



**НАУЧНО -  
ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЖУРНАЛ**

ISSN 2073-8137

**Учредители:**

Ставропольская  
государственная  
медицинская академия  
Государственный научно-  
исследовательский  
институт курортологии  
Пятигорская  
государственная  
фармацевтическая  
академия

**Территория  
распространения:**

Российская Федерация,  
зарубежные страны

**Зарегистрирован в**

**Федеральной службе по  
надзору за соблюдением  
законодательства в сфере  
массовых коммуникаций  
и охране культурного  
наследия**

ПИ №ФС77-26521 от  
7 декабря 2006 года.

**Ответственный редактор**

Засухина Т. А.

**Перевод:**

Знаменская И.А.

**Интернет-версия**

Батурина М.В.

**Технический редактор**

Лежнина О.Ю.

**Корректор**

Михайлова О.В.

**Дизайн и верстка:**

Романов М.А.

**Периодичность:**

4 раза в год

**Тираж:** 650 экз.

**Адрес редакции:**

355017, Ставрополь,  
ул. Мира, 310

**Телефоны:** (8652) 35-25-14;  
35-32-29

**Факс:** (8652) 35-25-14

E-mail: medvestnik@stgma.ru

WWW-страница:

www.medvestnik.stgma.ru

**На 4 стр. обложки фото**

**С. Ягоды «Вход  
в Софийское ущелье».**

# **МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК СЕВЕРНОГО КАВКАЗА**

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:**

Главный редактор МИНАЕВ Б. Д.

АКСЕНЕНКО В. А.

БАТУРИН В. А. (зам. главного редактора)

БОЕВ И. В.

БРАГИН Е. А.

ВАСИН В. А.

ВАФИН А. З.

ВОДОЛАЦКИЙ М. П.

ВОРОТНИКОВ А. А.

ГАВРИЛИН М. В.

ЕФИМЕНКО Н. В.

ЕФРЕМЕНКО В. И.

ИСТОШИН Н.Г.

КАЛМЫКОВА А. С.

КОРОБКЕЕВ А. А. (ответственный секретарь)

ЛАВРЕШИН П. М.

НИКОЛЬСКИЙ В. С.

ОГАНЕСЯН Э. Т.

ПАСЕЧНИКОВ В. Д.

ХОДЖАЯН А. Б.

ЧЕБОТАРЕВ В. В.

ЯГОДА А. В. (зам. главного редактора)

ЯКОВЛЕВ В. М.

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

АМИЯНЦ В. Ю. (Пятигорск)

АРУШАНЯН Э. Б. (Ставрополь)

БРИН В. Б. (Владикавказ)

ВЕРГЕЙЧИК Е. Н. (Пятигорск)

ЕНИН И. П. (Ставрополь)

КОШЕЛЬ В. И. (Ставрополь)

ЛИЕВ А. А. (Кисловодск)

ЛЕВИТАН Б. Н. (Астрахань)

МАСУЕВ К. А. (Махачкала)

ОНОПРИЕВ В. И. (Краснодар)

ОРЕХОВ К. В. (Ставрополь)

ПЕТРОВ В. И. (Волгоград)

ПОКРОВСКИЙ В. М. (Краснодар)

СОЛОМОНОВ А. Д. (Ставрополь)

СМИРНОВ В. Е. (Ставрополь)

ТЕРЕНТЬЕВ В. П. (Ростов-на-Дону)

ХАЙТ Г. Я. (Ставрополь)

ЧЕРЕДНИЧЕНКО Л. П. (Ставрополь)

ЧЕРНОВ В. Н. (Ростов-на-Дону)

ЯКУШЕНКО М. Н. (Нальчик)

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ***Заболевания печени*

А.О. Буеверов, М.В. Маевская <b>КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АПОПТОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ .....</b>	4
К.В. Жданов, Д.А. Гусев, В.С. Чирский, К.В. Козлов, А.В. Шкуро, А.В. Лавров <b>ЖЕЛЕЗО И ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С .....</b>	11
Е.В. Белобородова, Э.И. Белобородова, О.Е. Акбашева, В.Ю. Серебров, Г.Э. Черногорюк, М.И. Рачковский, И.Л. Пурлик, В.Л. Останко, Д.В. Чвырина <b>МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРОЗА В ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВИРУСНОЙ И ТОКСИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ .....</b>	19
Н.И. Гейвандова, Н.Г. Белова, О.В. Фалеева, Г.А. Александрович, А.В. Ягода <b>КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВОСПАЛЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ .....</b>	25
Б.Н. Левитан, Б.А. Гринберг, А.В. Астахин, А.Р. Умерова, Н.Н. Ларина <b>КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДОППЛЕРОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПОРТАЛЬНОГО КРОВОТОКА ПРИ ЦИРРОЗАХ ПЕЧЕНИ .....</b>	31
М.М. Котович, Е.В. Лучшева, Ф.К. Манеров <b>НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ГЕПАТОСПЛЕНОМЕГАЛИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ .....</b>	37
П.В. Корой <b>ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ HCV-АССОЦИИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ .....</b>	43
В.Х. Фазылов, Я.Р. Мангушева, Э.Г. Гайфуллина <b>НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ВЛИЯНИЯ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С .....</b>	49
Н.Ю. Ганкина <b>ВЛИЯНИЕ ПЕГИЛИРОВАННЫХ ИНТЕРФЕРОНОВ И РИБАВИРИНА НА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ У БОЛЬНЫХ С КО-ИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ-ВГС .....</b>	54

Ю.В. Фазылова <b>ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ СИСТЕМНОЙ ЭНДОТОКСИНЕМИИ И АНТИЭНДОТОКСИНОВОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПАРОДОНТА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В И С .....</b>	58
--	----

М.Д. Байрамкулов, В.С. Боташева, А.Н.Айдемиров, А.В. Попов, А.Д. Абдоков, У.Ш. Хушвактов <b>МИКРОСПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗДЕЙСТВИЯ ПЛАЗМЕННОГО ПОТОКА НА ТКАНЬ ПЕЧЕНИ .....</b>	62
---	----

И.Г. Ахмедов, А.М. Абдуллаев, А.И. Курбанова, К.С. Патахова <b>СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЫЖИДАТЕЛЬНОЙ И АКТИВНОЙ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ МАЛЫХ РАЗМЕРАХ КИСТ .....</b>	66
---	----

### ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

Г.И. Сторожаков, И.Г. Федоров, М.А. Чичкина, С.Д. Косяра, Н.В. Петренко, Л.Ю. Ильченко <b>СЛУЧАЙ ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ЦИРРОЗА У МУЖЧИНЫ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА .....</b>	71
--	----

### ЛЕКЦИИ

С.Д. Подымова <b>ПЕРВИЧНЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛАНГИТ .....</b>	75
---	----

А.В. Калинин, Г.М. Такмулина <b>НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ КАК КОМПОНЕНТ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА .....</b>	83
--	----

Т.М. Игнатова <b>ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ У БЕРЕМЕННЫХ .....</b>	88
---	----

М.В. Голубева, Л.Ю. Барышева, Л.В. Погорелова <b>ВРОЖДЕННЫЕ ГЕПАТИТЫ В И С У ДЕТЕЙ .....</b>	94
---	----

### ОБЗОР

С.Н. Маммаев <b>ГЕПАТОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ .....</b>	102
---	-----

<b>Правила оформления статей .....</b>	112
--	-----

© А.О. Буеверов, М.В. Маевская, 2009  
УДК 616.36-002.2:576.858:616.98

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АПОПТОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ

А.О. Буеверов, М.В. Маевская

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

**С**реди прочих органов печень в наибольшей степени подвергается постоянной нагрузке патогенами, токсинами, опухолевыми клетками и пищевыми антигенами, что определяет особенности функционирования составляющих ее клеточных популяций. Известно, что на клеточном уровне постоянно протекающие деление и рост должны сопровождаться альтернативным процессом удаленияrudиментарных клеток в эмбриональном периоде, а на протяжении всей жизни – старых, поврежденных, мутировавших клеток, а также клеток с измененными антигенными свойствами.

Апоптозу принадлежит важнейшая роль в регуляции как физиологических, так и патологических процессов [1, 11, 16]. И подавление, и неадекватное усиление апоптоза ведет к патологическим изменениям органов и тканей. В то время как избыточная активация апоптоза, наблюдаемая, в частности, при инфицировании клеток печени гепатотропными вирусами, обуславливает разрушение печеночной ткани, ослабление апоптотической гибели клеток (вызванное, к примеру, мутацией гена, кодирующего проапоптогенный белок p53) служит одним из важнейших факторов канцерогенеза.

