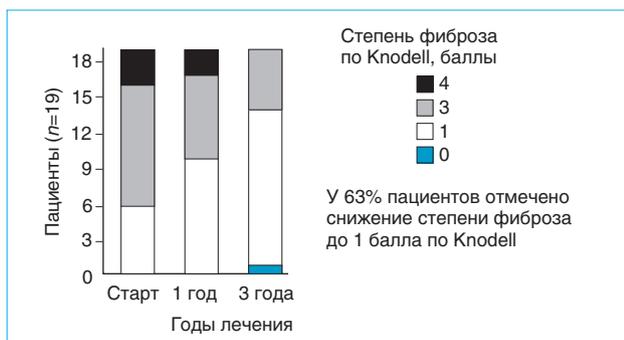


Рис. 3. Динамика степени фиброза (по Knodell) на старте, через 1 и 3 года лечения энтекавиром у больных фиброзом/циррозом (ETV-053/060)

ИГА на 2 балла и более по Knodell). При этом к 3-му году лечения около 90% больных составляли пациенты с минимальными значениями ИГА.

Еще больший интерес представляют сведения о динамике фиброза: у 63% пациентов отмечено снижение фиброза на 1 балл и более (по Knodell). Следует особо подчеркнуть, что в конце лечения преобладала подгруппа больных со степенью фиброза 1 балл, в то время как до лечения почти $\frac{2}{3}$ группы составляли пациенты с показателями в 3–4 балла.

Приводим клиническое наблюдение, позволяющее проиллюстрировать применение изложенных выше теоретических положений.

Больной П., 57 лет, в сентябре 2007 г. обратился в клинику кафедры гастроэнтерологии ГИУВ МО РФ с жалобами на незначительную утомляемость, снижение работоспособности. Из анамнеза заболевания известно, что в 1975 г. проводились гемотрансфузии после резекции верхней доли правого легкого по поводу инфильтративного туберкулеза. В дальнейшем за медицинской помощью не обращался. В августе 2004 г. при ультразвуковом исследовании

выявлены гепатомегалия и спленомегалия (138×74 мм). Тем не менее лишь в январе 2005 г. пациенту впервые были выполнены лабораторные исследования, в результате которых выявлен HBsAg, обнаружено повышение активности АлАТ до 3,5 норм, АсАТ — до 2,5 норм. Тогда же впервые диагностированы сахарный диабет 2-го типа легкой степени тяжести и желчнокаменная болезнь. С этого момента до июля 2007 г., когда обратился в клинику, пациент периодически принимал гепатопротекторы (рис. 4).

При физикальном исследовании обращали внимание единичные телеангиэктазии на коже верхнего плечевого пояса, незначительные отеки голеней. Наблюдалось увеличение печени (размеры по Курлову 16–11–8 см) и селезенки (выступает на 2 см из-под края реберной дуги).

Результаты лабораторного исследования: гипохромная анемия (Hb 112 г/л), тромбоцитопения (87 тыс.), цитолитический (АлАТ — 2,5 N, АсАТ — 1,5 N) и гепатодепрессивный (снижение уровня альбумина до 33 г/л, протромбинового индекса до 71%) синдромы.

Данные вирусологического исследования: HBsAg (+), HBeAg (–), анти-HBe (+), HBV DNK 4400 копий/мл, анти-HCV (–), анти-HDV (–). Сывороточные аутоантитела (ANA, анти-LKM-1, ASMA, AMA) отсутствовали.

При ультразвуковом исследовании брюшной полости выявлены признаки портальной гипертензии (расширение воротной вены до 15 мм), гепатомегалия (правая доля 173 мм), спленомегалия (130×60 мм), незначительное количество асцитической жидкости в брюшной полости, наличие множественных конкрементов в желчном пузыре. При эзофагогастродуоденоскопии — варикозное расширение вен пищевода 1–2-й степени. Компьютерная томография позволила дополнительно обнаружить небольшое количество жидкости в правой плевральной полости.

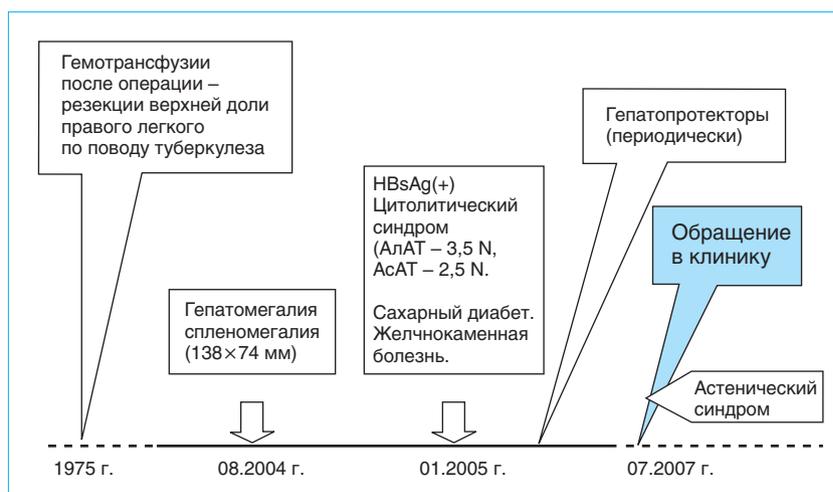


Рис. 4. Анамнез заболевания у больного П., 57 лет

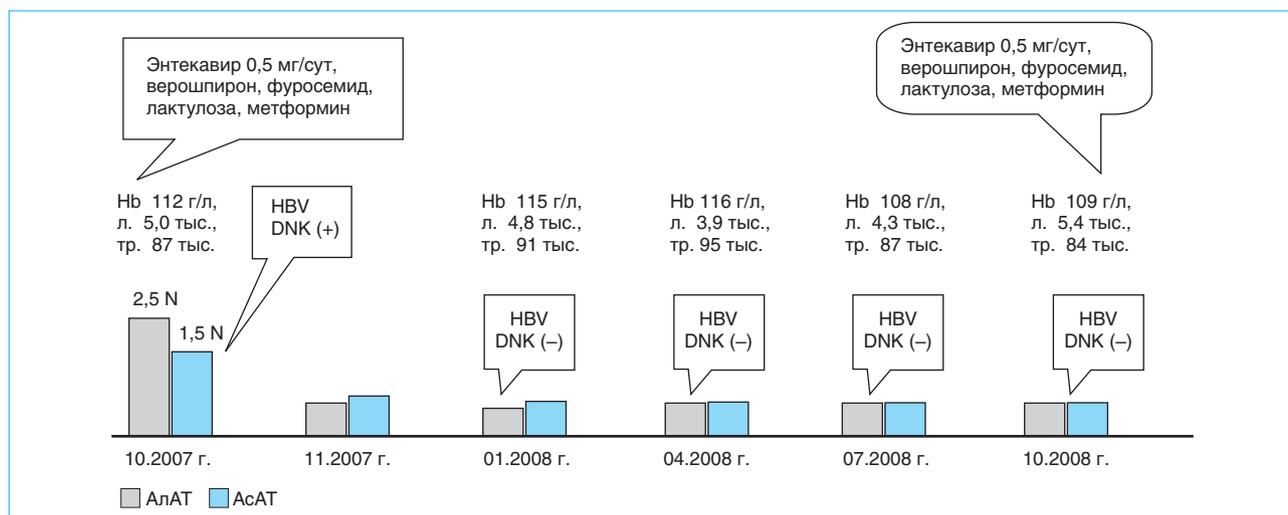


Рис. 5. Динамика лабораторных данных у того же больного

Биопсия печени не проводилась из-за определенности диагноза и отказа больного.

На основании клинико-лабораторных данных был диагностирован цирроз печени в исходе хронического гепатита В, класс В по Child–Pugh с умеренной биохимической активностью, в стадии репликации HBV, с синдромами портальной гипертензии, асцита, гиперспленизма, незначительными проявлениями печеночной недостаточности.

С учетом клинико-лабораторной картины субкомпенсированного ЦП и вирусологического статуса принято решение о необходимости проведения ПВТ энтекавиром. В качестве первичной цели были обозначены достижение стойкого подавления вирусной репликации и нормализация биохимических показателей. В перспективе ожидалось улучшение гистологической картины печени в условиях сохраняющейся авиремии.

Больному назначена терапия, которая продолжается до настоящего времени: противовирусный препарат – энтекавир (0,5 мг/сут), мочегонная терапия – верошпирон 150 мг/сут и фуросемид 20 мг/сут (под контролем АД, диуреза, электролитов), лактулоза, метформин (рис. 5). На фоне проводимого лечения отмечен быстрый биохимический (нормализация АлАТ и АсАТ через 1 мес) и вирусологический ответ (отрицательный результат определения сывороточной HBV DNK через 3 мес). При наблюдении в течение года

самочувствие пациента удовлетворительное, он ведет активный образ жизни. В клиническом анализе крови нарастания анемии и тромбоцитопении не отмечается. Показатели белково-синтетической функции печени нормализовались. Переносимость терапии хорошая.

Таким образом, у больного ЦП в исходе HBV-инфекции на фоне терапии энтекавиром наблюдается стабилизация состояния со стойким биохимическим и вирусологическим ответом.

Заключение

Практически ежегодно обновляются международные рекомендации по лечению хронической HBV-инфекции, что обусловлено появлением на фармацевтическом рынке более совершенных препаратов и появлением новых результатов клинических исследований. Активно обсуждаются вопросы лечения больных ЦП HBV-этиологии, совершенствуется алгоритм отбора пациентов для ПВТ и выбора противовирусного препарата в зависимости от уровня вирусной нагрузки, активности АлАТ, степени фиброза. При этом следует принимать во внимание, что противовирусное лечение ЦП в исходе ХГВ нацелено на стойкое подавление репликации вируса и последующий регресс фиброза в условиях авиремии, а в перспективе – на профилактику декомпенсации функции печени и развития ГЦК.

Список литературы

1. Chang T.-T., Lai C.-L., Chien R.-N. et al. Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. 19, N 11. – P. 1276–1282.
2. Chen C.J., Su J., Jen C.L. et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level // JAMA. – 2006. – Vol. 295. – P. 65–73.
3. Chen C.J., Yang H.I., Su J. et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130, N 3. – P. 678–686.
4. Fattovich G., Stroffolini T., Zagni I., Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 127, N 5 (suppl. 1). – P. 35–50.
5. Hadziyannis S.J., Tassopoulos N.C., Heathcote E.J. et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for

- HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 131. — P. 1743–1751.
6. *Lai C.L., Gane E., Hsu C.W.* et al. Two-year results from the GLOBE trial in patients with hepatitis B: greater clinical and antiviral efficacy for telbivudine vs. lamivudine // Hepatology. — 2006. — Vol. 44 (suppl. 1). — P. 229.
 7. *Lupberger J., Hildt E.* Hepatitis B virus-induced oncogenesis // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13. — P. 74–81.
 8. *Mochida S.* et al. Long-term efficacy, safety and resistance analyses of Entecavir treatment in Japanese nucleoside – naïve patients with chronic hepatitis B (CHB). 43rd EASL, April 23–27, 2008, Milan, Italy (Poster 703) // J. Hepatol. — 2008. — Vol. 48 (suppl. 2). — P. 262.
 9. *Perz J.F., Armstrong G.L., Farrington L.A.* et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide // J. Hepatol. — 2006. — Vol. 45. — P. 529–538.
 10. *Simsek H.* et al. 43rd EASL, 2008, Milan, Italy (Poster presentation).
 11. *Standring D.N.* et al. // J. Hepatol. — 2006. — Vol. 44 (suppl. 2). — P. 191.
 12. *Torresi J., Locarnini S.* Antiviral chemotherapy for the treatment of hepatitis B virus infections // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 118. — P. 83–103.

УДК 616.36-002-17.21

Иммуномодулирующие свойства тимозина альфа-1

М.В. Маевская

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

Timosin alpha-1 immunomodulating properties

M.V. Maevskaya

Цель обзора. Представить современные сведения, касающиеся механизма действия и применения в клинике иммуномодулирующего препарата «Тимозин альфа-1».

Основные положения. Тимозин альфа-1 – ацетилированный полипептид, цепь которого состоит из 28 аминокислот. Препарат эффективно влияет на иммунную систему человека и оказывает прямое действие на инфицированные вирусом клетки, что дает основание говорить о его «двойном» механизме. Иммуномодулирующий эффект тимозина альфа-1 заключается в увеличении количества НК-клеток (естественных киллеров), CD4 и CD8 посредством стимуляции дифференциации стволовых клеток и уменьшения апоптоза Т-клеток, а также в приведении иммунного ответа к подтипу Th1 с помощью увеличения количества цитокинов Th1 (ИЛ-2, ИФН) и снижения количества цитокинов Th2 (ИЛ-4, ИЛ-10). Прямой противовирусный механизм тимозина альфа-1 состоит в увеличении экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости класса 1 на инфицированных клетках и прямом подавлении размножения вируса, а также в повышении внутриклеточного уровня глутатиона. Комбинация тимозина альфа-1 и интерферона α (ИФН- α) индуцирует значительное увеличение уровня ИЛ-2 и блокирует вызываемое ИФН- α повышение уровня ИЛ-10, что может быть успешно использовано в лечении хронического гепатита В (ХГВ).

Опубликованы результаты мета-анализа 4 рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивалась эффективность тимозина альфа-1 и ИФН- α в лечении ХГВ (всего 199 пациентов). Показано, что эффективность тимозина альфа-1 увеличивается с течением времени и более заметна к окончанию периода наблюдения за пациентами после завершения терапии. На основании проведенных исследований Азиатско-тихоокеанская ассоциация по изучению печени (APASL) включила

The aim of review. To present modern data on the mechanism of action and clinical utilization of immunomodulating agent «Timosin alpha-1».

Original positions of the report. Timosin alpha-1 is 28-base acetylated polypeptide, that effectively modulates human immune system and has direct action on the cells infected by virus that allows to talk of its «double» mechanism of action. Immunomodulating effect of Timosin alpha-1 consists in increase of natural killer cells number, CD4 and CD8 by stimulation of stem cells differentiation and decrease of T-cells apoptosis, and also in driving of immune response to Th1 subtype by increase of Th1 cytokines (IL-2, IFN) amount and decreases of amount of Th2 cytokines (IL-4, IL-10). Direct antiviral mechanism of Timosin alpha-1 consists in increase of expression of major histocompatibility complex molecules of the 1st class on infected cells and direct suppression of virus replication, and also in elevation of endocellular level of glutathione. Combination of Timosin alpha-1 and *interferon- α* (IFN- α) induces substantial increase of IL-2 level and blocks elevation of IL-10 level invoked by IFN- α that can be successfully utilized in *chronic hepatitis B* (CHB) treatment.

Results of metaanalysis of 4 randomized controlled studies in which efficacy of Timosin alpha-1 and IFN- α was compared in treatment of CHB (total number of patients – 199) were published. It is shown, that Timosin alpha-1 efficacy is increased eventually and is more pronounced at the end of monitoring period after termination of therapy. According to original studies The Asian-Pacific association for the study of the liver (APASL) included Timosin alpha-1 in the list of immunomodulating agents for CHB treatment besides standard and *pegylated interferon- α* (PEG-IFN- α). Efficacy of Timosin alpha-1 was demonstrated in the treatment of one of the most difficult groups of patients with persistent hepatitis C virus infection – non-responders at combined treatment by interferon and ribavirin. Timosin alpha-1 can be applied at immune antineoplas-

тимозин альфа-1 в перечень иммуномодулирующих препаратов для лечения ХГВ помимо стандартного и *пегилированного интерферона-α* (Пег-ИФН-α). Продемонстрирована эффективность тимозина альфа-1 в лечении одной из наиболее сложных групп пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С – не ответивших на терапию комбинацией интерферона и рибавирина. Тимозин альфа-1 нашел применение в иммунной противораковой терапии, в частности в лечении гепатоцеллюлярной карциномы, которая относится к финальной стадии хронической инфекции вирусами гепатитов В и С и у лиц европейской расы развивается, как правило, на фоне цирроза печени.

Заключение. Тимозин альфа-1 успешно применяется в клинической практике в лечении хронических вирусных гепатитов В и С, в качестве противоракового иммуномодулирующего средства и требует дальнейших активных исследований.

Ключевые слова: тимозин альфа-1, ИФН-α, Пег-ИФН-α, вирусы гепатитов В, С, гепатоцеллюлярная карцинома, Т-хелперы 1 типа, Т-хелперы 2 типа, иммуномодулирующая терапия.

Первичной целью иммуномодулирующей терапии служит помощь иммунной системе человека в построении защиты против вирусов. В течение почти десятилетий для лечения *хронических вирусных гепатитов В, С, D* (ХГВ, ХГС, ХГД) успешно использовался *интерферон α* (ИФН-α), который дает долговременные клинические эффекты. ИФН-α применялся у пациентов с компенсированным циррозом печени вирусной этиологии со сравнимиыми, иногда даже лучшими результатами, чем у больных без цирроза, и приблизительно с тем же количеством и спектром побочных действий. На стадии декомпенсации функции печени интерферонотерапия противопоказана. Применение *пегилированного ИФН-α* (Пег-ИФН-α) доказало свою эффективность в лечении хронических гепатитов В и С.

Другой иммуномодулирующий препарат тимозин α-1 эффективен в лечении HBeAg-положительного и HBeAg-негативного ХГВ: высокий уровень вирусологического ответа сохраняется длительное время после окончания терапии. У больных ХГС тимозин альфа-1 эффективен в сочетании с пегилированным интерфероном и рибавирином в лечении наиболее сложной категории больных – не ответивших на комбинацию ИФН-α/рибавирин. Пациенты с хронической инфекцией *вирусами гепатитов В и С* (HBV и HCV) имеют повышенный риск прогрессирования заболевания в цирроз, печеночную недостаточность и *гепатоцеллюлярную карциному* (ГЦК). У большинства больных диагноз ГЦК ставится на клинически выраженной стадии заболевания, когда опухоль уже нерезектабельна. В такой ситуации исполь-

зуются паллиативные методы лечения, например трансартериальная химиоэмболизация, однако жизненный прогноз пациентов остается плохим. Улучшить его может применение противораковой иммунотерапии, в частности комбинация трансартериальной химиоэмболизации опухоли с введением тимозина альфа-1.

Conclusion. Timosin alpha-1 is successfully applied in clinical practice in treatment of chronic viral hepatitis B and C, as antineoplastic immunomodulating drug and requires further active studies.

Key words: Timosin alpha-1, IFN-α, PEG-IFN-α, hepatitis B, C viruses, hepatocellular carcinoma, T-helper cells of the 1st type, T-helper cells of the 2nd type, immunomodulating therapy.

зуются паллиативные методы лечения, например трансартериальная химиоэмболизация, однако жизненный прогноз пациентов остается плохим. Улучшить его может применение противораковой иммунотерапии, в частности комбинация трансартериальной химиоэмболизации опухоли с введением тимозина альфа-1.

Тимозин альфа-1 и механизм его действия. Тимозин альфа-1 представляет собой ацетилированный полипептид, цепь которого состоит из 28 аминокислот. В обычных условиях его концентрация в крови составляет приблизительно 1 нг/мл. Изначально тимозин альфа-1 был выделен из бычьей тимусной ткани, а затем стал воспроизводиться синтетическим путем. Как лекарственный препарат тимозин альфа-1 выпускается под названием «Задаксин» и представляет собой очищенный стерильный лиофилизат, который перед применением разводится 1 мл стерильной воды для инъекций и вводится подкожно. Введение 1,6 мг препарата увеличивает концентрацию тимозина альфа-1 в циркулирующей крови в 50–100 раз. Период полураспада у задаксина составляет 2 ч. В настоящее время используются два режима введения в зависимости от показаний: преимущественно в дозе 1,6 мг подкожно ежедневно или 2 раза в неделю.

Терапевтический потенциал тимозина альфа-1 оценивался при таких заболеваниях, как гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция, первичные иммунодефицитные состояния, снижение ответа на вакцинацию и рак. Основанием для применения препарата служила его способность модулировать иммунологический ответ, в частности усиливать дифференциацию и созревание Т-клеток.

Исследования, в которых изучался механизм действия тимозина альфа-1, показали, что он не только эффективно влияет на иммунную систему, но и оказывает прямое действие на инфицированные вирусом клетки, что дает основание говорить о его «двойном» механизме, как иммуномодулирующем, так и прямом противовирусном. Иммуномодулирующий эффект тимозина альфа-1 заключается в увеличении количества NK-клеток (естественных киллеров), CD4 и CD8 посредством стимуляции дифференциации стволовых клеток и уменьшения апоптоза Т-клеток, а также в приведении иммунного ответа к подтипу Th1 с помощью увеличения количества цитокинов Th1 (ИЛ-2, ИФН) и снижения количества цитокинов Th2 (ИЛ-4, ИЛ-10).

Человеческие CD4 Т-клетки, как известно, функционально гетерогенны и разделяются на два подтипа: подтип клеток Th1 продуцирует ИФН γ и ИЛ-2, подтип Th-2 – ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10. Подтип Th1 иммунного ответа соответствует мощной противовирусной реакции организма, в то время как ответ Th2 ассоциируется с персистенцией вируса в организме и может представлять собой механизм ускользания вируса от иммунного ответа хозяина. Так, например, в иммунопатогенезе ХГВ это означает, что предпочтительная тенденция к Th1-поляризованному фенотипу, возможно, связана со спонтанным клиренсом вируса или с успешным контролем за течением инфекции [1, 3], а ранняя ориентация на синтез цитокинов Th2 играет значительную роль в прогрессировании заболевания.

Прямой противовирусный механизм тимозина альфа-1 включает в себя увеличение экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости класса 1 на инфицированных клетках и прямое подавление размножения вируса, а также повышение внутриклеточного уровня глутатиона. Клетки, инфицированные вирусом, или раковые клетки уменьшают экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости класса 1, чтобы «спрятаться» от иммунной системы. Тимозин альфа-1 улучшает способность иммунной системы распознавать дефектные клетки.

Недавно были изучены новые свойства тимозина альфа-1, которые объясняют его плеiotропное действие. Препарат стимулирует активность ядерного фактора транскрипции NF- κ B. Включение тимозина альфа-1 в этапы данной реакции, в том числе посредством стимуляции клеточных поверхностных Toll-like рецепторов и их сигнального пути через молекулы traf-6 и IKK β , приводит к изменениям генной экспрессии как в иммунной системе, так и в инфицированных клетках [1, 3].

В качестве примера можно привести исследование E. Loggi и соавт [6], в котором *in vitro* оценивалась эффективность влияния ИФН- α , тимо-

зина альфа-1 и их комбинации на продукцию Th1 (ИЛ-2, ИФН γ) и Th2 (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов и синтез противовирусного белка 2',5'-ОАС мононуклеарными клетками периферической крови у 12 больных с HBeAg-негативным ХГВ. Группу контроля составили 10 здоровых добровольцев, которые не имели ни маркеров вируса гепатита В, ни клинических признаков заболевания печени. Их демографические характеристики существенно не отличались от таковых в группе больных.

Несмотря на небольшое количество участников исследования, было установлено, что мононуклеарные клетки периферической крови пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита В вырабатывают большее количество ИЛ-2 по сравнению с контролем. С другой стороны, продукция ИФН γ не различалась у пациентов и лиц контрольной группы. Эти данные могут отражать просто отсутствие стимуляции иммунной системы у здоровых людей, а не поляризацию на подтип Th-1 у больных, инфицированных HBV, как сообщалось ранее. Согласно результатам, полученным *in vitro*, применение только тимозина альфа-1 или ИФН- α не способно модифицировать продукцию ИЛ-2 и ИФН γ в сравнении с исходными показателями, в то время как комбинация этих препаратов вызывает значительное увеличение выработки ИЛ-2, который представляет собой плеiotропный цитокин с противовирусными и иммуномодулирующими свойствами. Таким образом, можно предположить, что комбинация ИФН- α и тимозина альфа-1 играет роль в контроле за течением хронической инфекции HBV.

Что касается исходного уровня цитокинов Th-2, то их показатели у пациентов и лиц контрольной группы были полностью противоположными, что объяснить значительно сложнее. В частности, более высокая концентрация ИЛ-4 у пациентов была ожидаема, что отражает поляризацию иммунного ответа на подтип Th-2 при хронической инфекции. С другой стороны, более низкие значения ИЛ-10 у пациентов с HBV вступают в противоречие с ранее полученными результатами. Указанные противоречия частично можно объяснить различным дизайном выполненных исследований и различными популяциями, привлеченными к этим исследованиям.

ИЛ-10 – это мощный иммуносупрессор, который, как недавно было доказано на животных моделях, играет ключевую роль в истощении Т-клеток и персистенции вируса при инфекции. Например, в исследовании N. Hyodo и соавт. [5] было обнаружено большое количество клеток, секретирующих ИЛ-10 у больных с инфекцией HBV после стимуляции их мононуклеарных клеток периферической крови HBc-антигеном, в то время как в исследовании E. Loggi и соавт. никакой специфической стимуляции не проводилось. Более того, необходимо указать, что образцы в

последнем исследовании использовались только от пациентов с прекоровой мутацией HBV (HBeAg-негативные, HBV ДНК-позитивные), при этом хорошо известно, что именно HBeAg ответственен за иммунотолерантность и анергию Т-клеток. Следовательно, прекоровые мутации могут иметь определенное влияние на синтез ИЛ-10, хотя для подтверждения этой гипотезы требуются дальнейшие исследования.

Е. Loggi и соавт. установили также, что у пациентов с инфекцией HBV продукция ИЛ-4 мононуклеарными клетками периферической крови не модифицируется различными экспериментальными условиями в сравнении с исходными значениями. Тем не менее, воздействие ИФН- α заметно усиливает синтез ИЛ-10, между тем как тимозин альфа-1 индуцирует его значительное снижение в сравнении с исходным уровнем. Инкубация клеток с комбинацией тимозина альфа-1 и ИФН- α способна полностью изменить ИФН-индуцированное повышение ИЛ-10. И наконец, в исследовании Е. Loggi и соавт. утверждается, что тимозин альфа-1 увеличивает синтез ИФН-индуцированного антивирусного белка 2',5'-ОАС. Таким образом, комбинация тимозина альфа-1 и ИФН- α индуцирует значительное увеличение содержания ИЛ-2 и блокирует вызываемое ИФН- α повышение уровня ИЛ-10, что может быть успешно использовано в лечении ХГВ.

Тимозин альфа-1 в лечении хронического гепатита В. Этой проблеме было посвящено несколько исследований. В одном из них препарат назначался в дозе 1,6 мг 2 раза в неделю в течение 6 и 12 мес. Полный ответ, который определялся нормализацией АлАТ, отсутствием HBV ДНК методом гибридизации и отсутствием HBeAg в течение 12 мес после окончания лечения, встречался соответственно у 40–45% и у 32% пролеченных пациентов с HBeAg-позитивным гепатитом В. Больные с генотипом В отвечали на лечение лучше, чем с генотипом С (52 и 24%, $p=0,036$) [7].

Другое исследование с участием 316 японских пациентов с HBeAg-позитивным ХГВ, получавших 0,8 мг или 1,6 мг тимозина альфа-1 в режиме 6 раз в неделю в течение первых 2 нед, а затем 2 раза в неделю в течение последующих 22 нед терапии, показало сероконверсию HBeAg в 18,8 и 21,5% случаев (0,8 или 1,6 мг) соответственно. В данном исследовании среди лиц с сероконверсией HBeAg (21,5%) генотип С имели 95% пациентов. Эти результаты сходны с показателями исследования, выполненного на Тайване, где многие больные с сероконверсией HBeAg (24%) также имели генотип С [7].

Опубликованы результаты мета-анализа 4 рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивалась эффективность тимозина альфа-1 и ИФН в лечении ХГВ (всего 199 паци-

ентов). Эффективность лечения оценивалась с помощью такого статистического показателя, как отношение шансов (odds ratio). По результатам мета-анализа на момент окончания 6-месячного курса терапии отношение шансов (95% доверительный интервал) по вирусологическому, биохимическому и полному ответу (сочетание биохимического и вирусологического ответов) было выше на фоне лечения тимозином альфа-1 в сравнении с ИФН. Показатели составили 0,62 (0,35, 1,10); 0,60 (0,34, 1,05) и 0,54 (0,30, 0,97) соответственно. На момент окончания периода наблюдения прослеживалась аналогичная тенденция. Отношение шансов составило 3,47 (2,05, 6,71); 3,1 (1,74, 5,62) и 2,69 (1,47, 4,91). Следовательно, эффективность тимозина альфа-1 увеличивается с течением времени и более заметна к окончанию периода наблюдения за пациентами после завершения терапии. В трех из четырех исследований анализировались пациенты с HBeAg-негативным ХГВ, поэтому полученные результаты более применимы именно к этому варианту течения хронической инфекции [8].

Проведено рандомизированное контролируемое исследование с участием 96 пациентов с HBeAg-позитивным ХГВ, которым проводилось лечение лимфобластоидным ИФН в дозе 5 млн МЕ в комбинации с тимозином альфа-1 в дозе 1,6 мг 3 раза в неделю; группа сравнения получала монотерапию лимфобластоидным ИФН (5 млн МЕ). Длительность курса составила 24 нед. Исчезновение HBeAg зарегистрировано в 45,8 и 28% случаев соответственно через 1 год после окончания терапии ($p=0,067$). Достоверных различий в уровне сероконверсии HBeAg (43,8 и 28%, $p=0,104$) и нормализации уровня АлАТ (56,3 и 53%, $p=0,982$) в эти сроки выявлено не было. Исследование эффективности тимозина альфа-1 при лечении китайских пациентов с HBeAg-негативным ХГВ (1,6 мг 2 раза в неделю в течение 6 мес) показало наличие у 11 (42,3%) из 26 больных по истечении указанного срока полного ответа (нормализация АлАТ и отсутствие HBV ДНК), установленного методом ПЦР. Главными преимуществами лечения тимозином альфа-1 служат фиксированная длительность курса и минимальное количество побочных эффектов [7].

На основании проведенных исследований Азиатско-тихоокеанская ассоциация по изучению печени (APASL) включила тимозин альфа-1 в перечень иммуномодулирующих препаратов для лечения ХГВ помимо стандартного и пегилированного интерферона α . В результате были сформулированы рекомендации по применению иммуномодулирующей терапии при хроническом гепатите В, часть которых приводится ниже [7].

1. HBeAg-позитивный хронический гепатит В

Полный курс лечения стандартным интерфероном α , пегилированным интерфероном α или

тимозином альфа-1 рекомендован пациентам с сывороточным уровнем HBV ДНК > 20 000 МЕ/мл и АлАТ > 2–10×ВЛН (верхний лимит нормы).

Дозы и длительность применения:

- ИФН- α в дозе 5 млн МЕ ежедневно или 10 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 4–6 мес. Минимальная доза 5 млн МЕ 3 раза в неделю может быть использована у пациентов азиатского происхождения.

- Пег-ИФН- α -2а 180 мкг еженедельно или Пег-ИФН- α -2b 1,5 мкг на 1 кг массы тела еженедельно в течение 6–12 мес.

- Тимозин альфа-1 1,6 мг 2 раза в неделю в течение 6 мес.

2. HBeAg-негативный хронический гепатит В

Полный курс лечения стандартным интерфероном α , пегилированным интерфероном α или тимозином альфа-1 рекомендован пациентам с сывороточным уровнем HBV ДНК > 20 000 МЕ/мл и АлАТ > 2–10×ВЛН, или HBV ДНК > 2000 МЕ/мл с выраженными гистологическими изменениями в печени.

Доза и длительность применения:

- ИФН- α в дозе 5 млн МЕ ежедневно или 10 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 12 мес. Минимальная доза 5 млн МЕ 3 раза в неделю может быть использована у пациентов азиатского происхождения.

- Пег-ИФН- α -2а 180 мкг еженедельно или Пег-ИФН- α -2b 1,5 мкг на 1 кг массы тела еженедельно в течение 12 мес.

- Тимозин альфа-1 1,6 мг 2 раза в неделю в течение 6–12 мес.

Тимозин альфа-1 в лечении хронического гепатита С. Тимозин альфа-1 показал свою эффективность в лечении одной из наиболее сложных групп пациентов с хронической инфекцией HCV – не ответивших на терапию комбинацией интерферона и рибавирина.

Исследование, недавно проведенное J. Роо, ставило целью изучение эффективности тимозина альфа-1 в комбинации с Пег-ИФН- α -2а и рибавирином при повторном курсе лечения пациентов, которые не ответили на предыдущий 6-месячный курс терапии ИФН- α и рибавирином [3]. В этом открытом исследовании 40 пациентов получали тимозин альфа-1 (1,6 мг 2 раза в неделю), Пег-ИФН- α -2а (180 мкг 1 раз в неделю) и рибавирин (от 800 до 1000 мг/сут) в течение 48 нед. У всех больных отмечены положительный тест на HCV РНК, полученный методом ПЦР, повышенный уровень АлАТ и компенсированное заболевание печени. Во всех случаях хронический характер заболевания был подтвержден с помощью биопсии печени.

Изменение HCV РНК с позитивной на негативную или уменьшение вирусной нагрузки на $2 \log_{10}$ по сравнению с первичной расценивалось

как ранний вирусологический ответ (12-я неделя). В конце лечения (48-я неделя) или в конце периода наблюдения (72-я неделя) вирусологический ответ соответствовал неопределяемой в сыворотке крови HCV РНК (< 600 МЕ/мл). Полный курс лечения, включая 24-недельный период наблюдения, завершили 38 пациентов.

Ранний вирусологический ответ, характеризующийся как негативный тест на HCV РНК через 12 нед терапии, наблюдался в 52,5% случаев, снижение HCV РНК > $2 \log_{10}$ на 12-й неделе – в 57,5%. На момент окончания лечения вирусологический ответ был получен у 52,6% пациентов, а к 72-й неделе (устойчивый вирусологический ответ) – у 21,1% (рис. 1). Тимозин альфа-1 всеми больными переносился хорошо, уменьшения дозы не требовалось, побочных эффектов не зарегистрировано.

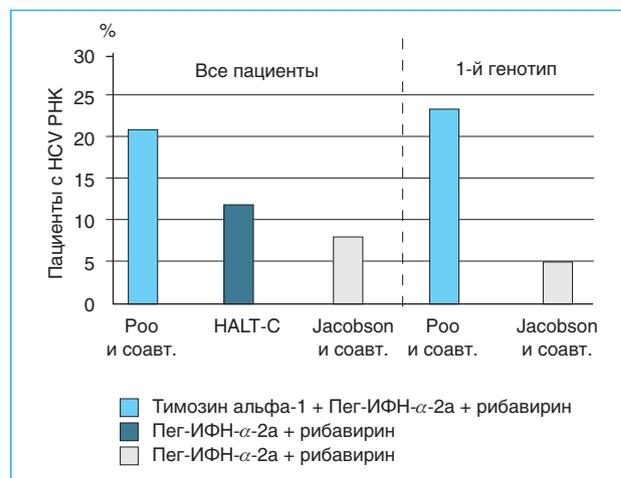


Рис. 1. Частота устойчивого вирусологического ответа у пациентов, ранее не ответивших на комбинированное лечение, на фоне применения различных терапевтических схем

Учитывая успешные результаты данной работы, в настоящее время в Европе проводится III фаза двойного слепого рандомизированного исследования, в которой оцениваются эффективность и безопасность тройной терапии. В него включено 550 пациентов, не ответивших на ранее проведенное лечение пегилированным интерфероном и рибавирином. Этим больным проводится тройная терапия либо Пег-ИФН- α -2а + тимозин альфа-1 + рибавирин в течение 48 нед, либо Пег-ИФН- α -2а + плацебо + рибавирин также в течение 48 нед. Дизайн исследования приведен на рис. 2.