Помимо вирусных гепатитов, рецептор-опосредованный апоптоз, представленный взаимодействием FasL-FasR и TNF $\alpha$ -TNFR, занимает существенное место в патогенезе алкогольного гепатита, синдрома ишемии-реперфузии, аутоиммунных и холестатических болезней печени, фульминантной печеночной недостаточности различного генеза, а также гепатоцеллюлярной карциномы [1, 9, 11, 13, 15, 16].

Вирусный гепатит представляет собой диффузную воспалительную реакцию печеночной

ткани, индуцированную инфекцией гепатотропными вирусами. В случае персистенции вирусов гепатита В или С иммунное воспаление создает патогенетическую основу для фиброгенеза, следствием чего выступает цирротическая трансформация и развитие гепатоцеллюлярной карциномы. Среди многочисленных защитных противовирусных систем организма одно из ключевых мест принадлежит апоптозу, который способствует предотвращению вирусной репликации, диссеминации и персистенции [12, 17, 18].

При патоморфологическом исследовании печени выявляют округлые гомогенные эозинофильные образования, часто содержащие пикнотичное ядро. Эти образования, названные тельцами Каунсильмена, представляют собой не что иное, как гепатоциты в состоянии апоптоза [1]. Их количество существенно превышает таковое у здоровых лиц, что косвенно подтверждает роль апоптоза в патогенезе хронических вирусных гепатитов (ХВГ). Сегодня накоплены многочисленные данные, свидетельствующие о способности протеинов вирусов В и С модулировать процессы клеточной гибели. В частности, подавление апоптоза инфицированных гепатоцитов цитотоксическими Т-лимфоцитами (ЦТЛ) представляет собой основной механизм выживания вируса во враждебном окружении макроорганизма [1, 12, 15].

В ЦТЛ-опосредованном апоптозе можно выделить 5 ключевых этапов:

- 1) распознавание антигена на поверхности клетки-мишени ЦТЛ и его коньюгация с клеткой-мишенью;
- 2) активация ЦТЛ;
- 3) запуск апоптоза при помощи комплекса Fas/FasL либо гранзим-перфоринового пути;
- 4) отсоединение ЦТЛ;
- 5) гибель клетки-мишени путем осмотического лизиса и апоптоза.

Передача апоптотического сигнала осуществляется посредством каскадной активации каспаз

Буеверов Алексей Олегович, к. м. н., старший научный сотрудник клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии. Тел.: 8(499) 248-69-41

(относятся к семейству протеаз), подобно каскаду реакций коагуляции, и приводят к расщеплению клеточных структур. ЦТЛ-опосредованный апоптоз инициируется активацией «рецепторов смерти», которые запускают механизм клеточной гибели посредством каспазного каскада. Вначале активируются каспазы 8 и 10, на следующих этапах – каспазы 3, 6 и 9, обозначающиеся как эффекторные ввиду их непосредственного участия в уничтожении клетки. Установлено наличие двух путей активации эффекторных каспаз – внешнего и внутреннего. Первый, к которому относится ЦТЛ-опосредованный апоптоз, обусловлен активацией «рецепторов смерти», второй – дисфункцией митохондрий [16].

Выявлены восемь рецепторов, вовлеченных во внешний путь, из которых наиболее изучен рецептор фактора некроза опухоли- $\alpha$  1-го типа (TNF-R1) и рецептор Fas (CD95/APO-1). Fas, он же APO-1 или CD95, относится к мембранным белкам I типа (молекулярная масса от 42 до 50 кДа, 325 аминокислот). Взаимодействие TNF- $\alpha$  и Fas с соответствующими рецепторами ведет к активации каспазы-8, которая содержит N-конец Fas-ассоциированного белка с доменом смерти (FADD) и осуществляет связь рецепторов с эффекторными каспазами [11]. Второй путь апоптоза запускается высвобождением цитохрома С из митохондрий. В цитоплазме цитохром С связывается с белком Araf-1, формируя комплекс, который связывается с каспазой-9 и инициирует её активацию. В дальнейшем второй путь повторяет первый, так как каспаза-9 активирует эффекторные каспазы, как было описано ранее [11, 16].

Апоптозу принадлежит ключевая роль в регуляции лимфоцитарного пула на стадиях созревания и активации. Выраженность экспрессии генов В-клеточной лимфомы/лейкемии-2 (Bcl-2) или Bcl-xL находится в обратной корреляционной зависимости с чувствительностью клеток к апоптозу. Усиленная экспрессия Bcl-2 или Bcl-xL приводит к увеличению продолжительности жизни созревающих лимфоцитов и усилиению иммунного ответа. Напротив, снижение экспрессии этих генов ведет к сокращению жизни как созревающих, так и зрелых лимфоцитов. В отличие от Bcl-2 и Bcl-xL, усиление экспрессии белка Bax активирует апоптоз [4, 9].

Результаты иммуногистохимических исследований показали, что на поверхности Т-лимфоцитов, формирующих воспалительный инфильтрат в печени при хроническом гепатите С (ХГС), увеличена экспрессия Fas-лиганд (FasL). Секретируемый FasL, высвобождаемый из активированных Т-лимфоцитов, может служить апоптотическим сигналом для гепатоцитов, несущих на своей поверхности Fas-рецептор. У больных ХГС выявлено усиление Fas-опосредованного апоптоза гепатоцитов, при этом экспрессия FasL нарастала параллельно прогрессированию заболевания [5, 7, 14]. Лимфоциты, инфильтрирующие печень, распознают присутствие вирусных антигенов на гепатоцитах, активируются и экспрессируют FasL на своей поверхности. С другой стороны, инфи-

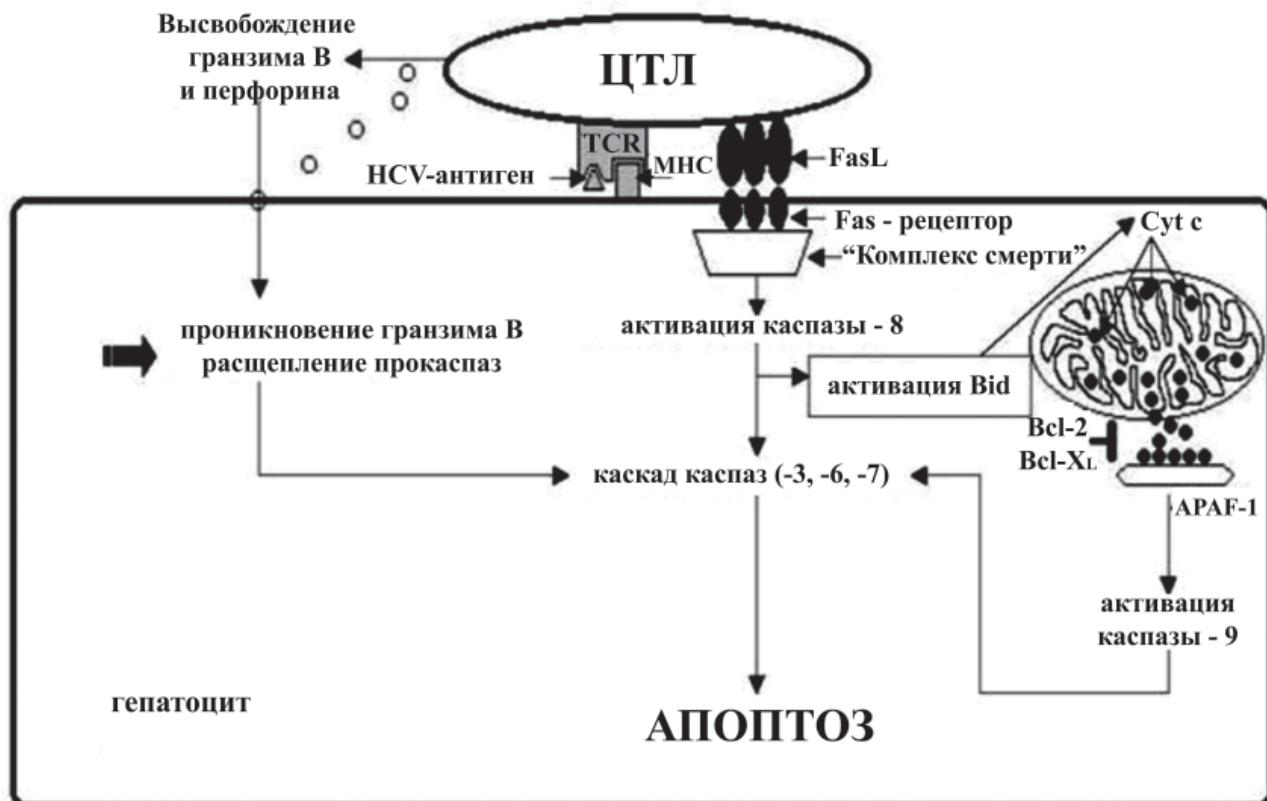
цированные гепатоциты усиливают экспрессию рецепторов Fas и повышают чувствительность к Fas-опосредованному апоптозу [14].