Тимозин альфа-1 в лечении гепатоцеллюлярной карциномы. Тимозин альфа-1 нашел применение в иммунной противораковой терапии, в частности в лечении ГЦК, которая относится к финальной стадии хронической инфекции вирусами гепатитов В и С и у лиц европейской расы развивается, как правило, на фоне цирроза

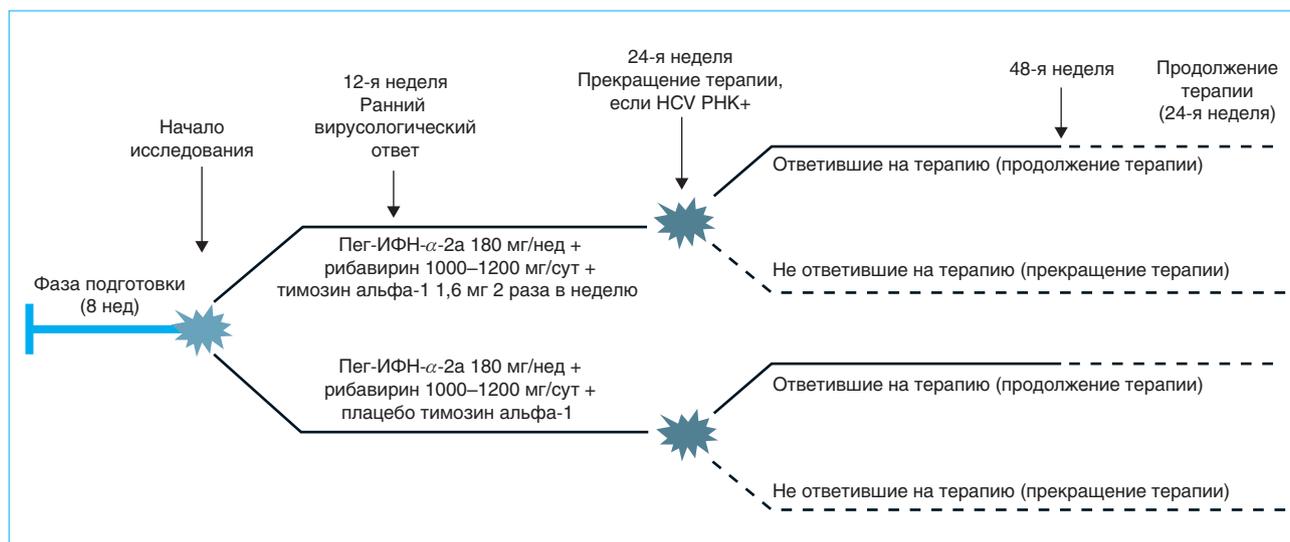


Рис. 2. Дизайн европейского исследования эффективности тройной схемы лечения пациентов с хроническим гепатитом С, ранее не ответивших на терапию пегилированным интерфероном/рибавирином

печени. По статистике каждый год в мире регистрируется более 600 000 новых случаев ГЦК. Опухоль характеризуется быстро прогрессирующим течением и неблагоприятным жизненным прогнозом. На ее ранних стадиях к стандартам лечения относят хирургическое вмешательство или трансплантацию печени. Тем не менее, у большинства больных к моменту установления диагноза опухоль уже нерезектабельна. В такой ситуации в качестве паллиативного метода лечения применяется *трансартериальная химиоэмболизация* (ТАХЭ), при этом жизненный прогноз пациентов остается плохим. Улучшить его может применение противораковой иммунотерапии, что дает основание для использования тимозина альфа-1.

В сравнительном рандомизированном, контролируемом, мультицентровом исследовании, проведенном в США [4], оценивались эффективность и безопасность применения тимозина альфа-1 в комбинации с ТАХЭ и монотерапия ТАХЭ у 25 пациентов с нерезектабельной ГЦК. Все больные в течение 24 нед получали либо комбинированную терапию (тимозин альфа-1 в дозе 1,6 мг 5 раз в неделю в сочетании с ТАХЭ), либо монотерапию ТАХЭ. Период наблюдения составил 2 года. Параметры эффективности лечения включали: ответ опухоли по шкале RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), выживаемость, изменение уровней α -фетопротеина и клиническое состояние пациентов.

По результатам исследования отмечалась тенденция к увеличению выживаемости пациентов, которые получали комбинированное лечение в сравнении с монотерапией (выживаемость составила 994 дня и 399 дней соответственно, $p=0,44$). Побочных эффектов тимозина альфа-1 не выявлено. В целом в исследовании отмечено 37 серьезных побочных эффектов лечения, в том числе

6 летальных исходов. Однако в группе пациентов, получавших тимозин альфа-1, количество и тяжесть побочных эффектов были значительно ниже. Приведенные данные нуждаются в дополнительной проверке в исследовании III фазы.

Заключение

Тимозин альфа-1 представляет собой ацетилированный полипептид, цепь которого состоит из 28 аминокислот. Исследованиями, в которых изучался механизм действия тимозина альфа-1, установлено, что он не только эффективно влияет на иммунную систему, но и оказывает прямое действие на инфицированные вирусом клетки, что дает основание говорить о его «двойном» механизме — как иммуномодулирующем, так и прямом противовирусном.

На основании проведенных исследований Азиатско-тихоокеанская ассоциация по изучению печени включила тимозин альфа-1 в перечень иммуномодулирующих препаратов для лечения ХГВ помимо стандартного и пегилированного интерферона α .

Тимозин альфа-1 показал свою эффективность в лечении одной из наиболее сложных групп пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С — не ответивших на терапию комбинацией интерферона и рибавирина.

Препарат нашел применение в иммунной противораковой терапии, в частности в лечении гепатоцеллюлярной карциномы, которая относится к финальной стадии хронической инфекции вирусами гепатита В и С и у лиц европейской расы развивается, как правило, на фоне цирроза печени.

Тимозин альфа-1 успешно применяется в клинической практике и требует дальнейших активных исследований.

Список литературы

1. *Рацц Г.* Комбинированная терапия при хронических вирусных гепатитах // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2003. – Т. 13, № 5. – С. 58–66.
2. *Camerini R., Ciancio A., de Rosa A., Rizzetto M.* Studies of therapy with thymosin alpha1 in combination with pegylated interferon alpha2a and ribavirin in nonresponder patients with chronic hepatitis C // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2007. – Vol. 1112. – P. 368–374.
3. *Garaci E., Favalli C., Pica F.* et al. Thymosin alpha 1: from bench to bedside // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2007. – Vol. 1112. – P. 225–234.
4. *Gish R., Baron A.* Hepatocellular carcinoma (HCC): current and evolving therapies // Drugs. – 2008. – Vol. 11, N 3. – P. 198–203.
5. *Hyodo N., Tajimi M., Ugajin T.* et al. Frequencies of interferon-gamma and interleukin-10 secreting cells in peripheral blood mononuclear cells and liver infiltrating lymphocytes in chronic hepatitis B virus infection // Hepatol. Res. – 2003. – Vol. 27. – P. 109–116.
6. *Loggi E., Gramenzi A., Margotti M.* et al. In vitro effect of thymosin-alpha1 and interferon-alpha on Th1 and Th2 cytokine synthesis in patients with eAg-negative chronic hepatitis B // J. Viral Hepatol. – 2008. – Vol. 15, N 6. – P. 442–448.
7. *Piratvisuth T.* Reviews for APASL guidelines: immunomodulator therapy of chronic hepatitis B // Hepatol. Int. – 2008. – N 2. – P. 140–146.
8. *Yang Y.F., Zhao W., Zhong Y.D.* et al. Comparison of the efficacy of thymosin alpha-1 and interferon alpha in the treatment of chronic hepatitis B: a meta-analysis // Antiviral Res. – 2008. – Vol. 77, N 2. – P. 136–141.

УДК [616.36-002.12:578.891]-085.281.8

Комбинированная терапия хронического гепатита С пегилированным интерфероном α -2a и рибавирином у больных с ВИЧ-инфекцией и больных с моноинфекцией HCV

Н.Д. Ющук¹, С.Л. Максимов¹, Л.М. Иванова², Е.А. Климова¹,
О.О. Знойко¹, А.В. Кравченко³

¹Московский государственный медико-стоматологический университет,

²Клиническая инфекционная больница № 2 г. Москвы,

³Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом)

The combined therapy of chronic hepatitis with pegylated interferon α -2a and ribavirin in patients with HIV-infection and patients with HCV mono-infection

N.D. Yuschuk, S.L. Maximov, L.M. Ivanov, Ye.A. Klimova, O.O. Znoyko, A.V. Kravchenko

Цель исследования. Изучение эффективности и безопасности комбинированной терапии хронического гепатита С (ХГС) пегилированным интерфероном α -2a в сочетании с рибавирином на ранних стадиях хронического гепатита и ВИЧ-инфекции у больных, не получающих высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), и сравнение этих данных с результатами лечения пациентов с моноинфекцией HCV.

Материал и методы. Наблюдались 50 больных ХГС с ВИЧ-инфекцией на субклинической стадии (стадия 3 – 47 больных) и стадии вторичных заболеваний 4A в фазе ремиссии без ВААРТ (3 человека), а также 49 пациентов с ХГС без ВИЧ-инфекции – соответственно 1-я и 2-я группы. Больным был назначен пегилированный интерферон α -2a и рибавирин в зависимости от массы тела: на 48 нед независимо от генотипа вируса С при сочетанной инфекции ВИЧ/ХГС и на 24–48 нед в зависимости от генотипа вируса С – пациентам с ХГС. Исследование было открытым, нерандомизированным, ретроспективным и проспективным.

Результаты. Частота достижения устойчивого вирусологического ответа в результате терапии ХГС у ВИЧ-инфицированных пациентов сопоставима с данными лечения больных ХГС без ВИЧ-инфекции.

Переносимость комбинированной терапии была удовлетворительной у большинства пациентов. Наиболее частыми нежелательными лабораторными

Aim of investigation. Studying of efficacy and safety of the combined therapy of chronic hepatitis C (CHC) by pegylated interferon α -2a in combination to ribavirin at early stages of chronic hepatitis and HIV-infection at patients receiving no high activity antiretroviral therapy (HAART), and comparison of these data with results of treatment of patients with HCV mono-infection.

Materials and methods. Overall 50 CHC patients with HIV-infection at subclinical stage (stage 3–47 patients) and stage 4A of secondary diseases in remission phase without HAART (3 patients), as well as 49 CHC patients without HIV-infection – the 1st and 2nd groups respectively, were enrolled to the study. Pegylated interferon α -2a and ribavirin were prescribed to patients according to body weight for 48 wks irrespective to virus C genotype at combined HIV/CHC infection and for 24–48 wk in relation to virus C genotype – to CHC patients. The study had open, non-randomized, retrospective and prospective design.

Results. The rate of achievement of sustained virologic response as a result of therapy of CHC at the HIV-infected patients is comparable to that for CHC patients without HIV-infection.

Tolerability of combined therapy was satisfactory at the majority of patients. The most common adverse laboratory manifestations were thrombocytopenia, leukopenia and neutropenia which did not require cessation of treatment. Ten patients of 1st group (20%) dropped from the study, including 6 (12%) patients that

ми проявлениями были тромбоцитопения, лейкопения и нейтропения, появление которых не привело к отмене лечения. Выбыло из исследования 10 пациентов 1-й группы (20%), в том числе 6 (12%) больных из-за развития побочных эффектов. Поводом для отмены терапии послужили в основном депрессия и длительная лихорадка. В процессе лечения имело место достоверное снижение количества CD4⁺ лимфоцитов, однако клинических признаков прогрессирования ВИЧ-инфекции отмечено не было.

Выводы. Противовирусную терапию при сочетанной инфекции ВИЧ/ХГС следует назначать всем больным с момента установления у них диагноза хронического гепатита, пока пациенты не нуждаются в назначении ВААРТ. Терапию ХГС у ВИЧ-инфицированных рекомендуется проводить пегилированным интерфероном α -2a в сочетании с рибавирином, доза которого должна рассчитываться в зависимости от массы тела больного.

Ключевые слова: хронический гепатит С, ВИЧ-инфекция, пегилированный интерферон- α -2a, рибавирин.

По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, в мире *вирусом иммунодефицита человека* (ВИЧ) ежегодно заражается от 4,3 до 6,6 млн человек, вирусами гепатита с парентеральным механизмом передачи — от 8 до 35 млн [6]. В России на 31.12.2007 г. было зарегистрировано 448 459 случаев ВИЧ-инфекции [2], а сочетанное заражение ВИЧ и *вирусом гепатита С* (HCV) отмечено у 90% пациентов, заразившихся ВИЧ при внутривенном введении психоактивных веществ [1–3].

Одна из особенностей HCV-инфекции — высокий риск развития ее хронической формы, а при смешанной инфекции HIV/HCV выявлено более быстрое прогрессирование хронической болезни и формирование *цирроза печени* (ЦП) [17, 21] по сравнению с моноинфекцией HCV. С введением в клиническую практику *высокоактивной антиретровирусной терапии* (ВААРТ) для борьбы с ВИЧ-инфекцией улучшилось качество и увеличилась продолжительность жизни пациентов [11]. Вместе с тем, по данным ряда исследований, после внедрения ВААРТ смертность от болезней печени у ВИЧ-инфицированных увеличилась с 5–12 до 35–50% [17]. Повышение смертности от болезней печени было связано с уменьшением летальности от оппортунистических инфекций, развитием гепатотоксичности из-за проводимой ВААРТ, употреблением алкоголя [19]. На рост смертности от ЦП в последние годы указывают и отечественные авторы [5]. В связи с этим целесообразно осуществлять лечение *хронического гепатита С* (ХГС) у ВИЧ-инфицированных пациентов на ранней стадии болезни печени и до начала ВААРТ.

До 2008 г. стандартом терапии ХГС у ВИЧ-инфицированных было назначение *пегилирован-*

ного интерферона α (Пег-ИФН- α) и *рибавирина* (РБВ) в течение 48 нед независимо от генотипа вируса С [6]. В 2007 г. для части пациентов эти рекомендации были уточнены как в сторону уменьшения сроков лечения при 2-м и 3-м генотипах вируса С до 24 нед, так и в сторону увеличения длительности терапии до 72 нед при 1-м генотипе [18]. В последние годы было проведено несколько сравнительных рандомизированных исследований по изучению эффективности и безопасности применения пегилированных и стандартных препаратов интерферона α и рибавирина для лечения ХГС у больных с сочетанной инфекцией (ACTG A5071, RIBAVIC, PRESCO, APRICOT) [9, 10, 16, 20] и с моноинфекцией HCV (PEG 942 STUDY) [12]. Результаты этих исследований выявили большую эффективность комбинированной терапии пегилированными интерферонами и рибавирином по сравнению с их стандартными вариантами, но она была ниже, чем у больных с моноинфекцией HCV. У последних регистрировалась большая эффективность Пег-ИФН- α -2a по сравнению с Пег-ИФН- α -2b [7, 22]. Назначение дозы РБВ в зависимости от массы тела увеличивало частоту достижения *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) [12].

Conclusions. Antiviral therapy at combined HIV/CHC infection should be prescribed to all patients from the moment of establishment of diagnosis of chronic hepatitis while patients require no HAART. It is recommended to carry out treatment of CHC at HIV-infected patients by pegylated interferon α -2a in combination to ribavirin which dose should be adjusted to body weight of the patient.

Key words: chronic hepatitis C, HIV-infection, pegylated interferon α -2a, ribavirin.

ного интерферона α (Пег-ИФН- α) и рибавирина (РБВ) в течение 48 нед независимо от генотипа вируса С [6]. В 2007 г. для части пациентов эти рекомендации были уточнены как в сторону уменьшения сроков лечения при 2-м и 3-м генотипах вируса С до 24 нед, так и в сторону увеличения длительности терапии до 72 нед при 1-м генотипе [18]. В последние годы было проведено несколько сравнительных рандомизированных исследований по изучению эффективности и безопасности применения пегилированных и стандартных препаратов интерферона α и рибавирина для лечения ХГС у больных с сочетанной инфекцией (ACTG A5071, RIBAVIC, PRESCO, APRICOT) [9, 10, 16, 20] и с моноинфекцией HCV (PEG 942 STUDY) [12]. Результаты этих исследований выявили большую эффективность комбинированной терапии пегилированными интерферонами и рибавирином по сравнению с их стандартными вариантами, но она была ниже, чем у больных с моноинфекцией HCV. У последних регистрировалась большая эффективность Пег-ИФН- α -2a по сравнению с Пег-ИФН- α -2b [7, 22]. Назначение дозы РБВ в зависимости от массы тела увеличивало частоту достижения *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) [12].

Следует отметить, что большинство больных ВИЧ (82–85%) в указанных выше исследованиях получали ВААРТ, а 15–40% имели признаки ЦП, в связи с чем до 40% пациентов прекращали терапию гепатита досрочно вследствие развития нежелательных явлений [10, 16, 18, 20]. Кроме того, многие больные ХГС являются потребителями внутривенных психоактивных веществ, что может влиять на приверженность к терапии и результаты лечения. Сведений об эффективности

и безопасности комбинированной терапии ХГС у ВИЧ-инфицированных пациентов, не имеющих признаков ЦП и не получающих ВААРТ, недостоаточно.

Целью исследования было изучение эффективности и безопасности комбинированной терапии ХГС пегилированным интерфероном α -2а в сочетании с рибавирином на ранних стадиях хронического гепатита и ВИЧ-инфекции у пациентов, не получающих ВААРТ, и сравнение этих данных с результатами лечения больных с моноинфекцией HCV.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 99 пациентов с ХГС, 50 из них имели сопутствующую ВИЧ-инфекцию на субклинической стадии (стадия 3 – 47 больных) и стадии вторичных заболеваний 4А в фазе ремиссии без ВААРТ (3 человека) в соответствии с клинической классификацией ВИЧ-инфекции В.И. Покровского от 2001 г.

Пациенты (76 мужчин и 23 женщины) были в возрасте от 19 до 56 лет (в среднем $30,4 \pm 8,05$ года). Генотип 1 вируса С обнаружен у 45 больных и не-1 генотип – у 54. Высокая концентрация РНК HCV (более 2 млн копий/мкл) выявлена у 71 (67,6%) человека.

Диагноз ХГС у 59 (59,6%) больных был поставлен на основании анамнеза болезни, обнаружения в крови анти-HCV, РНК HCV (методом полимеразной цепной реакции – ПЦР), данных биохимического анализа крови и результатов морфологического исследования. По российским критериям наблюдавшаяся группа пациентов с ВИЧ-инфекцией не нуждалась в получении ВААРТ [4].

Клинико-лабораторные показатели больных представлены в табл. 1 и 2. Пациенты в сравни-

ваемых группах по своим параметрам не отличались друг от друга за исключением возраста: больные с моноинфекцией HCV были достоверно старше больных с ВИЧ-инфекцией. У пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ХГС количество тромбоцитов было достоверно более низким.

Больные разделены на две группы: *1-я группа* – 50 пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ХГС получали лечение в течение 48 нед (независимо от генотипа вируса С), *2-я группа* – 49 больных ХГС (длительность терапии 24–48 нед в зависимости от генотипа вируса С).

Всем больным назначали пегилированный интерферон α -2а (Пегасис) в дозе 180 мг один раз в неделю подкожно и рибавирин внутрь по 800–1200 мг/сут в зависимости от массы тела.

Данное исследование было открытым, нерандомизированным, ретроспективным и проспективным.

Для оценки эффективности назначенной терапии ХГС применяли количественный и качественный тест на РНК HCV (метод ПЦР), определяли генотип вируса гепатита С, проводили биохимический и общий анализы крови. Количественное определение уровня РНК HCV осуществляли до начала терапии и спустя 12 нед, качественное определение – через 24, 36, 48 и 72 нед от начала терапии.

До лечения и через 24 нед после его завершения предполагалось проведение диагностической пункционной биопсии печени с определением *индекса гистологической активности* (ИГА) по Knodell, а также стадии фиброза по шкале Metavir (исследование осуществлялось в отделении патоморфологии 2-й клинической инфекционной больницы г. Москвы). До начала терапии пункционная биопсия была проведена у 59 больных: ИГА в среднем составил $8,06 \pm 3,10$ балла (медиана

Таблица 1

Характеристика групп больных до начала терапии

Показатель	ВИЧ/ХГС	ХГС
Число больных	50	49
Возраст, лет	$26,1 \pm 4,1^*$	$34,2 \pm 8,8^*$
Давность выявления анти-HCV, лет	$4,56 \pm 1,84$	$4,50 \pm 3,10$
Соотношение мужчины/женщины	36/14	40/9
АлАТ более 40 МЕ/л (%)	45 (90,0)	47 (95,9)
РНК HCV более 2 млн копий/мл (%)	38 (76,0)	33 (67,3)
1-й генотип HCV (%)	25 (50,0)	20 (40,8)
Гемоглобин, г/л	$152,4 \pm 16,4$	$154,9 \pm 12,4$
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	$180,4 \pm 56,9^*$	$230,0 \pm 62,2^*$
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	$6,3 \pm 1,7$	$6,4 \pm 1,7$
ИГА, баллы	$n=46$ $8,04 \pm 3,29$	$n=13$ $8,10 \pm 2,51$
Стадия фиброза, баллы	$1,63 \pm 0,92$	$1,90 \pm 1,18$

* $p < 0,001$.

Таблица 2

Характеристика групп больных в зависимости от генотипа HCV

Показатель	ВИЧ/ХГС		ХГС	
	1	2 и 3	1	2 и 3
Генотип HCV	1	2 и 3	1	2 и 3
Возраст, лет	25,7±3,7	26,5±4,4	33,9±8,9*	34,4±8,9*
Соотношение мужчины/женщины	16/9	20/5	17/3	23/6
АлАТ более 40 МЕ/л (%)	20 (80,0)	25 (100,0)	18 (90,0)	27 (93,1)
РНК HCV более 2 млн копий/мл (%)	17 (68,0)	21 (84,0)	14 (63,6)	19 (57,6)
Гемоглобин, г/л	148,9±16,0	155,9±16,6	158,7±11,6	152,5±12,5
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	169,9±60,8	190,9±51,9	251,0±54,0	217,4±64,9
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,5±1,9	6,0±1,3	6,9±1,3	7,0±2,6
ИГА, баллы	n=23 7,10±3,70	n=23 8,95±2,58	n=10 8,50±2,46	n=3 7,10±2,64
Стадия фиброза, баллы	1,47±0,89	1,78±0,95	1,90±1,28	2,01±1,0

*p<0,01.

– 8 баллов), стадия фиброза – 1,69±0,98 балла (медиана – 1 балл).

Мониторинг за ВИЧ-инфекцией предусматривал определение уровня РНК ВИЧ-1 в плазме крови (вирусная нагрузка) до начала терапии и через 48 нед лечения. Уровень РНК ВИЧ-1 определяли методом ПЦР при помощи наборов Ampligor Roche HIV-1 Monitor. Содержание CD4+ и CD8+ лимфоцитов (относительное и абсолютное) исследовали методом проточной цитофлюорометрии (FacsScan) с использованием моноклональных антител фирмы «Becton Dickinson». Исследование субпопуляций Т-лимфоцитов осуществляли до лечения, через 24, 48 нед терапии и спустя 24 нед после ее окончания.

Для оценки безопасности проводимой терапии применяли общеклинические методы исследования (осмотр пациента, сбор анамнеза, анализ периферической крови и анализ мочи, биохимический анализ крови), а также ультразвуковое исследование органов брюшной полости и щитовидной железы, количественное определение тиреотропного гормона (ТТГ).

До начала терапии параметры в анализах периферической крови, мочи и уровень ТТГ были в пределах допустимой нормы.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ Microsoft Office Excel для Windows XP Professional, версия 2002 года и SPSS 14. Распределение всех оцениваемых показателей в группах было ненормальным, поэтому применяли непараметрические методы статистики с использованием критериев Manna–Whitney, Колмогорова–Смирнова, корреляционный анализ проводился с учетом критерия Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

Динамика изменений основных клинико-лабораторных параметров у пациентов, получавших противовирусную терапию ХГС, представлена в табл. 3.

Через 12 нед лечения на осмотр явились все 50 больных 1-й группы и 46 пациентов – 2-й. Снижение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) чаще отмечалось у больных ХГС. Одной из вероятных причин оставшейся повышенной активности АлАТ, возможно, была продолжающаяся репликация вируса С и прогрессирование болезни. У больных с определяемой РНК HCV

Таблица 3

Характеристика групп больных в отдельные сроки терапии, абс. число (%)

Показатель	12 нед лечения		Окончание лечения		24 нед после лечения	
	ВИЧ/ХГС	ХГС	ВИЧ/ХГС	ХГС	ВИЧ/ХГС	ХГС
Число больных	50	46	41	45	40	44
АлАТ менее 40 МЕ/л	24 (48,0)	31 (67,4)	25 (60,9)	33 (73,3)	21 (52,5)	26 (59,1)
РНК HCV не выявляется	46 (92,0)	38 (82,6)	38 (92,6)	43 (95,5)	34 (85,0)	37 (84,1)
В том числе:						
в группе с 1-м генотипом	24 (96,0)	12 (66,6)	18 (85,7)	16 (94,1)	14 (70,0)*	12 (70,6)
в группе со 2-м и 3-м генотипами	22 (88,0)	26 (92,8)	20 (100,0)	27 (96,4)	20 (100,0)*	25 (92,6)

*Разница достоверна при сравнении данных в зависимости от генотипа HCV для группы ВИЧ/ХГС (p<0,05).

активность АлАТ была выше, чем у пациентов с неопределяемой РНК HCV (соответственно $59,7 \pm 36,5$ и $46,2 \pm 21,7$ МЕ/л). Исчезновение РНК HCV из сыворотки крови после 12 нед лечения (*состоявшийся ранний вирусологический ответ* – сРВО) зарегистрировано у большинства обследованных. При анализе данных в зависимости от генотипа вируса С чаще исчезновение РНК HCV выявлялось у больных ВИЧ/ХГС с 1-м генотипом вируса, а в группе пациентов с ХГС – у лиц со 2-м и 3-м генотипами.

В 1-й группе РНК HCV обнаружена у 4 из 50 пациентов (у одного больного с генотипом 1 и у трех с не-1 генотипом), во 2-й группе – у 6 больных с генотипом 1 и у 2 – с генотипами 2 и 3. По сравнению с исходными данными вирусная нагрузка по РНК HCV у этих больных снизилась более $2 \log_{10}$, что является критерием продолжения противовирусной терапии [20]. Тем не менее, некоторые авторы сообщают, что, несмотря на снижение уровня РНК HCV $\geq 2 \log_{10}$ на 12-й неделе лечения (наличие частичного РВО) при продолжении терапии, элиминации вируса у большинства пациентов не происходит [8, 12].

При сравнении полученных нами данных с результатами лечения ХГС у ВИЧ-инфицированных в протоколах PRESCO и APRICOT [16, 20] установлено, что в этих исследованиях сРВО для всех больных был равен 60 и 85% соответственно (в зависимости от генотипов данные примерно одинаковы в обоих исследованиях – 78,5% для 1-го генотипа и 88,4% – для не-1 генотипа). Результаты, полученные в нашем исследовании в группе ВИЧ/ХГС, лучше, что, возможно, связано с контингентом наблюдавшихся пациентов: как было сказано выше, больные были на ранней стадии ВИЧ-инфекции и ХГС и не получали ВААРТ.

После завершения курса лечения (48 нед) обследован 41 из 50 больных с сочетанной инфекцией ВИЧ/ХГС: 9 (18%) пациентов выбыли из исследования по причине появления нежелательной реакции на проводимую терапию. В группе больных ХГС осмотрены 45 человек: 3 пациента выбыли ранее, один исключен из-за отсутствия вирусологического ответа. В обеих группах отмечено дальнейшее увеличение количества пациентов с нормальными показателями АлАТ, особенно в группе больных ХГС. Исчезновение РНК HCV регистрировалось с одинаковой частотой в обеих группах, в том числе и в зависимости от генотипа вируса С.

Через 24 нед после окончания терапии обследованы 40 из 50 пациентов с ВИЧ/ХГС (один не явился на осмотр) и 44 из 49 больных ХГС. Анализ динамики снижения активности АлАТ в ходе лечения и спустя 24 нед после отмены терапии показал, что у всех обследованных происходило снижение ее значений на каждом этапе лечения. Через 24 нед у ряда больных выявлено

дальнейшее снижение повышенных на конец курса терапии параметров АлАТ (еще у 8,4%), чаще у пациентов с ХГС. По данным литературы, уменьшение активности АлАТ при проведении терапии препаратами интерферонов у больных ХГС указывает на снижение воспалительной активности в печени и существенно уменьшает риск развития в будущем гепатоцеллюлярной карциномы [13–15]. Однако у ряда больных уровень АлАТ оставался выше, чем у здоровых лиц, а также при сравнении со значениями до лечения.

Спустя 24 нед после его окончания оценивали УВО – отсутствие в крови РНК HCV на проведенный курс противовирусной терапии ХГС. Из 40 пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ХГС УВО был выявлен у 34 (85,0%) – достоверно чаще при 2-м и 3-м генотипах вируса ($p=0,009$): 9 больных этой группы выбыли на промежуточных визитах и один не явился на осмотр. Из 44 пациентов с ХГС УВО был достигнут у 37 (84,1%): 5 человек выбыли из-под наблюдения (3 – с 1-м генотипом и 2 – с генотипами 2 и 3).

Сравнительный анализ показал, что частота УВО у наблюдавшихся нами пациентов выше, чем в аналогичных международных исследованиях по терапии ХГС у ВИЧ-инфицированных (APRICOT, PRESCO). В нашем исследовании она была сопоставима с данными, полученными при лечении больных с моноинфекцией HCV [12]. Мы полагаем, что полученные нами результаты обусловлены включением в исследование пациентов на ранней стадии ВИЧ-инфекции, не получающих ВААРТ, больных ХГС без признаков ЦП и, возможно, отсутствием рандомизации при включении в исследование. Кроме того, в протоколах APRICOT и PRESCO от 15 до 40% больных имели признаки ЦП и большая часть пациентов получала ВААРТ, что способствовало развитию нежелательных явлений в ходе терапии и привело к ее отмене в 40% случаев. Следуя международным рекомендациям по проведению подобных исследований, необходимо учитывать всех выбывших из исследования пациентов как заведомо «не ответивших» на терапию. С учетом этих рекомендаций, полученные выше данные выглядят следующим образом: из 50 включенных в исследование больных с ВИЧ/ХГС УВО достигнут в 60% (при 1-м генотипе 52%, при не-1 генотипе 68%), из 49 пациентов с ХГС он достигнут у 75,5% (при 1-м генотипе 60%, при не-1 генотипе 86,2%) – табл. 4.

Наблюдаемые нежелательные явления, характерные для лечения препаратами интерферонов и рибавирина, приведены в табл. 5. В группе ВИЧ/ХГС достоверно чаще регистрировались признаки астеновегетативного синдрома и потеря массы тела более 6–10% от исходной, а у пациентов с ХГС чаще выявлялась эритема в месте инъекций ($p<0,05$). Депрессии достоверно чаще были под-

Таблица 4

Сравнительные данные по УВО
в ряде международных исследований при ХГС и сочетанной инфекции ВИЧ/ХГС, %

УВО	APRICOT	PRESCO	PEG 942 STUDY	Данные авторов статьи	
				ВИЧ/ХГС	ХГС
Все больные	40,0	49,6	63,0	60,0	75,5
1-й генотип	29,0	33,0	52,0	52,0	60,0
Не-1 генотип	62,0	72,4	80,0	68,0	86,2

Таблица 5

Частота регистрации нежелательных явлений в наблюдаемых группах больных

Нежелательные явления	Группа больных				p
	ВИЧ/ХГС		ХГС		
	абс. число	%	абс. число	%	
Астеновегетативный синдром	48	96,0*	11	22,4	<0,05
Гриппоподобный синдром	39	78,0	46	93,9	
Потеря массы тела 6–10%	21	42,0*	8	16,3	<0,05
Выпадение волос	15	30,0	13	26,5	
Депрессия	15	30,0*	2	4,1	<0,045
Артралгии	14	28,0	3	6,1	
Головная боль	6	12,0	3	6,1	
Кожный зуд/сухость кожи	6	12,0	6	12,2	
Нарушение сна	4	8,0	4	8,2	
Эритема в месте инъекции	4	8,0	24	49,0*	<0,05

*Разница достоверна при сравнении данных между группами больных.

вержены больные ВИЧ/ХГС (30%), однако медикаментозная коррекция была необходима только в 2 случаях.

Существенных изменений в клиническом течении ВИЧ-инфекции у пациентов 1-й группы во время лечения ХГС не выявлено. Лишь у одного больного через 24 нед терапии наблюдался эпизод опоясывающего лишая (*Herpes zoster*) при уровне CD4+ лимфоцитов более 800 клеток/мкл. Однако у остальных пациентов в ходе терапии происходило достоверное снижение абсолютного количества CD4+ лимфоцитов: число больных с уровнем ниже 350 клеток/мкл составило 25,6%, из них у половины этот показатель был ниже 250 клеток/мкл и у 30% – ниже 200 клеток/мкл. Уменьшение числа CD4+ лимфоцитов было обусловлено снижением количества лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови – общеизвестного

факта токсического влияния интерферона. Достоверное снижение количества лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов, как и показателей красного ростка крови (эритроцитов, тромбоцитов, гемоглобина), на 12, 24 и 48-й неделях лечения исчезло к 24-й неделе после окончания терапии (табл. 6). Изменения содержания РНК ВИЧ-1 в процессе терапии у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ХГС не отмечено.

Среди лабораторных показателей в обеих группах наиболее существенными были изменения в количестве тромбоцитов и нейтрофилов периферической крови. Тромбоцитопения чаще развивалась и была более значительной в 1-й группе: в результате у 2 (5%) больных была снижена доза Пегасиса до 90 мкг/нед с последующим постепенным увеличением ее до 135 мкг и дополнительно назначено внутривенное введение

Таблица 6

Данные по безопасности терапии больных в отдельные сроки лечения, абс. число (%)

Показатель	12 нед лечения		Окончание лечения		24 нед после лечения	
	ВИЧ/ХГС	ХГС	ВИЧ/ХГС	ХГС	ВИЧ/ХГС	ХГС
Анемия, гемоглобин менее 120 г/л	9 (18,0)	7 (15,2)	10 (24,4)	12 (26,7)	6 (15,0)	2 (4,5)
Тромбоцитопения, тромбоциты менее $150,0 \times 10^9/\text{л}$	32 (64,0)*	20 (43,3)*	22 (53,7)*	11 (24,4)*	7 (17,5)*	0*
Лейкопения, лейкоциты менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$	31 (62,0)	33 (71,7)	17 (41,5)	26 (57,8)	3 (7,5)	1 (2,3)

*p=0,001 между группами.

иммуноглобулина. Напротив, нейтропения менее $0,75 \times 10^9/\text{л}$ чаще регистрировалась у больных 2-й группы (у 9 против 2 в группе пациентов с ВИЧ/ХГС). Явления нейтропении при ВИЧ/ХГС были купированы без изменения дозы Пегасиса, к терапии у этих больных добавлялись инъекции препарата Нейпоген по 300 мкг/сут подкожно (всего 5 инъекций). У 9 пациентов 2-й группы с нейтропенией доза Пегасиса была снижена до 135 мкг/нед и одному назначен Нейпоген. Доза рибавирина уменьшалась у 2 больных 2-й группы из-за падения уровня гемоглобина ниже 100 г/л. У пациентов с ВИЧ/ХГС ни в одном случае не наблюдалось развития анемии и не проводилась коррекция дозы рибавирина.

Из других нежелательных явлений в 1-й группе больных заслуживают внимание следующие. У 2 человек на 48-й неделе терапии выявлены нарушения со стороны эндокринной системы: у одного в виде снижения уровня ТТГ, у другого — его повышения. Эти больные жаловались на чувство нехватки воздуха, учащенное сердцебиение, лабильность настроения. Медикаментозной коррекции не потребовалось: через 6 мес после окончания лечения у одного пациента (со сниженным ТТГ) симптомы исчезли и его уровень нормализовался, у второго он превышал норму в 3 раза при сохранении перечисленных симптомов.

В 1-й группе из исследования выбыли 10 (20%) больных: через 10 нед лечения — 1 пациент в связи с развитием нижнедолевой бактериальной пневмонии (число CD4+ лимфоцитов было 370 клеток/мкл); через 12 нед — 1 пациент из-за развития лихорадки неуточненной этиологии; через 10 и 22 нед — 2 пациента вследствие возврата к внутривенному введению наркотиков; спустя 23 нед — 1 пациент из-за развития лихорадки неуточненной этиологии; спустя 24 нед — 1 пациент в связи с депрессией и 1 пациент через 25 нед из-за манифестации сахарного диабета. У последних 2 больных на момент прекращения лечения тест на РНК HCV был отрицательным. На сроке 36 нед 1 пациентка выбыла в связи с развитием депрессии, в 1 случае лечение прекращено из-за отсутствия вирусологического ответа, 1 пациент не явился на осмотр через 24 нед после окончания терапии. Таким образом, вследствие развития нежелательных явлений из исследования выбыли 6 (12%) пациентов, отсутствия вирусологического ответа — 1 больной, 2 человека самостоятельно прекратили лечение, а у 1 нет данных об УВО.

Из 2-й группы пациентов в ходе наблюдения выбыли 5 (10,2%). На 12-й неделе лечения —

3 пациента: 1 не явился без объяснения причины (генотип 3а вируса), у 1 развилась депрессия (генотип 1в) и у 1 пациентки выявлено значительное повышение активности АлАТ (результаты обследования на маркеры вирусных гепатитов А, В, Е были отрицательные, после отмены терапии активность АлАТ снизилась до исходного уровня). На промежуточных визитах выбыли 2 больных из-за отсутствия вирусологического ответа. Таким образом, вследствие развития нежелательных явлений выбыли из исследования только 2 пациента (4,1%), остальные прекратили лечение либо из-за отсутствия эффекта (2 человека), либо из-за низкой приверженности к терапии (1).

Выводы

Полученные результаты терапии ХГС пегилированным интерфероном α -2а и рибавирином при сочетанной инфекции ВИЧ/ХГС показали высокую эффективность лечения, сопоставимую с эффективностью терапии больных гепатитом С без ВИЧ-инфекции. Более высокие результаты УВО, достигнутые в нашей работе, по сравнению с данными международных исследований, обусловлены дозой рибавирина, подобранной в соответствии с массой тела пациента, меньшей длительностью течения ХГС, более низкими показателями выраженности имевшегося фиброза, отсутствием гепатотоксичности, связанной с использованием антиретровирусных препаратов.

Переносимость комбинированной терапии была удовлетворительной у большинства больных. Наиболее частыми нежелательными явлениями были тромбоцитопения, лейкопения и нейтропения, развитие которых не привело к отмене лечения. Отмена терапии чаще имела место при сочетанной инфекции ВИЧ/ХГС (12%), чем при ХГС (4,1%). В процессе лечения достоверно снижалось количество CD4+ лимфоцитов, однако клинических признаков прогрессирования ВИЧ-инфекции не отмечено.

Итак, лечение ХГС у ВИЧ-инфицированных больных следует начинать как можно раньше после установления диагноза хронического гепатита, пока у пациентов нет клинических признаков цирроза печени и они не нуждаются в назначении ВААРТ. В таком случае вероятность достижения УВО в результате лечения ХГС у больных с сочетанной инфекцией ВИЧ/ХГС сопоставима с результатами терапии пациентов только с ХГС.

Список литературы

1. Бобкова М.Р., Самохвалов Е.И., Кравченко А.В. и др. Генетические варианты вируса гепатита С у ВИЧ-

инфицированных наркоманов // *Вопр. вирусол.* — 2002. — Т. 47, № 3. — С. 15–20.
2. ВИЧ-инфекция // *Информ. бюл.* — 2008. — № 31. — 23 с.

3. *Канестри В.Г., Кравченко А.В., Тишкевич О.А.* и др. Хронический гепатит С у ВИЧ-инфицированных // Эпидемиол. инфекц. бол. – 2001. – № 1. – С. 56–57.
4. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция и СПИД / Под ред. *В.В. Покровского*. – М.: ГЭОТАРМедиа, 2006. – 128 с.
5. *Пархоменко Ю.Г., Тишкевич О.А., Шахгильдян В.И.* Анализ летальных исходов среди ВИЧ-инфицированных взрослых больных Москвы за 2002–2003 гг. // Инфекц. бол. – 2004. – Т. 2, № 3. – С. 72–74.
6. Резолюция Первой Европейской согласительной конференции по лечению хронических гепатитов В и С у ВИЧ-инфицированных // Стандарты медицины. – 2006. – № 1. – С. 39–49.
7. *Ascione A., Tartaqlione M.T., Lampasi F.* et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin versus peginterferon alpha-2b plus ribavirin in naïve patients with chronic hepatitis C virus infection: results of a prospective randomized trial // 43-rd Annual meeting of the European association for the study of the liver (EASL). Apr. 23–27, 2008; Milan, Italy; 2008.
8. *Barreiro P., Rodriguez-Novoa S., Labarga P.* et al. Comparison of hepatitis C virus early kinetics in HIV/HCV-co-infected patients treated with weight-based ribavirin + either pegIFN alpha-2a or pegIFN alpha-2b // 14th Conference on retroviruses and opportunistic infections (CROI). Los Angeles, Febr. 25–28, 2007. – Los Angeles, 2007. Abstract 901 (poster).
9. *Carrat F., Bani-Sadr F., Pol S.* et al. Pegylated interferon alpha-2b vs standart interferon alpha-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. A randomized controlled trial // JAMA. – 2004. – Vol. 292, N 23. – P. 2839–2848.
10. *Chung R.T.* et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin versus interferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351, N 5. – P. 451–459.
11. *Dieterich D.* Hepatitis C in the HIV infected patient: patogenesis and treatment // Management of co-infection in the era of HAART: CMV and HCV, Roche symposium, 7th European conference of clinical aspects and treatment of HIV infection, October 23, 1999; Lisbon, Portugal. – Lisbon, 1999. Abstract book. – P. 12.
12. *Hadziyannis S.J., Sette H.Jr., Morgan T.R.* et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose // Ann. Intern. Med. – 2004. – Vol. 140. – P. 346–355.
13. *Lohr H., Gerken G., Roth M.* et al. The cellular immune responses induced in the follow-up of interferon-alpha treated patients with chronic hepatitis C may determine the therapy outcome // J. Hepatol. – 1998. – Vol. 29. – P. 524–532.
14. *Marrero R.J.* et al. A pilot study of etanercept treatment for inhibition of fibrotic progression in chronic hepatitis C infection // Digestive diseases week 2005. Chicago, USA – Chicago, 2005. Abstract. – P. 1557.
15. *Moriyama M.* et al. Decreased risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C whose serum alanine aminotransferase levels became less than twice the upper limit of normal following interferon therapy // Liver Int. – 2005. – Vol. 25, N 1. – P. 85–90.
16. *Nunez M., Miralles C., Berdun M.A.* et al. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial // AIDS Res. Hum. Retroviruses. – 2007. – Vol. 23. – P. 972–982.
17. *Scott J., Kitahata M., van Rompaey S.* et al. Hepatitis C virus co-infection is associated with higher risk of death due to HIV and liver-related disease among an HIV-infected cohort // Program and abstracts of the 13th Conference on retroviruses and opportunistic infections; Febr. 5–8, 2006; Denver, Colorado. – Denver, 2006. Abstract 865.
18. *Soriano V., Puoti M., Sulkowski M.* et al. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV Internationals Panel // AIDS. – 2007. – Vol. 21. – P. 1073–1089.
19. *Tedaldi E., Baker R., Moorman A.* et al. Influence of coinfection with HCV on morbidity and mortality due to HIV infection in the era of HAART // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 36. – P. 363–367.
20. *Torriani F.J., Rodriguez-Torres M., Rockstroh J.K.* et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351, N 5. – P. 438–450.
21. *Weber R., Friis-Møller N., Sabin C.* et al. Liver-related deaths among HIV-infected persons. Data from the D:A:D study // Program and abstracts of the European AIDS clinical society, 10th European AIDS conference; November 17–20, 2005; Dublin, Ireland. – Dublin, 2005. Abstract. PE18.4/7.
22. *Witthoef T., Hueppe D., John C.* et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a or -2b plus ribavirin in the routine daily treatment of chronic hepatitis C patients in Germany: the practice study // 43-rd Annual meeting of the European association for the study of the liver (EASL). Apr. 23–27, 2008. – Milan, Italy, 2008.

Работа выполнена в рамках гранта Президента РФ НИИ 1267.2008.7.

УДК 616.36-008.64-036.1-087

Хроническая интоксикация алкоголем и заболевания печени

А.И. Хазанов³, С.В. Плюснин², С.А. Беякин², А.П. Васильев¹,
А.Н. Бобров¹, А.И. Павлов², С.Г. Пехтасhev¹

¹ Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко,

² 3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишнеvского,

³ Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ)

Chronic alcohol intoxication and liver diseases

A.I. Khazanov, S.V. Plyusnin, S.A. Belyakin, A.P. Vasiliev, A.N. Bobrov,
A.I. Pavlov, S.G. Pehktashev

Цель исследования. В ходе ретроспективно-го исследования определить характер изменений распространенности, а также исходов алкогольной болезни печени у стационарных больных и связь этих изменений с потреблением алкоголя в стране.

Материал и методы. На протяжении 1946–2005 гг. изучен 2621 больной циррозом печени (ЦП), включая 1362 больных алкогольным циррозом печени (АЦП) и острым алкогольным гепатитом (ОАГ) на фоне ЦП. Кроме того, наблюдались 115 больных ОАГ на фоне алкогольного стеатогепатита и 232 пациента с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК). Для сопоставления с ОАГ были изучены 517 больных острым вирусным гепатитом (ОВГ).

Результаты. Шестикратный рост потребления алкоголя населением страны за 1946–2006 гг. привел к увеличению числа больных АЦП за указанный срок в 8,5 раза, тогда как количество всех больных ЦП возросло в 4,1 раза. В период ограниченной продажи алкоголя (1985–1989 гг.) число летальных исходов от ЦП уменьшилось в 2,6 раза по сравнению с предшествующим пятилетием. В 1996–2005 гг. число умерших от алкогольных циррозов значительно превосходило аналогичный показатель при вирусных циррозах (104 и 36 соответственно). Тем не менее, за счет усовершенствования терапии летальность при алкогольных циррозах в 2001–2005 гг. снизилась на 18%, но при HBV ЦП и особенно при HCV ЦП эти показатели снизились в большей степени. В 1993–2000 гг. наблюдалось 517 больных ОВГ, из них летальный исход наступил у 11 (2,1%), из 127 больных ОАГ умерли 24 (18,9%). С 1992 по 2005 г. доля алкогольассоциированных ГЦК возросла на 58%. Приводится краткая сравнительная клинико-морфологическая характеристика основных нозологических форм алкогольной болезни печени.

Aim of investigation. To determine pattern of changes of prevalence, and outcomes of alcohol-induced liver disease at inpatients and relation of these changes to consumption of alcohol in the country at retrospective investigation.

Materials and methods. For the years 1946–2005 2621 patient with liver cirrhosis (LC) were investigated, including 1362 patients with alcohol-induced liver cirrhosis (ALC) and acute alcoholic hepatitis (AAH) on a background of LC. The study also included 115 patients with AAH on a background of alcoholic steatohepatitis and 232 patients with hepatocellular carcinoma (HCC). Comparison group included 517 patients with acute viral hepatitis (AVH).

Results. Sixfold increase of alcohol consumption by the USSR-Russia population for 1946–2006 resulted in 8,5 times increase of number of ALC patients for specified interim, whereas the total number of patients with LC increased 4,1 times. During the years of limited sale of alcohol (1985–1989) the LC-related mortality decreased 2,6 times in comparison to previous five years. In 1996–2005 the number patients, died of alcohol-induced cirrroses considerably exceeded this score for viral cirrroses (104 and 36 respectively). Nevertheless, due to improvement of treatment the mortality at alcohol-induced cirrroses in 2001–2005 decreased by 18%, but at HBV LC and especially at HCV LC these scores decreased in greater degree. In 1993–2000 517 AVH patients were observed, of them lethal outcome developed at 11 (2,1%), of 127 AAH patients 24 died (18,9%). From 1992 to 2005 the proportion of alcohol-associated HCC increased by 58%. The brief comparative characteristic of main clinical and morphological nosological forms of alcohol-induced liver disease is presented. Facts on incompetence of myths, justifying alcohol abuse, are put forward.

Представлены данные о несостоятельности мифов, оправдывающих злоупотребление алкоголем.

Заключение. Отмечен преобладающий рост АЦП. В период ограниченной продажи алкоголя резко снижалось число ЦП с летальным исходом. В последнее десятилетие количество больных АЦП со смертельным исходом заметно превысило аналогичный показатель при вирусных ЦП. Число умерших в группе больных ОАГ по сравнению с больными ОВГ было существенно выше.

Ключевые слова: потребление алкоголя, алкогольный цирроз печени, острый алкогольный гепатит, алкогольассоциированная гепатоцеллюлярная карцинома, мифы, оправдывающие злоупотребление алкоголем.

Conclusion. Dominating growth of ALC is marked. In the years of limited sale of alcohol the number of LC with lethal outcome dramatically decreased. At the last decade the number of ALC patients with lethal outcome apparently exceeded similar figure for viral LC. Mortality rate for AAH in comparison to AVH patients was much higher.

Key words: alcohol consumption, alcohol-induced liver cirrhosis, acute alcoholic hepatitis, alcohol-associated hepatocellular carcinoma, myths justifying alcohol abuse.

Процесс алкоголизации населения страны сдерживается пока недостаточно, растет заболеваемость алкогольными висцеропатиями [5–7, 9]. Эти изменения, естественно, касаются и алкогольных заболеваний печени, которые выходят на первое место по распространенности и особенно по показателям летальности среди всех этиологических групп болезней печени [23]. Да и лечение значительной части этих больных пока недостаточно эффективно, в первую очередь из-за сложностей в соблюдении режима абстиненции [4, 13, 14, 34, 35].

Алкогольная болезнь печени (АБП) относится к распространенным заболеваниям — она выявляется у 10–25% мужского населения большинства развитых стран и несколько реже у женщин [1–3, 5, 9, 18, 19, 28, 30, 36, 39, 42, 44]. Эти лица злоупотребляют алкоголем, многие — длительное время. От четверти до трети из них достигают степени алкогольной зависимости, т. е. страдают алкоголизмом. В стране таких больных не менее 5%. У $\frac{3}{4}$ – $\frac{1}{2}$ пациентов АБП протекает на фоне отсутствия явной стабильной алкогольной зависимости. Это часто встречающееся состояние до сих пор не получило общепринятого обозначения. По терминологии ВОЗ оно звучит как «*вредоносное потребление алкоголя*». В клинической практике нередко пользуются термином «*хроническая алкогольная интоксикация*» или «*пристрастие к алкоголю*». К сожалению, больные хронической алкогольной интоксикацией или пристрастием к алкоголю могут страдать любой стадией АБП до *цирроза печени* (ЦП) и цирроза рака включительно [23].

Две особенности алкогольной болезни печени затрудняют работу врача. *Во-первых*, болезнь длительно течет малосимптомно или почти малосимптомно, кроме того, больной обычно не хочет рассказывать об истинном объеме потребляемых алкогольных напитков. *Во-вторых*, больные относительно сохранившие работоспособность, а иногда и находящиеся на постельном режиме,

фактически отказываются верить врачу, что у них тяжелое алкогольное заболевание печени в жизнеопасной стадии. Нередко в этом их поддерживают родственники и даже знакомые врачи.

Материалы многолетних наблюдений авторов по диагностике и лечению больных АБП, выполненных в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко и 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневского, были опубликованы ранее в виде статей в журналах. Результаты этих публикаций обобщены в настоящем сообщении. Они охватывают 2621 больного ЦП, включая 1362 больных *алкогольным циррозом печени* (АЦП). В это число вошла большая часть больных *острым алкогольным гепатитом* (ОАГ). Кроме того, наблюдались 115 больных ОАГ на фоне *алкогольного стеатогепатита* (АСГ), 232 пациента с циррозом-раком. Группой сравнения служили 1237 больных *острым вирусным гепатитом* (ОВГ). Все таблицы и рисунки оригинальны за исключением специально оговоренных. Широко использованы данные литературы.

В связи с увеличивающимся распространением алкогольных заболеваний печени прежде всего необходима отчетливая позиция врача по вопросам употребления токсических доз алкоголя. Однако этому мешают четыре мифа.

Миф первый: «*В России всегда пили и пили не меньше, чем теперь?*».

С начала XX в. в России широкое распространение получило движение за трезвый образ жизни. В 1909 и 1912 гг. состоялись Всероссийские съезды по борьбе с пьянством. Этот вопрос неоднократно обсуждался в Государственной думе. К 1913 г. потребление алкогольных напитков на душу населения стало одним из самых низких в Европе и Америке. Иная картина наблюдалась начиная с 50-х годов прошлого столетия и особенно в последние десятилетия (рис. 1, табл. 1).

По данным табл. 1, наименьший рост потребления алкоголя в год отмечен в первом периоде (80 мл), наибольший — в четвертом (666 мл). Серьезная тревога возникла уже во втором

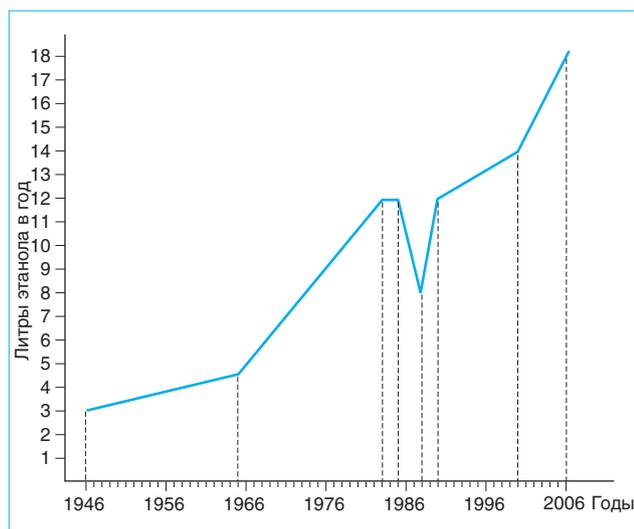


Рис. 1. Потребление алкоголя (этаноло) в СССР и РФ на одного человека в год, мл

периоде, когда наблюдался быстрый рост потребления алкоголя с достижением опасных показателей — 12 л на человека. При таком уровне потребления существенно возрастает число алкогольных висцеропатий, психозов и генетических нарушений. В следующем — третьем — периоде отмечено некоторое замедление роста — до 125 мл в год, вероятно, за счет ограниченной продажи алкоголя (1985—1989 гг.) со снижением его потребления в этом пятилетии до 8 л в год. Наконец, в четвертом периоде ежегодный рост был наибольшим — 666 мл в год, а уровень потребления достиг 18 л в год (один из самых высоких в мире). Нами не учитывалась незаконная продукция алкоголя, которая ориентировочно составляет 25—35% от законной. Таковы печальные данные по алкоголизации населения страны.

Миф второй: «Продажа алкоголя материально выгодна стране и обществу?».

В России не проводились специальные исследования с целью определения экономического эффекта от продажи алкогольных напитков. Между тем по инициативе парламентов США и Германии подобные работы были выполнены.

Исследования, проведенные в США (публикации 1971 г.), показали, что на каждый доллар «чистой прибыли» от продажи алкогольных напитков приходится 3 доллара скрытых убыт-

ков. Согласно результатам аналогичной работы, выполненной в Германии с населением 75 млн человек (публикации 1996 г.), на каждую марку «чистой прибыли» приходится 6 марок реальных убытков (табл. 2). Употребление алкоголя в токсических дозах, в первую очередь, приводит к резкому увеличению брака в работе и произвольному уменьшению продолжительности трудового дня. Связанные только с этим убытки более чем в 3 раза превышают «чистую прибыль» от продажи алкоголя. Кроме того, большие средства уходят на оплату лечения и больничных листов, выдаваемых в связи с алкогольными отравлениями, алкогольными поражениями внутренних органов, психозами, травмами, полученными в состоянии алкогольного опьянения. Увеличиваются затраты на лечение детей из семей алкоголиков по поводу заболеваний, обусловленных генетическими дефектами.

Миф третий: «Употребление алкоголя практически безопасно?».

Большая опасность постоянного употребления токсических доз алкоголя хорошо известна [7]. Миссия ООН в Москве подняла вопрос о возрождении системы учреждений закрытого типа для принудительного лечения лиц, страдающих алкоголизмом. Такая рекомендация обусловлена тяжелой ситуацией с хронической алкогольной интоксикацией. Доля смертности, связанная с интоксикацией алкоголем, в общей смертности достигает 30% среди мужчин и 17% среди женщин. По этой причине Российская Федерация ежегодно теряет до 500 000 трудоспособных граждан.

Миф четвертый: «Употребление алкоголя не только безопасно, но даже полезно?».

Особенно часто этот миф используется частью кардиологов, а вслед за ними и пациентами, страдающими заболеваниями сердца и сосудов. При этом отвергается установленный еще С.П. Боткиным (1867 г.) факт возникновения патологических изменений как в сердечной мышце и в венечных артериях, так и в вегетативных узлах сердца при длительном употреблении алкоголя. У умерших больных при длительном приеме больших доз спиртных напитков выявляются гипертрофия левого желудочка, дилатация правого желудочка и обоих предсердий, склероз сосудистых стенок.

Таблица 1

Рост потребления алкоголя на человека в год за период 1946—2006 гг.

Период	Продолжительность периода, лет	Рост потребления алкоголя на человека в год, мл	
		за весь период	за год
Первый (1946—1965)	19	1500	80
Второй (1966—1983)	18	7500	410
Третий (1984—2000)	16	2000	125
Четвертый (2001—2006)	6	4000	666

Таблица 2

Материальные и медицинские потери, связанные с употреблением алкоголя в Германии (1996 г.)

Показатель	Результаты расчетов
Годовой доход от продажи алкоголя	6 млрд немецких марок
Убытки, связанные с патогенным действием алкоголя	37 млрд немецких марок
Больные с алкогольным поражением внутренних органов	10 млн человек
Больные алкоголизмом	3 млн человек

Примечание. Потребление этанола на одного человека в год в Германии в то время 10,6 л.

Не обращается внимание и на международную классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), принятую 43-й сессией Всемирной ассамблеи здравоохранения, в которой среди болезней системы кровообращения выделена алкогольная кардиомиопатия (рубрика I 42.6).

По нашим данным, практически каждый из 2 тыс. пациентов, кому в 2006 г. в 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого была выполнена ангиопластика коронарных артерий или аортокоронарное шунтирование, употреблял алкоголь. При этом дозы и частота его приема были различны — от относительно безопасных до 1–1,5 л коньяка или водки в сутки. У 3 пациентов в послеоперационный период развился алкогольный делирий.

К этому можно добавить, что значительная часть ОАГ у лиц старше 50–55 лет протекает с явными нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы. Наблюдаются аритмии (экстрасистолическая аритмия или пароксизмы мерцания предсердий), подъемы артериального давления, боли в прекардиальной области. Нередко именно эта патология рассматривается как основная. Нарушения функции печени в этих случаях как бы исключаются, даже при наличии гипербилирубинемии и стойкого многодневного повышения активности аминотрансфераз и *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП).

При такой крайне тревожной ситуации в нашей стране практически отсутствует антиалкогольная пропаганда. Возможно, частично это связано с тем, что значительная часть врачей, педагогов и журналистов недооценивают опасность избыточного употребления алкоголя и занимают по этому вопросу позицию, близкую к нейтралитету.

Поэтому важной задачей является приобщение всех врачей к современному пониманию опасности хронической и острой алкогольной интоксикации.

Напомним кратко основы действия токсических доз алкоголя на печень. В 1961 г. G. Penquignot [38] проанализировал ситуацию с алкогольной интоксикацией в период Второй Мировой войны. В Парижском районе в это время резко ухудшилось питание населения, одновременно резко, более чем в 10 раз, сократилось производство виноградного вина — основного алкогольного

напитка Франции. Общая смертность населения заметно возросла, а смертность от цирроза печени отчетливо уменьшилась. Кончилась война, существенно улучшилось питание населения, одновременно восстановилось производство вина, и смертность от цирроза печени снова резко увеличилась.

В 1961 г. A.G. Beckett и соавт. [27] впервые обозначили и описали острый алкогольный гепатит. Заболевание возникает после массивного употребления алкоголя и часто протекает тяжело. Так был выявлен элемент (важный этап) алкогольной болезни печени, нередко резко убаыстрижающий прогрессирование заболевания.

В 1974 г. E. Rubin и Ch. Lieber [40] описали развитие ОАГ и АЦП за счет длительного перорального приема алкоголя обезьянами, находившимися на полноценном рационе.

Результаты влияния нетоксических и токсических доз алкоголя для человека приведены в табл. 3 [10, 11, 15, 16, 20].

Прямая связь между средним потреблением алкоголя населением и алкогольными заболеваниями печени видна на рис. 2 и 3.

По данным, приведенным на рис. 2, в период 1985–1989 гг., когда потребление алкоголя в стране сократилось на одну треть, число летальных исходов у больных ЦП, находившихся на лечении в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, по сравнению с аналогичным показателем 1980–1984 гг. снизилось в 2,6 раза. Возобновление неограниченной продажи алкоголя быстро «восстановило» прежнее число летальных исходов [24].

В 2007 г. Ю.Е. Разводовский представил сведения о динамике смертности от ЦП, а также заболеваемости алкогольными психозами в Белоруссии [17]. Как известно, заболеваемость алкогольными психозами прямо связана с уровнем потребления алкоголя населением страны. Большинство показателей заболеваемости и смертности в Белоруссии и Российской Федерации существенно не отличались (см. рис. 2 и 3).

Данные Ю.Е. Разводовского также свидетельствуют о снижении заболеваемости алкогольными психозами и смертности от ЦП в период ограниченной продажи алкоголя. При восстановлении свободной продажи вверх пошли оба показателя: кривая алкогольных психозов двинулась резко

Таблица 3

Оценка различных уровней потребления алкоголя взрослым населением (21 год и старше)

Характер потребления алкоголя	Ежедневные дозы этанола, мл		Характер алкогольного повреждения печени
	Мужчины	Женщины	
Безопасный уровень для здорового взрослого человека ^{**} , ^{***}	До 30,0	До 20,0	Как правило, отсутствует
Рискованный уровень	30,5–60,0	20,0–40,0	Стеатоз
Опасный уровень	60,0–80,0	40,0–60,0	Стеатогепатит
Циррогенный уровень:			
Пенквино I	80,0–160,0	60,0–110,0	Цирроз
Пенквино II*	160,0 и более	Более 110,0	Цирроз и острый алкогольный гепатит

*ОАГ (тяжелой и средней степени тяжести) возникает, как правило, при дозах Пенквино II.

**У лиц 13–15 лет гепатотоксичность алкоголя в 2 раза больше указанной; темпы развития ЦП в 2–3 раза быстрее, чем у взрослых.

***У лиц 15–20 лет гепатотоксичность алкоголя в 1,5 раза больше указанной; темпы развития ЦП в 1,5–2 раза быстрее, чем у взрослых.

вверх, на кривой циррозов крутой подъем начался в 2002 г. К 2005 г. смертность от ЦП достигла 26 человек на 100 000 населения. Таким образом, за 15 лет (1990–2005 гг.) она возросла в 5 раз. По данным ВОЗ, только показатели Венгрии и Румынии (среди европейских стран) превышают показатели Белоруссии.

С. Zoderberg и соавт. (2008) проследили судьбу больных, которым проведена биопсия печени с 25-летним интервалом: из 51 больного с клинически бессимптомным НАСГ умерли 19 (37%), из 32 больных АСГ погибли 16 (50%), среди них от сердечно-сосудистых заболеваний – 42 и 50% соответственно.

Остановимся на кратких характеристиках отдельных форм алкогольной болезни печени.

Алкогольный стеатогепатоз, алкогольная жировая дистрофия печени

Дозы алкоголя, приводящие к развитию стеатогепатоза, приведены в табл. 3. В основе большинства случаев заболевания лежит крупнокапельное ожирение печени. Изредка (как правило, после запоя) у больных стеатогепатозом развивается мелкокапельное ожирение печени, протекающее с картиной тяжелой формы ОАГ (рис. 4).

Крупнокапельные формы заболевания чаще малосимптомны, активные жалобы отсутствуют. Основные проявления болезни: гепатомегалия, гиперэхогенность печени, умеренная гипертриглицеридемия (в диагностическом плане превосходит гиперхолестеринемию), а также непостоянные повышения активности аминотрансфе-

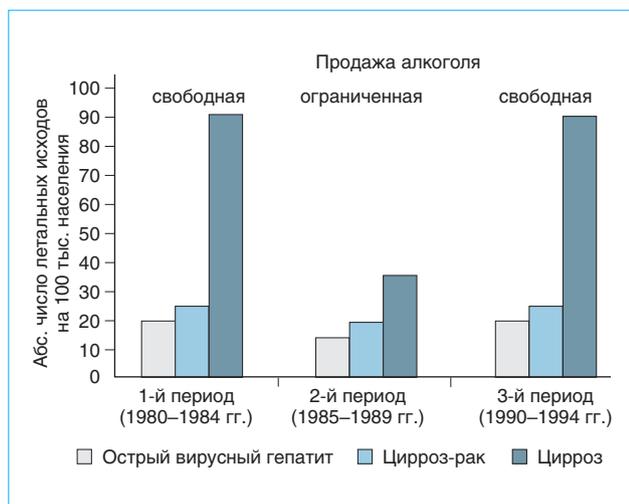


Рис. 2. Частота летальных исходов от ЦП, ОВГ и цирроз-раков в период свободной и ограниченной продажи алкоголя

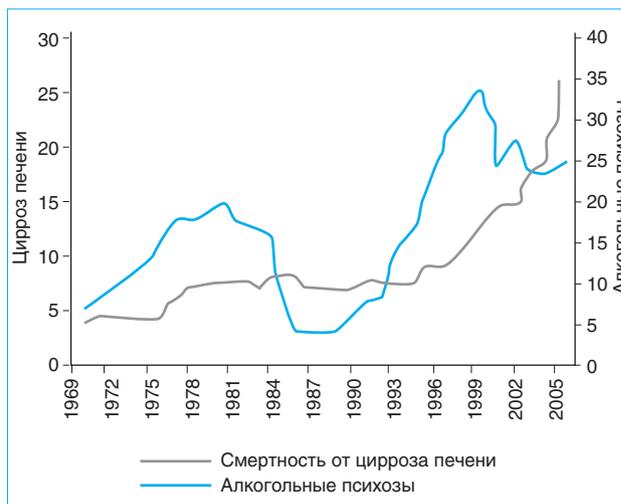


Рис. 3. Динамика смертности от ЦП, а также уровень заболеваемости алкогольными психозами в Белоруссии в 1970–2005 гг. (на 100 тыс. населения)

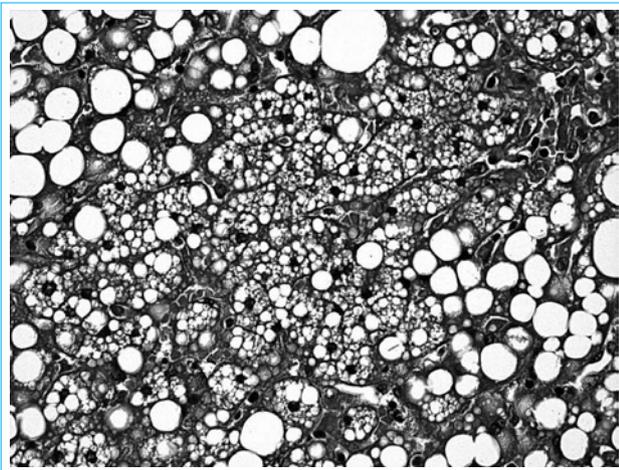


Рис. 4. Микровезикулярный стеатоз («алкогольная пеннистая дегенерация» гепатоцитов) на фоне крупнокапельного ожирения печени. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 250$

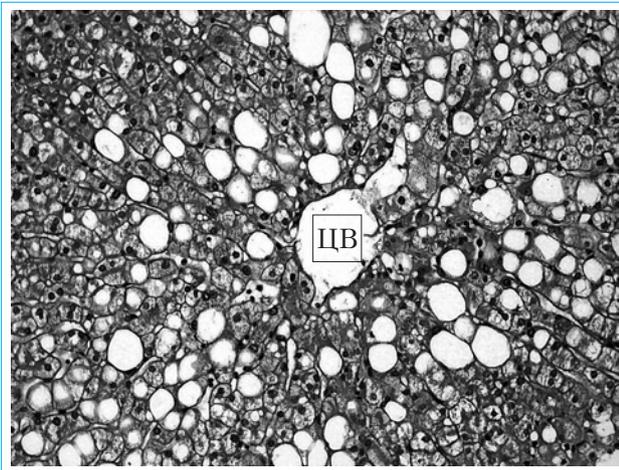


Рис. 5. Крупнокапельный стеатоз в перивенулярной зоне (ЦВ – центральная вена). Оптически пустые вакуоли содержали жир до гистологической обработки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 250$

раз и ГТТП сыворотки крови. При длительной абстиненции достижимо полное выздоровление. Морфологические изменения крупнокапельного стеатогепатоза представлены на рис. 5.