Активация иммуноопосредованного апоптоза при ХГС подтверждается также данными о повышении уровня перфорина/гранзима В у пациентов с циррозом печени в исходе ХГС в отличие от цирроза, вызванного невоспалительными заболеваниями, а также в отсутствие поражения печени [14]. В периферической крови спонтанный апоптоз Т-лимфоцитов у пациентов, инфицированных HCV, также значительно повышен относительно здоровых лиц [18].

Core-протеин HCV, хотя и является структурным компонентом вируса, может выполнять также регуляторную функцию, усиливая или ингибируя апоптоз. В ряде исследований показано, что этот белок выполняет как проапоптогенную, так и антиапоптогенную роль, в зависимости от экспериментальных условий и типа используемых клеток, в то время как белки NS3 и NS5A проявляют только антиапоптотический эффект [13]. Модуляция апоптоза может включать в себя внутриклеточное связывание core-протеина с рецепторами TNF, Fas или лимфотоксина  $\beta$  или замещение собой сигнальных молекул, таких как TNF-рецептор-ассоциированный фактор-2 (TRAF-2) или TNF-рецептор-ассоциированный домен смерти (TRADD). Было показано, что core-протеин может ингибировать или активировать транскриptionный фактор NFkB, а также модулировать чувствительность гепатоцита к действию цитокинов. При этом некоторые авторы отметили усиление такой чувствительности, в то время как другие – её снижение или отсутствие существенных изменений [6, 13]. Кроме того, последние исследования показали, что core-протеин взаимодействует *in vitro* и ингибирует РНК-зависимую протеинкиназу (PKR), которая также вовлечена в процесс апоптоза. Таким образом, белок HCV может модулировать апоптоз гепатоцитов при помощи прямых и непрямых механизмов (см. рис.).

Принятая в настоящее время концепция механизмов иммунного ответа также показывает, что секреция таких цитокинов, как интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), TNF- $\alpha$  и интерлейкин-12 (IL-12) ведет к активации Т-хелперов 1-го типа (Th1-ответ), которые осуществляют противовирусное действие. С другой стороны, секреция IL-10 обеспечивает Th2-ответ и стимуляцию гуморального звена иммунитета, что, возможно, играет определенную роль в регуляции апоптотических процессов [6, 7, 11].

Какую информацию может дать клиницисту изучение апоптоза при хронических вирусных гепатитах? Во-первых, исследование процессов, ведущих к апоптозу клеток печени, дает возможность понять причины хронизации и прогрессирования воспаления печени и, что не менее важно, механизмы злокачественной трансформации и противоопухолевой защиты. Во-вторых, изучение апоптоза позволяет разрабатывать новые методы терапии, в частности, уменьшающие избыточную гибель гепатоцитов. Одним из направ-



**Рис. Апоптоз инфицированного вирусом гепатита С гепатоцита, опосредованный цитотоксическим Т-лимфоцитом (ЦТЛ).**

**Комментарий к рисунку.** Активированный ЦТЛ распознает белки вируса при помощи Т-клеточного рецептора (TCR) главного комплекса гистосовместимости (МНС). Связывание Fas-лиганды с Fas-рецептором на поверхности инфицированного гепатоцита приводит к формированию комплекса, активирующего каспазу-8 и запускающего каскад каспаз, приводящий к апоптозу. Кроме того, каспаза-8 может активировать белок Bid, что приводит к высвобождению цитохрома С (сyt C) из митохондрий. Высвобождение цитохрома С может быть блокировано белками семейства Bax. Цитохром С затем может связываться с белком Araf-1 и активировать его, что приводит к активации каспазы-9, которая также запускает каскад каспаз. После распознания TCR вирусного белка ЦТЛ может продуцировать цитотоксические гранулы, содержащие гранзим В и перфорин. Поглощение гранзима В гепатоцитом осуществляется с помощью созданных перфорином пор в мембране. Гранзим В расщепляет прокаспазы, что также приводит к развитию апоптоза.

лений в этой области может служить разработка ингибиторов т. н. проксимальных каспаз (каспазы 2, 8, 10). В-третьих, применение методов экспресс-оценки апоптоза быстро обновляющихся популяций клеток помогает прогнозировать ответ на противовирусное лечение. Ниже приводятся результаты проведенных нами исследований, иллюстрирующие возможности практической разработки указанных направлений.

#### Система Fas-FasL при хроническом гепатите В и С

Как указывалось ранее, внешний путь апоптоза начинается с лиганд-рецепторного взаимодействия. Представление о функционировании рецепторов клеточной гибели служит теоретической базой для разработки оптимальной стратегии патогенетического лечения различных заболеваний, в том числе вирусных гепатитов.

Данные литературы свидетельствуют, что при

вирусном гепатите апоптоз может быть как результатом прямого воздействия вируса, так и опосредованным иммунной реакцией. Запуск процессов апоптоза при проникновении в гепатоцит вируса следует рассматривать как своего рода защитный механизм, так как в мертвой клетке репликация вируса становится невозможной. Поэтому «в интересах» вируса – подавить апоптоз и сохранить клетки жизнеспособными. И действительно, некоторые кодируемые вирусами белки обладают антиапоптозной активностью, которая осуществляется подавлением функции проапоптогенного (и противоопухолевого!) белка p53, инактивацией каспаз, а также усиленной экспрессией мощного ингибитора апоптоза bcl-2 [6]. Интересно, что в норме bcl-2 обнаружен в печени только в эпителии желчных протоков, постоянно контактирующих с желчью, но не в гепатоцитах [1]. О связи экспрессии Fas и пос-

ледующего апоптоза с действием вируса гепатита С свидетельствует и то, что после успешного лечения  $\alpha$ -интерфероном количество Fas-положительных клеток резко уменьшается и коррелирует как со снижением активности трансамина, так и с уменьшением выраженности портальной и лобулярной лимфоидной инфильтрации ткани печени [9].

Результаты собственных исследований указывают на значительные различия в реализации механизмов уничтожения инфицированных вирусом гепатоцитов при ХГ В и С. При ХГ С степень экспрессии Fas и FasL лимфоцитами воспалительного инфильтрата достоверно превышала таковую при ХГ В:  $2,3 \pm 0,2$  по сравнению с  $0,9 \pm 0,2$  для Fas и  $2,5 \pm 0,2$  по сравнению с  $1,1 \pm 0,3$  для FasL, соответственно. Средний индекс TUNEL-положительных гепатоцитов, то есть гепатоцитов в состоянии апоптоза, в биоптатах печени составил  $32 \pm 7,1\%$ , что достоверно превышает количество таковых при ХГ В ( $7,6 \pm 4,3\%$ ,  $p=0,01$ ) и коррелирует с уровнем экспрессии FasL клетками лимфоидного инфильтрата [4, 5].

Полученные результаты подтверждают ведущую роль клеточного Fas-опосредованного иммунного ответа организма на антигены вирусов гепатита В и С в повреждении гепатоцитов. Обнаружено, что при ХГ В даже обширный воспалительный инфильтрат содержит мало лимфоцитов, экспрессирующих FasL, поэтому ЦТЛ практически «безоружны» в окружении инфицированных вирусом клеток. При ХГ С активированные Т-лимфоциты обладают мощным цитотоксическим потенциалом в виде высокого уровня экспрессии FasL для уничтожения инфицированных гепатоцитов, экспрессирующих белок Fas. Принципиальных различий в степени экспрессии Fas гепатоцитами больных обеих групп выявлено не было.

Важно подчеркнуть, что при хронических вирусных гепатитах сами лимфоциты становятся объектом цитотоксического действия собственного FasL или FasL гепатоцитов. Это подтверждается как экспрессией FasL на гепатоцитах, так и экспрессией Fas на ЦТЛ, достоверно более высокой при ХГ С по сравнению с ХГ В [5].