Алкогольный стеатогепатит или хронический алкогольный гепатит

АСГ – это воспалительно-дистрофическое заболевание печени. Дозы алкоголя, приводящие к развитию стеатогепатита, представлены в табл. 3. Легкие формы АСГ чаще малосимптомны и близки к таковым при стеатогепатозах. Отличаются в основном большей плотностью печени и стабильностью гепатомегалии (за счет элементов фиброза), а также большей стабильностью повышения активности aminotransferases и ГТТП. Более активные формы АСГ протекают с

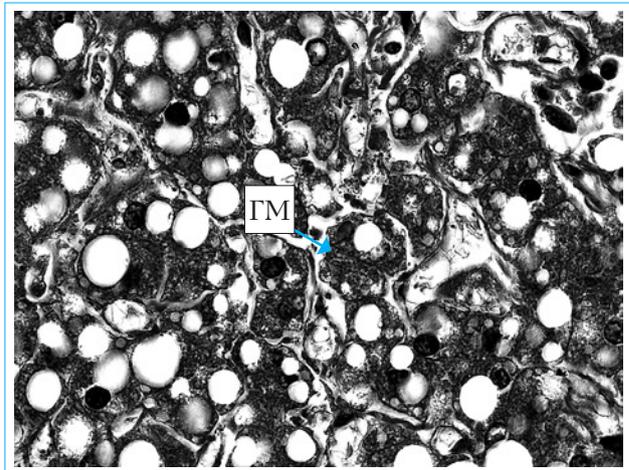


Рис. 6. Алкогольный гепатит. Гигантская митохондрия (ГМ) овальной формы. Перичеллюлярный и перисинусоидальный фиброз. Окраска хромотропом и анилиновым синим, $\times 400$

нарушением самочувствия – слабость, тупые боли в правом подреберье. У части пациентов наблюдаются умеренная гипербилирубинемия и небольшое снижение протромбинового индекса. При стабильном употреблении циррогенных доз алкоголя (см. табл. 3) активные формы АСГ могут прогрессировать в цирроз в течение 5–8 лет. После запоя у некоторых больных развиваются тяжелые формы ОАГ, в ряде случаев протекающего с преходящим тромбозом воротной вены. Морфологические изменения печени показаны на рис. 6.

Острый алкогольный гепатит

Это острое воспалительно-дистрофическое заболевание печени, развивающееся под влиянием циррогенных доз алкоголя (см. табл. 3), тяжелые формы возникают, как правило, после запоя. Хотя данное заболевание выделено и описано 45 лет назад, оно не внесено в МКБ-10, возможно, потому, что развивается на фоне цирроза, несколько реже на фоне стеатогепатита, признаки которых преобладают в морфологической картине ОАГ.

В большинстве клинических классификаций алкогольной болезни печени ОАГ отводится важное место, поскольку это заболевание, особенно перенесенное повторно, резко утяжеляет прогноз болезни. При тяжелых формах часто возникают желтуха, гепатодепрессия, отечно-асцитический и геморрагический синдромы [22, 25, 29, 35]. Летальные исходы наблюдаются чаще, чем при ОВГ (табл. 4).

Алкогольный цирроз печени

АЦП – воспалительно-дистрофическое заболевание печени с избыточным фиброзом и нарушением структуры печени за счет развития регенера-

Таблица 4

Частота и исходы ОАГ и ОВГ у стационарных больных
(ГВКГ им. Н.Н. Бурденко 1993 – 2000 гг. [23, 26])

Заболевание	Всего больных		В том числе с летальным исходом		Примечание
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Острый вирусный гепатит	517	100,0	11	2,1	Из 42 больных ОВГ ни А ни С умерли 4 (9,5%)
Острый алкогольный гепатит	127	100,0	24	18,9	

Таблица 5

Количество больных ЦП, лечившихся в стационаре в различные периоды

Период, годы (месяцы)	Продолжительность периода, лет	Количество больных			
		всего за период		в том числе с АЦП	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
1946–1957 (1–6)	11,5	221	100,0	48	21,7
1957 (7–12)–1970	13,5	382	100,0	131	34,3
1971–1982 (1–6)	11,5	498	100,0	177	35,6
1982 (7–12)–1995	13,5	794	100,0	285	35,9
1996–2005	10,0	779	100,0	342	43,2
Всего ...	60,0	2674	100,0	983	36,8

Таблица 6

Число больных ЦП и показатели летальности в различных этиологических группах
(ГВКГ им. Н.Н. Бурденко и 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого, 1996 – 2005 гг.)

Период, годы	Характеристики	НСV		HBV		Алкоголь		Всего	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
1996–2000	Число больных	188	100,0	152	100,0	342	100,0	682	100,0
	В том числе с летальным исходом	8	4,3	13	8,6	51	14,9	72	10,6
2001–2005	Число больных	219	100,0	134	100,0	438	100,0	791	100,0
	В том числе с летальным исходом	6	2,7	9	6,7	53	12,1	68	8,6
1996–2005	Число больных	407	100,0	286	100,0	780	100,0	1473	100,0
	В том числе с летальным исходом	14	3,4	22	7,7	104	13,3	140	9,5

торных узлов. К его развитию приводит длительное употребление циррогенных доз алкоголя (см. табл. 3). Число АЦП растет (табл. 5) [21].

Развитие портальной гипертензии, выраженной гепатодепрессии и гепатоцеллюлярной карциномы, а также снижение иммунологических барьеров способствуют достаточно высокой летальности при АЦП. По этому показателю они превосходят вирусные ЦП (табл. 6) [26].

Морфологические изменения печени представлены на рис. 7 и 8.

Алкогользависимая гепатоцеллюлярная карцинома (АЗГЦК) печени

АЗГЦК развивается на фоне алкогольной болезни печени, чаще на почве АЦП, реже – АСГ. Доля АЗГЦК среди всех этиологических форм ГЦК растет (табл. 7).

Значительный рост доли АЗГЦК делает необходимым включение алкогольных стеатогепатитов и циррозов печени в группу риска с последующим регулярным обследованием больных под онкологическим углом зрения. Только таким путем можно увеличить число АЗГЦК, выявленных на ран-

Таблица 7

Этиологические факторы ЦП, на фоне которых развилась ГЦК, абс. число (%)

Этиология ЦП	Больные цирроз-раком	
	1992–1998 гг.	2000–2005 гг.
HBV	27 (27,3)	16 (24,6)
НСV	23 (23,2)	6 (9,2)
Алкоголь	36 (36,4)	35 (53,9)
Прочие	13 (13,1)	8 (12,3)
Всего ...	99 (100,0)	65 (100,0)

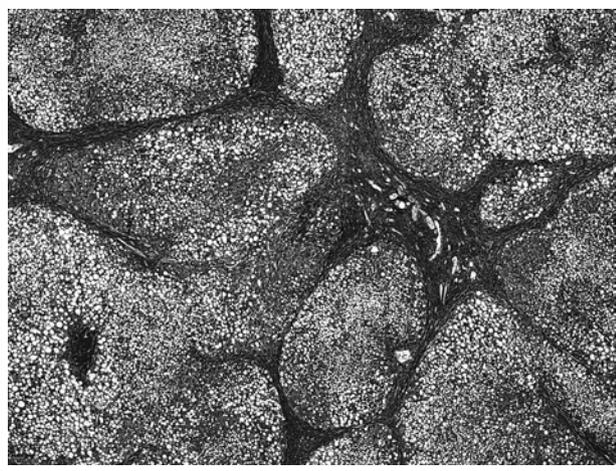


Рис 7. Мелкоузловой алкогольный цирроз печени. Преимущественно монолобулярный тип строения. Ложные дольки разделены широкими фиброзными септами. Паренхима долек с явлениями жировой дистрофии гепатоцитов. Окраска хроматропом и анилиновым синим, $\times 250$

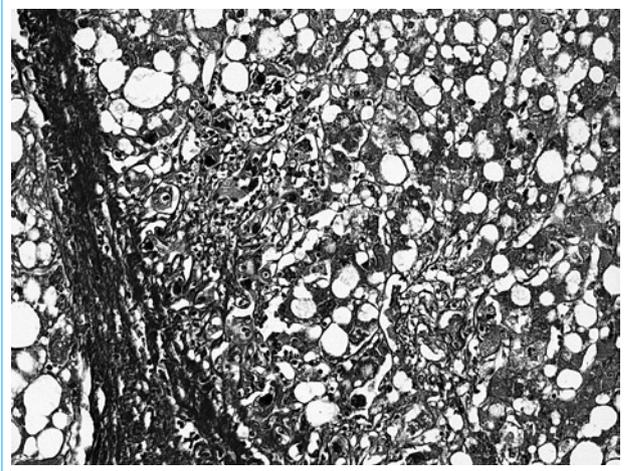


Рис 8. Проявления алкогольного стеатогепатита в периферической зоне регенераторного узелка (некрозы гепатоцитов, воспалительный инфильтрат, глыбки алкогольного гиалина, перичеселлюлярный фиброз). Окраска хроматропом и анилиновым синим, $\times 250$

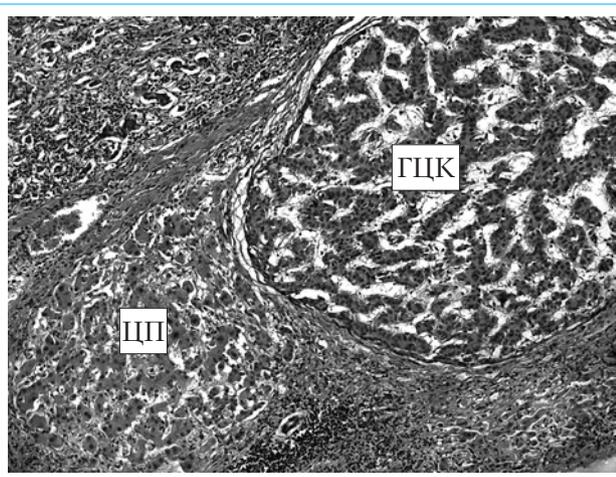


Рис 9. Гепатоцеллюлярная карцинома (трабекулярный вариант строения), развившаяся на фоне ЦП (цирротический узел – ЦП, опухолевый узел – ГЦК). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 250$

них «бессимптомных» стадиях заболевания, когда резекция опухоли или трансплантация печени оказываются в большинстве случаев эффективными. Морфологические изменения опухоли на фоне цирротической печени представлены на рис. 9.

Заключение

Представленные материалы подтверждают тяжесть ситуации с хронической интоксикацией алкоголем [24, 28, 31–33, 37, 41, 44], включая также алкогольную болезнь печени. Шестикратный рост потребления алкоголя населением страны за 1946–2006 гг. поддерживается снисходительным или даже доброжелательным отношением многих людей к приему спиртных напитков. Поэтому

эффективно лечить АБП, особенно осуществлять меры вторичной профилактики, удается далеко не всегда. При таких обстоятельствах неудивителен рост числа стационарных больных алкогольным циррозом печени за 60 лет в 8,5 раза (общий рост числа больных ЦП за это время составил 4,1 раза). В период ограниченной продажи алкоголя (1985–1989 гг.) число летальных исходов от ЦП в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко уменьшилось в 2,6 раза по сравнению с предшествующим пятилетием. В последнее пятилетие (2001–2005 гг.) за счет усовершенствования терапии в обоих госпиталях (ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого) летальность от алкогольных циррозов снизилась на 18%. Тем не менее, это число превосходит аналогичный показатель при вирусных ЦП. С 1992 по 2005 г. доля алкоголь-ассоциированных ГЦК возросла на 58% [39, 43].

Пока значительная часть населения и некоторые врачи ориентируются в вопросах хронической алкогольной интоксикации на «мифы», а не на современные данные науки, ожидать серьезных успехов в этой области трудно. Выход из указанной ситуации возможен при существенном повышении врачами любой специальности знаний основ борьбы с хронической интоксикацией алкоголем и мер оказания помощи пациентам с АБП. Необходимо информировать население о вредоносном действии больших доз алкоголя и разъяснять полную несостоятельность «мифов», оправдывающих злоупотребление алкоголем. Опыт периода ограниченной продажи алкоголя (1985–1989 гг.), даже при малоудачной форме ее проведения, показал благотворное влияние подобного мероприятия на здоровье населения [9, 24].

С позиции сохранения репутации больного врачи часто избегают указаний в диагнозе об

алкогольной природе заболевания. Такой подход представляется в известной мере обоснованным. Но нередко подобный добрый жест «помогает» больному и его близким утвердиться в убеждении, что заболевание, по поводу которого проводилось лечение, не связано со злоупотреблением алкоголем, а относится к криптогенным.

Задача врача заключается, в первую очередь, в том, чтобы убедить пациента в гепатотоксическом действии больших доз алкоголя. Именно убедить, а не ограничиваться краткими общими разговорами о вреде алкоголя. Один из главных путей к достижению этой цели связан с необходимостью обратить внимание конкретного больного на конкретные проявления его болезни. Используются данные анамнеза, особенно если в прошлом наблюдались острый алкогольный гепа-

тит или острый панкреатит. Большое впечатление на пациента производят видимые проявления болезни — телеангиэктазии кожи, контрактура Дюпюитрена, изменение окраски кожи лица. Его внимание привлекается к гепатоспленомегалии, признакам портальной гипертензии. Желательно также обратить внимание на результаты лабораторных анализов, свидетельствующие о болезни. Все это предпринимается в отношении курабельных больных. Часто бывает необходимо привлечь родственников или близких больного к выполнению эффективных мер вторичной профилактики и лечения — к абстиненции. Если удастся добиться абстиненции, то результаты чаще всего оказываются впечатляющими: даже больной декомпенсированным циррозом печени возвращается к нормальной жизни, но, конечно же, без алкоголя.

Список литературы

1. *Абдурахманов Д.Т.* Алкогольная болезнь печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 6. — С. 4–10.
2. *Бобров А.Н., Павлов А.И., Плюснин С.В.* и др. Этиологический профиль циррозов печени с летальным исходом у стационарных больных // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 2. — С. 19–24.
3. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. *В.Т. Ивашкина*. — М.: Изд. дом «М-Вести», 2005. — 536 с.
4. *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.
5. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: Руководство для врачей / Под ред. *А.В. Калинина, А.И. Хазанова* — М.: Миклош, 2007. — 600 с.
6. *Герасименко Н.Ф.* Здоровое население как фактор обеспечения национальной безопасности России // Рос. мед. вестн. — 1997. — Т. 2, № 3. — С. 5–14.
7. Демографическая политика России: от размышлений к действию // Вестн. Моск. тер. об-ва. — 2008. — № 10. — С. 3.
8. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В.* Алкогольно-вирусные заболевания печени. — М., 2007. — 156 с.
9. *Ивашкин В.Т., Уланова И.М.* Преждевременная смертность в Российской Федерации и пути ее снижения // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 1. — С. 8–14.
10. *Краснова М.В., Бедин В.В., Баринов В.Н., Шамрай М.А.* Летальность у пациентов с циррозом печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2005. — Т. 15, № 1 (прил. 24). — С. 37.
11. *Леонтьева М.В.* Особенности распространения употребления алкоголя подростками и молодежью в образовательной среде // Вопр. наркол. — 2007. — № 1. — С. 31–38.
12. *Маевская М.В.* Клинические особенности тяжелых форм алкогольной болезни печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 2. — С. 25–39.
13. *Немцов А.В.* Алкогольная смертность в России 1980–1990 годы. — М., 2001. — 60 с.
14. *Огурицов П.П., Жиров И.В.* Неотложная алкогольная патология. — СПб, 2002. — 118 с.
15. *Павлов А.И., Плюснин С.В., Хазанов А.И.* и др. Этиологические факторы циррозов печени с летальным исходом // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2005. — Т. 15, № 2. — С. 68–72.
16. *Пехташев С.Г., Васильев А.П., Потехин Н.П.* и др. К вопросу о клинических особенностях тяжелых форм острого алкогольного гепатита // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 2. — С. 61–66.
17. *Разводовский Ю.Е.* Алкогольные психозы и смертность в Белоруссии в 1970–2005 годы // Вопр. наркол. — 2007. — № 3. — С. 69–77.
18. *Танашук Е.П.* Хронические заболевания печени у больных, злоупотребляющих алкоголем и инфицированных вирусами гепатита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999.
19. *Тишков В.А., Вишневский А.Г.* Демографические и этиокультурные аспекты здоровья в Российской Федерации // Вестн. РАМН. — 2004. — Т. 74, № 5. — С. 440–449.
20. *Хазанов А.И.* Важная проблема современности — алкогольная болезнь печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2003. — Т. 13, № 2. — С. 13–20.
21. *Хазанов А.И.* Итоги длительного изучения (1946–2005 гг.) этиологии циррозов печени у стационарных больных // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 2. — С. 11–19.
22. *Хазанов А.И.* К клинике и исходам алкогольных циррозов печени // Актуальные вопросы патологии печени / Под ред. *Х.Х. Мансурова*. — Вып. 7 (Алкоголь и печень). — Душанбе, 1976. — С. 159–168.
23. *Хазанов А.И., Васильев А.П., Пехташев С.Г.* и др. Изменение этиологических факторов циррозов печени у стационарных больных (1992–2005 гг.): алкогольный цирроз выходит на первое место по числу больных и высокой летальности // Клин. гепатология. — 2006. — № 2. — С. 11–16.
24. *Хазанов А.И., Васильев А.П., Родин Ю.А.* и др. Исходы острого вирусного гепатита, цирроза печени и цирроз-рака печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1995. — Т. 15, № 2. — С. 10–15.
25. *Хазанов А.И., Ивлев А.С., Семенов П.Н.* Алкогольный цирроз печени // Клин. мед. — 1988. — Т. 66, № 2. — С. 129–131.
26. *Хазанов А.И., Плюснин С.В., Васильев А.П.* 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. 19–28.
27. *Beckett A.G., Levingstone A., Hill K.R.* Acute alcoholic hepatitis // BMJ. — 1961. — Vol. 2, N 5311. — P. 1113–1118.

28. *Bellentani S., Saccocio G., Costa G.* et al. Drinking habits as cofactor of risk for alcohol induced liver damage // *Gut.* – 1997. – Vol. 41. – P. 845–850.
29. *Ceccanti M., Attili A., Balducci G.* et al. Acute alcoholic hepatitis // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 40, N 9. – P. 833–841.
30. *Coffin P.O., Sharpe B.A.* Cause of death in alcoholic hepatitis // *J. Hosp. Med.* – 2007. – Vol. 2, N 1. – P. 51–52.
31. *Collover S., Doerenburg D., Grant B.* Trends in mortality from cirrhosis and alcoholism – United States 1945–1983 j. // *JAMA.* – 1986. – Vol. 256, N 4. – P. 3337–3338.
32. *Coppere Y., Augier S.C.* Evolution de la mortalite par cirrhose en France ente 1925 et 1982 // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 1986. – Vol. 10, N 4. – P. 467–474.
33. *Dam-Larsen S., Franzmann M., Andersen Y.V.* et al. Long-term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death // *Gut.* – 2004. – Vol. 53. – P. 750–755.
34. *Hall M.* Alcoholic liver disease // *Pathology of the liver* / Eds. *R.N.M. MacSween* et al. – London, 2002. – P. 273–311.
35. *Horie Y., Ishii H., Hibi T.* Severe alcoholic hepatitis in Japan: prognosis and therapy // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2005. – Vol. 29, N 12 (suppl.). – P. 251–258.
36. *Jepsen P., Vilstrup H., Sorensen H.T.* et al. Galactose elimination capacity and prognosis of patients with liver cirrhosis – a Danish registry based cohort study with complete long-term follow-up // *J. Hepatol.* – 2004. – Vol. 40 (suppl. 1). – P. 69.
37. *Mathurin P., Beuzin F., Dalsoglio D.* et al. Histological features associated with fibrosis progression occur in a particular subgroup of heavy drinkers // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 44, N 2. – P. 257.
38. *Penquignot G.* Die Role des alcohols bei des aethiologie von leberzirrhosen in frankreich // *Munch. Med. Wschr.* – 1961. – Bd. 103. – S. 1464–1471.
39. *Pognard Tn., Ratzu V.* Prevention of hepatocellular carcinoma // *Basis mechanisms of digestive diseases: the rationale for clinical management and prevention* / Eds. *M. Farting, P. Malferheiner.* – Paris: Eurotext, 2002. – P. 115–124.
40. *Rubin E., Lieber Ch.* Fatty liver, alcohols bei primates // *N. Engl. J. Med.* – 1974. – Vol. 290. – P. 123–139.
41. *Savolainen V.T., Penttila P.J.* Delayed increases in liver cirrhosis following an increment and redistribution of alcohol consumption in Finland: evidence from mortality statistics and autopsy survey covering 8533 in 1968–1988 // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1992. – Vol. 16. – P. 661–664.
42. *Seitz H.K.* Alkoholische lebererkrankungen // *Gastroenterologie in klinik und praxis Stuttgart* / Eds. *J.F. Rieyman, W. Fischbach, P.R. Galle, J. Mösner.* – Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2007. – P. 207–218.
43. *Seitz H.K., Stikel F.* Risk factor and mechanisms of hepatocarcinogenesis with special emphasis on alcohol and oxidative stress // *Biol. Chem.* – 2006. – Vol. 387. – P. 349–360.
44. *Sherlock S., Dooley J.* Diseases of the liver and biliary system. – 11th ed. – London: Blackwell Science Inc., 2002.
45. *Wakim-Fleming J., Mullen K.* Long-term management of alcoholic liver disease // *Clin. Liver Dis.* – 2005. – Vol. 9, N 1. – P. 135–149.

УДК [616.36-006.12-085]-07

Опыт использования глицирризиновой кислоты в лечении пациентов с алкогольной болезнью печени

И.Г. Никитин¹, И.Е. Байкова¹, В.М. Волынкина¹, Л.М. Гогова¹,
Г.И. Сторожаков¹, М.П. Прушковская²

¹ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет»,
²ФГУ «Центральная клиническая больница Российской академии наук»

Application of glycyrrhizinic acid in treatment of patients with alcoholic liver disease

I.G. Nikitin, I.Ye. Baykova, V.M. Volynkina, L.M. Gogova,
G.I. Storozhakov, M.P. Prushkovskaya

Цель исследования. Оценить профиль клинической эффективности и безопасности инъекционной формы препарата «Фосфоглив», содержащего в своем составе глицирризин и эссенциальные фосфолипиды, при лечении пациентов с алкогольной болезнью печени.

Материал и методы. Обследованы 106 пациентов с хроническим алкогольным поражением печени, верифицированным общепринятыми методами с обязательным заключением нарколога. Больные рандомизированы методом случайной выборки в две группы: I группа ($n=58$) – абстиненция в сочетании с плацебо (внутривенное введение 20 мл физиологического раствора 2 раза в неделю), II группа ($n=48$) – абстиненция в сочетании с внутривенным введением фосфоглива по 2,5 г 2 раза в неделю. Общий период наблюдения составил в среднем 104–106 нед. Оценивали основные биохимические параметры, морфологическую картину печени и данные УЗИ.

Результаты. До лечения уровень трансаминаз составил: АлАТ $89,3 \pm 12,9$ и АсАТ $124,3 \pm 26,7$ МЕ/л (I группа), $78,2 \pm 23,8$ и $135,6 \pm 37,3$ МЕ/л (II группа). На 52-й неделе показатели трансаминаз существенно различались: уровень АлАТ у пациентов I группы составил $84,6 \pm 10,4$, у пациентов II группы – $39,7 \pm 12,5$ МЕ/л, АсАТ – соответственно $96,6 \pm 11,7$ и $63,2 \pm 9,6$ МЕ/л ($p < 0,01$). Содержание фактора некроза опухоли α достоверно различалось и составило $796,8 \pm 89,9$ мкмоль/л у пациентов, получавших плацебо, и $412,8 \pm 76,8$ мкмоль/л в группе получавших глицирризиновую кислоту ($p < 0,01$).

Заключение. Использование фосфоглива наряду с абстиненцией повышает эффективность терапии алкогольной болезни печени. Необходимо даль-

Aim of investigation. To estimate of clinical efficacy and safety profile of parenteral form of «Phosphogliv» preparation containing glycyrrhizin and essential phospholipids, at treatment of patients with alcoholic liver disease.

Materials and methods. Overall 106 patients with chronic alcohol-induced liver diseases were investigated, diagnosis was verified by standard methods with obligatory assessment of the expert in narcology. Patients were randomized by random sample method in two groups: I group ($n=58$) – an abstinence in combination to placebo (intravenous injection 20 ml of normal saline solution 2 times per week), II group ($n=48$) – abstinence in combination to intravenous injection of 2,5 g of phosphogliv 2 times per week. Total period of observation was 104–106 wks on the average. Basic biochemical parameters, liver morphology and data of US-investigation were estimated.

Results. Before treatment the level of transaminases was: ALT $89,3 \pm 12,9$ IU/l and AST $124,3 \pm 26,7$ IU/l (I group), $78,2 \pm 23,8$ and $135,6 \pm 37,3$ IU/l respectively (II group). On the 52-nd week levels of transaminases essentially differed: ALT level at patients of the I group became $84,6 \pm 10,4$, at patients of II group – $39,7 \pm 12,5$ IU/l, AST – respectively $96,6 \pm 11,7$ and $63,2 \pm 9,6$ IU/l ($p < 0,01$). The level of tumor necrosis factor- α significantly differed and was equal to $796,8 \pm 89,9$ mcmol/l in patients receiving placebo, and $412,8 \pm 76,8$ mcmol/l in group, receiving glycyrrhizinic acid ($p < 0,01$).

Conclusion. Application of phosphogliv along with abstinence increases efficacy of therapy of alcohol-induced liver disease. The further studying of this agent is necessary at various clinical variants of disease with dynamic evaluation of basic clinical and laboratory parameters and effects of treatment on liver morphology.

нейшее изучение препарата при различных клинических вариантах заболевания с динамической оценкой основных клинико-лабораторных параметров и влияния лечения на морфологические изменения печени.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, фактор некроза опухоли α , трансаминазы, билирубин, абстиненция.

Key words: alcohol-induced liver disease, tumor necrosis factor- α , transaminases, bilirubin, abstinence.

Алкоголизм остается весьма значимой медико-социальной проблемой, что связано с широким распространением заболевания, тяжестью поражения различных органов и систем, трудностями в лечении и реабилитации [1, 2]. В последние десятилетия наметился явный рост злоупотребления алкоголем как в развитых и экономически «благополучных» странах, так и в регионах с низким уровнем жизни [5]. Таким образом, сложившееся ранее мнение, что алкоголизм — это болезнь либо очень богатых, либо очень бедных в настоящее время может быть значительно пересмотрено. По данным Европейского медицинского агентства, 1 евро, затраченный на производство алкоголя в Европе, «перекрывается» 6 евро, затраченными на лечение и медико-социальную реабилитацию пациентов с хроническим алкоголизмом и связанными с ним органическими поражениями [2, 5]. В России насчитывается сегодня около 8 млн человек с установленным диагнозом хронического алкоголизма.

Злоупотребление алкоголем, как было сказано, оказывает серьезное повреждающее действие на различные органы и системы. Хорошо изучены и описаны основные клинические симптомы и синдромы алкогольной кардиопатии, алкогольной нейропатии, поражения почек и, конечно же, печени [6, 7]. Именно печень становится основным органом-мишенью, чувствительно реагирующим на воздействие алкоголя. Повреждения печени «чисто алкогольного» генеза являются ведущим этиологическим фактором поражений печени, регистрируемых в США, а 40% всех летальных исходов у пациентов с циррозом печени сопряжено с атакой острого алкогольного гепатита [6, 10].

Согласно современным представлениям о патогенезе и характере естественного течения алкогольного повреждения печени выделяют следующие клинические варианты *алкогольной болезни печени* (АБП).

1. Жировая дистрофия печени.
2. Алкогольный гепатит.
3. Алкогольный цирроз печени.
4. Острый алкогольный гепатит — особая форма поражения печени, способная развиваться на любой из трех выше перечисленных стадий заболевания.

При этом следует отметить, что чем более продвинутой является стадия болезни, тем меньше вероятность обратной эволюции процесса на фоне лечения. Главным элементом терапии АБП в настоящее время является строжайшая абстиненция [5–7]. Особых подходов к лечению требует острый алкогольный гепатит, где в качестве основного этиопатогенетического средства используются глюкокортикостероиды. Все остальные попытки терапии АБП, а именно использование эссенциальных фосфолипидов, назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты, витамина Е, так называемых гепатопротекторов (производные силимарина), как показывает опыт коллег и собственная практика, остаются весьма эфемерными, если не соблюдаются строго принципы абстиненции. Кстати, чрезвычайно интересный факт: во многих доступных нам клинических исследованиях, касающихся оценки эффективности и безопасности различных препаратов, нет указаний на то, каковой была абстиненция в исследуемых группах, как мониторировалось воздержание от алкоголя и мониторировалось ли оно вообще. Может быть, именно поэтому мы имеем столь разноречивые результаты эффективности названных выше средств в лечении АБП?

Основные звенья патогенеза АБП хорошо изучены [4, 7, 8]. Однако в конкретной ситуации все равно возникает ряд серьезных вопросов, требующих научного и практического обоснования. Например, какие механизмы печеночного повреждения превалируют на стадии простой жировой печени или на стадии алкогольного гепатита и назначение каких препаратов в этой связи будет являться патогенетически более обоснованным помимо обязательного условия лечения АБП — полной абстиненции, каковы реальные возможности назначения лекарственной терапии у пациентов с АБП, как влияет применение назначенных средств на динамику симптомов заболевания и др.

Доказано, что одним из главенствующих механизмов алкогольного повреждения печени является высокий уровень провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-6 и *туморнекротизирующего фактора α* — фактора некроза опухоли α (TNF- α). Отдельные немногочисленные работы по изучению патогенетиче-

ских механизмов повреждения печени при АБП демонстрируют ранний и неуклонный рост TNF- α начиная с этапа простой жировой дистрофии. Критической же концентрации этот цитокин достигает у пациентов с атакой острого алкогольного гепатита. Более того, в ряде исследований установлена прямая корреляция между содержанием TNF- α и выраженностью цитолиза и синдрома эндогенной интоксикации при указанном варианте алкогольного повреждения печени. Именно исходя из этого, патогенетически было обосновано использование глюкокортикостероидов [3, 6], а в последнее время даже предпринимались попытки оценить профиль безопасности и клиническую эффективность использования прямых антицитокиновых препаратов, в частности инфликсимаба. Правда, результаты данных исследований, к сожалению, весьма немногочисленных и очень разноречивых по дизайну, не позволяют однозначно оценить рациональность таких подходов в лечении острого алкогольного гепатита [9].

В числе потенциальных лекарственных препаратов, которые, возможно, имеют патогенетически обоснованный механизм действия у пациентов с АБП, может рассматриваться глицирризиновая кислота. На сегодняшний день известно несколько конкретных механизмов действия глицирризиновой кислоты в организме человека, изученных и охарактеризованных на достаточно большой популяции больных с различной патологией. Среди этих механизмов можно отметить следующие:

- активация антисупрессорных Т-лимфоцитов;
- стимуляция синтеза интерферона γ ;
- активация макрофагов, В- и НК-клеток («естественных киллеров»);
- ингибирование CD4+ и TNF- α -опосредованной цитотоксичности;
- ингибирование протеинкиназы Р (угнетается фосфорилирование внутриклеточных белков и кодируемых вирусами белков);
- блокирование активации сериновых протеаз и металлопротеаз;
- связывание и инактивация сAMF-зависимой киназы и казеинкиназы;
- блокада фосфорилирования липокортина-1.

Чрезвычайно интересным является такой механизм действия глицирризиновой кислоты, как ингибирование CD4+ и TNF- α -опосредованной цитотоксичности. Именно этот механизм среди множества прочих мог бы вполне обосновать целесообразность применения лекарства у пациентов с АБП.

Цель исследования — познакомить с собственным опытом использования глицирризиновой кислоты у пациентов с АБП. В качестве лекарственной формы был выбран отечественный препарат «Фосфоглив», содержащий в своем составе

эссенциальные фосфолипиды семян подсолнечника и сои, а также тринатриевую соль глицирризиновой кислоты. Препарат выпускается в виде капсул и инъекционной формы во флаконах по 2,5 г для внутривенного введения.

Материал и методы исследования

В исследовании принимали участие 106 пациентов с хроническим алкогольным поражением печени, верифицированным общепринятыми методами с обязательным заключением нарколога. Больные были рандомизированы методом случайной выборки 1:1 в две группы: *I группа* ($n=58$) — в качестве основного метода лечения использовалась абстиненция в сочетании с плацебо (внутривенное введение 20 мл физиологического раствора 2 раза в неделю); *II группа* ($n=48$) — в качестве основного метода лечения была использована абстиненция в сочетании с внутривенным введением фосфоглива по 2,5 г 2 раза в неделю. Общий период наблюдения составил 52 нед, период последующего наблюдения — еще 52 нед (в общей сложности в среднем 104–106 нед). В исследование, проводившееся на кафедре госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» и клинических базах кафедры, были включены больные, наблюдавшиеся в период 2003–2007 гг.

Результаты исследования и их обсуждение

В табл. 1 приведены результаты лабораторных исследований в выделенных группах пациентов. Из представленных данных видно, что как в I, так и во II группе преобладали мужчины. Изученные биохимические параметры предполагали наличие у всех больных такой формы АБП, как хронический алкогольный гепатит в основном с умеренной клинико-лабораторной активностью. В исследование намеренно не включались пациенты с острым алкогольным гепатитом. Хотя диагностические критерии последнего остаются не вполне четкими, к исследованию все же не привлекались больные с такими симптомами, как боли в животе, выраженный лейкоцитоз и цитолиз, связанные с предшествующим алкогольным эксцессом.

Морфологическое исследование, проведенное у части пациентов (табл. 2), выявило в обеих группах преобладание стеатогепатита. Из 36 больных I группы, кому была выполнена пункционная биопсия печени, у 6 диагностирован стеатоз печени, у 24 — стеатогепатит и у 6 — цирроз. Во II группе по результатам пункционной биопсии, выполненной у 30 пациентов, у 5 выявлен стеатоз печени, у 20 — стеатогепатит и у 5 — цирроз. При

Таблица 1

Данные лабораторных исследований в выделенных группах пациентов

Показатель	I группа (n=58)	II группа (n=48)
ГТП (МЕ/л)	456,8±102,5	498,7±112,6
АсАТ (МЕ/л)	124,3±26,7	135,6±37,3
АлАТ (МЕ/л)	89,3±12,9	78,2±23,8
Билирубин (мкмоль/л)	43,7±10,4	49,4±12,6
Альбумин (г/л)	32,4±6,4	31,6±3,3
ПТИ (%)	68,5±8,6	64,4±6,2
Лейкоциты периферической крови (×10 ⁹ /л)	6,8±4,3	5,9±3,9
НЬ (г/л)	125,8±10,6	124,8±8,4
Распределение по полу:		
мужчины	39 человек	36 человек
женщины	19 человек	12 человек

Таблица 2

Данные инструментальных исследований в выделенных группах пациентов, абс. число

Показатель	I группа (n=36)	II группа (n=30)
Морфологическое исследование:		
стеатоз	6	5
стеатогепатит	24	20
цирроз (у всех класс А по Child–Pugh)	6	5
Ультразвуковое исследование:		
признаки портальной гипертензии	13	15

ультразвуковом исследовании органов брюшной полости удалось обнаружить признаки портальной гипертензии у 13 пациентов I группы и у 15 – II группы, что в сочетании с анамнезом, данными физикального осмотра и лабораторных тестов дало возможность диагностировать у этих больных цирроз печени, соответствующий классу А по Child–Pugh.

В процессе наблюдения проводилась регистрация побочных и нежелательных явлений, в динамике оценивались лабораторные тесты. Наиболее трудным моментом исследования явилась объективная оценка абстиненции, поскольку соблюдение этой составляющей лечения оценивалось лишь на основании беседы с пациентом и его родственниками, что, по нашему мнению, безусловно, вносило элемент субъективизма. Тем не менее, часть больных, которые нарушали предписанные рекомендации, достаточно откровенно сообщала об этом исследователям.

На рис. 1 показана динамика сывороточных трансаминаз в выделенных группах пациентов. Как видно на представленном рисунке, у больных, получавших фосфоглив, достоверно в более ранние сроки и более значительно снижались показатели активности ферментов цитолиза. Так, в начале лечения пациенты обеих групп имели сопоставимые значения АлАТ (89,3±12,9 МЕ/л в I группе и 78,2±23,8 МЕ/л – во II) и АсАТ (124,3±26,7

и 135,6±37,3 МЕ/л) – $p>0,1$. К окончанию терапии (52-я неделя) показатели трансаминаз существенно и достоверно различались: уровень АлАТ соответственно 84,6±10,4 и 39,7±12,5 МЕ/л, АсАТ – 96,6±11,7 и 63,2±9,6 МЕ/л ($p<0,01$). Таким образом, в группе пациентов, где в качестве терапевтического средства использовался фосфоглив, отмечалось достоверно значительное снижение активности трансаминаз по сравнению с группой плацебо. Вместе с тем у части больных на завершающей стадии исследования наблюдалось некоторое повышение активности трансаминаз, что по нашим наблюдениям было связано с нарушением абстиненции.

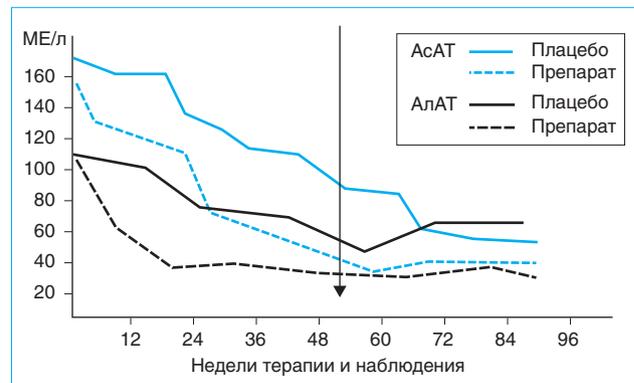


Рис. 1. Динамика сывороточных трансаминаз в выделенных группах пациентов

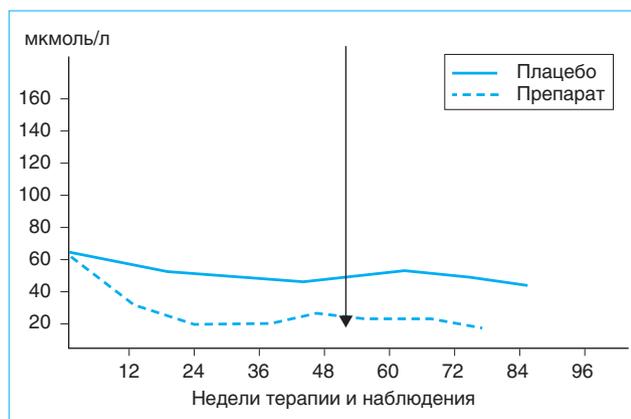


Рис. 2. Динамика уровня билирубина в выделенных группах пациентов

Интересными оказались и результаты исследования динамики показателей билирубина, представленные на рис. 2. К концу периода терапии в I группе уровень билирубина, хотя и снизился, но ни у одного пациента не пришел к норме, в то время как во II группе отмечена нормализация его значений — $49,3 \pm 11,3$ и $21,3 \pm 8,7$ мкмоль/л соответственно.

Совершенно неожиданные данные были получены при оценке частоты нарушения абстиненции в период наблюдения после лечения (рис. 3). Так, например, в I группе, где в качестве лечения применялся плацебо на фоне рекомендованной абстиненции, число пациентов, вновь ставших употреблять алкоголь, составило 32 (55%) человека из 58, а во II группе — 16 (33%) из 48. Различия, как видим, весьма существенные и достоверные, однако детально объяснить указанный феномен мы не можем. Подобных наблюдений не встретилось нам и в изученной литературе, из чего следует, что данное обстоятельство нуждается в дальнейшем изучении и попытке объяснения.

Заслуживают внимания, как нам представляется, результаты исследования содержания TNF- α в сыворотке крови пациентов выделенных групп (рис. 4). Уровень этого цитокина определялся с помощью иммуноферментного анализа с исполь-

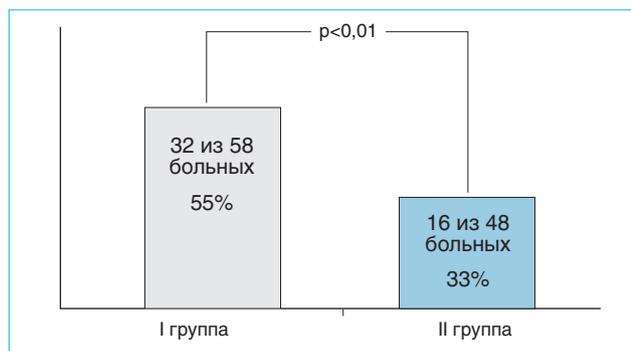


Рис. 3. Частота случаев нарушения абстиненции в выделенных группах пациентов в период наблюдения после лечения

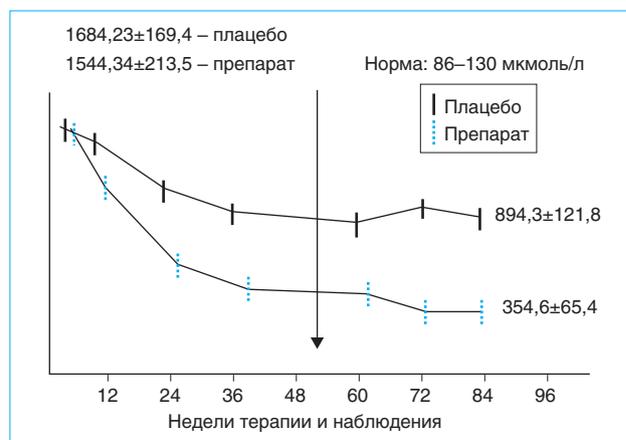


Рис. 4. Уровень содержания TNF- α в сыворотке крови у пациентов выделенных групп (метод ELISA, коммерческие наборы «Ammerlight», Великобритания)

зованием коммерческих тест-систем «Ammerlight» (Великобритания) на старте лечения, а также на 12, 24 и 36-й неделях, соответствующих периоду лечения, и на 60, 72 и 84-й неделях, соответствующих периоду наблюдения. Для более корректной оценки забор крови проводился в ранние утренние часы с быстрым центрифугированием (в течение не более 30 мин от момента забора) и дальнейшим исследованием. В качестве нормальных значений TNF- α были приняты границы калибровки минимума и максимума нормы 86–130 мкмоль/л. На всех этапах исследования содержание TNF- α достоверно различалось и к концу лечения у пациентов, получавших плацебо и соблюдавших только режим абстиненции, составило $796,8 \pm 89,9$ мкмоль/л, а в группе, где использовался препарат «Фосфоглив», — $412,8 \pm 76,8$ мкмоль/л ($p < 0,01$). К концу периода наблюдения этот показатель продолжал существенно и достоверно отличаться и составил соответственно $894,3 \pm 121,8$ и $354,6 \pm 65,4$ мкмоль/л ($p < 0,01$). Подобные различия объясняются нами тем, что в группе получавших фосфоглив было значительно меньше пациентов, нарушивших режим абстиненции, по сравнению с лицами, получавшими плацебо.

Заключение

Анализируя результаты проведенного исследования, можно заключить, что препарат «Фосфоглив» характеризуется хорошим профилем переносимости и безопасностью при лечении больных АБП. У 2 пациентов II группы в качестве побочного действия отмечено повышение артериального давления в первые 4 нед от начала терапии, которое в течение недели удалось полностью нормализовать с использованием небольших доз вероширона (25–50 мг в день приема фосфоглива и на следующий день после инъекции).

У наблюдавшиеся нами больных регистрировалась достоверно более стойкая и выраженная динамика биохимических параметров, отражающих цитолиз и конъюгационную функцию печени. Использование фосфоглива ассоциируется с более продолжительной абстиненцией, что имеет очень важное значение в поддержании нормальной функции печени и возможном регрессе заболевания. Его применение патогенетически вполне обоснованно, поскольку приводит к существенно снижению уровня провоспалительных цитокинов, в частности TNF- α .

Список литературы

1. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В.* Алкогольно-вирусные заболевания печени. — М.: Литтерра, 2007. — 160 с.
2. *Bien T.H., Miller W.R., Tonigan J.S.* Brief interventions for alcohol problems: a review. European Medical Agency, annual reports, 2004.
3. *Bird G.A., Sheron N., Goca A.K.* Increased plasma tumor necrosis factor in alcoholic liver disease // *Ann. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 112. — P. 917.
4. *Bosron W.F., Ehrig T., Li T.K.* Genetic factors in alcohol metabolism and alcoholism // *Semin. Liver Dis.* — 2002. — Vol. 13. — P. 126–129.
5. *Brunt P.W., Kew M.C., Scheuer P.J.* et al. Studies in alcoholic liver disease in Europe I — II. Clinical and pathological patterns related to natural history // *Gut.* — 2003. — Vol. 15. — P. 27–32.
6. *Chedid A., Mendenhall C.L., Gartside P.* Prognostic factors in alcoholic liver disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 12. — P. 23–29.
7. *French S.W., Nash J., Shitabata P.* et al. Pathology of alcoholic liver // *Semin. Liver Dis.* — 2004. — Vol. 24. — P. 134–139.
8. *Klassen L.W., Tuma D., Sorrel M.F.* Immune mechanism of alcohol-induced liver disease // *Hepatology.* — 1998. — Vol. 22. — P. 335–339.
9. *Mureno G.H., Karlotti G., Giovani F.T.* et al. Infliximab treatment among the patients with acute alcoholic hepatitis. A pilot study // *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2003. — Vol. 10. — P. 24–29.
10. *Orrego H., Blake J.E., Blendis L.M.* et al. Prognosis of alcoholic liver cirrhosis in the presence and absence of alcoholic hepatitis // *Gastroenterology.* — 2001. — Vol. 20. — P. 12–19.

Резюмируя изложенное выше, можно сказать, что использование препарата «Фосфоглив» наряду с абстиненцией может оказать положительный терапевтический эффект у пациентов с алкогольным поражением печени. На наш взгляд, необходимо дальнейшее изучение эффективности и безопасности препарата у больных с различными клиническими вариантами алкогольной болезни печени — стеатоза, стеатогепатита и цирроза, а также его влияния на морфологические процессы, предстоящую продолжительность жизни и ее качество.

УДК 616.34-008.314.4-036.1-087

Современные подходы к лечению функциональных запоров у детей

В.Ф. Приворотский, Н.Е. Луппова

(ГУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей»,
ГОУ ДПО «Медицинская академия последиplomного образования», Санкт-Петербург)

Up-to-date approaches to treatment of the functional constipation at children

V.F. Privorotsky, N.Ye. Luppova

Цель обзора. Представить диагностические критерии запоров функционального происхождения у детей и систематизировать подходы к составлению лечебных программ.

Основные положения. Запоры функционального происхождения составляют 95% всех случаев констипации у детей. Согласно МКБ-10, в соответствующей рубрике традиционно различают *синдром раздраженной кишки* (СРК) и собственно функциональные запоры. Римские критерии III дают установочные критерии диагностики указанных заболеваний. В клинической практике педиатра важно различать гипертонические и гипотонические запоры. В лечебных программах видное место отводится слабительным препаратам, особенно в случаях возникновения суб- или декомпенсированных вариантов запоров. Среди них заслуживает внимания препарат Форлак® на основе макрогола 4000 (полиэтиленгликоля 4000) с возможностью назначения последнего с 6-месячного возраста. В литературе есть данные, указывающие на безопасность и высокую эффективность этого лекарственного средства.

Заключение. Римские критерии СРК применимы лишь по отношению к детям среднего и старшего школьного возраста. При составлении лечебных программ детям, страдающим функциональными запорами, целесообразно учитывать вариант последних (спастические или гипотонические), степень компенсации, возраст ребенка. При назначении препаратов слабительного действия следует отдавать предпочтение средствам с осмотическим механизмом действия.

Ключевые слова: дети, функциональные запоры, лечение, слабительные средства.

The aim of review. To present diagnostic criteria of constipation of functional origin in children and to systematize approaches to medical programs development.

Original positions of the review. Functional constipation contributes 95% of all cases of constipation at children. According to ICD-10, in the respective section, *irritable bowel syndrome* (IBS) and functional constipation itself are traditionally distinguished. Rome-III criteria adjust diagnostic principles of these diseases. In pediatric practice it is important to distinguish hypertonic and hypotonic constipations. In medical programs significant place is given to laxatives, especially in cases of sub- or decompensated variants of constipation. Of them Forlax® preparation on the basis of macrogol 4000 (polyethyleneglycol 4000) with potential of prescription of the latter from 6-month's age deserves attention. In the literature there are data indicating safety and high performance of this pharmaceutical agent.

Conclusion. Rome criteria of IBS are applicable only in relation to children of middle and senior school age. At drawing up medical programs for children with functional constipation, it is advisable to take into account its type (spasmodic or hypotonic), degree of compensation, age of a child. At prescription of laxative agents it is necessary to choose drugs with osmotic mechanism of action.

Key words: children, functional constipations, treatment, laxatives.

Запоры остаются серьезной проблемой современной педиатрии. К сожалению, она нередко недооценивается как родителями маленького пациента, так и педиатрами. В самом деле, прямой угрозы жизни ребенка в большинстве случаев нет, а многие дети достаточно спокойно переносят задержку стула в течение нескольких дней [1, 2, 4]. Это порождает иллюзию относительной безвредности запоров, что является очень серьезной ошибкой.

Нарушение любой функции организма — всегда проблема, а нарушение акта дефекации — проблема с подтекстом. Попробуйте спросить у подростка про стул, особенно в присутствии родителей, и вы увидите широкий спектр эмоциональных реакций — от полного смущения до агрессии.

Американские врачи подходят к разговору с пациентом на столь щекотливую тему весьма деликатно. В частности, вопрос подростку о частоте дефекаций задается строго конфиденциально. К тому же, используется простейшая, но весьма рациональная терминология: «number one» — сходить по-маленькому, «number two» — по-большому. Может быть, и нам перенять подобный опыт?

Терминология. Термин «запор» или «констипация» происходит от латинского *constipatio*, (синоним — *obstipatio*), в дословном переводе — скопление.

Термином «*хронический запор*» обозначают стойкое или часто повторяющееся нарушение функции толстой кишки продолжительностью более 3 мес, с частотой стула менее 3 раз в неделю (для детей до трех лет — менее 6 раз в неделю), с вынужденным натуживанием, занимающим более 25% времени акта дефекации, с ощущением «неполного опорожнения кишки» [2, 8]. Казалось бы, все понятно, однако с вычислением процента натуживания часто возникают сложности.

Эпидемиология. Согласно данным американских ученых, запорами страдают от 30 до 50% трудоспособного населения развитых стран и от 5 до 20% детей в общей популяции [11–13]. Запоры как основная жалоба встречаются у 3–5% амбулаторных пациентов на приеме педиатра и у 25% амбулаторных пациентов на приеме педиатра-гастроэнтеролога. При этом у 35% девочек и 55% мальчиков, страдающих запорами, отмечается энкопроз [12]. К сожалению, надежной статистики в отношении частоты этого недуга среди детей нашей страны нет.

Нормальная физиология. В норме у человека прямая кишка пуста. Кал скапливается в сигмовидной кишке. Перемещение его в ампулу прямой кишки вызывает рефлекторный позыв на дефекацию за счет растяжения ампулы, раздражения нервных рецепторов как слизистой оболочки, так и более глубоко расположенных рецепторов мышечной оболочки. У здоровых людей позыв

возникает регулярно утром под ортостатическим влиянием, после вставания с постели или вскоре после завтрака под влиянием гастродуоденального рефлекса. Акт дефекации контролируется *центральной нервной системой* (ЦНС), и здоровый человек может подавить позыв. Дети умеют это делать с 1,5–2 лет.

В акте дефекации принимают участие: гладкая мускулатура толстой кишки, мускулатура брюшного пресса, мускулатура таза при одновременном расслаблении наружного и внутреннего анального сфинктеров. Важную роль в нормальном акте дефекации играют повышение внутрибрюшного давления в результате сокращения мышц брюшной стенки и опущения диафрагмы, расслабление внутреннего и наружного анального сфинктеров [13, 14]. В таблице представлены данные о частоте дефекаций у детей разного возраста [10].

Частота дефекаций у детей разного возраста

Возраст	Число дефекаций в неделю	Число дефекаций в сутки
0–3 месяца:		
грудное вскармливание	5–40	2,9
искусственное вскармливание	5–20	2,0
6–12 месяцев	5–28	1,8
1–3 года	4–21	1,4
4 года и старше	3–14	1,0

Нередко для описания вида стула гастроэнтерологи используют так называемую Бристольскую шкалу, которая включает 7 типов стула: от «овечьего», обусловленного удлинением времени транзита каловых масс по кишечнику, до жидкого водянистого, когда время транзита резко сокращено. Нормальными для ребенка считаются варианты 3-й и 4-й: стул в форме «колбаски» с ребристой поверхностью или в форме «колбаски» («змеи»), гладкий и мягкий [2].

Кал при сбалансированном питании состоит: на 75–80% из воды, на 20–25% из твердых составляющих (10–30% — микрофлора, 10% — нерастворимые минеральные соли кальция и железа, 5% — отслоившиеся клетки кишечника или слизь, остальное — непереваренная клетчатка).

Патогенез. В общем виде патогенез запоров у детей может быть представлен двумя факторами:

- замедление транзита содержимого по кишечнику;
- нарушение акта дефекации (нарушение функции прямой кишки и (или) анального сфинктера, мышц тазового дна) — аноректальная дисфункция.

Не усложняя восприятие этого раздела, приведем основные патогенетические цепочки, возникающие при формировании запоров у детей:

замедление транзита каловых масс по толстой кишке (снижение пропульсивной активности — **кологенные запоры**) и нарушение пассажа каловых масс по ректосигмоидному отделу (**проктогенные запоры**) → задержка и уплотнение стула → болезненность дефекаций → рефлекторная задержка стула → снижение рецепторной чувствительности, расширение дистальных отделов толстой кишки (или тотальное расширение кишки), дисбиоз толстой кишки → каломазание. В свою очередь, снижение рецепторной чувствительности может приводить к нарушению пассажа каловых масс по толстой кишке, что замыкает «порочный круг» [4, 5].

Классификация. Общепринятой классификации запоров у детей в нашей стране нет. Во многих литературных источниках цитируется классификация запоров И.Л. Куц [3]. Несмотря на почтенный «возраст», она логична и достаточно проста для понимания.

Классификация запоров (Куц Н.Л., 1976)

1. Алиментарные запоры:

- вследствие погрешности в диете,
- медикаментозные;

2. Запоры функционального происхождения:

- дискинезии с преобладанием атонии или спазма,
- психогенные,
- условнорефлекторные,
- при пилороспазме,
- эндокринные (гипофиз, надпочечники, щитовидная и паращитовидные железы);

3. Запоры органического происхождения:

- болезнь Гиршпрунга,
- долихосигма,
- мегадолихосигма,
- первичные мегаректум,
- свищевые формы атрезии прямой кишки,
- врожденное сужение анального отверстия,
- трещины заднего прохода,
- хроническое воспаление в толстой кишке,
- врожденный пилоростеноз.

В 2000 г. предложен рабочий вариант классификации запоров у детей под редакцией профессора А.И. Хавкина [6].

Классификация запоров у детей (Хавкин А.И., 2000)

По течению: острые и хронические.

По механизму развития: кологенные и проктогенные.

По стадии течения: де-, суб- и компенсированные.

По этиологическим и патогенетическим признакам: алиментарные, неврогенные, инфекционные, воспалительные, психогенные, гиподинамические, механические, токсические, эндокринные, медикаментозные, вследствие аномалии развития толстой кишки, вследствие нарушений водно-электролитного обмена.

Принято выделять 3 стадии запоров **по степени компенсации**.

1. Компенсированная стадия:

- запоры по 2–3 дня,
- сохранены позывы на дефекацию,
- отсутствуют боли в животе и вздутие живота,
- запоры корректируются диетой;

2. Субкомпенсированная стадия:

- запоры по 3–7 дней,
- дефекация после слабительных,
- могут быть боли в животе и вздутие живота;

3. Декомпенсированная стадия:

- запоры свыше 7 дней,
- отсутствуют позывы на дефекацию,
- боли в животе и вздутие живота,
- каловая интоксикация,
- запоры устраняются только после сифонной клизмы.

Пример диагноза в соответствии с приведенными выше классификациями: функциональное нарушение толстой кишки (запоры), компенсированная стадия (код К 59.0).

Функциональные запоры составляют 95% в структуре констипационного синдрома у детей. В их основе лежат расстройства моторной, всасывательной, секреторной и экскреторной функций толстой кишки *без выраженных структурных изменений стенки кишечника*.

Среди *причин* функциональных запоров выделяют следующие.

1. Алиментарные:

- количественный недокорм (отсутствует рефлекторный позыв на дефекацию),
- недостаток в рационе пищевых волокон,
- избыточное употребление жиров,
- избыточное употребление белка (мяса, яиц),
- употребление большого количества протертых блюд,
- недостаточное употребление жидкости или ее избыточные потери,
- торопливая еда, нарушения режима питания;

2. Психофизиологические:

- подавление позыва на дефекацию,
- «боязнь горшка»,
- невроз (социальная дезадаптация, личностные особенности);

3. Рефлекторные (при заболеваниях других органов).

Помимо этого, важная роль в генезе запоров принадлежит ряду других факторов.

1. Нарушения нервной регуляции на разных уровнях:

- функциональная незрелость (до 1,5 лет) и малое количество ганглиев интрамуральных нервных сплетений или их повреждение,
- функциональные расстройства центральных механизмов регуляции дефекации у детей раннего возраста при перинатальных поражениях ЦНС,

- дисфункция гипоталамической области и вегетативных спинальных ганглиев в структуре психовегетативного синдрома (перинатального, посттравматического, постинфекционного или наследственного генеза),

- нарушения спинальной иннервации (например, спондиломиелодисплазия);

2. Перенесенные кишечные инфекции (например, стафилококковый энтероколит до 1 года, дизентерия, сальмонеллез и др.), аскаридоз, приводящий к нарушению формирования и дистрофическим изменениям интрамуральных ганглиев;

3. Пищевая аллергия.

В основе *патогенеза* функциональных запоров лежат расстройства моторной функции толстой кишки, возникающие вследствие дискоординации ее тонических и пропульсивных сокращений, нарушения тонуса мускулатуры кишки, а также изменения возбудимости вегетативной нервной системы.

Забегая немного вперед, скажем, что наиболее сложно лечить запоры, вызванные психофизиологическими причинами. Всем известен феномен, когда после болезненной дефекации маленький ребенок начинает бояться горшка, подавляя позыв. Это часто бывает на фоне, например, сформировавшейся трещины в области анального сфинктера. Родители не сразу реагируют на новую ситуацию, что уменьшает шансы на эффект обычной медикаментозной терапии. Нередко в подобных случаях приходится прибегать к помощи невролога или психотерапевта.

Согласно МКБ-10, различают следующие варианты функционального запора.

Синдром раздраженного кишечника (К 58):

- синдром раздраженного кишечника с преобладанием запоров (К 58.9);

Другие функциональные кишечные нарушения (К 59):

- запор (К 59.0),
- функциональное нарушение кишечника неуточненное (К 59.9).

Согласно Римским критериям III (2006), в соответствующей рубрике (литеры G и H) различают:

G. Функциональные расстройства у новорожденных и детей раннего возраста (0–3 года):

- G4. Младенческая колика,
- G5. Функциональная диарея,
- G6. Младенческая дисхезия,
- G7. Функциональный запор;

H. Функциональные расстройства у детей и подростков (4–18 лет):

- H2b. Синдром раздраженной кишки,
- H3a. Функциональный запор.

Критерии функционального запора включают два или более из перечисленных ниже симптомов, проявляющихся в течение 12 нед (непрерывно или периодически) за 6 мес [9, 15]:

- затруднения при $> \frac{1}{4}$ дефекаций;
- вздутие живота или твердый кал при $> \frac{1}{4}$ дефекаций;
- чувство незавершенной эвакуации при $> \frac{1}{4}$ дефекаций;
- чувство аноректальной обструкции при $> \frac{1}{4}$ дефекаций;
- мануальная помощь при осуществлении $> \frac{1}{4}$ дефекаций;
- менее 3 дефекаций в неделю.

Достаточно беглого взгляда на эти «критерии», чтобы понять, что применение их в педиатрии, мягко говоря, затруднено. Попробуйте выявить хотя бы часть этих признаков у ребенка, скажем, 6–8 лет, и вы столкнетесь с серьезными проблемами. К сожалению, Римские критерии, задуманные как некая система для понимания сути самых разных функциональных нарушений пищеварительной системы, далеко не всегда «работают» в педиатрии.

Клинически обосновано различать **гипертонические (спастические)** и **гипотонические** функциональные запоры.

Гипертонические запоры развиваются в результате: инфекционных заболеваний или психогенных перегрузок, при неврозах, рефлекторных влияниях со стороны других органов, при патологических состояниях, препятствующих расслаблению сфинктеров заднего прохода, употреблении пищи, богатой целлюлозой.

Гипотонические запоры развиваются на фоне следующих заболеваний: рахит, гипотрофия, эндокринная патология (гипотиреоз), миотонический синдром, а также на фоне малоподвижного образа жизни.

Относительно недавно в практику педиатров вошел новый термин: **синдром раздраженного кишечника (irritable bowel syndrome)** – СРК. Получив своеобразный карт-бланш от МКБ-10, часть наших коллег стала ставить этот диагноз излишне широко, часто независимо от возраста больного. Чтобы развеять иллюзии на этот счет, приводим классическое определение СРК: **«Многофакторное заболевание, в основе которого лежит нарушение взаимодействия в системе «головной мозг – кишка», приводящее к нарушению нервной и гуморальной регуляции двигательной функции кишечника и развитию висцеральной гиперчувствительности рецепторов толстой кишки к растяжению. В развитии СРК большое значение имеют характер высшей нервной деятельности и тип личности больного».**

Само определение дает понять, что этот диагноз не для детей раннего возраста и даже не для младших школьников. Он может применяться в основном у детей старшего возраста и подростков при соответствующей клинической картине. К тому же, СРК, как и прочие функциональные запоры, является диагнозом исключения и ставит-

ся тогда, когда надежно исключены органические заболевания.

Классификация СРК весьма лаконична (F. Weber, R. McCallum, 1992):

- СРК, протекающий с преобладанием диареи;
- СРК, протекающий с преобладанием запоров;
- СРК, протекающий преимущественно с болями в животе и метеоризмом.

Согласно Римским критериям III (2006), диагностическими критериями СРК с запорами являются: абдоминальные боли или дискомфорт продолжительностью не менее 12 нед (непрерывно или периодически) в течение 6 мес в сочетании с двумя или более перечисленными ниже симптомами [9, 15]:

- облегчение после дефекации;
- приступы, сочетающиеся с изменениями частоты стула;
- приступы, сочетающиеся с изменениями формы кала.

Педиатру следует хорошо знать «**симптомы тревоги**», появление которых в сочетании с запорами указывает на возможное формирование органической патологии толстой кишки: немотивированная потеря массы тела, подъемы температуры до субфебрильных или фебрильных цифр, гепатомегалия, спленомегалия, появление крови в кале, изменения в клиническом анализе крови (анемия, лейкоцитоз, увеличение СОЭ), изменения в биохимическом анализе крови.

План обследования ребенка с запорами включает следующие методы:

- серия копрограмм, анализ кала на яйца глистов и цисты лямблий;
- анализ кала на микробный пейзаж (в основном у пациентов раннего возраста);
- ректальное исследование с определением анального рефлекса (широкая ампула прямой кишки, наличие геморроидальных узлов, повышенный тонус сфинктера, вялый анальный сфинктер, зияющий анус);
- рентгенологическое исследование — ирригоскопия, колопроктодефекография;
- ректороманоскопия, колоноскопия (воспалительные и ишемические изменения, эрозии и язвы, полипы, дивертикулы, трещины, геморроидальные узлы и т. д.);
- гистологическое исследование биоптатов (аганглиоз, гипоганглиоз, дистрофические изменения) с определением тканевой ацетилхолинэстеразы;
- неврологическое исследование (нарушение сегментарной иннервации, нарушение вегетативной регуляции).

В некоторых случаях для исключения органической патологии применяются: ультразвуковое исследование с предварительным заполнением толстой кишки раствором крахмала или эндоректальная сонография; колодинамическое исследо-

вание (ректоанальный рефлекс, тонус и чувствительность кишечной стенки); тонометрические методы (сфинктерометрия, манометрия, электромиография, баллонометрия); радионуклидные методы исследования — электроколоноскопическая графия (исследование транзита по подвздошной и сигмовидной ободочной кишке) и скинтидефекография (исследование эвакуаторной функции прямой кишки).

Лечение. Основными средствами лечения запоров у детей являются [7, 8, 10]:

- изменение образа жизни;
- коррекция питания;
- медикаментозная терапия;
- фитотерапия;
- бальнеотерапия;
- методики биологической обратной связи;
- лечебная физкультура, *физиотерапевтическое лечение* (ФТЛ).

На некоторых из указанных пунктов остановимся подробнее.

Изменение образа жизни. В основном это касается детей, ведущих малоподвижный образ жизни. У них чаще встречаются атонические запоры, поэтому им нужно больше двигаться, заниматься физкультурой и спортом, ограничивать компьютерное и телевизионное время.

Коррекция питания. Необходимо увеличить объем потребляемой ребенком жидкости до 1,5–2 л в день. Это касается не только летнего времени, когда расход жидкости повышен, но и других сезонов.

Как основа диетической коррекции предлагается **стол № 3**.

Рекомендуются: кисломолочные продукты, хлеб с отрубями, овощные салаты с растительным маслом, фрукты и ягоды (кроме кислых сортов), «темные» каши, компоты из сухофруктов, мякотные соки, сахаристые вещества (мед, варенье).

Не рекомендуются: крепкие бульоны, грибы, жирные и острые блюда, бобовые, репа, редис, редька, свежая выпечка, лук, чеснок, молоко, лимонады, шоколад и др. Ограничивается легкоусвояемая, рафинированная пища.

Важной задачей диетической лечебной программы является включение в рацион ребенка кисломолочных продуктов. Их список обширен, поэтому назовем лишь некоторые из них: кефир Агуша, Ацидолакт, Биолакт, Биокефир, Бифидок, Актимель, Витафлор и др.

Ниже приводятся дополнительные рекомендации, которые нередко помогают восстановить ритм дефекации [1]:

— натощак утром выпить $\frac{1}{4}$ –1,5 стакана минеральной воды с небольшим количеством газа («Ессентуки 4», «Ессентуки 17», «Славяновская», «Донат Mg»), кипяченой прохладной воды (с лимоном, вареньем, медом), кисломолочных напитков, настой чернослива или кураги, сока;

– натошак утром выпить от ½ чайной до 1 столовой ложки растительного масла;

– чернослив, курагу, инжир, столетник и мед в равных количествах пропустить через мясорубку, съесть утром натошак, намазав на кусочек зернового хлеба;

– 2 столовые ложки геркулеса залить ½ стакана кефира, добавить 2–3 шт. мелко нарезанной кураги или чернослива, настаивать 12 ч, съесть утром натошак.

Медикаментозная терапия. В качестве лекарственной коррекции запоров у детей традиционно применяют следующие средства.

• Препараты, нормализующие микробный пейзаж (пребиотики, пробиотики). Среди пребиотиков наиболее часто используется лактулоза, обладающая еще и послабляющим действием [1, 5, 8]. Список пробиотиков весьма обширен, но в настоящее время опубликовано немало критических статей в отношении их эффективности и целесообразности назначения. Советуем в данном вопросе полагаться на собственный клинический опыт.

• Желчегонные препараты. Назначение их патогенетически оправдано при запорах практически любого происхождения. Желчные кислоты нормализуют моторику кишечника, оптимизируют действие липазы поджелудочной железы и обеспечивают поддержание нормального микробиотоза тонкой кишки, что является одним из условий формирования нормального стула. Курс лечения 3 нед.

• Ферментные препараты. Основанием для их назначения, как правило, являются изменения в копрограммах, отражающие нарушение полостного пищеварения. Начинать следует с препаратов, содержащих только ферменты. У детей школьного возраста могут применяться комбинированные ферментные средства. Курс лечения 2–3 нед.

• Спазмолитические препараты. Из медикаментов этой группы наиболее часто используются: тримебутин (у детей старше 12 лет), мебеверин гидрохлорид (у детей старше 12 лет), гиосцин-N-бутилбромид (у детей старше 6 лет), альверин цитрат (у детей старше 6 лет). Понятно, что эти препараты используются только при спастических запорах.

• Слабительные средства. По механизму действия они классифицируются следующим образом:

1) вызывающие химическое раздражение рецепторного аппарата кишки — производные антрахинона (препараты сенны, крушины, ревеня) и дифенилметана (бисакодил), а также жирные кислоты (касторовое масло);

2) обладающие осмотическими свойствами — макрогол 4000 (Форлак[®]), лактулоза;

3) увеличивающие объем содержимого кишечника — отруби, морская капуста, семена *Plantago ovata* и т. д.;

4) способствующие размягчению каловых масс и их скольжению — вазелиновое и миндальное масло.

В последние годы хорошо зарекомендовал себя в клинической практике **Форлак[®]**. В его составе полиэтиленгликоль 4000 и вспомогательные вещества. Препарат фиксирует воду на протяжении всего кишечника, увеличивает объем кишечного содержимого, восстанавливает рефлекс к дефекации. Благодаря этому обеспечивается мощный осмотический эффект. Отмечается хорошая клиническая переносимость форлакса, он не приводит к привыканию, не нарушает процессы переваривания и всасывания в кишечнике, не вызывает вздутия живота. Препарат разрешен к использованию в детском возрасте начиная с 6 месяцев. Стандартная доза для детей среднего и старшего возраста 1–2 пакетика (по 4 г), растворенных в 50 мл воды, для детей младшего возраста подбирается индивидуально. Препарат выпивается утром натошак. Курс лечения от 10 дней.