#### **Апоптоз периферических мононуклеаров при хронических гепатитах В и С**

Являясь универсальным биологическим механизмом, апоптоз при вирусных гепатитах может приводить к избыточной гибели не только гепатоцитов, но и других клеточных популяций, отражая либо системный иммуновоспалительный ответ на инфекцию, либо внепеченоочную персистенцию вируса [8]. В связи с этим определенный интерес представляют наши исследования апоптоза периферических лейкоцитов при хроническом гепатите. У больных хроническими гепатитами В и С и у здоровых доноров определялось количество лимфоцитов и гранулоцитов периферической крови в состоянии апоптоза непосредственно после выделения и после 24-часовой инкубации в культуральной среде методом проточной цитофлуориметрии, а также повреждение

ДНК по скорости щелочной денатурации [3].

Было показано, что апоптоз как лимфоцитов, так и гранулоцитов был достоверно выше у больных ХВГ по сравнению с контролем как непосредственно после выделения, так и после суточной инкубации. Более интенсивный переход клеток в апоптоз наблюдался в подгруппе больных гепатитом С, хотя здесь следует учитывать роль разного количества пациентов в подгруппах (12 с гепатитом В, 22 с гепатитом С). Выявлена также корреляция между степенью повреждения ДНК лимфоцитов и гранулоцитов и накоплением клеток в состоянии апоптоза после инкубации [4]. Помимо этого, после суточной инкубации количество лейкоцитов обеих популяций в апоптозе достоверно коррелировало с сывороточной концентрацией TNF- $\alpha$ , что подтверждается литературными данными [3, 10].

Полученные результаты свидетельствуют об усилении программированной гибели клеток периферической крови у больных хроническим вирусным гепатитом, что может отражать как повреждающее действие гепатотропных вирусов на лейкоциты (или их костномозговые предшественники), так и влияние системного действия провоспалительных цитокинов. Косвенным подтверждением последнего механизма служит корреляция интенсивности апоптоза с сывороточным уровнем TNF- $\alpha$  – цитокина с наиболее выраженным проапоптогенным эффектом.

#### **Апоптоз периферических мононуклеаров и ответ на противовирусное лечение при хроническом гепатите С**

Не вызывает сомнения факт значительных успехов в борьбе с HCV-инфекцией, которыми ознаменовалось минувшее десятилетие. Введение в схемы противовирусного лечения рибавирина позволило увеличить долю больных с устойчивым вирусологическим ответом до 40-60% по сравнению с 15-20% при монотерапии интерфероном- $\alpha$ . Комбинированная терапия пегилизованными интерферонами и рибавирином приводит к устойчивому ответу в среднем у 62% пациентов, а среди инфицированных «благоприятными» генотипами 2 и 3 – у 76-91%. В то же время значительное количество больных, резистентных к противовирусным препаратам, и высокая стоимость лечения побуждают к поиску новых критериев промежуточного контроля за эффективностью проводимой терапии. В настоящее время им служит весьма дорогостоящее количественное определение HCV РНК в сыворотке («вирусной нагрузки») на 4-й и 12-й неделе.

Для нашего исследования [2] были отобраны следующие группы пациентов: группа больных ХГ С – 29 человек, вирусно-алкогольным гепатитом (ХГ С и алкоголь) – 25 человек и контрольная группа (здоровые доноры) – 20 человек. У всех пациентов в сыворотке выявлялись повышенные уровни аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (АлАт, АсАт), анти-HCV иммуноферментным методом и HCV РНК методом полимеразной цепной реакции. В группу хронического вирусно-алкогольного гепатита (ХВАГ) включались

пациенты с наличием всех вышеперечисленных критериев включения и употреблявшие алкоголь в дозе >80 г этианола в день на протяжении не менее 5 лет. Гистологическая характеристика биоптатов печени включала определение индекса гистологической активности (ИГА) и индекса фиброза по Knodell.

Все пациенты получали комбинированную противовирусную терапию (интерферон  $\alpha$ 2a + рибавирин) в стандартных рекомендованных дозах: 3 МU три раза в неделю + 1000-1200 мг/сут соответственно. Определение апоптоза мононуклеаров периферической крови (МПК) и сывороточной концентрации цитокинов (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  IL-10, IL-12) проводили до начала лечения, через 2 недели и через 24 недели после начала терапии. Количественное определение сывороточной концентрации HCV РНК методом ПЦР выполнялось исходно и через 2 недели после начала лечения.

До начала лечения уровень апоптоза МПК был достоверно выше у больных ХГ С по сравнению с таковым в контрольной группе:  $4,7 \pm 1,5$  vs.  $0,81 \pm 0,5\%$ ,  $p < 0,05$ . Аналогичный результат получен в группе ХВАГ: уровень апоптоза МПК составил  $2,9 \pm 1,9\%$ . Достоверных различий между группами ХГ С и ХВАГ не выявлено, однако имела место тенденция к несколько меньшему уровню апоптоза в группе вирусно-алкогольного гепатита. При определении концентрации цитокинов в сыворотке крови достоверное отличие от группы контроля ( $p < 0,05$ ) было получено для IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  в обеих группах пациентов. Различие между группами ХГ С и ХВАГ было недостоверным.

У 29 пациентов (53,7%) 24-недельная комбинированная противовирусная терапия привела к элиминации HCV РНК. В этой группе наблюдалось усиление апоптоза МПК, более выраженное в группе ХГ С по сравнению с больными ХВАГ ( $8,9\%$  vs.  $3,6\%$ ,  $p < 0,05$ ). В группе пациентов с ХГ С, ответивших на терапию, отмечена корреляция снижения уровня вирусной нагрузки с усилением апоптоза через 2 недели комбинированной терапии. В группе ХВАГ подобной корреляции выявлено не было. В группе пациентов, не ответивших на комбинированную терапию, достоверного усиления апоптоза в ответ на лечение зафиксировать не удалось.

С практической точки зрения исследование апоптоза МПК предпочтительнее, чем гепатоцитов, по крайней мере, по двум причинам:

1. методика значительно более простая и дешевая;

2. позволяет многократно оценивать изменения количества клеток в состоянии апоптоза в динамике, в том числе на фоне противовирусной терапии.

Достоверно более высокий уровень апоптоза МПК при ХГ С по сравнению со здоровыми донорами относится к разряду ожидаемых и соответствующих результатам ранее приведенных исследований. На роль одного из основных проапоптогенных факторов – TNF- $\alpha$  - в гибели МПК указывает сильная прямая корреляция его сы-

вроточной концентрации с числом клеток в состоянии апоптоза, что подтверждает результаты предыдущего исследования. Можно предположить, что апоптоз МПК при ХГ С осуществляется преимущественно по внешнему пути, через связывание TNF- $\alpha$  с TNF-рецептором и последующей активацией каспазы-8.

Отсутствие значимых различий в уровнях апоптоза МПК при ХГ С и ХВАГ не уменьшает роль алкоголя в качестве фактора прогрессирования ХГ С и в определенной степени объясняется достаточно длительной абstinенцией большинства пациентов с ХВАГ на момент забора крови. Тенденция к меньшему уровню апоптоза МПК в группе ХВАГ может быть обусловлена иммunoупрессивным действием алкоголя, хотя известно, что апоптоз гепатоцитов занимает значимое место в патогенезе алкогольного поражения печени. Более высокие сывороточные уровни TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  у больных как ХГ С, так и ХВАГ определяют ключевую роль этих цитокинов в патогенезе системного воспалительного ответа при хроническом гепатите [2]. Оба цитокина характеризуются множественностью источников продукции и клеток-мишеней биологических эффектов. Роль TNF- $\alpha$  в апоптозе различных клеток, в том числе инфицированных HCV гепатоцитов, четко определена, тогда как IFN- $\gamma$  способствует противовирусной защите организма посредством активации клеточных иммунных реакций.

С позиции клинической практики наиболее важным из полученных результатов представляется усиление апоптоза МПК у больных ХГ С с первичным вирусологическим ответом на комбинированную противовирусную терапию интерфероном- $\alpha$  и рибавирином. Относительно низкий уровень первичного ответа (53,7%) определяется превалированием пациентов, инфицированных 1-м генотипом HCV и 24-недельной продолжительностью лечения к моменту оценки результатов вне зависимости от генотипа. Более того, корреляция снижения вирусной нагрузки с нарастанием уровня апоптоза через 2 недели терапии наблюдалась только в группе больных ХГ С, ответивших на лечение.