Слабительные средства различают также по точкам приложения [1, 7]:

1) действующие на уровне тонкой кишки — желаемый эффект наступает через 4–5 ч (масла, солевые слабительные);

2) действующие на уровне толстой кишки — эффект проявляется через 8–12 ч (производные антрахинона, дифенилметана);

3) контактные средства (клизмы, свечи) — действуют в прямой кишке, поэтому их эффект наступает через 10–20 мин.

Не следует пренебрегать и правилами назначения слабительных средств у детей:

– избегать длительного приема (возможны побочные эффекты — неконтролируемая диарея, обезвоживание, формирование органической патологии толстой кишки);

– рекомендуется индивидуальный подбор доз;

– не применять одновременно средства, действующие на различных уровнях кишечника;

– при необходимости длительного назначения отдавать предпочтение препаратам, не вызывающим привыкания и болей в животе (лактолоза, отруби, морская капуста, кафиол и т. д.).

По мнению большинства авторов, назначение производных антрахинона и дифенилметана в детском возрасте нецелесообразно. Важно помнить, что частое и бесконтрольное применение слабительных средств может привести к значительной потере минеральных солей.

• Витаминно-минеральные комплексы.

В качестве обобщения приведем программы лечения детей с гипо- и гипертоническим вариантами запоров.

Лечение гипотонических запоров

При этом виде запоров показана пища с высоким содержанием пищевых волокон. Введение

прикормов детям первого года жизни начинают с овощного пюре. Полезно фруктовое пюре с черносливом. Детям более старшего возраста рекомендуются фруктовые и овощные соки, мед, варенье, хлеб из муки грубого помола, чернослив, курага, свекла и т. д. Назначаются:

- пребиотики с послабляющим эффектом (лактолоза);
- препараты, обладающие осмотическими свойствами, — Форлак[®] и др.;
- препараты, увеличивающие объем каловых масс (гидрофильные) — семена *Plantago ovata*, биологически активные добавки, содержащие пищевые волокна;
- антихолинэстеразные препараты (перорально коротким курсом);
- коррекция вторичных дисбиотических нарушений (пре- и пробиотики);
- «тренирующие» термоконтрастные клизмы;
- стимуляция перистальтики кишечника: ФТЛ — электрофорез с кальцием, антихолинэстеразными препаратами (прозерин, убретид), амплипульс-терапия; массаж, электростимуляция толстой кишки, рефлексотерапия.

Лечение гипертонических (спастических) запоров

При этом виде запоров ограничивают употребление продуктов с большим содержанием клетчатки, в рацион активно вводят яйца, соки (морковный, абрикосовый, апельсиновый), мясо. Показаны успокаивающие процедуры (теплые ванны, теплый душ, грелка). При недостаточной эффективности этих мер и наличии симптомов каловой интоксикации применяют очистительные клизмы.

Назначаются препараты со спазмолитическим эффектом: селективные *блокаторы натрие-*

вых каналов гладкой мускулатуры кишечника — «кишечные модуляторы» (тримебутин, мебеверин) по 1 капсуле 2 раза в день до еды в течение 2 нед; *миотропные* (дротаверин, папаверин); *холинолитики* (гиосцин-N-бутилбромид, альверина цитрат).

Проводится также коррекция вторичных дисбиотических нарушений — лактулоза, пробиотики.

Существует множество рецептов **фитотерапии** при запорах у детей. Приведем лишь некоторые [1]:

- настой корней одуванчика: 2 чайные ложки залить стаканом кипяченой холодной воды, настоять в течение 8 ч. Пить по 50 мл 4 раза в день перед едой;
- корень ревеня: нарезать, высушить, приготовить настой и пить по 0,2–2,0 л в день;
- бузина (цветки) — 1 часть, жостер (плоды) — 1 часть. Одну столовую ложку залить стаканом кипятка, приготовить отвар. Пить по 50–100 мл на ночь;
- крапива двудомная (листья) — 35 г, крушина ломкая — 50 г, тысячелистник (травя) — 15 г. Приготовить настой, принимать по 50–100 мл на ночь.

Заключение

Лечение запоров — весьма непростая проблема в детском возрасте. Схематические подходы, так же как и монотерапия, часто не дают реальных положительных результатов. Исключение составляют, пожалуй, запоры алиментарного происхождения, когда коррекция диеты нередко приводит к успеху. Для достижения лечебной цели необходимо умело использовать весь арсенал средств, приведенных выше.

Список литературы

1. Александрова В.А. Диагностика и лечение запоров у детей. — СПб: МАПО, 2004. — 24 с.
2. Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Хавкин А.И., Эйберман А.С. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. — М., 2006. — 44 с.
3. Куц Н.Л. Запоры у детей. — Киев, 1976. — 176 с.
4. Практическое руководство по детским болезням / Под ред. В.Ф. Коноплиной, А.Г. Румянцевой. — Т. 2 (Гастроэнтерология детского возраста) / Под ред. С.В. Бельмера, А.И. Хавкина. — М.: Медпрактика-М, 2003. — С. 249–266.
5. Хавкин А.И. Микрофлора пищеварительного тракта. — М., 2006. — С. 171–374.
6. Хавкин А.И. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста. — М., 2000. — 72 с.
7. Хавкин А.И., Бабаян М.Л. Лечение хронических запоров (клиника, диагностика, лечение). — М.: Изд. НИИ педиатрии и детской хирургии, 2005. — 30 с.
8. Эрдес С.И. Запоры у детей // Фарматека. — 2007. — № 13. — С. 47–52.
9. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130. — P. 1377–1390.
10. Evaluation and treatment of constipation in infants and children. Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2006. — Vol. 43. — N 3. — e1–e13.
11. Nelson textbook of pediatrics. — 17th ed. — Philadelphia, 2004. — P. 1101–1187.
12. Pediatric gastrointestinal disease (pathophysiology, diagnosis, management) / Eds. R. Wyllie, J.S. Hyams. — Philadelphia, 1999. — P. 271–550.
13. Pediatric gastrointestinal motility disorders / Eds. P.E. Hyman. — N.-Y., 1994. — P. 129–145.
14. Pediatrics at a Glance / Eds. S.M. Altschuler, S. Ludwig. — Philadelphia, 1999. — P. 74–75.
15. Thompson W.G. The road to Rome // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130. — P. 1552–1556.

УДК 616.345-007.272-072.1

Видеоколоноскопия и хромокопия в диагностике плоских аденом толстой кишки

(Проспективное исследование)

С.И. Заикин, В.В. Агаджанян, Т.В. Левченко,
Е.А. Первов, П.А. Фролов

(Федеральное государственное лечебно-профилактическое учреждение
«Научно-клинический центр охраны здоровья шахтеров»
Министерства энергетики РФ, г. Ленинск-Кузнецкий)

Videocolonoscopy and chromoscopy in diagnostics of flat adenomas of the large intestine

(Prospective study)

S.I. Zaikin, V.V. Agadzhanian, T.V. Levchenko, Ye.A. Pervov, P.A. Frolov

Цель исследования. Оценить частоту встречаемости плоских аденом толстой кишки в различных возрастных группах у мужчин и женщин, подвергнутых тотальной видеоколоноскопии. Изучить макроскопические и морфологические отличия плоских аденом в зависимости от расположения в толстой кишке.

Материал и методы. У 1859 пациентов, жителей Кузбасса, выполнена тотальная колоноскопия аппаратом CF-V70L («Olympus», Япония) с подготовкой фортрансом (макрогол) компании «Ipsen» (Франция). Каждому пациенту с подозрением на изменение структуры слизистой оболочки проводили прицельную хромокопию 0,2% раствором индигокармина. Выявленные новообразования подвергали биопсии щипцами FB-24U или удаляли петлей SD-17U («Olympus», Япония).

Результаты. В группе обследованных ($n=1859$) у 849 (45,7%) была обнаружена 1631 аденома, из них 1344 (82,5%) были I типа. У 176 (9,5%) пациентов выявлено 287 (17,5%) аденом II типа. Плоские аденомы чаще встречались у мужчин в возрасте от 30 до 49 лет в правой половине ободочной кишки, 285 (99,3%) аденом были IIa типа, 270 (94,1%) имели размер <10 мм. Большинство плоских аденом – 275 (95,8%) – имели тубулярную структуру, в 14 (4,9%) обнаружена дисплазия высокой степени.

Выводы. Плоские аденомы толстой кишки – не редкая патология для жителей Кемеровской области (встречаются в 9,5% случаев у пациентов, подвергнутых тотальной видеоколоноскопии с хромокопией).

Aim of investigation. To estimate frequency of flat adenomas of the large intestine in men and women of various age groups, that underwent total videocolonoscopy. To study macroscopic and morphological differences of flat adenomas in relation to locating within the large intestine.

Materials and methods. Total colonoscopy by CF-V70L device («Olympus», Japan) after preparation by Fortrans (macrogoal) «Ipsen» company (France) was carried out in 1859 patients, inhabitants of Kuzbass region. Each patient with suspicion to structural mucosal changes underwent guided chromoscopy with 0,2% indigo carmine solution. Neoplasms, which were revealed, were subjected to biopsy by FB-24U forcipes or resection by SD-17U loop («Olympus», Japan).

Results. Overall 1859 patients were investigated, in 849 cases (45,7%) 1631 adenoma has been found, 1344 (82,5%) of them were of the I type. At 176 (9,5%) patients 287 (17,5%) adenomas II of type were revealed. Flat adenomas were found most often in males in the age of 30 to 49 years at the right part of the colon, 285 (99,3%) adenomas were of the IIa type, 270 (94,1%) were <10 mm in size. The majority of flat adenomas – 275 (95,8%) – had tubular structure, in 14 (4,9%) the high degree dysplasia was found.

Conclusions. Flat adenomas of the large intestine – is not an infrequent disease among Kemerovo region inhabitants (it is found in 9,5 % of the patients undergoing total videocolonoscopy with chromoscopy). The risk of neoplastic transformation increases with increase of

ей). Риск малигнизации возрастает с увеличением размера плоской аденомы, при наличии центрального углубления и расположении в правых отделах ободочной кишки.

Ключевые слова: плоская аденома, толстая кишка, дисплазия.

Анализ публикаций последних лет свидетельствует о неуклонной тенденции к росту заболеваемости *колоректальным раком* (КРР) во всем мире. В структуре онкологической патологии КРР прочно занимает второе—третье место в большинстве экономически развитых стран как у мужчин, так и у женщин [1]. Почти у 80% больных КРР развивается как спорадическое заболевание, как правило, ему предшествуют аденоматозные полипы, являющиеся предиктором злокачественной трансформации [3]. Выявление аденоматозных полипов является прескринингом злокачественного заболевания, а их удаление — средством предупреждения рака [5].

По данным литературы, полипы в толстой кишке при эндоскопическом исследовании обнаруживаются в 20–30% [6]. При использовании стандартных колоноскопов (без увеличения) трудно выявить небольшие плоские аденомы ободочной и прямой кишки. Исследование, проведенное в Великобритании, показало, что такие новообразования имеют значительную распространенность и потенциал злокачественности в конкретных морфологических подгруппах [8]. Прогресс в области развития оптики способствовал улучшению качества исследования структуры слизистой оболочки и морфологического анализа поверхностной сосудистой сети, изменяющейся при ангиогенезе опухоли. Цифровая обработка позволяет достигать более четкого изображения, сделанного видеокколоноскопом, давая возможность выявлять новообразования до 1 мм в диаметре. Применение хромоэндоскопии с окрашиванием слизистой оболочки толстой кишки 0,2% раствором индигокармина повышает эффективность колоноскопии для диагностики плоских неоплазий при их небольших размерах [9]. Мы провели большое проспективное исследование по определению распространенности плоских аденом в толстой кишке у жителей Кемеровской области.

Материал и методы исследования

С января 2003 г. по декабрь 2007 г. проведено эндоскопическое исследование всей толстой кишки у 1859 пациентов (833 мужчины и 1026 женщин), проходивших обследование и лечение в эндоскопическом отделении ФГЛПУ «НКЦОЗШ» г. Ленинск-Кузнецкий Кемеровской области. В исследование были включены лица в возрасте стар-

ше 15 и моложе 80 лет (средний $53 \pm 12,8$ года), у которых при гистологическом исследовании биоптата была обнаружена аденома толстой кишки.

Key words: flat adenoma, large intestine, dysplasia.

ше 15 и моложе 80 лет (средний $53 \pm 12,8$ года), у которых при гистологическом исследовании биоптата была обнаружена аденома толстой кишки. Пациенты с семейным аденоматозным полипозом, воспалительными заболеваниями кишечника, выявленным раком ободочной и прямой кишки были исключены из исследования. Кроме того, все, у кого гистологический анализ выявил неопластические полипы (гиперпластические, воспалительные, прочие) были также исключены. Каждый пациент дал письменное информационное согласие на проведение исследования. Осмотр до купола слепой кишки был подтвержден идентификацией основания червеобразного отростка и илеоцекальной заслонки.

Подготовку кишечника проводили несколькими способами: прием 4 л макрогола 4000 («Фортранс» — «Бофур Ипсен Интернациональ», Франция); прием 3–4 л лактулозы («Дюфалак» — «Солвей Фармасьютикалз», Нидерланды) за 18–20 ч до исследования. Качество подготовки кишечника во время исследования оценивали как высокое — около 100% визуализации слизистой оболочки после аспирации остатка жидкости, среднее — более 90%, низкое — менее 90% [7]. Пациенты с низким качеством подготовки были исключены из исследования.

Исследуемая группа включала 1631 аденому, выявленную у 849 пациентов. Исследование проводили эндоскопом CF-V70L («Olympus», Япония) без анестезиологического пособия. Хромоэндоскопию с распылением красителя индигокармина (0,2%) выполняли у каждого пациента с подозрением на изменение структуры слизистой оболочки. Регистрировали тип, размер, анатомическое расположение и морфологическое строение неоплазий.

Макроскопически новообразования классифицировали по системе Японского общества по изучению колоректального рака [12]. Плоские аденомы определяли как возвышения слизистой оболочки с плоской или слегка округленной поверхностью и высотой менее чем в половину диаметра новообразования [11]. Диаметр последнего оценивали посредством визуального сравнения со стандартными полностью открытыми щипцами для биопсии FB-24U («Olympus», Япония), расстояние между браншами которых 6 мм, а высоту — с толщиной дистального конца закрытых щипцов (2,1 мм). Выявленные образования

подвергали биопсии или удаляли путем «горячей» биопсии, петлевой полипэктомии и резекции слизистой оболочки. Полученный материал для морфологического исследования фиксировали 24 ч в 10% нейтральной формалине, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, по ван-Гизону, альциановым синим.

Микроскопическое исследование образцов было выполнено двумя опытными патологами. В соответствии с критериями R.H. Riddell дисплазия определялась или низкой, или высокой степени [10]. Представленный цифровой материал обработан с использованием программ базовой статистики с расчетом среднего значения и стандартного квадратичного отклонения. Для анализа качественных признаков использовали таблицы сопряженности с последующим расчетом на основании табличных данных критерия χ^2 [4]. За критерий статистически значимых различий принято $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У 849 (45,7%) из общего числа обследованных выявлена 1631 аденома. У 176 (9,5%) пациентов (средний возраст $52,8 \pm 13,0$ года) обнаружены плоские аденомы толстой кишки (табл. 1). При

анализе частоты выявляемости плоских аденом по возрастным группам установлено, что в большинстве случаев они обнаруживались у мужчин в возрасте от 30 до 49 лет (табл. 2). Визуально аденомы диагностировались как выступающие новообразования I типа (1344 аденомы, 82,5%) или как плоские новообразования II типа (287 аденом, 17,5%). Как правило, плоские аденомы локализовались в правой половине ободочной кишки (табл. 3 и 4). У мужчин они чаще встречались в поперечной ободочной и нисходящей ободочной кишке, у женщин – в сигмовидной кишке. Различия были статистически значимы (табл. 5). Макроскопически плоские аденомы в 99,3% случаев были возвышенного IIa типа. Центральное углубление (тип IIa+IIc) наблюдалось в 2 аденомах (0,7%). Не превышали 10 мм в диаметре 94,1% аденом II типа (табл. 6).

При гистологическом исследовании 275 (95,8%) плоских аденом имели тубулярную структуру, а 12 (4,2%) – тубулярно-ворсинчатую. В 14 (4,9%) аденомах II типа обнаружена дисплазия эпителия высокой степени. Достоверно чаще высокую степень дисплазии эпителия регистрировали при гистологическом исследовании материала, полученного из аденом, находящихся в правых отделах поперечной ободочной кишки (табл. 7). Полученные данные подтверждают зависимость частоты обнаружения высокой степени дисплазии эпителия в плоских аденомах от их размеров,

Таблица 1

Распределение пациентов с плоскими аденомами по полу и возрасту, абс. число (%)

Пол	Возраст, лет							Всего
	До 19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	
Мужской	0	3 (1,7)	10 (5,7)	30 (17,0)	24 (13,6)	14 (8,0)	9 (5,1)	90 (51,1)
Женский	4 (2,3)	0	4 (2,3)	22 (12,5)	27 (15,4)	20 (11,3)	9 (5,1)	86 (48,9)
Итого ...	4 (2,3)	3 (1,7)	14 (8,0)	52 (29,5)	51 (29,0)	34 (19,3)	18 (10,2)	176 (100,0)

Таблица 2

Частота выявления плоских аденом в возрастных группах, абс. число (%)

Возраст, лет	Мужчины		Женщины	
	Всего	Пациенты с аденомами	Всего	Пациенты с аденомами
До 19	21 (2,5)	0	25 (2,4)	4 (0,4)
20–29	37 (4,4)	3 (0,4)	30 (2,9)	0
30–39	94 (11,3)	10 (1,2)*	75 (7,3)	4 (0,4)
40–49	222 (26,7)	30 (3,6)**	279 (27,2)	22 (2,2)
50–59	204 (24,5)	24 (2,9)	290 (28,3)	27 (2,6)
60–69	139 (16,7)	14 (1,7)	190 (18,5)	20 (2,0)
70–79	116 (13,9)	9 (1,0)	137 (13,4)	9 (0,8)
Итого ...	833 (100,0)	90 (10,8)	1026 (100,0)	86 (8,4)

* $p < 0,05$ в сравнении с женщинами в возрастной группе 30–39 лет; ** $p < 0,025$ в сравнении с женщинами в возрастной группе 40–49 лет.

Таблица 3

Частота выявления аденом с разными типами роста (по JRSC, 1983) в зависимости от пола обследованных, абс. число (%)

Тип роста	У мужчин	У женщин	Всего
Ip	54 (3,3)	33 (2,0)	87 (5,3)
Ips	123 (7,5)	197 (12,1)	320 (19,6)
Is	508 (31,2)*	429 (26,3)	937 (57,6)
IIa	167 (10,2)	118 (7,2)	285 (17,5)
IIa+IIc	1 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,1)
Итого ...	853 (52,3)	778 (47,7)	1631 (100,0)

* $p < 0,005$ в сравнении с аденомами Is типа у женщин.

Таблица 4

Частота выявления I и II типов аденом (по JRSC, 1983) в отделах толстой кишки, абс. число (%)

Отдел толстой кишки	Аденомы	
	I типа	II типа
Левая половина ободочной кишки и прямая кишка	1062 (79,0)	192 (66,9)
Правая половина ободочной кишки	282 (21,0)	95 (33,1)*
Итого ...	1344 (100,0)	287 (100,0)

* $p < 0,025$ в сравнении с аденомами I типа в правой половине ободочной кишки.

Таблица 5

Локализация плоских аденом в толстой кишке, абс. число (%)

Отдел толстой кишки	Мужчины	Женщины	Всего
Слепая кишка	13 (4,6)	5 (1,7)	18 (6,3)
Ободочная кишка			
восходящая	17 (5,8)	13 (4,6)	30 (10,4)
поперечная	31 (10,8)*	16 (5,6)	47 (16,4)
нисходящая	42 (14,6)**	14 (4,9)	56 (19,5)
сигмовидная	38 (13,2)	53 (18,5)#	91 (31,7)
Прямая кишка	27 (9,5)	18 (6,2)	45 (15,7)
Итого ...	168 (58,5)ˆ	119 (41,5)	287 (100,0)

* $p < 0,05$ в сравнении с аденомами поперечной ободочной кишки у женщин; ** $p < 0,005$ в сравнении с аденомами нисходящей ободочной кишки у женщин; # $p < 0,05$ в сравнении с аденомами сигмовидной кишки у мужчин; ˆ $p < 0,05$ в сравнении с общим количеством плоских аденом у женщин.

Таблица 6

Эндоскопическая классификация плоских аденом, абс. число (%)

Тип аденомы	Размер, мм	Количество аденом	Высокая степень дисплазии
IIa	1–5	74 (25,8)	1 (1,4)
	>5–10	195 (67,9)	8 (4,1)
	>10	16 (5,6)	3 (18,7)
IIa+IIc	>5–10	1 (0,35)	1 (100,0)
	>10	1 (0,35)	1 (100,0)
Итого ...		287 (100,0)	14 (4,9)

Таблица 7

Дисплазия в плоских аденомах в зависимости от их локализации, абс. число (%)

Степень дисплазии	Левая половина ободочной кишки и прямая кишка	Правая половина ободочной кишки
Низкая	187 (97,4)	86 (90,5)
Высокая	5 (2,6)	9 (9,5)*
Итого ...	192 (100,0)	95 (100,0)

* $p < 0,025$ в сравнении с высокой степенью дисплазии эпителия в аденомах левой половины ободочной кишки и прямой кишки.

расположения в толстой кишке и анатомической формы, что соответствует результатам, представленным Т.А. Белоус [2] и S. Tsuda [13].

Таким образом, осмотр всей толстой кишки методом увеличительной хромоэндоскопии позволил выявить у значительной группы пациентов, проживающих в Кемеровской области, плоские аденомы, имеющие высокий риск малигнизации. Специалистам, занимающимся колоноскопией, необходимо шире пользоваться данным методом, что, в свою очередь, даст возможность улучшить диагностику аденом, а их последующее эндоскопическое удаление — предупредить развитие колоректального рака у значительного числа больных.

Список литературы

1. Барсуков Ю.А., Книзь В.И. Современные возможности лечения колоректального рака // Современная онкология. — 2006. — Т. 8, № 2. — С. 7.
2. Белоус Т.А. Патоморфология предраковых состояний толстой кишки // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 4. — С. 50–55.
3. Гарькавцева Р.Ф., Белев Н.Ф. Генетические аспекты рака толстой кишки // Новое в терапии колоректального рака / Под. ред. Н.И. Переводчиковой. — М., 2001. — С. 10–16.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. — М.: Практика, 1999. — С. 148.
5. Ивашкин В.Т. Колоректальный рак // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1999. — Т. 9, № 1. — С. 88–95.
6. Иншаков Л.Н., Хурицлава О.Г., Кузьмин-Крутецкий М.И., Zubovskiy Ю.Ю. Возможности оперативной эндоскопии желудочно-кишечного тракта // Диагностическая и лечебная эндоскопия в хирургической практике. — СПб, 1996. — С. 85–93.
7. Brooker J.C., Saunders B.P., Shah S.G. et al. Total colonic dye-spray increases the detection of diminutive adenomas during routine colonoscopy: a randomized controlled trial // Gastrointest. Endosc. — 2002. — Vol. 56. — P. 333–338.
8. Hurlstone D.P., Cross S.S., Adam I. et al. A prospective clinicopathological and endoscopic evaluation of flat and depressed colorectal lesions in the UK // Am. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 98. — P. 2543–2549.
9. Keisslich R., von Bergh M., Hahn M. et al. Chromoendoscopy with indigocarmine improves the detection of adenomatous and nonadenomatous lesions in the colon // Endoscopy. — 2001. — Vol. 33. — P. 1001–1003.
10. Riddell R.H. Management of colonic dysplasia and adenomas // Gastrointestinal pathology / Eds. H. Goldman, H. D. Appelman, N. Kaufman. — Baltimore: Williams & Wilkins, 1990. — P. 356–375.
11. Sawada T., Hojo K., Moriya Y. Colonoscopic management of focal and early colorectal carcinoma // Baillieres Clin. Gastroenterol. — 1989. — Vol. 3. — P. 627–645.
12. The Japanese Research Society for Cancer of Colon and Rectum. General rules for clinical and pathological studies on cancer of colon, rectum and anus. — 2nd ed. — Tokyo: Kanehara, 1983.
13. Tsuda S., Veress B., Tóth E., Fork F.T. Flat and depressed colorectal tumours in a southern Swedish population: a prospective chromoendoscopic and histopathological study // Gut. — 2002. — Vol. 51. — P. 550–555.

Выводы

1. Плоские аденомы толстой кишки при использовании тотальной видеокколоноскопии с хромокопией выявлялись у 9,5% пациентов, чаще у мужчин в возрасте от 40 до 49 лет.

2. Плоские аденомы у мужчин, как правило, встречались в поперечной и нисходящей ободочной кишке, у женщин — в сигмовидной кишке.

3. В подавляющем большинстве случаев плоские аденомы имели размер менее 10 мм в диаметре (у мужчин в 1,4 раза чаще, чем у женщин).

4. Высокая степень дисплазии эпителия выявлялась в 3,6 раза чаще при локализации плоских аденом в правых отделах толстой кишки.

УДК [616.36-002.12-578.891]-085

Гиперферритинемия у больного хроническим гепатитом С

Е.Н. Герман, А.О. Буеверов, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов, В.Т. Ивашкин, А.А. Левина¹
(Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, ¹Гематологический научный центр РАМН)

Hyperferritinemia at the patient with chronic hepatitis C

Ye.N. German, A.O. Buyeverov, M.V. Mayevskaya, Ch.S. Pavlov,
V.T. Ivashkin, A.A. Levina

Цель публикации клинического наблюдения.

Представить больного хроническим гепатитом С с выраженной гиперферритинемией и отсутствием доминантных мутаций гена наследственного гемохроматоза.

Особенности клинического наблюдения.

У больного К., 38 лет, несмотря на достижение быстрого вирусологического ответа на комбинированную противовирусную терапию пегилированным интерфероном α -2а и рибавирином, сохранялась повышенная активность трансаминаз и наблюдался двукратный рост исходно повышенного уровня сывороточного ферритина.

Заключение. Ретроспективная оценка сложившейся клинической ситуации позволяет предположить, что ферритин в представленном случае выступал в роли острофазового белка. С другой стороны, учитывая гиперферментемию и лимфаденопатию (появившуюся на 20-й неделе лечения), можно выдвинуть версию о манифестации нестандартного побочного действия противовирусных препаратов, развившегося по типу идиосинкразии. После завершения курса лечения клинико-лабораторные изменения редуцировались. Констатирован устойчивый вирусологический ответ.

Ключевые слова: гепатит С, ферритин, синдром перегрузки железом, лечение.

The aim of clinical case presentation. To represent the patient with chronic hepatitis C with severe hyperferritinemia and absence of dominant mutations of hereditary hemochromatosis gene.

Clinical case data. Patient K., 38 years, despite of rapid virologic response at combined antiviral therapy by pegylated interferon α -2a and ribavirin, had persistently high activity of transaminases and initially high level of serum ferritin increase twice.

Conclusion. Retrospective evaluation of developed clinical situation allows to assume, that ferritin in this case acted as acute-phase protein. On the other hand, taking into account high level of serum transaminases and lymphadenopathy (developed at the 20-th week of treatment), atypical side effect of the antiviral agents of idiosyncrasy type can be suspected. After cessation of the treatment course clinical and laboratory abnormalities reduced. Sustained virologic response was ascertained.

Key words: hepatitis C, ferritin, syndrome of iron overload, treatment.

Среди достижений современной гепатологии на первое место, вероятно, следует поставить успехи в лечении гепатита С. Применение индивидуально подобранных схем и доз противовирусных препаратов позволяет ожидать у некоторых категорий больных получение устойчивого вирусологического ответа, превышающее 90%. Ситуация существенно осложняется при сочетании HCV-инфекции с

другой патологией печени – коинфекцией HBV, HDV, ВИЧ, болезнью Вильсона, наследственным гемохроматозом и вторичными синдромами перегрузки железом, алкогольной болезнью печени, неалкогольным стеатогепатитом. В таких случаях особенно важен тщательный поиск всех этиологических факторов для выработки оптимальной тактики комплексной или этапной терапии.

Больной К., 38 лет, обратился в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова в июне 2007 г. с жалобами на слабость, потливость, тянущие боли в правом подреберье умеренной интенсивности, без иррадиации, возникающие вне связи с приемом пищи или физической нагрузкой, проходящие самостоятельно.

Установлено, что в июне 2007 г. при плановом обследовании перед операцией по поводу варикозной болезни вен нижних конечностей были выявлены антитела к HCV, 5-кратное повышение активности АлАТ и АсАТ. Исследование маркеров вируса С показало, что пациент инфицирован генотипом HCV 2a с высокой вирусной нагрузкой ($2,3 \times 10^6$ копий/мл). Обратился в названную клинику с направляющим диагнозом «хронический гепатит С» для выбора лечебной тактики.

Из анамнеза: пациент в возрасте 17–18 лет эпизодически внутривенно вводил наркотические вещества с последующей полной отменой; алкоголем не злоупотребляет.

При физикальном обследовании отмечались избыточная масса тела – индекс массы тела (ИМТ) 35 кг/м^2 и умеренная гепатомегалия (печень выступала на 2 см из-под края реберной дуги).

На основании жалоб, анамнеза и данных лабораторного исследования предварительный диагноз сформулирован как хронический гепатит С, генотип 2a, с признаками биохимической активности, стеатоз печени, ожирение II степени.

Учитывая молодой возраст, генотип вируса и желание лечиться, пациент рассматривался в качестве кандидата для проведения противовирусной терапии. Для исключения других заболеваний печени, выявления возможных противопоказаний и оценки факторов, влияющих на противовирусный ответ, был госпитализирован в клинику.

В анализах крови обращало внимание незначительное повышение СОЭ, увеличение активности сывороточных трансаминаз – АлАТ превышала норму в 9 раз, АсАТ – почти в 16 раз [2]. Следует отметить высокий коэффициент де Ритиса (отношение АсАТ/АлАТ) – 1,7, что не характерно для хронического вирусного гепатита на доцирротической стадии. Другие показатели, отражающие функцию печени, не выходили за пределы нормальных значений. При проведении инструментальных исследований признаков портальной гипертензии не выявлено. При УЗИ органов брюшной полости – печень незначительно увеличена, признаки стеатоза.

Пациенту с хроническим гепатитом С перед началом *противовирусной терапии* (ПВТ) помимо рутинных биохимических тестов целесообразно исследовать все показатели, косвенно влияющие на ожидаемый вирусологический ответ, а также исключить другие заболевания печени, которые могут протекать бессимптомно и манифестировать на фоне лечения (табл. 1 и 2).

При скрининговом исследовании выявлено повышение уровня железа сыворотки крови в 1,5 раза, что послужило основанием для расширенного обследования в гематологическом научном центре РАМН (табл. 3). При этом отмечались повышение в 1,5 раза *насыщения трансферрина железом* (НТЖ), увеличение содержания самого трансферрина и количества его рецепторов. Особо следует подчеркнуть высокий уровень ферритина сыворотки, который был увеличен в 6 раз, и 7-кратное повышение концентрации ферритина эритроцитов. На основании полученных данных высказано предположение о наличии у пациента синдрома перегрузки железом [2, 3].

Известно, что в норме в организме поддерживается баланс между поступлением и потерями

Таблица 1

Показатели для исключения других заболеваний печени у пациента К.

Заболевание	Показатель	Данные пациента К.
Аутоиммунный гепатит	ASMA, ADNA	Отрицательные
Метаболические заболевания (болезнь Вильсона)	Церулоплазмин	Норма
$\alpha 1$ -антитрипсиновая недостаточность	$\alpha 1$ -антитрипсин	“
Гепатиты В и D	Маркеры вирусов В и D	Отрицательные

Таблица 2

Показатели, влияющие на вирусологический ответ и развитие побочных эффектов противовирусной терапии

Функциональный статус	Показатель	Данные пациента К.
Инсулинорезистентность	$QUICKI = 1 / [\log(I_0) + \log(G_0)]$	Норма
Показатели обмена железа	Сывороточное железо, ферритин, насыщение трансферрина и др.	Изменены
Функция щитовидной железы	ТТГ	Норма

Примечание. I_0 – инсулин в сыворотке крови натощак, G_0 – глюкоза сыворотки крови натощак, ТТГ – тиреотропный гормон.

Таблица 3

Показатели обмена железа у пациента К.

Показатель	Данные пациента К.	Норма
Железо сыворотки, мкмоль/л	38	12,5–25,5
Общая железосвязывающая способность крови, мкмоль/л	65,3	40–70
НТЖ, %	58,2	25–35%
Трансферрин, г/л	2,75	2,6
Tgf-Res, мг/мл	3,5	1,5–2,5
Ферритин сыворотки, мкг/л	1191,7	80,0–200,0
Ферритин эритроцитов, мкг/г Нб	70,1	5,0–10,0
Гепсидин, пг/мл	5	60–80

железа. Наиболее интенсивное его всасывание осуществляется в двенадцатиперстной и тощей кишке. Геминное железо проникает в клетку через мембрану без дополнительных переносчиков, активное поглощение свободного железа происходит в апикальной мембране зрелых эритроцитов. После ферментативного восстановления трехвалентного железа в двухвалентное оно импортируется в клетку при помощи транспортера двухвалентных металлов и может быть либо сохранено в пределах клетки в форме ферритина, либо перенесено через базолатеральную мембрану в кровь при помощи ферропортина.

В кровяном русле железо связывается с трансферрином и транспортируется к другим клеткам, на мембранах которых связывается с рецептором трансферрина. Особенно богаты этими рецепторами клетки паренхимы печени, где железо может депонироваться в большом количестве. В мышечной ткани оно используется для синтеза миоглобина, в костном мозге (при созревании эритроцитов) – в синтезе гемоглобина. Циркулирующие эритроциты, как правило, составляют наибольший пул железа. В конце срока жизни эритроциты путем фагоцитоза захватываются клетками ретикулоэндотелиальной системы (макрофагами). Эти клетки впоследствии экскретируют железо при участии специального экспортного белка HFE. Такое железо находится в трехвалентной форме, что позволяет ему связываться с трансферрином.

При увеличенном количестве внутриклеточного железа печень синтезирует и выделяет белок гепсидин, имеющий двойное функциональное предназначение. *Во-первых*, он стимулирует захват железа макрофагами, *во-вторых*, уменьшает поглощение последнего эритроцитами. Белок HFE уменьшает сродство рецепторов трансферрина к субстрату, нагруженному железом. При мутациях гена HFE нарушается способность белка HFE осуществлять данную регуляцию,

что ведет к повышенному всасыванию и, как следствие, накоплению железа в тканях и органах.

В дифференциальной диагностике синдрома перегрузки железом определенное значение придается белку гепсидину [4]. Концентрация сывороточного железа в норме определяет базальный уровень гепсидина, синтезируемого гепатоцитами. Сывороточный гепсидин, в свою очередь, регулирует потоки железа в организме, в частности, влияет на высвобождение железа из эритроцитов и макрофагов и на поглощение его макрофагами в зависимости от концентрации по принципу обратной связи. При мутациях гена HFE нарушается активация гепсидина, его количество уменьшается, что приводит к нерегулируемому высвобождению железа из макрофагов и эритроцитов, проникновению его в ткани и, как следствие, к перегрузке железом (рис. 1). Железо как металл с переменной валентностью при избыточном накоплении в тканях инициирует окислительный стресс и реакции перекисного окисления липидов.