Как отмечалось ранее, в настоящее время общепринятым прогностическим критерием устойчивого ответа на противовирусную терапию служит определение вирусной нагрузки на 4-й и 12-й неделе лечения. Необходимо заметить, что по сравнению с последней стоимость оценки апоптоза МПК методом проточной цитофлуориметрии приблизительно в 10 раз дешевле. Безусловно, полученные нами результаты не диктуют необходимость кардинального изменения подходов к прогнозированию успеха терапии HCV-инфекции. Вместе с тем, определение апоптоза МПК на 2-й неделе может рассматриваться как полезный и недорогой дополнительный метод ранней оценки эффективности противовирусного лечения.

Следует подчеркнуть необходимость тщательного сбора алкогольного анамнеза у больных ХГ С. Сочетание хронической HCV-инфекции

и алкогольной болезни печени не только взаимно отягощает течение гепатита, но и характеризуется отсутствием корреляции уменьшения концентрации сывороточной HCV РНК с нарастанием уровня апоптоза МПК. Соответственно, у данной категории пациентов оценка апоптоза МПК не может служить критерием ответа на противовирусную терапию.

Приведенные результаты научных исследований, накопленные за последнее десятилетие, демонстрируют весьма существенное значение апоптоза как в изучении патогенеза, так и в оценке динамики течения заболеваний печени, в том числе на фоне этиотропной и патогенетической терапии. Можно быть уверенным, что расшифровка механизмов апоптоза и разработка путей селективного воздействия на него при тех или иных патологических состояниях внесет весомый вклад в создание новых методов диагностики и лечения многих болезней, в том числе хронических вирусных гепатитов.

### **Литература**

1. Аруин, Л.И. Апоптоз и патология печени / Л.И. Аруин // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 1998. - № 2. - С. 6-10.
2. Буеверов, А.О. Апоптоз мононуклеаров периферической крови и оценка эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С / А.О. Буеверов, А.Е. Грязин, В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин // Клин. медицина. - 2006. - №9. - С. 39-44.
3. Буеверов, А.О. Апоптоз периферических лейкоцитов при хронических вирусных гепатитах / А.О. Буеверов, Е.В. Тихонина, Е.Ю. Москалева [и др.] // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2000. - № 6. - С. 30-33.
4. Дмитриева, Е.В. Апоптоз клеток лимфоцитарного инфильтрата и клеток печени при хронических вирусных гепатитах / Е.В. Дмитриева, Е.Ю. Москалева, А.О. Буеверов [и др.] // Успехи клинической иммунологии и аллергологии. Под ред. А.В. Кацурова. - М., 2002. - Т. 3. - С. 14-33.
5. Дмитриева, Е.В. Роль системы Fas/Fas-лиганд в индукции апоптоза гепатоцитов при хронических вирусных гепатитах / Е.В. Дмитриева, Е.Ю. Москалева, А.О. Буеверов [и др.] // Арх.патол. - 2003. - Т. 65, №6. - С. 13-16.
6. Bantel, H. Caspase activation correlates with the degree of inflammatory liver injury in chronic hepatitis C virus infection / H. Bantel, A. Lügering, C. Poremba [et al.] // Hepatology. - 2001. - Vol. 34. - P. 758-767.
7. Calabrese, F. Liver cell apoptosis in chronic hepatitis C correlates with histological but not biochemical activity or serum HCV-RNA levels / F. Calabrese, P. Pontiso, E. Perrenazzo [et al.] // Hepatology. - 2000. - Vol. 31. - P. 1153-1159.
8. Darzynkiewicz, Z. Analysis of apoptotic cells by flow and laser scanning cytometry / Z. Darzynkiewicz, E. Bedner // Methods Enzymol. - 2000. - Vol. 322. - P. 18-39.
9. Ghavami, S. Apoptosis in liver diseases - detection and therapeutic applications / S. Ghavami, M. Hashemi, K. Kadkhoda [et al.] // Med Sci Monit. - 2005. - Vol. 11. - P. 337-345.
10. Hatano, E. Tumor necrosis factor signaling in hepatocyte apoptosis / E. Hatano // J. Gastroenterol. Hepatol. - 2007. - Vol. 22. - Suppl. 1. - P. 43-44.
11. Herzer, K. Hepatitis viruses: live and let die / K. Herzer, M.F. Sprinzl, P.R. Galle // Liver Int. - 2007. - Vol. 27. - P. 293-301.
12. Jarmay, K. Assessment of histological features in chronic hepatitis C / K. Jarmay, G. Karacsony, Z. Ozsvár [et al.] // Hepatogastroenterology. - 2002. - Vol. 49. - P. 239-243.
13. Kato, N. Activation of intracellular signaling by hepatitis B and C viruses: C-viral core is the most potent signal inducer / N. Kato, H. Yoshida, S.K. Ono-Nita [et al.] // Hepatology. - 2000. - Vol. 32. - P. 405-412.
14. Kountouras, J. Apoptosis in hepatitis C / J. Kountouras, D. Chatzopoulos, C. Zavos // J. of Viral Hepatitis. - 2003. - Vol. 10. - P. 335-342.
15. Natozi, S. Hepatocyte apoptosis is a pathologic feature of human alcoholic hepatitis / S. Natozi, C. Rust, L.M. Stadheim [et al.] // J. Hepatol. - 2001. - Vol. 34. - P. 248-253.
16. Patel, T. Apoptosis and the liver: a mechanism of disease, growth regulation, and carcinogenesis / T. Patel, G.J. Gores, C.J. Steer // Hepatology. - 1999. - Vol. 30. - P. 811-815.
17. Sprinzl, M.F. Chronic viral infections causes an apoptosis resistant hepatocellular phenotype by induction of regeneration factors of the liver / M.F. Sprinzl, S. Rosset, F.-F. Male [et al.] // Hepatology. - 2005. - Vol. 42. - Suppl. 1. - P. 503.
18. Toubi, E. Enhanced peripheral T-cell apoptosis in chronic hepatitis C virus infection: association with liver disease severity / E. Toubi, A. Kessel, L. Goldstein [et al.] // J. Hepatol. - 2001. - Vol. 35. - P. 774-780.

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АПОПТОЗА  
ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ****А.О. БУЕВЕРОВ, М.В. МАЕВСКАЯ**

К настоящему времени накоплен значительный материал, позволяющий рассматривать апоптоз в качестве ключевого механизма патогенеза хронических вирусных гепатитов (ХВГ). Апоптоз гепатоцитов, инфицированных вирусом, с одной стороны, способствует элиминации внутриклеточного патогена, с другой – лежит в основе повреждения печеночной ткани. Основной механизм гибели клеток при патологии печени представлен рецептор-опосредованным апоптозом, то есть взаимодействием Fas- лиганды и Fas-рецептора, а также TNF- $\alpha$  и TNF-рецептора. Установлено, что лимфоциты воспалительного инфильтрата также могут уничтожаться инфицированными гепатоцитами, что представляет один из механизмов выживания вируса. Помимо этого, апоптоз как лимфоцитов, так и гранулоцитов периферической крови был достоверно выше у больных ХВГ по сравнению с контролем как непосредственно после выделения, так и после суточной инкубации. Уровень апоптоза периферической крови достоверно коррелирует с сывороточной концентрацией TNF- $\alpha$ . Показана возможность применения метода проточной цитофлуориметрии с целью оценки динамики апоптоза периферических мононуклеаров как прогностического фактора ответа на противовирусную терапию хронического гепатита С. Вместе с тем, этот критерий не может использоваться у пациентов с хроническим вирусно-алкогольным гепатитом.

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит, апоптоз, гепатоциты, мононуклеары периферической крови

**CLINICAL VALUE OF APOPTOSIS AT CHRONIC VIRUS HEPATITES****BUYEVEROV A.O., MAYEVSKAYA M.V.**

By present time, the significant material, allowing considering apoptosis as the key mechanism of pathogenesis of chronic viral hepatites is saved up. Apoptosis of hepatocytes, infected with a virus, on the one hand, promotes elimination of endocellular pathogenesis, on the other hand - underlies damage of a hepatic tissue. The basic mechanism of destruction of cells at the liver pathology is submitted by the receptor-mediation apoptosis, that is interaction of Fas-liganda and Fas-receptor, and also TNF- $\alpha$  and TNF-receptor. It is established, that lymphocytes of inflammatory infiltrate also can be destroyed by infected hepatocytes that represents one of mechanisms of virus survival. Besides it, apoptosis as of lymphocytes and of granulocytes of peripheral blood was authentic above in patients with chronic viral hepatitis in comparison with the control as directly after allocation, and after daily incubation. The level of apoptosis in peripheral blood authentically correlates with serum TNF- $\alpha$  concentration. The opportunity of application of a method of flowing cytofluorimetry is shown with the purpose of estimation of dynamics of apoptosis of peripheral mononuclears as the prognostic factor of the answer on antiviral therapy of a chronic hepatitis C. Nevertheless, this criterion cannot be used in patients with chronic viral-alcoholic hepatitis.

**Key words:** chronic viral hepatitis, apoptosis, hepatocytes, mononuclears of peripheral blood

© Коллектив авторов, 2009  
УДК 616.36-002.2:616-092:546.72

## ЖЕЛЕЗО И ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

К.В. Жданов<sup>1</sup>, Д.А. Гусев<sup>1</sup>, В.С. Чирский<sup>1</sup>, К.В. Козлов<sup>1</sup>,  
А.В. Шкуро<sup>2</sup>, А.В. Лавров<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Дорожная клиническая больница, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

---

**В**настоящее время в мире проживает не менее 170 млн. человек, инфицированных ВГС, что составляет около 3% населения планеты. HCV-инфекция представляет собой глобальную медико-социальную проблему, которая обусловлена стабильным уровнем заболеваемости и высокими затратами на диагностический и лечебный процессы [4, 6]. Патогенез HCV-инфекции, несмотря на интенсивные усилия исследователей, остается не до конца ясным.

Одна из таких противоречивых проблем – это изменение в метаболизме железа. Сывороточные концентрации железа, ферритина, коэффициент насыщения трансферрина железом повышенны у большинства больных ХГС. По оценкам разных авторов, встречаемость этих изменений варьирует от 20 до 60% [2, 5, 9]. На сегодняшний день причины данного состояния остаются до конца невыясненными. Предполагается патогенетическая связь между вирусной инфекцией и нарушением метаболизма железа, однако сведения по данной проблеме крайне противоречивы [5].

Фундаментальный механизм, регулирующий обмен железа в организме человека, детерминирован генотипом. Прежде всего, геном, мутации которого приводят к развитию наследственного гемохроматоза (ген HFE). В норме комплекс HFE-протеина с β-2 микроглобулином связывается с трансферриновыми рецепторами (ТФР) 1 и 2 типов, препятствуя проникновению железа в клетку при увеличении его концентрации. Также данный белок стимулирует экспрессию гена гепсидина (отвечающего за гуморальную регуляцию метаболизма микроэлемента), биологическим эф-

фектом которого является снижение всасывания железа в тонком кишечнике и двенадцатиперстной кишке в ответ на повышение общих запасов железа в организме [2, 8, 10, 11, 17].

Известно, что одной из основных причин нарушения обмена железа у больных хроническим вирусным гепатитом С является возможное увеличение на фоне инфекции клинических признаков, связанных с выявлением гетерозиготных мутаций генов наследственного гемохроматоза, в первую очередь C282Y и H63D. При этом отмечено, что наличие таких мутаций у пациентов с HCV-инфекцией влияет на изменение концентраций показателей, отражающих метаболизм железа, в сторону перегрузки [2]. Хотя в среднем в популяции гетерозиготные носители гена H63D встречаются в 20–27% случаев, клинически значимое проявление эффектов этой мутации наблюдается не часто [3]. Однако наибольшие противоречия во мнениях исследователей вызваны взаимосвязью мутаций гена, кодирующего HFE-белок и течением HCV-инфекции. Полагают, что комбинация гепатита С и носительства мутантных аллелей гена наследственного гемохроматоза усиливает фиброгенез, утяжеляет течение заболевания [8, 10, 11]. Кроме того, носительство HFE мутаций рассматривается в качестве неблагоприятного фактора, влияющего на эффективность противовирусного лечения [2]. Выдвигались предположения, что носительство мутантных аллелей гена наследственного гемохроматоза не коррелирует с накоплением микроэлемента в ткани печени и не влияет на течение инфекционного процесса [16, 17, 19].

Несмотря на неоднозначную оценку генетических предпосылок в развитии так называемого “синдрома перегрузки железом”, разногласий среди исследователей по поводу неблагоприятного воздействия избытка данного микроэлемента, безусловно, нет. Железо – мощнейший

Жданов Константин Валерьевич, д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней.  
Тел.: (812) 542-92-14, (812) 292-33-57.  
E-mail: zhdanov@rambler.ru

**Таблица 1**  
**Средние концентрации показателей обмена железа ( $M \pm Se$ )**

Железо сыворотки	ОЖСС	Трансфер-рин	Ферритин	Церуло-плазмин	Гаптоглобин	КНТ железом
мкмоль/л	мкмоль/л	г/л	нг/мл	мг/л	мг/дл	%
Норма						
♂-14,3-25,0 ♀-10,7-21,5	30,6-80	2-3,8	♂- 94-149 ♀- 34-76	220 - 610	30-220	20-52
Результаты в исследуемой группе						
♂26,6±0,8* ♀23±1,2*	53,4±2,4	3,2±1,2	♂204,9±13* ♀147,5±28*	458,6±24	225,6±17	51,8±8,2*
Результаты в группе контроля						
♂21,5±0,7* ♀16,4±0,5*	56,7±5,2	2,8±1,5	♂120±12 * ♀73,1±11*	404,9±56	199,9±34	41,4±9,2*

\* - различия исследуемой и контрольной групп статистически значимы,  $p<0,05$ .

индуктор перекисного окисления липидов [7]. Помимо запуска окислительных реакций, свободное железо обладает способностью активировать клетки Ито, синтезирующие коллаген [18]. Микроэлемент в ткани печени, как правило, обнаруживается на поздних стадиях хронического гепатита С и выявляется преимущественно в тканевых макрофагах [9]. Данный факт рассматривается как крайне неблагоприятный для течения и прогноза заболевания [12,15].

Таким образом, данные современной литературы являются противоречивыми в отношении влияния вируса гепатита С на клинические проявления со стороны мутантных аллелей гена HFE. Отсутствуют достоверные сведения о других возможных причинах изменения обмена железа у данной категории больных.

Вместе с тем, в недавних экспериментальных работах было показано ингибирующее влияние железа на репликацию вируса гепатита С в культуре ткани человеческой гепатомы (HuH 7). Так, установлено, что микроэлемент непосредственно ингибирует неструктурный белок вирусного полипротеина NS5B [13,14]. Данный факт дает возможность предположить участие физиологических регуляторных механизмов метаболизма железа в патогенезе HCV-инфекции.

Все вышеизложенное послужило поводом для проведения данного исследования с целью дать патогенетическую характеристику нарушений гомеостаза железа у больных хроническим гепатитом С.

**Материал и методы.** Обследовано 111 больных ХГС (анти-HCV+, РНК HCV+), 84 мужчины и 27 женщин на различных стадиях заболевания в возрасте от 18 до 59 лет, в среднем – 33±1,5 года. Распределение больных по стадии HCV-инфекции проводилось на основании оценки выраженности фиброза в гепатобиоптате в соответствии со стандартизированной системой «META VIR» [4, 5, 12]: F1 (слабый фиброз) – 40 человек (36%),

F2 (умеренный фиброз) – 37 человек (33,3%), F3 (тяжелый фиброз) – 25 человек (22,5%), F4 (цирроз) – 9 человек (8,2%). Пациентам выполнялось биохимическое исследование крови, в том числе определялись показатели, характеризующие метаболизм железа (сывороточные железо, трансферрин, ферритин, гаптоглобин, общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС), коэффициент насыщения трансферрина (КНТ) железом). Определение концентраций в сыворотке крови параметров, характеризующих метаболизм железа, было выполнено на анализаторе HITACHI с использованием реагентов фирмы RANDOX иммунотурбидиметрическим методом. КНТ железом рассчитывался по формуле: железо сыворотки (мкмоль/л)/ОЖСС (мкмоль/л) × 100%. Контрольную группу для биохимического исследования составили 20 здоровых человек: 13 мужчин и 7 женщин в возрасте от 19 до 55 лет, в среднем – 32±0,9 года. Таким образом, исследуемая и контрольная группа оказались однородными по основным характеристикам.

Молекулярно-биологические исследования крови с использованием ПЦР осуществлялись для оценки качественного и количественного содержания РНК-ВГС и его генотипа. Выявляли мутантные аллели гена наследственного гемохроматоза – C282Y и H63D. Определение данных мутаций проводилось на амплификаторе Терцик-2 (производство фирмы “ДНК-ТЕХНОЛОГИЯ”) в Медико-генетическом научном центре РАМН, г. Москва.

Выполнялась функциональная биопсия печени для оценки степени активности и стадии ХГС, а также качественного и полуколичественного (количество клеток в 10 полях зрения) определения содержания железа в гепатобиоптате при помощи его окраски по методу Перлса. Контрольную группу для морфологического исследования составили десять гепатобиоптатов больных гемохроматозом.