Синдром перегрузки железом подразделяется на первичный, представленный различными вари-

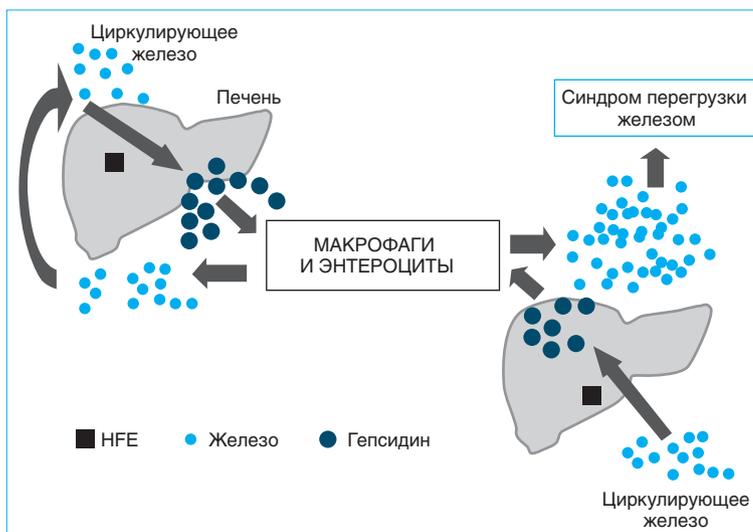


Рис. 1. Участие гепсидина и HFE в обмене железа

Таблица 4

Синдром перегрузки железом

Наследственный гемохроматоз	Приобретенный синдром перегрузки железом
<p><i>Обусловленный мутацией гена HFE – тип 1 (C282Y; C282Y/H63D)</i></p> <p><i>Не обусловленный мутацией гена HFE</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ювенильный гемохроматоз – тип 2 • Мутации трансферринового рецептора 2-го типа TFR 2 – тип 3 • Мутации гена ферропортина (Ireg 1), SLC11A3 – тип 4 • Мутации гена ферритина – тип 5 • Гемохроматоз Соломоновых островов – тип 6 <p><i>Прочие</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Южно-африканский синдром перегрузки железом • Неонатальный синдром перегрузки железом • Ацерулоплазминемия • Наследственная атрансферринемия 	<ul style="list-style-type: none"> • Анемии (талассемия; сидеробластная анемия; хроническая гемолитическая анемия) • Гемотрансфузии и парентеральное введение препаратов железа • Избыточное содержание железа в потребляемых продуктах • Гепатит С • Алкогольная болезнь печени • Неалкогольный стеатогепатит • Поздняя кожная порфирия • Синдром перегрузки железом в результате портокавального шунтирования крови • Дисметаболический синдром перегрузки железом

антами наследственного гемохроматоза, и вторичный (табл. 4). Что касается пациента К., то при его обследовании доминантных мутаций гена HFE не обнаружено. Тем не менее, это не позволяет окончательно исключить наследственный гемохроматоз (вариант, не обусловленный мутацией гена HFE). Кроме того, показатели обмена железа у наблюдавшегося пациента могут отражать вторичный синдром перегрузки железом, сопровождающийся имеющиеся у него хронический гепатит С и, вероятно, неалкогольный стеатогепатит [1].

Пациенту была проведена пункционная биопсия печени (рис. 2 и 3). Основанием для этого послужило, *во-первых*, уточнение активности и степени фиброза, *во-вторых*, косвенная оценка содержания железа в печени и выраженности проявлений неалкогольного стеатогепатита. Для определения железа биоптаты окрашивали берлинской лазурью (реакция Перлса), при этом отложения гемосидерина не обнаружены. Гистологическое заключение: хронический гепатит С, активность 2 балла, фиброз 3 балла по METAVIR.

Для уточнения диагноза был проведен десфераловый тест, который позволяет подтвердить наличие перегрузки железом. После внутримышечного введения 0,5 г дефероксамина суточная экскреция железа с мочой превысила нормальный уровень (10,2 ммоль/л), однако тест считается положительным, если результат составляет 18–27 мкмоль/л.

Итак, в пользу синдрома перегрузки железом в рассматриваемом наблюдении свидетельствовали: повышение содержания сывороточного железа, гиперферритинемия, увеличение количества рецепторов к трансферрину, сниженный уровень

гепсидина. Против: отсутствие отложения железа в печени и доминантных мутаций гена HFE, а также отрицательный десфераловый тест. На основании проведенного обследования клинический диагноз сформулирован следующим образом.

Сочетанные заболевания:

- гемохроматоз, обусловленный минорными мутациями (не HFE гена)?;
- хронический гепатит С (генотип 2а, высокая вирусемия, активность 2 балла, фиброз 3 балла по METAVIR).

Сопутствующее заболевание – неалкогольный стеатогепатит на фоне ожирения II степени.

Пациенту было начато противовирусное лечение пегилированным интерфероном α -2a (Пегасис) 180 мкг/сут и рибавирином 1200 мкг/сут, которое он переносил удовлетворительно. Через 4 нед зафиксирован быстрый вирусологический ответ – концентрация РНК вируса гепатита С снизилась до неопределяемого значения. Однако на 20-й неделе терапии К. обратился с жалобами на повышение температуры тела до 39 °С, сухой кашель, усиливающийся в положении лежа на правом боку, и боли в грудной клетке, преимущественно за грудиной, без связи с физической нагрузкой, не проходящие при приеме нитратов.

При объективном обследовании состояние удовлетворительное. Кожный покров бледно-розовой окраски, чистый. Масса тела – 102 кг, рост – 184 см, ИМТ – 30,0 кг/м². Частота дыхания – 16 в минуту, при аускультации – дыхание жесткое, проводилось во все отделы, побочные дыхательные шумы не выслушивались. Частота сердечных сокращений – 76 в минуту, АД 120/80 мм рт. ст.

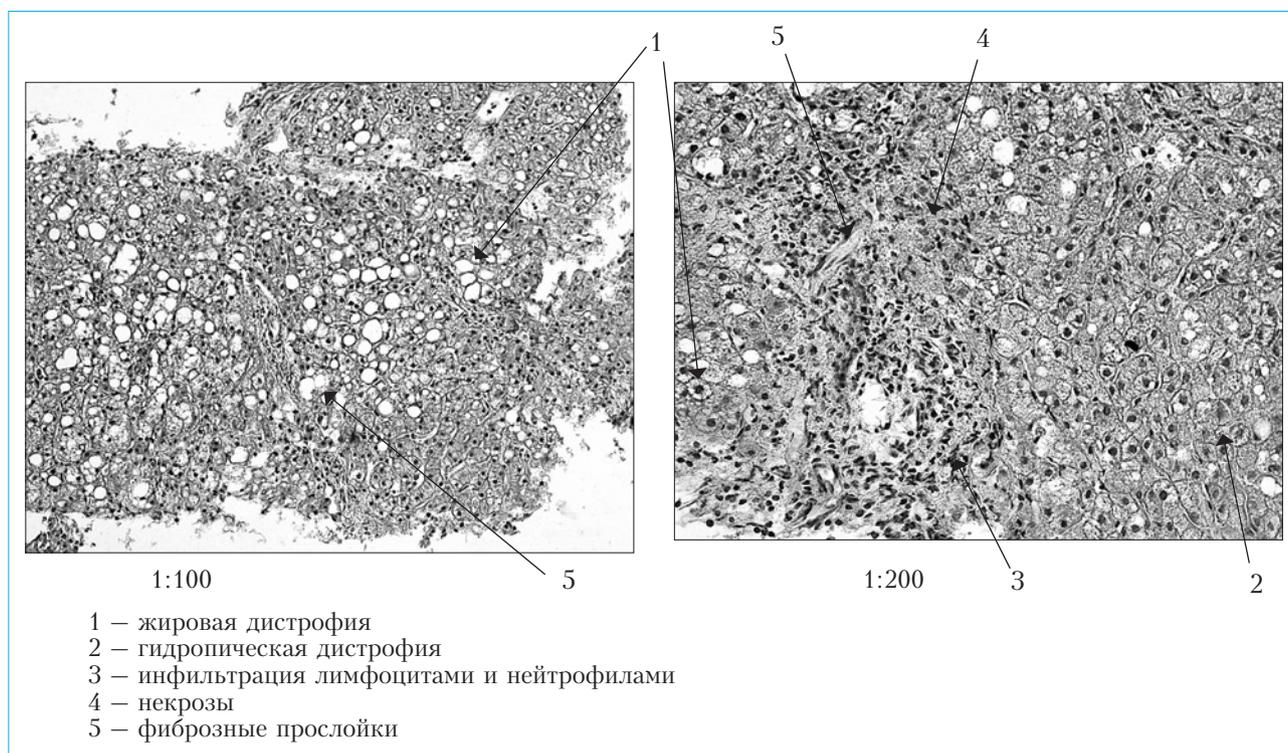


Рис. 2. Результаты, полученные при пункционной биопсии печени

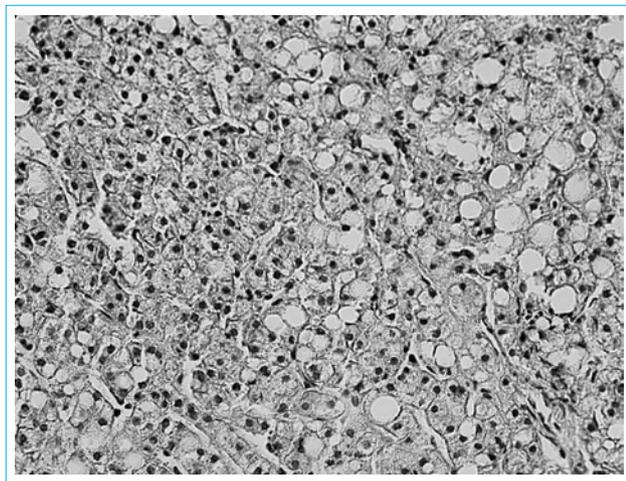


Рис. 3. Пункционная биопсия печени. Окраска по Перлсу

Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень выступает на 2 см из-под края реберной дуги по срединно-ключичной линии справа, плотная. Селезенка не пальпируется.

При проведении дифференциальной диагностики рассматривалась возможность плевропневмонии, тромбоэмболии легочной артерии, а также дебюта специфического процесса в легких (туберкулез, злокачественное образование, саркоидоз, лимфогранулематоз).

В анализах крови: нормохромная анемия, относительная нейтропения, повышение СОЭ,

увеличение уровня АЛАТ в 4,5 раза, АсАТ и ГГТП в 4 раза; гиперферритинемия (13,5 норм). Титры антиядерных и антигладкомышечных антител имели пограничные значения – 1:40.

При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости в С3 правого легкого выявлено очаговое образование 0,7×0,5 см, плотностью 60 НУ, обнаружены также увеличенные до 16 мм паратрахеальные и перикардальные лимфатические узлы. Очаговое образование прилежало к междолевой плевре. В забрюшинном пространстве парааортально определялись множественные лимфатические узлы размером до 7 мм. В брюшной полости также визуализировались множественные лимфоузлы: в воротах печени, в структуре гепатодуоденальной связки, мезентериальные, окологребные, парапанкреатические (диаметром до 10 мм). Все лимфоузлы имели четкие контуры, обладали однородной структурой и не имели тенденции к слиянию. Брыжейка и клетчаточные пространства на уровне сканирования структурны. Внеорганных образований не выявлено. Печень увеличена в поперечных размерах, контуры ровные, четкие. Селезенка 12,6×5,5×14,5 мм, структура однородная.

Через 20 нед ПВТ мы столкнулись с клинической синдромопатией, которая не укладывалась в критерии традиционных побочных эффектов противовирусных препаратов. Во-первых, пациента стали беспокоить лихорадка и кашель, боли в грудной клетке в отсутствие явных клинико-инст-

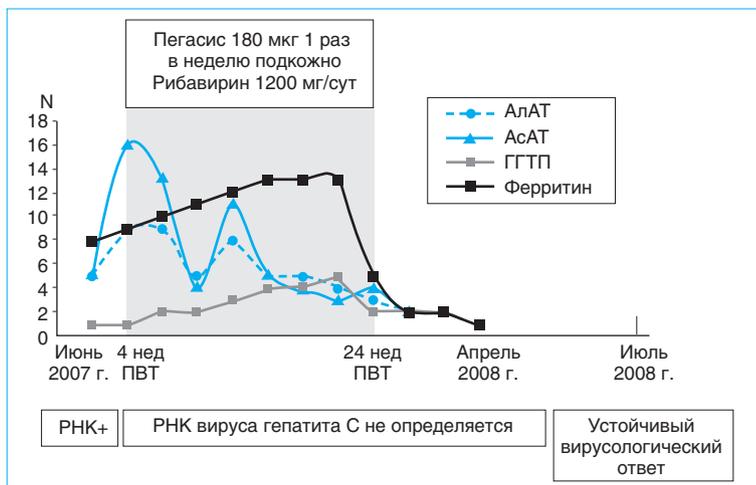


Рис. 4. Динамика АлАТ, АсАТ, ГГТП и ферритина в течение 24 нед противовирусного лечения хронического гепатита С у пациента К.

рументальных данных за наличие пневмонии. При этом отмечались такие КТ-признаки, как гепатоспленомегалия, лимфаденопатия и очаговое образование в правом легком. Во-вторых, несмотря на отсутствие определяемой концентрации РНК HCV, сохранялась повышенная активность сывороточных трансаминаз (хотя и менее выраженная, чем до начала терапии) и четырехкратно стала превышать норму активность ГГТП. Наконец, более чем в 2 раза по сравнению с исходным повысился уровень сывороточного ферритина.

Учитывая описанные изменения, пациент был обследован в НИИ фтизиопульмонологии РАМН, где данных о наличии специфического процесса в легких не получено. Для исключения онкологической патологии была выполнена позитронно-эмиссионная томография: признаков онкопроцесса не выявлено, патологические очаги гиперметаболической активности не определялись.

Между тем завершение обследования совпало с окончанием 24-недельного курса противовирусного лечения. Ретроспективная оценка состояния на фоне терапии и результаты динамического наблюдения за пациентом отражены на рис. 4.

Уже через 4 нед от начала лечения РНК HCV в крови не обнаруживалась. Однако тенденция к снижению активности сывороточных трансаминаз наметилась гораздо позже, чем вирусологический ответ, уровень ферритина же, напротив, имел явную направленность к повышению. На 20-й неделе возникла описанная выше клиническая ситуация, но после завершения терапии пациент перестал жаловаться на кашель, потливость. Спустя месяц перестал отмечать повышенную утомляемость. Через 3

мес все лабораторные показатели снизились до пределов референсных значений. По результатам КТ в легких сохранялся уплотненный очаг с прежними характеристиками (вероятнее всего, участок фиброза, сформировавшийся после перенесенной ранее пневмонии), в брюшной полости – единичный, диаметром 10 мм, лимфатический узел в воротах печени. Спустя 6 мес РНК HCV в сыворотке крови не определяется (зафиксирован устойчивый вирусологический ответ).

На момент окончания курса ПВТ сформулирован следующий клинический диагноз: хронический гепатит С, генотип 2а, леченный пегилированным интерфероном α -2а и рибавирином, с развитием лекарственной непереносимости по типу идиосинкразии (гиперсенситивный гепатит, генерализованная лимфаденопатия). Сопутствующее заболевание – неалкогольный стеатогепатит на фоне ожирения II степени.

Заключение

Ретроспективная оценка сложившейся клинической ситуации позволяет предположить, что исходные изменения лабораторных показателей, в том числе гиперферритинемия, были обусловлены воспалительным процессом в печени. Таким образом, ферритин в представленном случае выступал в роли острофазового белка, что подтверждается нормализацией лабораторных параметров после завершения полного курса противовирусной терапии. Сложнее интерпретировать дальнейший рост концентрации ферритина на фоне успешного (судя по подавлению репликации вируса) лечения больного назначенными средствами. В сочетании с сохраняющейся гипертрансаминаземией и лимф-

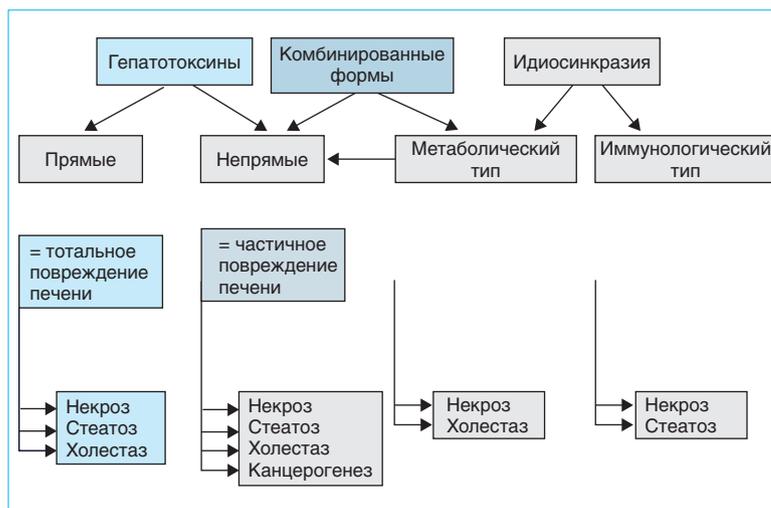


Рис. 5. Потенциальные патогенетические механизмы лекарственно-индуцированных поражений печени

аденопатией можно выдвинуть версию о манифестации нестандартного побочного действия противовирусных препаратов, развившегося по типу идиосинкразии (рис. 5). Тем не менее, описанные

осложнения не воспрепятствовали завершению курса терапии, что позволило достичь основной цели — устойчивого вирусологического ответа.

Список литературы

1. Буевров А.О., Маевская М.В. Хронический гепатит С и сочетанная патология печени. // Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол. — 2008. — № 6. — С. 9–15.
2. Гастроэнтерология: национальное руководство / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 380–382, 612–616, 650–657.
3. Маммаев С.Н., Лукина Е.А., Павлов Ч.С. и др. Показатели метаболизма железа и антиоксидантная активность у больных хроническим вирусным гепатитом С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2003. — Т. 13, № 2. — С. 32–37.
4. Pietrangelo A., Trautwein C. Mechanisms of disease: the role of hepcidin in iron homeostasis — implications for hemochromatosis and other disorders // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. — 2004. — N 1. — P. 39–45.

УДК 616.36-008.64-036.2-087

Лечение осложнений цирроза печени

(Методические рекомендации для врачей)

Treatment of liver cirrhosis complications (Guidelines for physicians)

Цирроз печени (ЦП) по определению ВОЗ — это диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов. ЦП представляет собой финальную стадию ряда хронических заболеваний печени. Прогноз жизни пациентов с ЦП во многом зависит от развития его осложнений, среди которых к наиболее важным относятся [4, 5]:

- печеночная энцефалопатия;
- кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка;
- асцит (с или без инфицирования асцитической жидкости);
- гепаторенальный синдром;
- гипонатриемия разведения.

Чаще всего для оценки тяжести состояния больных ЦП применяется классификация по Child–Turcotte–Pugh (табл. 1). При сумме баллов менее 5 средняя продолжительность жизни пациентов составляет 6,4 года, а при сумме 12 и более — 2 мес [1].

Другая оценочная шкала — MELD (Model for End-stage Liver Disease) — была разработана в 2002 г. в США для определения очередности трансплантации печени в листе ожидания. Индекс MELD рассчитывается по формуле:

$$\text{MELD} = 10 \times (0,957L_n (\text{уровень креатинина}) + 0,378L_n (\text{уровень общего билирубина}) + 1,12(\text{МНО}) + 0,643 \times X),$$

где X=0 при алкогольной или холестатической этиологии, X=1 при другой причине заболевания); МНО — международное нормализованное отношение.

Применяются следующие правила расчета: минимальное значение для любой из трех переменных — 1 мг/дл, максимальный возможный уровень креатинина — 4 мг/дл, максимальное значение для индекса MELD — 40.

Печеночная энцефалопатия

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) — комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, возникающих в результате печеночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови.

Классификация

В настоящее время выделяют следующие формы ПЭ в зависимости от причин, которые привели к ее развитию.

А. Печеночная энцефалопатия в результате острой печеночной недостаточности.

Таблица 1

Классификация степени тяжести цирроза по Child – Turcotte – Pugh

Показатель	Баллы		
	1	2	3
Асцит	Нет	Небольшой	Умеренный/большой
Энцефалопатия	Нет	Небольшая/умеренная	Умеренная/выраженная
Уровень билирубина, мг/дл	<2,0	2–3	>3,0
Уровень альбумина, г/л	>3,5	2,8–3,5	<2,8
Удлинение протромбинового времени, с	1–3	4–6	>6,0
Общее количество баллов			Класс
5–6			А
7–9			В
10–15			С

Таблица 2

Стадии печеночной энцефалопатии

Стадия	Состояние сознания	Интеллектуальный статус, поведение	Неврологический статус
Минимальная (латентная)	Не изменено	Не изменен	Изменения психометрических тестов
Стадия 1 (легкая)	Сонливость, нарушение ритма сна	Снижение внимания, концентрации, забывчивость	Мелкоразмашистый тремор, изменение почерка
Стадия 2 (средняя)	Летаргия или апатия	Дезориентация, неадекватное поведение	Астериксис, атаксия
Стадия 3 (тяжелая)	Сомноленция, дезориентация	Дезориентация, агрессия, глубокая амнезия	Астериксис, повышение рефлексов, спастичность
Стадия 4 (кома)	Отсутствие сознания и реакции на боль	Отсутствует	Арефлексия, потеря тонуса

В. Портосистемное шунтирование в отсутствие цирроза печени.

С. Печеночная энцефалопатия у больных циррозом печени.

При хронических заболеваниях печени ПЭ проявляется в следующих формах:

- минимальная (ранее носившая название латентной ПЭ);
- рецидивирующая;
- хроническая.

Минимальная портосистемная энцефалопатия занимает особое место в практической деятельности врача, так как она трудна для диагностики, характеризуется отсутствием субъективной и объективной клинической симптоматики, а также отсутствием изменений при регистрации спонтанной электроэнцефалограммы. Однако своевременное распознавание этой формы важно по двум причинам:

1) частота минимальной ПЭ достигает 32–85% независимо от этиологии заболевания печени;

2) минимальная ПЭ опасна неадекватной реакцией пациента в экстремальных условиях, например при вождении автомобиля, что сопряжено с повышенным риском создания аварийных ситуаций.

Хроническая персистирующая ПЭ наблюдается редко, преимущественно у больных с выраженными портосистемными коллатеральными, в том числе созданными в результате хирургического вмешательства. У пациентов с такой формой ПЭ помимо типичной психоневрологической симптоматики наблюдаются постепенно проявляющиеся симптомы миелопатии: атаксия, хореоатетоз, параплегия. Эти нарушения обычно необратимы и ведут к церебральной атрофии и деменции.

Хроническая рецидивирующая ПЭ чаще всего служит причиной госпитализации больных ЦП. В 90% случаев в очередном эпизоде ПЭ участвуют разрешающие (триггерные) факторы, перечисленные ниже.

Триггерные факторы печеночной энцефалопатии

1. Поступление белка (↑)
 - Богатая белком диета (7–10%),
 - Желудочно-кишечное кровотечение (25–30%);
2. Катаболизм белка (↑)
 - Дефицит альбумина, обширные гематомы, лихорадка, хирургические вмешательства, инфекции, гиперглюкокемия;
3. Факторы, снижающие детоксицирующую функцию печени
 - Алкоголь, лекарства, экзо- и эндотоксины, инфекция (10–18%),
 - Запор;
4. Фактор некроза опухоли α – TNF- α (↑)
5. Связывание ГАМК-рецепторов (↑)
 - Производные бензодиазепаина, барбитуровой кислоты, фенотиазина (10–15%);
6. Метаболические нарушения
 - Ацидоз, азотемия (25–30%),
 - Гипогликемия;
7. Электролитные нарушения
 - Калий (↓), натрий (↓), магний (↓), марганец (↑);
8. Циркуляторные нарушения
 - Гиповолемия, гипоксия;
9. Подавление синтеза мочевины
 - Диуретики (25–30%), цинк (↓), ацидоз.

Клинические признаки и симптомы

Определение стадии ПЭ очень важно для оценки жизненного прогноза пациента, поскольку этот критерий входит в систему оценки тяжести цирроза – классификацию Child–Pugh. Основным критерием для определения стадии ПЭ служит *состояние сознания пациента* (табл. 2). После появления клинически выраженной ПЭ в течение 1 года выживает 42% больных, а в течение 3 лет – всего 23%.

С целью оценки состояния сознания больного с ПЭ, в том числе в динамике на фоне терапии, может применяться также шкала Глазго (табл. 3).

Таблица 5

Дифференциальный диагноз печеночной энцефалопатии (по Н. Schomerus)

Признак	Субдуральная гематома	Алкогольный делирий	ПЭ
Типичный симптом	Боль при поколачивании черепа	Галлюцинации	Астериксис
Анамнез	Травма (часто забывается)	Абстиненция после длительного запоя	Разрешающие факторы
Дезориентировка в пространстве и времени	Меняется	Сильная	Появляется в конце II стадии
Поведение	Меняется	Очень беспокойное, агрессивное	Спокойное, в III стадии агрессивное
Галлюцинации, страх	—	++++	Очень редко
Моторика	Зависит от локализации гематомы	Сильное моторное беспокойство	Замедление
Тремор	—	Мелко- и среднеразмашистый	Астериксис
Речь	Зависит от локализации гематомы	Быстрая	Замедлена, смазана
Глазные симптомы	Изменение зрачка	—	—
Судороги	+	++++	—

• водители автотранспорта, лица, занятые на работах, требующих концентрации внимания и координации движений («Я испытываю трудности в выполнении привычной работы ...»);

• жалующиеся на снижение внимания: «Я часто путаю ...», на снижение памяти: «Я часто забываю ...».

Для уточнения желательнее опросить родственников и сослуживцев.

Дифференциальный диагноз печеночной энцефалопатии

При латентном течении заболевания печени дифференциальный диагноз печеночной энцефалопатии вызывает значительные трудности. Несмотря на отсутствие симптомов очагового поражения ЦНС, у пациентов необоснованно предполагается нарушение мозгового кровообращения. При развернутых стадиях ПЭ могут выявляться рефлексы подошвенного разгибания или повышение глубоких сухожильных рефлексов, но при этом очаговая симптоматика анатомически непостоянна. Особенно опасно ошибочное применение в этих случаях диуретических и психотропных средств.

Для разграничения описанных выше состояний очень важны такие методы исследования, как осмотр глазного дна, томография головного мозга, анализ спинномозговой жидкости. Последний метод позволяет исключить абсцесс мозга, субдуральную эмпиему, гематому, опухоль, туберкулому и др., особенно если у пациента появляются менингеальные симптомы.

Основные клинические признаки ПЭ (описаны выше) невозможно отличить от других метаболи-

ческих нарушений (уремия, гиперкапния, гипокалиемия). Выяснение истории заболевания, осмотр и биохимические исследования помогают выявлению заболевания печени, портальной гипертензии или портосистемного шунта и, следовательно, определению печеночной природы энцефалопатии (табл. 5).

Всем пациентам с анамнестическими указаниями на хроническое злоупотребление алкоголем требуется обязательное исключение поражения печени, которое нередко протекает без какой-либо клинической симптоматики.

Общие принципы лечения

1. *Элиминация этиологического фактора заболевания печени* — в тех случаях, когда это возможно (например, при алкогольном циррозе).

2. *Элиминация триггерных иотягощающих факторов ПЭ* — остановка кровотечения, коррекция гиповолемии, поддержание кислотно-щелочного и электролитного баланса, ликвидация инфекции и т. д.

3. *Санация кишечника* — необходима для удаления азотсодержащих субстанций (особенно важно в случаях желудочно-кишечного кровотечения, пищевой перегрузки белком и запора). Эффективно применение *высоких клизм*, позволяющих очистить толстую кишку на максимальном протяжении, вплоть до слепой. В качестве растворов предпочтительнее лактулоза (300 мл на 700 мл воды).

4. *Диета*. У больных с любой стадией ПЭ целесообразно *ограничение поступления белка с пищей*. При латентной ПЭ белок рекомендуется ограничить приблизительно до 40 г/сут (0,6 г на

Таблица 6

Антибиотикотерпия печеночной энцефалопатии

Препарат	Спектр действия	Общая суточная доза, г	Побочное действие
Неомицин	Аэробы	4–8	Ототоксичность, нефротоксичность
Паромомицин	Широкий	4	Ототоксичность, нефротоксичность
Ванкомицин	Анаэробы	2	Ванкомицинрезистентные энтерококки
Метронидазол	Анаэробы	0,5–0,8	Нейротоксичность, дозозависимая периферическая нейропатия
Рифаксимин	Широкий (<i>in vitro</i>)	1,2	Нет

1 кг массы тела), на I–II стадиях – до 30 г/сут (0,4 г/кг), на III–IV стадиях возможен перевод пациента на зондовое и парентеральное питание с содержанием белка около 20 г/сут. Белок в рационе должен быть представлен преимущественно протеинами растительного происхождения и лактальбумином ввиду их лучшей переносимости. После ликвидации признаков ПЭ суточное количество белка может быть увеличено до 80–100 г/сут (1–1,5 г/кг). Необходимо учитывать, что у каждого больного циррозом свой порог переносимости пищевого белка, и при белковой интолерантности его дефицит нужно восполнять парентеральными инфузиями.

Калорийность пищи (1800–2500 ккал/сут) обеспечивается адекватным поступлением жиров (70–140 г) и углеводов (280–325 г). Углеводы способствуют уменьшению концентрации аммиака и триптофана в плазме. Однако следует помнить, что больным циррозом свойственно развитие нарушения толерантности к глюкозе, что иногда требует назначения инсулина. Применение фруктозы, сорбитола и ксилитола нецелесообразно вследствие повышенного риска лактат-ацидоза.

Пища больного ЦП должна содержать также адекватные количества витаминов и микроэлементов; при нарушении всасывания витаминов показано их парентеральное введение.

5. Медикаментозная терапия. В лечении ПЭ помимо традиционных мероприятий, включающих выявление и устранение разрешающих факторов, необходимо назначение очистительных клизм и антибиотиков, применение препаратов, стимулирующих процессы обезвреживания «медиаторов энцефалопатии». Использование препаратов лактулозы, орнитин-аспартата способствует связыванию аммиака.

Лактулоза назначается 2–3 раза в сутки, доза индивидуальная; в качестве простого, но надежного критерия эффективности рассматривается увеличение частоты стула до 2–3 раз в сутки.

Антибиотики назначаются с целью подавления аммониепродуцирующей кишечной микрофлоры. В последние годы предпочтение отдается более безопасному рифаксимиину (суточная доза 1200 мг, длительность курса 1–2 нед). Неомицин

и паромомицин в настоящее время практически не применяются ввиду их ото- и нефротоксичности. К другим антибиотикам, применяемым у больных ПЭ, относятся ципрофлоксацин и метронидазол (табл. 6).

Получивший широкое распространение L-орнитин-L-аспартат выпускается как в виде раствора для внутривенной инфузии, так и в форме гранул для перорального приема. Стандартная схема применения предусматривает внутривенное капельное введение 20–30 г препарата в течение 7–14 дней с последующим переходом на пероральный прием 9–18 г/сут. Для достижения более быстрого и стойкого результата возможно сочетание внутривенного и перорального способов применения. Комбинированная терапия гепа-мерцем и лактулозой способствует элиминации аммиака как из кишечника, так и из крови, что обуславливает суммацию лечебных эффектов.

При побочном действии бензодиазепинов показано назначение антагониста бензодиазепиновых рецепторов – флумазенила. Применяется внутривенно струйно в дозе 0,2–0,3 мг, затем капельно 5 мг/ч, после улучшения состояния – пероральный прием 50 мг/сут, однако следует отметить кратковременный эффект этого препарата.

Для коррекции аминокислотного равновесия рекомендуется энтеральное или парентеральное назначение препаратов аминокислот с разветвленной боковой цепью для уменьшения белкового катаболизма в печени и мышцах и улучшения обменных процессов в головном мозге. Рекомендуемая доза – 0,3 г/кг/сут.

Эффективность проведенной терапии определяется по обратному развитию клинической симптоматики.

Асцит

Асцит – патологическое накопление жидкости в брюшной полости. Встречается более чем у 50% больных с 10-летней историей заболевания печени и значительно ухудшает прогноз жизни пациентов с ЦП. В течение первого года от момента появления асцита выживает от 45 до 82% больных, в течение 5 лет – менее 50%.

Клинические проявления

Клиническая картина асцита может развиваться постепенно в течение нескольких месяцев или появиться внезапно. Чаще всего увеличение в размерах живота служит первым симптомом, который заставляет пациента с асцитом обратиться к врачу. Иногда появляется одышка, что связано с подъемом диафрагмы при выраженном скоплении жидкости в брюшной полости.

При объективном осмотре можно обнаружить симптомы, характерные для заболеваний печени, — «печеночные знаки», желтуху, энцефалопатию, гинекомастию, венозные коллатерали на передней брюшной стенке. При перкуссии над местом скопления в брюшной полости свободной жидкости (более 1,5 л) вместо тимпанита определяется тупой звук. При напряженном асците пальпация внутренних органов затруднена, при этом печень и селезенка могут баллотировать.

Классификация асцита

В практической работе очень удобна классификация Международного общества по изучению асцита (International Ascetic Club), которая включает 3 степени в зависимости от его выраженности: 1-я степень — жидкость в брюшной полости определяется только при ультразвуковом исследовании, 2-я степень — проявляется симметричным увеличением живота, 3-я степень — представляет собой напряженный асцит. Если правильное назначение мочегонных препаратов не приводит к уменьшению асцита, то его называют резистентным, что встречается в 10% случаев у больных ЦП. Выживаемость таких пациентов в течение 1 года не превышает 50%. К *диагностическим критериям резистентного асцита* (по К.Р. Мооге) относятся:

1) длительность лечения: интенсивная терапия мочегонными препаратами (максимальные дозы: антагонисты альдостерона 400 мг/сут, фуросемид 160 мг/сут) в течение 1 нед при соблюдении диеты с содержанием соли до 5,2 г/сут;

2) отсутствие ответа на лечение: снижение массы тела менее 0,8 кг каждые 4 дня;

3) ранний рецидив асцита: возврат асцита 2–3-й степени в течение 4 нед от начала лечения;

4) осложнения, связанные с приемом диуретических препаратов:

- портосистемная энцефалопатия, развившаяся в отсутствие других провоцирующих факторов;
- почечная недостаточность — повышение концентрации сывороточного креатинина более чем на 100% до уровня >2 мг/дл у пациентов, отвечающих на лечение;

- гипонатриемия — понижение содержания сывороточного Na более, чем на 10 ммоль/л до уровня менее 125 ммоль/л;

- гипокалиемия — снижение уровня сывороточного K менее 3,5 ммоль/л;

- гиперкалиемия — повышение уровня сывороточного K более 5,5 ммоль/л.