**Таблица 2**  
**Сравнительный анализ распределения железа в ткани печени  
у больных ХГС и гемохроматозом. U-тест Манна-Уитни. Me (UQ;LQ)**

Железо в печени, баллы количество (количество клеток/10 полей зрения)	Вирусный гепатит С (n=40) Me (UQ;LQ)	Гемохроматоз (n=10) Me (UQ;LQ)
Общее содержание	1,35 (0,3;1,6) *	8,7 (8,2;13,8) *
В клетках Купфера	0,4 (0,1;0,6) *	2 (1,2;3) *
В гепатоцитах	0,3 (0,2;1) *	7,5 (6,2;10,8) *
В клетках инфильтра	0,2 (0,1;0,3) *	1,5 (1;1,9) *
Соотношение клетки Купфера : гепатоциты	~ 1:1 * (в пользу Клеток Купфера)	~ 1:4 *

\* - различия статистически значимы,  $p<0,05$ .

**Результаты исследования.** Установлено, что средние показатели сывороточного железа (у мужчин  $26,6\pm0,8$  мкмоль/л, у женщин  $23\pm1,2$  мкмоль/л), ферритина (у мужчин  $204,9\pm13$  нг/мл, у женщин  $147,5\pm28$  нг/мл) статистически значимо превышали референтные величины, а КНТ железом находился у верхней границы нормы ( $51,8\pm8,2\%$ ). Кроме того, данные параметры достоверно различались с группой контроля (табл. 1).

Отмечено, что сывороточное железо было повышенено у 38 мужчин - 45,2% и 16 женщин - 59,3%, а сывороточный ферритин - у 51 мужчины - 60,7%, и 14 женщин - 51,8%.

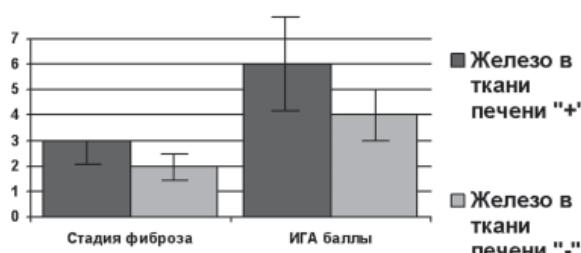
При анализе репликативной активности вируса в зависимости от изменений в метаболизме железа у обследованных больных была установлена обратная умеренная взаимосвязь между КНТ железом (%) и репликативной активностью вируса гепатита С (мЕ/мл),  $r=-0,4$ ,  $p<0,05$ , что косвенно отражало снижение вирусной репликации по мере увеличения в сыворотке крови железа. Напротив, при сравнении групп пациентов с высокой (более 400000 мЕ в мл) и низкой вирусной репликацией (менее 400000 мЕ в мл) были выявлены достоверные различия по содержанию сывороточного ферритина. Так, в первой группе средняя его концентрация составила  $216,5\pm19,6$  нг/мл, во второй -  $155,7\pm21,9$  нг/мл,  $p<0,05$ . При анализе показателей метаболизма железа в зависимости от генотипа вируса статистически значимых результатов получено не было.

Метаболизм железа изучался на различных стадиях заболевания и в зависимости от некровоспалительной активности в ткани печени. Статистически значимые различия в показателях обмена железа по стадиям заболевания были выявлены между группами пациентов со слабым (F1) и умеренным (F2) фиброзом по содержанию гаптоглобина ( $293,4\pm32$  мг/дл и  $202,7\pm25$  мг/дл соответственно,  $p<0,05$ ). У больных со слабым

фиброзом (F1) и тяжелым (F3) - по гаптоглобину и ферритину ( $293,4\pm32$  мг/дл и  $184,8\pm34,8$  мг/дл;  $145\pm15,2$  нг/мл и  $236\pm27,3$  нг/мл соответственно,  $p<0,05$ ). У пациентов со слабым фиброзом (F1) и циррозом (F4) достоверно различались показатели сывороточного ферритина ( $145\pm15,2$  нг/мл и  $270,7\pm57$  мг/мл). При сравнении показателей обмена железа на ранних (F1 и F2) и поздних (F3 и F4) стадиях заболевания получены достоверные различия по содержанию в сыворотке крови ферритина и гаптоглобина. Так, на ранних стадиях данные показатели составили  $165,4\pm14$  нг/мл и  $256,4\pm22,3$  мг/дл соответственно. На поздних –  $245,2\pm29$  нг/мл и  $182,9\pm25,9$  мг/дл ( $p<0,05$ ).

В зависимости от активности воспалительного процесса в печени по "META VIR" были получены статистически значимые различия. Так, между пациентами с минимальной некровоспалительной (A1) и слабовыраженной активностью (A2) статистически значимо различались показатели гаптоглобина ( $316,8\pm38,7$  мг/дл и  $198,4\pm17,8$  мг/дл соответственно,  $p<0,05$ ). А между больными со слабовыраженной (A1) и умеренной (A3) – сывороточного железа, гаптоглобина и церулоплазмина: железо сыворотки -  $23,9\pm1,3$  мкмоль/л и  $27,9\pm2,0$  мкмоль/л соответственно,  $p<0,05$ ; гаптоглобин -  $316,8\pm38,7$  мг/дл и  $183,6\pm34,2$  мг/дл соответственно,  $p<0,05$ ; церулоплазмин –  $548,0\pm56,0$  мг/л и  $410,7\pm35,9$  мг/л соответственно,  $p<0,05$ . Кроме того, при проведении корреляционного анализа были установлены прямая умеренная корреляционная взаимосвязь между ИГА в баллах (по Knodell) и железом сыворотки ( $r=0,3$ ;  $p<0,05$ ); обратная умеренная – с концентрацией сывороточного церулоплазмина ( $r=-0,35$ ;  $p<0,05$ ) и содержанием гаптоглобина в сыворотке крови ( $r=-0,31$ ;  $p<0,05$ ).

На следующем этапе исследования была дана морфологическая и генетическая характеристика метаболизма железа. При окрашивании гепатоцитов 40 больных с типичными лаборатор-



**Рис. 1. Стадия фиброза и ИГА в зависимости от наличия либо отсутствия железа в ткани печени. U-тест Манна – Уитни. Mo (UQ:LQ), p<0,05.**

ными признаками изменений в обмене железа (31 мужчины и 9 женщин) по методике Перлса железо в клетках Купфера было выявлено у 31 человека (26 мужчин и 5 женщин), что составило 77,5%. В макрофагах и гепатоцитах железо определялось у 23 больных (19 мужчин и 4 женщины), что составило 57,5%. В макрофагах, гепатоцитах и клетках воспалительного инфильтрата портального тракта железо верифицировалось у 8 человек (7 мужчин и 1 женщины) – 20%. У двух мужчин микроэлемент был выявлен в клетках Купфера и воспалительного инфильтрата (5%).

Общее содержание железа в ткани печени больных ХГС, как было описано выше, рассчитывалось полуколичественным методом, в баллах. Медиана составила 1,35 баллов (интерквартильный размах от 0,3 баллов до 1,6 баллов). В качестве группы сравнения были изучены 10 гепатобиоптатов больных гемохроматозом без гепатита С. Таким же образом у них рассчитывалось содержание железа в морфологических образцах: медиана 8,7 баллов (интерквартильный размах от 8,2 баллов до 13,8 баллов). Различия между данными группами статистически значимы ( $p<0,05$ ). Кроме того, обращало внимание соотношение распределения железа между макрофагами и гепатоцитами у больных ХГС и гемохроматозом. У первых данное соотношение приблизительно составило 1:1 с незначительным сдвигом в сторону тканевых макрофагов, тогда как у больных гемохроматозом – 1:4 в сторону гепатоцитов (табл. 2).

Степень активности воспаления в ткани печени статистически значимо была выше у больных ХГС, в гепатобиоптатах которых железо выявля-

лось, по сравнению с группой пациентов, у которых исследуемый элемент в ткани органа не определялся (рис. 1). По стадии заболевания были получены схожие результаты. У пациентов, гепатобиоптаты которых окрашивались по методу Перлса, фиброз был достоверно более выражен по сравнению с группой больных, где гепатосидероза не наблюдалось.