Диагностика асцита

Пациенту с впервые выявленным асцитом при обращении к врачу обязательно проводится исследование *асцитической жидкости* (АЖ) — абдоминальный парацентез. Цель исследования — выявление причины возникновения асцита, поэтому АЖ направляют на биохимический и цитологический анализ. Если пациенту с асцитом ранее уже был установлен диагноз ЦП, то показаниями к проведению диагностического парацентеза служат:

- факт госпитализации больного;
- признаки перитонита или инфекции;
- печеночная энцефалопатия;
- ухудшение функции почек;
- желудочно-кишечное кровотечение (перед назначением антибиотиков).

Больным с напряженным асцитом для облегчения их состояния и уменьшения одышки выполняется лечебный объемный парацентез.

Противопоказания к проведению парацентеза. Парацентез — процедура достаточно безопасная, при правильном ее выполнении осложнения составляют менее 1%. *Подготовка к парацентезу:* забор асцитической жидкости проводят в стерильных условиях, врач обязательно должен надеть перчатки и маску, кожу пациента обрабатывают антисептиком, затем место прокола обкладывают стерильной тканью.

Методика выполнения парацентеза и последующий уход за пациентом. Эвакуация АЖ осуществляется при помощи мягкого катетера, который входит в состав стерильного набора для выполнения парацентеза. Катетер вводят на 2 см ниже пупка по срединной линии тела либо на 2–4 см медиальнее и выше переднего верхнего отростка подвздошной кости (рис. 2). Для предотвращения последующего подтекания АЖ перед введением троакара кожа смещается вниз на 2 см.

Перед проведением парацентеза необходимо получить информированное согласие пациента на проведение процедуры (приложение 1).

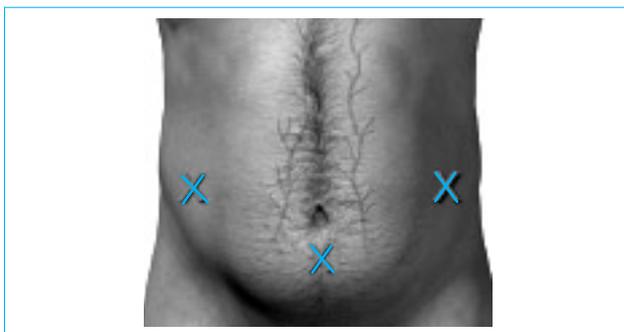


Рис. 2. Места введения катетера при выполнении парацентеза

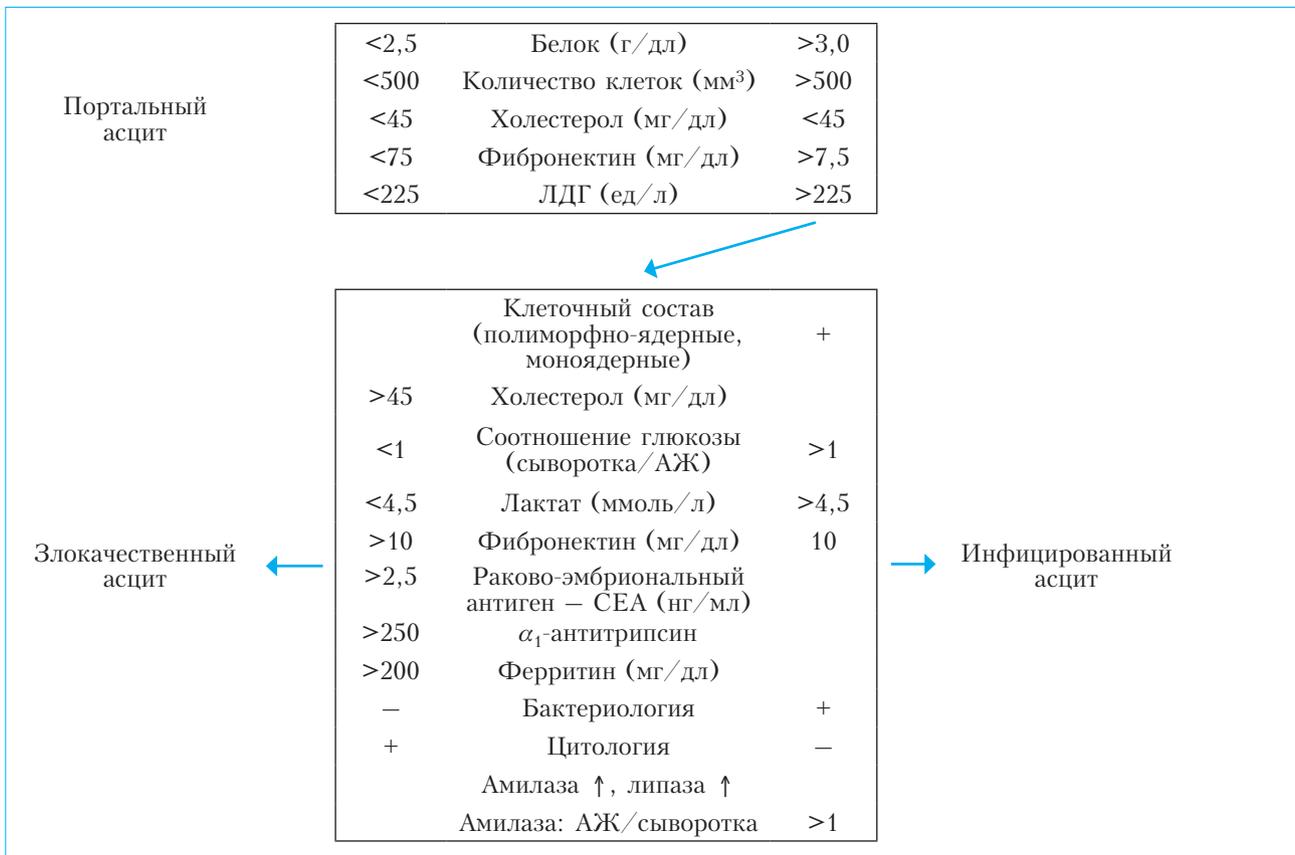


Рис. 3. Этапы дифференциального диагноза между портальным, инфицированным, злокачественным и панкреатогенным асцитом (по J. Scholmerich)

Исследование асцитической жидкости

Обычно АЖ прозрачна и имеет соломенный цвет, примесь крови наблюдается при злокачественном процессе в брюшной полости либо малом тазу, недавно проведенном парацентезе или выполнении инвазивных процедур. Электролитный состав АЖ аналогичен другим внеклеточным жидкостям.

При биохимическом исследовании в АЖ обычно определяют уровень общего белка, альбумина, глюкозы, амилазы, *лактатдегидрогеназы* (ЛДГ) и триглицеридов. Всем пациентам необходимо выполнять посев АЖ на стерильность. Для исследования на аэробную и анаэробную культуру полученную АЖ следует немедленно поместить во флаконы с питательной средой и отправить в лабораторию. Подсчитывают также количество лейкоцитов (и их процентное соотношение), эритроцитов, осуществляют поиск атипичных клеток и бактерий. На основании полученных данных необходимо провести дифференциальный диагноз асцита, этапы выполнения которого показаны на рис. 3.

Если цирротическая этиология асцита доказана, обычно достаточно оценки содержания общего белка, альбумина, количества нейтрофилов в 1 мл АЖ и ее посева на стерильность.

Со степенью портальной гипертензии тесно коррелирует *сывороточно-асцитический градиент* (СААГ), который рассчитывается по форму-

ле: СААГ = альбумин сыворотки – альбумин АЖ. Значения СААГ 1,1 г/дл и более в 80% случаев свидетельствуют в пользу портальной гипертензии как причины развития асцита (табл. 7).

Лечение асцита

В соответствии с рекомендациями Международного общества по изучению асцита пациентам с 1-й степенью его выраженности назначается только диета с ограничением соли до 1,5 г/сут. При 2-й степени асцита в дополнение к диете назначается спиронолактон в начальной дозе 50–200 мг/сут или амилорид 5–10 мг/сут. Больным с периферическими отеками дополнительно назначают 20–40 мг фуросемида ежедневно. Целью диетических и терапевтических мероприятий служит снижение массы тела на 0,5 кг/сут до полного исчезновения асцита или отеков. Пациентам с 3-й степенью асцита проводят тотальный парацентез с назначением альбумина – 8 г на каждый удаленный литр АЖ для профилактики циркуляторных расстройств. Это процедура безопасна, эффективна и имеет меньше побочных эффектов, чем диуретическая терапия. При эвакуации жидкости объемом более 5 л предпочтительнее назначить альбумин, а не плазмозамещающие растворы (декстран, полиглюкин и др.). В дальнейшем ввиду задержки натрия таким пациентам назнача-

Таблица 7

**Дифференциальный диагноз
причин развития асцита в зависимости от уровня СААГ (по А. Rimola)**

Градиент $\geq 1,1$ г/дл (портальная гипертензия)	Градиент $< 1,1$ г/дл
Цирроз печени Алкогольный гепатит Сердечная недостаточность Тромбоз портальной вены Синдром Бадда–Киари Метастазы в печень	Карциноматоз брюшины Туберкулезный перитонит Панкреатический асцит Билиарный асцит Нефротический синдром Серозит

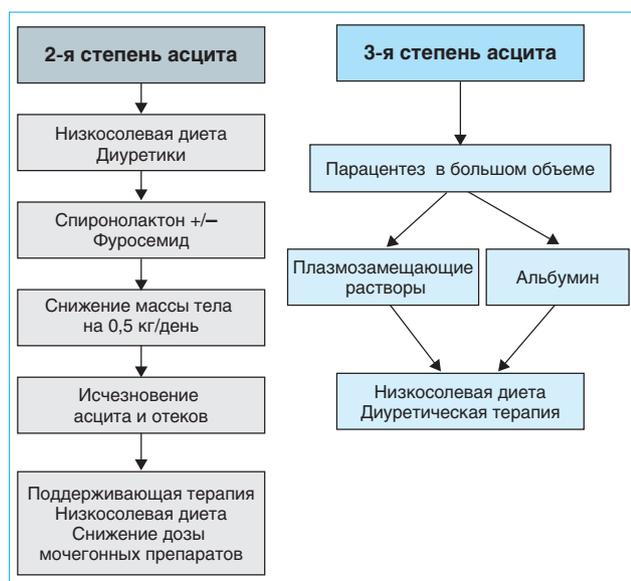


Рис. 4. Принципы терапии больных с асцитом 2-й и 3-й степени (по А. Cardenas)

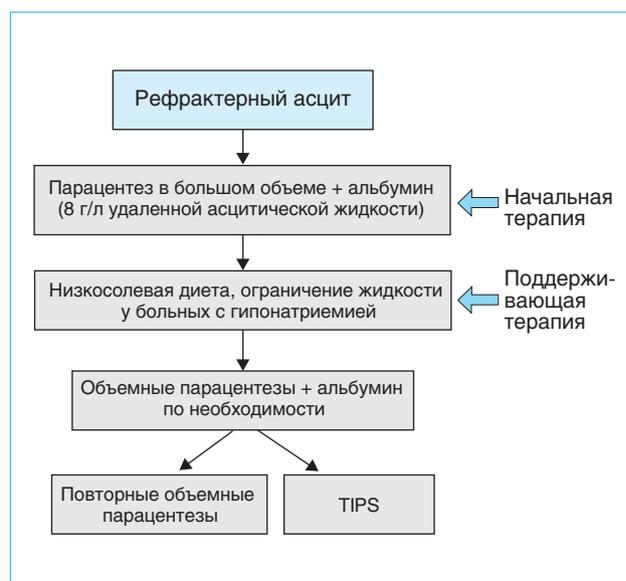


Рис. 5. Тактика ведения пациентов с рефрактерным асцитом (по А. Cardenas)

ют достаточно высокие дозы мочегонных средств в сочетании с бессолевой диетой (рис. 4).

Необходимо помнить, что при приеме диуретических препаратов часто развиваются порто-системная энцефалопатия в отсутствие других провоцирующих факторов, а также почечная недостаточность и электролитные нарушения (гипонатриемия, гипо-, гиперкалиемия). У мужчин применение высоких доз спиронолактона приводит к развитию гинекомастии и эректильной дисфункции.

Мочегонная терапия считается адекватной при снижении массы тела на 1 кг/сут у пациентов с асцитом и периферическими отеками и на 0,5 кг/сут при наличии лишь одного асцита.

Лечение резистентного асцита

Радикальный метод лечения ЦП, осложненного резистентным (рефрактерным) асцитом, — трансплантация печени, что часто сопряжено с длитель-

ным наблюдением пациента в листе ожидания пересадки печени. Поэтому в течение периода, предшествующего операции, больные подвергаются TIPS (трансъюгулярное портосистемное шунтирование) или им по необходимости выполняется парацентез, который проводится в сочетании с внутривенной трансфузией альбумина и выполняется 1 раз в 2–4 нед (рис. 5). Не следует забывать, что нередко асцит ошибочно расценивается как резистентный. Причинами неэффективности диуретической терапии могут быть несоблюдение гипонатриемической диеты, прием нестероидных противовоспалительных препаратов, приводящих к задержке жидкости, назначение низких доз диуретиков.

Лист информированного согласия на проведение парацентеза

Вам планируется проведение процедуры, называемой лечебно-диагностическим парацентезом (удаление асцитической жидкости). Парацентез выполняется с диагностической и лечебной целью.

Отказ от проведения данной процедуры может привести к серьезным последствиям — ошибке в определении осложнений Вашего заболевания, усугублению патологии других жизненно важных органов (почек, легких, сердца).

Выполнение парацентеза относится к достаточно безопасным мероприятиям, однако в менее чем 1% случаев существует потенциальный риск развития осложнений: аллергия на анестетический препарат (новокаин, лидокаин), гемодинамические нарушения, кровотечение.

*Продолжение методических рекомендаций
будет опубликовано в следующем номере журнала.*

Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. *В.Т. Ивашкина*. — 2-е изд. — М.: Изд. дом «М-Вести», 2005. — 536 с.
2. *Буевров А.О.* Инфекционные осложнения цирроза печени // Рус. мед. журн. — 1998. — Т. 6, № 19. — С. 15–19.
3. *Ерамишанцев А.К., Лебезев В.М., Мусин Р.А.* Хирургическое лечение резистентного асцита у больных с портальной гипертензией // Хирургия. — 2003. — № 4. — С. 4–9.
4. *Ивашкин В.Т.* О состоянии организации медицинской помощи больным с заболеванием органов пищеварения в РФ: Доклад на коллегии в Министерстве здравоохранения РФ // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2004. — Т. 14, № 3. — С. 4–9.
5. *Маевская М.В.* Влияние вируса гепатита С на продолжительность жизни больных алкогольным циррозом печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2004. — Т. 14, № 2. — С. 22–29.
6. *Федосына Е.А.* Особенности течения заболевания и прогноз жизни больных циррозом печени с асцитом: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006.
7. Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis, and treatment / Eds. *V. Arroyo, P. Gines, J. Rodes, R.W. Schrier*. — Malden, Mass.: Blackwell Science, 2005.
8. *Biggins S., Rodriguez H.J., Bass N.M.* et al. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation // Hepatology. — 2005. — Vol. 41. — P. 32–39.
9. *Bosch J., Berzigotti A., Garcia-Pagan J.C., Abraldes J.G.* The management of portal hypertension: rational basis, available treatment and future options // J. Hepatol. — 2008. — Vol. 48. — P. 68–93.
10. *Moreau R., Durand F., Poynard T.* et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 122. — P. 923–930.
11. *Rimola A., Garcia-Tsao G., Navasa M.* et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club // J. Hepatol. — 2000. — Vol. 32. — P. 142–153.

Современное состояние проблемы цирроза печени

Постановление бюро отделения клинической медицины РАМН от 25.09.2008 г.

Заслушав и обсудив доклад академика РАМН В.Т. Ивашкина «Современное состояние проблемы цирроза печени» (в рамках Научного совета по терапии РАМН и МЗиСР РФ), бюро *отделения клинической медицины* (ОКМ) РАМН отмечает, что *циррозы печени* (ЦП) составляют около 30% от общего числа больных с хроническими диффузными заболеваниями печени, находящихся на лечении в специализированных стационарах. По этиологии первое место от общего числа больных ЦП занимают алкогольные циррозы (около 40%), второе — вирусные заболевания (28%).

Жизненный прогноз пациентов с циррозом печени определяют его осложнения. Основными причинами смерти таких больных являются желудочно-кишечные кровотечения (40%), энцефалопатия (30%) и инфекционные осложнения (30%) — пневмонии, *спонтанный бактериальный перитонит* (СБП), мочевые инфекции.

Обращает внимание незначительное число научных работ по тактике ведения больных с декомпенсированным ЦП. В клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова получены дополнительные сведения об особенностях течения и частоте возникновения осложнений заболевания, прогностических критериях выживаемости больных ЦП различной этиологии. Установлено также развитие асцита в 17% случаев его диуретикорезистентной формы (в 7% от общей исследуемой популяции больных ЦП). Определено, что при резистентном асците (в сравнении с контролируемым) чаще развивались такие жизнеугрожающие состояния, как инфицирование асцитической жидкости (30,8%), гепаторенальный синдром (30,8%), отмечалась тенденция к более высокой частоте случаев гипонатриемии разведения (42,3%).

Крайне важна проблема диагностики и лечения инфекционных осложнений ЦП, особенно СБП, частота которого составляет 2,2% от всего контингента больных ЦП и 12,7% от числа больных ЦП и асцитом.

Показано, что кровотечение из *варикозно-расширенных вен* (ВРВ) пищевода и желудка является критическим состоянием, при котором погибает почти каждый пятый пациент в течение первых 6 нед. Актуальность этой проблемы определяется тем, что ВРВ пищевода и желудка развиваются у 90% больных ЦП, из них у каждого четвертого возникает кровотечение. После первого эпизода кровотечения умирает каждый второй пациент, более чем у половины из числа выживших в течение первого года возникает рецидив кровотечения, от которого погибает около 30% больных. По данным ГУ РНЦХ РАМН, от кровотечения из ВРВ чаще умирают мужчины с преимущественно алкогольной этиологией заболевания (52%) и пациенты с вирусным ЦП (24%).

Особое место среди осложнений ЦП занимает *гепатоцеллюлярная карцинома* (ГЦК). Это одна из наиболее распространенных злокачественных опухолей печени, характеризующаяся быстро прогрессирующим течением и при отсутствии своевременного лечения неблагоприятным жизненным прогнозом.

В экономически развитых странах в последние годы наблюдается устойчивая тенденция к увеличению частоты ГЦК. Можно выделить три основные причины этого явления: 1) нарастание распространенности ЦП в исходе хронического гепатита С, что в немалой степени обусловлено последствиями сексуальной и наркотической «революции» 60–80-х гг. минувшего века; 2) улучшение прижизненной диагностики ЦП; 3) увеличение продолжительности жизни больных ЦП. В этиологии ГЦК в нашей стране основная роль принадлежит вирусам гепатитов В и С.

В структуре злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта в России опухоли печени занимают 7-е место и составляют около 6% (по данным на 2003 г., заболеваемость ГЦК составила 3,73 случая на 100 тыс. населения). Смертность от ГЦК в мире — около 600 тыс. человек в год, а однолетняя выживаемость — в среднем 13%. В нашей стране смертность от этой опухоли достигает 5,77 случая на 100 тыс. насе-

ния. После постановки диагноза средняя продолжительность жизни больных в Европе – 15 нед, в Азии – 7 нед.

В клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко проанализированы все случаи диагностики ГЦК с 2003 г. по 2008 г., при циррозе печени различной этиологии они выявлены в 4,2%.

Проблема в целом курируется Научным советом по терапии РАМН и МЗиСР РФ. Им активно курируется также проблема по изучению этиологии, патофизиологии, иммунных и неиммунных механизмов прогрессирования болезней почек и разработке новых методов лечения и профилактики заболеваний почек и почечной недостаточности.

Научно-организационная работа Научного совета, включающего 3 проблемные комиссии, проводится в соответствии с приказом РАМН и МЗиСР РФ № 21/63 от 26. 02.2003 г. «О Научных советах РАМН и МЗиСР РФ».

Бюро ОКМ РАМН постановляет:

1. Одобрить сообщение академика РАМН В.Т. Ивашкина «Современное состояние проблемы цирроза печени» (в рамках Научного совета по терапии РАМН и МЗиСР РФ).

2. Признать работу Научного совета по терапии РАМН и МЗиСР РФ удовлетворительной.

3. Рекомендовать Научному совету по терапии РАМН и МЗиСР РФ продолжить координацию приоритетных научных исследований по следующим актуальным проблемам:

– изучение биомолекулярных, биохимических, патофизиологических механизмов возникновения и развития хронических заболеваний печени, поджелудочной железы, язвенной болезни, неинфекционных заболеваний тонкой и толстой кишки;

– исследование этиологии, патофизиологии, иммунных и неиммунных механизмов прогрессирования болезней почек и разработка новых методов лечения и профилактики заболеваний почек и почечной недостаточности.

Академик-секретарь ОКМ РАМН, академик РАМН **А.Н. Стрижаков**

Ученый секретарь ОКМ РАМН, кандидат медицинских наук **В.Н. Герадзе**

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

О.А. Маслова — **Клинико-статистическое исследование распространенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и тактика ее лечения.**

O.A.Maslova — **Clinical and statistical investigation of stomach and duodenum peptic ulcer prevalence and treatment approach**
(*The theses for MD degree*)

Цель исследования — изучение динамики распространенности *язвенной болезни желудка (ЯБЖ)* и *язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК)*, анализ социальных и психофизиологических особенностей пациентов для повышения качества их лечения.

Наблюдали 41 больного ЯБЖ, 83 — ЯБДПК, 20 — с сочетанной локализацией язвы (ЯБЖ + ЯБДПК). Общеклиническое обследование дополнялось психофизиологическими тестами.

Для определения конституционального психологического типа использовали опросник Айзенка, для оценки уровня ситуативной и личностной тревожности — опросник Спилберга. Тип отношения к болезни оценивали личностным опросником Санкт-Петербургского НИПНИ им. В.М. Бехтерева в модификации Вассермана. Обследовали пациентов с использованием специально разработанной анкеты. Помимо паспортных данных были вопросы, касающиеся семейного положения, профессии, причин возникновения и течения болезни, отношения пациента к болезни и к врачу.

Для оценки соматизации выявленных нарушений регистрировали электрогастрограммы. Сведения об общей и первичной заболеваемости взрослого населения получали по данным обращаемости в лечебно-профилактические учреждения Рязанской области.

Кроме антисекреторных и антигеликобактерных средств, часть больных получала нейролептик сульпирид (просульпин) по 200 мг/сут в течение 14 дней для изучения его влияния на скорость рубцевания язвы, моторную функцию желудка и на уровень тревожности.

Обнаружено, что рост общей и первичной заболеваемости и осложнений ЯБ совпадает с годами

социально-экономических кризисов. Особенно это характерно для городского населения. У сельского населения в последние 20 лет отмечается устойчивый рост заболеваемости ЯБ. Среди пациентов с ЯБ увеличивается число лиц пожилого и юношеского возраста, уменьшается таковое в зрелом возрасте. В старших возрастных группах вне зависимости от локализации язвы болеют чаще женщины, в возрасте моложе 36 лет — мужчины.

Чем выше уровень тревожности, особенно личностной, тем больше нарушена социальная адаптивность больного. В 56% случаев возникновению и обострению ЯБ предшествуют нервно-психические перегрузки. В числе больных ЯБ с впервые выявленным заболеванием значительна доля пациентов с анозогнозическим типом реагирования, «отбрасывающих» мысли о болезни. Среди больных ЯБЖ и ЯБДПК+ЯБЖ чаще встречается сенситивный тип реагирования. У больных ЯБДПК при повторных обострениях уровень личностной и ситуативной тревожности достоверно выше, чем при впервые выявленном заболевании.

С учетом выявленных психофизиологических особенностей пациентам с ЯБ следует рекомендовать консультацию психотерапевта.

Для лечения больных ЯБ в амбулаторной практике в 92% случаев применяется неадекватная антигеликобактерная терапия. Антисекреторная терапия в 62,8% случаев проводится блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов. Поэтому с терапевтами амбулаторно-поликлинического звена следует проводить методическую работу о необходимости придерживаться рекомендованных «Стандартами (протоколами) диагностики и лечения болезней органов пищеварения» схем лечения язвенной болезни.

У больных ЯБЖ и ЯБДПК в фазе обострения применение в комплексной терапии просульпина в дозе 200 мг/сут в течение 2 нед позволяет вдвое (при ЯБЖ $t=3,7$, при ЯБДПК $t=8$) увеличить скорость появления красного рубца на месте язвенного дефекта.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена в ГОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова

Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор М.А. Бутов.

Дата защиты: 24.11.2006 на заседании диссертационного совета Д 208.084.04 при ГОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

С.А. Воробьев – Клинические и морфофункциональные особенности хронического гастрита, ассоциированного с железodefицитной и B_{12} -дефицитной анемией.

S.A. Vorob'yev – **Clinical and morphofunctional features of chronic gastritis associated with iron-deficient and B_{12} -deficient anemia**
(The theses for MD degree)

Цель исследования – выяснить особенности хронического гастрита (ХГ), протекающего на фоне железodefицитной (ЖДА) и B_{12} -дефицитной анемии (B_{12} ДА), определить значение характера и выраженности анемического синдрома, состояния конечного кровотока в слизистой оболочке желудка, обсемененности ее мукозной микрофлорой на формирование гастритического процесса.

Обследовано 172 больных ХГ. У 79 болезнь сочеталась с ЖДА, у 33 – с B_{12} ДА. У 60 больных гастритический процесс протекал на фоне нормальных показателей крови и отсутствия данных за малокровие в анамнезе.

Для подтверждения ХГ проводили эзофагогастродуоденоскопию и гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка по визуально-аналоговой шкале Сиднейской модификационной системы. *Helicobacter pylori* (H. pylori) и других представителей мукозной микрофлоры выявляли в мазках-отпечатках биоптатов слизистой оболочки желудка, окрашенных по Граму. Уреазную активность микроорганизмов определяли с помощью Хелпил-теста. Кислообразующую функцию желудка исследовали по методике базальной топографической рН-метрии по протяженности желудка (В.Н.Чернобровый, 1990) на аппарате АИГМ-01.

Пепсиногенообразующая функция желудка оценивалась по концентрации пепсиногена плазмы крови, а гастромукопротеидообразующая – по содержанию фукозы сыворотки крови. Структуру и микрогемодициркуляцию слизистой оболочки желудка изучали по количественно-качественным критериям ее оценки.

Клинические и морфофункциональные особенности ХГ, протекавшего на фоне анемии, во многом обуславливались его характером и степенью тяжести.

ХГ, ассоциированный с ЖДА, имел неатрофический и очаговый атрофический характер с преимущественным поражением только антрального, реже одновременно антрального и фундального отделов желудка. ХГ, протекавший на фоне B_{12} ДА, был очаговым или распространенным атрофическим с преимущественно сочетанным поражением антрального и фундального отделов желудка.

Для ХГ на фоне анемического синдрома характерно снижение кислото-, пепсиногено- и гастромукопротеидообразующей функции желудка, особенно выраженное при сочетании его с B_{12} ДА.

У больных ХГ, ассоциированным с ЖДА и B_{12} ДА, по мере прогрессирования анемического синдрома возрастает частота атрофии и выраженной секреторной недостаточности слизистой оболочки желудка, снижается частота эрозивно-воспалительных ее изменений. Реже регистрируются абдоминальные боли, на первый план выходят симптомы желудочной и кишечной диспепсии.

Основой развития морфофункциональных изменений желудка при ХГ на фоне анемического синдрома, помимо тканевой гипоксии, являются выраженные расстройства микрогемодициркуляции в его слизистой оболочке. Они проявлялись отеком и гемorragиями в периваскулярной ткани, расширением венул и сужением артериол, стазом, агрегацией клеток крови, редко микротромбозами, запустеванием или плазматизацией микрососудов. Для ХГ, сочетавшегося с ЖДА, характерны пре-

имущественно сосудистые и внутрисосудистые изменения конечного кровотока, а для ХГ на фоне В₁₂ДА — периваскулярные.

ХГ, протекавший на фоне ЖДА и В₁₂ДА, в отличие от ХГ без сопутствующего малокровия характеризовался малой обсемененностью слизистой оболочки желудка мукозной микрофлорой. Чаще выявлялись единичные скопления стафилококков, стрептококков, лакто- и энтеробактерий и их сочетания. *H. pylori* регистрировался в 25,31% случаев на фоне ЖДА и в 18,18% — на фоне В₁₂ДА, а положительный уреазный тест — соответственно в 30,37 и 24,24%.

ХГ, ассоциированный с анемическим синдромом, нередко имел бессимптомное течение. В большинстве случаев проявлялся сочетанием симптомов желудочной и кишечной диспепсии, значительно реже — абдоминальными болями. Абдоминальные боли при ХГ на фоне ЖДА были тупыми, ноющими, локализовались в эпигастриальной области, часто возникали после приема пищи.

Синдром желудочной диспепсии проявлялся в основном тяжестью, переполнением и вздутием в эпигастрии после еды, отрыжкой, изжогой, а синдром кишечной диспепсии — метеоризмом, реже неустойчивым стулом и запорами. При ХГ, ассоциированном с В₁₂ДА, абдоминальные боли были

тупыми, распирающими, захватывали весь эпигастрий. Как правило, они не обуславливались приемом пищи. Желудочная диспепсия в большинстве случаев проявлялась снижением аппетита вплоть до анорексии, тошнотой и тяжестью в эпигастрии, а кишечная — метеоризмом и запорами.

Полученные данные свидетельствуют о том, что клинические проявления ХГ, эндоскопические и гистологические изменения слизистой оболочки, секреторная функция желудка на фоне ЖДА и В₁₂ДА имеют различия, которые могут служить критериями оценки особенностей гастритического процесса, характера и тяжести анемического синдрома, выбора лечебного питания и медикаментозной терапии данного контингента больных.

Диссертация на соискание ученой степени *кандидата медицинских наук* выполнена в ГОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор **В.В. Чернин**.

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор **В.А. Соловьев**.

Дата защиты: 27.10.2006 на заседании диссертационного совета Д 850.002.01 при Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии.

Правила для авторов

Редакция «**Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии**» просит авторов соблюдать следующие правила.

1. Статья должна быть написана на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных. Целесообразно привести ссылку на решение этического комитета, одобряющее проведение исследования.

2. Статья должна иметь сопроводительное письмо, подписанное руководителем учреждения, в котором выполнена работа. На изобретение и рационализаторское предложение представляется один экземпляр копии авторского свидетельства или удостоверения.

3. В редакцию направляются:

а) отпечатанные первый и второй экземпляры текста статьи на листах формата А4 (210×297 мм) через два интервала (оригинальные исследования — до 15 страниц, включая таблицы, рисунки и список литературы, лекции и обзоры — до 20 страниц, обмен опытом и описание клинических наблюдений, рецензии — до 6 страниц;

б) резюме на русском языке объемом не более 1/2 страницы;

в) один экземпляр сопроводительного письма;

г) дискету 3,5" или CD с текстом, рисунками и таблицами.

Текстовые файлы должны быть выполнены в общеупотребительном текстовом редакторе. Материалы, присланные только по электронной почте, не регистрируются и не рассматриваются.

4. Рукописи оригинальных исследований целесообразно представлять с выделенными разделами: «Введение», «Материал и методы исследования», «Результаты исследования и их обсуждение», «Выводы» (IMRAD format — Introduction, Methods, Research [and] Discussion).

5. Резюме оригинального исследования должно быть представлено в виде разделов: «Цель исследования», «Материал и методы», «Результаты», «Выводы», «Ключевые слова» (3–10 слов или коротких фраз, отражающих основные проблемы, обсуждаемые в статье). В качестве ключевых слов следует использовать термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus.

Резюме лекции и обзора литературы должно быть представлено в виде разделов: «Цель обзора», «Основные положения», «Заключение», «Ключевые слова».

Резюме клинического случая должно содержать конкретные положения, отражающие суть статьи.

6. На первой странице статьи должны быть: ее название, фамилии и инициалы авторов, полное, без сокращений, наименование учреждения. Второй экземпляр статьи подписывается всеми авторами с указанием фамилии, имени, отчества и почтового адреса автора для переписки. Для оперативной связи редакции с автором необходимо указать контактные телефоны и адрес электронной почты. Материал статьи должен быть тщательно выверен, без обширных исторических и литературных сведений. Цитаты, формулы, дозы лекарственных средств визируются на полях. В формулах необходимо размечать:

а) строчные «а» и прописные «А» буквы (прописные обозначают двумя черточками снизу, строчные — сверху);

б) латинские и греческие буквы (подчеркивают соответственно синим и красным карандашом);

в) подстрочные (p₁) и надстрочные (10⁹) буквы и цифры.

7. Оригиналы иллюстраций (фотографии, графики, схемы, карты и др.) представляют в черно-белом варианте в двух экземплярах. Фотографии должны иметь контрастное изображение на плотной глянцевой бумаге, без изгибов и повреждений. Рисунки, схемы и карты исполняются черной тушью на плотной бумаге или при помощи компьютерной графики. На обороте каждой иллюстрации простым карандашом указывают ее номер, название статьи, фамилию первого автора, верх и низ. Подрисовочные подписи печатают на отдельном листе с указанием номеров рисунков, их названий и объяснением условных обозначений. При представлении микрофотографий должны быть указаны метод окраски и кратность увеличения.

8. Таблицы представляются на отдельных листах, отпечатанные через два интервала. Они должны быть компактными, иметь название, а головка (шапка) таблицы — точно соответствовать содержанию граф. Цифровой материал необходимо представить статистически обработанным. Фототаблицы не принимаются.

9. Сокращения терминов, кроме общепринятых, не допускаются. Названия фирм, предприятий-изготовителей медикаментов, реактивов и аппаратуры следует давать в оригинальной транскрипции с указанием страны. Результаты исследований и наблюдений должны быть представлены в единицах Международной системы (СИ).

10. Пристатейный библиографический список печатают на отдельном листе через два интервала. Представляют только относящиеся к обсуждаемому вопросу работы на русском и других языках. Список должен быть оформлен в соответствии с ГОСТ 7.1–84 «Библиографическое описание документа». Все источники должны быть пронумерованы и соответствовать нумерации (в квадратных скобках) в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные материалы не принимаются. Объем библиографического списка не должен превышать 45 источников.

11. Не подлежат представлению в редакцию статьи, направленные для опубликования в другие журналы или уже опубликованные.

12. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи. Корректуры авторам не высылаются, вся работа с ними проводится по авторскому оригиналу. Статьи, не принятые к опубликованию, авторам не возвращаются. Переписка между авторами и редакцией в таких случаях не ведется. Авторский гонорар за незаказанные редакцией статьи не выплачивается.

13. Редакция оставляет за собой право размещать фрагменты статей и резюме в массовых электронных базах данных и электронных страницах Интернета.

14. При невыполнении указанных правил статьи к публикации не принимаются.

Правила также доступны в Интернете по адресу: www.m-vesti.ru

Адрес редакции: 119146, г. Москва, а/я 31.
«Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии».

Эл. почта: good.day@ru.net