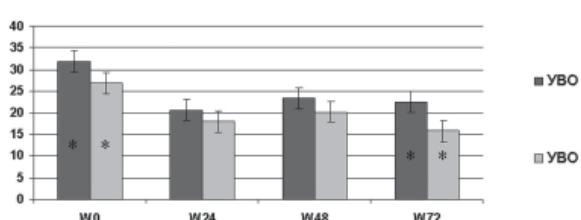
Изученные сывороточные маркеры метаболизма железа и основные биохимические параметры были проанализированы у пациентов, в гепатобиоптатах которых железо выявлялось в клетках Купфера, гепатоцитах и клетках воспалительного инфильтрата, и у больных, ткань печени которых по методике Перлса не окрашивалась. Так, в группе пациентов, железо у которых определялось в клетках Купфера, статистически значимо были выше показатели ферритина сыворотки и активность ГГТП по сравнению с больными, железо в печени которых не определялось: 219 нг/мл (149,2;362) и 147,1 нг/мл (55;242); 38 и/л (26;123) и 20 и/л (6,7;50) соответственно,  $p<0,05$ .

Между пациентами, у которых железо определялось в гепатоцитах, и группой больных, элемент в печеночных клетках которых не выявлялся, статистически значимых различий по изучаемым биохимическим показателям обнаружено не было.

Статистически значимые различия по наличию либо отсутствию железа в клетках воспалительного инфильтрата портального тракта были отмечены по следующим параметрам: железу сыворотки - 33,3 мкмоль/л (26,7; 36,1) и 17 мкмоль/л (12,5; 29,3); ферритину - 362,4 нг/мл (316,5; 426,9) и 179,9 нг/мл (107; 267); ГГТП - 65,2 и/л (38,2; 128) и 27,3 и/л (17,6; 61); АСТ - 97,7 и/л (66,6; 119,8) и 45,6 и/л (35,4; 69,6); щелочной фосфатазе - 91 и/л (81,8; 119,7) и 74,2 и/л (48,9; 106,2) и общему билирубину - 22 ммоль/л (18,9; 24) и 14,5 ммоль/л (10,3; 19,8) соответственно,  $p<0,05$ .

Кроме того, корреляционным непараметрическим методом Спирмена также были установлены прямая умеренная взаимосвязь между выявлением железа в клетках Купфера (полуколичественная оценка) и КНТ железом ( $R=0,3$ ;  $p<0,05$ ) и обратная с ОЖСС ( $R=-0,3$ ;  $p<0,05$ ), а также умеренная обратная взаимосвязь между выявлением железа в клетках воспалительного инфильтрата и концентрацией в сыворотке крови гаптоглобина ( $R=-0,3$ ;  $p<0,05$ ).

Те же 40 человек с хроническим вирусным гепатитом С, у которых наблюдались лабораторные сдвиги в метаболизме железа, были обследованы на носительство мутантных аллелей гена наследственного гемохроматоза. Выявлены 1 гетерозиготный носитель C282Y и 9 гетерозиготных носителей H63D, то есть 25% всех обследованных. Гомозигот и компаунд гетерозигот обнаружено не было. Клинических проявлений характерных для наследственного гемохроматоза (гиперпигментации кожи, артропатий, признаков застойной сердечной недостаточности) у исследуемых больных не наблюдалось.



**Рис. 2. Сравнительный анализ средних значений сывороточного железа на этапах мониторинга лечения в зависимости от наличия/отсутствия УВО. Me±Se, \*- p<0,05.**

**Таблица 3**

**Сравнительный анализ ИГА, стадии фиброза, содержания железа в ткани печени и некоторых биохимических параметров крови в зависимости от носительства мутантных аллелей гена наследственного гемохроматоза C282Y и H63D.**

**U-тест Манна – Уитни. Me (UQ;LQ)**

Показатели	Мутантные аллели гена HFE «+», Me(UQ;LQ)	Мутантные аллели гена HFE «-», Me(UQ;LQ)
Железо в ткани печени (клеток/10п.з.)	2,0 (1,6;3,2) *	0,4 (0,2;0,8) *
Стадия фиброза, Mo (UQ;LQ)	3 (1;3)	3 (2;4)
ИГА, Mo(UQ;LQ)	5 (5;8)	7 (5;8)
Железо сыворотки, мкмоль/л	25,8 (19,5;30,8)	27,9 (24,8;33,6)
Трансферрин, г/л	2,0 (1,6;3,2) *	2,6 (2,3;2,8) *
Ферритин, нг/мл	257,2 (138,4;391,5)	195,2 (111,1;420)
Гаптоглобин, мг/дл	280,3 (192,8;303,9)	263,6 (87,4;284,7)
Церулоплазмин, мг/л	429 (40;509)	340 (207;448)
ОЖСС, мкмоль/л	50 (10;52) *	55 (51;58) *
КНТ, %	57,9 (37,6;65,7)	49,9 (30,5;60)
ГГТП, у/л	65,9 (20,3;76,8)	68,3 (32;109)
АЛТ, у/л	116,4 (98,2;121)	115,7 (57,3;188,9)
АСТ, у/л	67,1 (40,1;78)	50 (37,1;91)
Билирубин, ммоль/л	12,1 (6,7;18,0)	14,1 (13,2;21,9)
Щелочная фосфатаза, у/л	77,9 (60,9;90,1)	77,5 (55,6;112,5)

\* - различия статистически значимы,  $p<0,05$ .

С другой стороны, у пациентов, у которых выявлялись мутации гена наследственного гемохроматоза, отмечалось статистически значимое увеличение железа в ткани печени (табл. 3) - 2,0 клетки в 10 полях зрения (1,6; 3,2), достоверное снижение ОЖСС - 50<sup>10</sup> мкмоль/л (10; 52) и трансферрина сыворотки крови - 2,0 г/л (1,6; 3,2) по сравнению с пациентами, мутантные аллели у которых выявлены не были – соответственно 0,4 клетки в 10 полях зрения (0,2-0,8); 55 мкмоль/л (51; 58); 2,6 г/л (2,3; 2,8),  $p<0,05$ .

50 пациентов с 1b генотипом ВГС получали стандартную терапию пегилированным интерфероном и рибавирином. При анализе содержания железа сыворотки на различных этапах контроля противовирусной терапии были установлены интересные статистические закономерности (рис. 2). Так, у больных, достигших УВО, сывороточное железо было несколько выше по сравнению с пациентами, у которых вирусологический ответ к 72 неделе отсутствовал. На старте лечения у пациентов, достигших УВО, железо составило 31,9±1,4 мкмоль/л; на 24 неделе - 20,7±2,5

мкмоль/л; на 48 неделе - 22,3±2,1; через полгода после окончания лечения - 22,5±1,9 мкмоль/л. При этом через полгода после окончания терапии железо сыворотки было достоверно выше у пациентов, РНК вируса в крови у которых не выявлялась. У достигших УВО больных железо составило 22,5±1,9 мкмоль/л, у «не ответивших» - 15,8±1,2 мкмоль/л. Кроме того, в группе «ответивших» больных средняя концентрация сывороточного железа на старте терапии (31,9±1,4 мкмоль/л) была статистически значимо выше, чем у пациентов, не достигших УВО (26,8±1,8 мкмоль/л,  $p<0,05$ ).

**Обсуждение.** В результате проведенного исследования, как ожидалось, было продемонстрировано повышение сывороточного железа и ферритина крови у большинства больных ХГС. При этом у мужчин чаще отмечалось увеличение содержания ферритина, а у женщин - железа сыворотки. В то же время получены данные, косвенно отражающие снижение вирусной репликации по мере нарастания общего содержания железа в организме. Так, установлена обратная

корреляционная взаимосвязь между КНТ железом и репликативной активностью вируса. Это нашло отражение в результатах недавних экспериментальных исследований на культуре ткани HuH 7, подтвердивших непосредственное влияние железа на активность РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса гепатита С, что приводило к нарушению функции последней [13,14]. В свою очередь наблюдаемое нарастание ферритина в сыворотке крови по мере усиления репликации вируса тоже не противоречило полученным результатам и литературным данным, поскольку этот железосвязывающий протеин, являясь своего рода комплексообразующим элементом, вероятно, выводит свободное железо из циркуляции.

Распределение железа в ткани печени при хронической HCV-инфекции преимущественно происходило в макрофагах (Купферовских клетках и макрофагах воспалительного инфильтрата). Содержание его нарастало по мере прогрессирования заболевания. С одной стороны, это характеризовало срыв компенсаторно-приспособительных возможностей организма, борющегося с HCV-инфекцией, с другой – указывало на активное участие иммунопатологических процессов в патогенезе ХГС на более поздних этапах инфекционного процесса [1, 4]. Данные наблюдения были подтверждены при анализе морфологических и биохимических параметров, характеризующих метаболизм железа. В частности, было установлено, что клинико-лабораторные изменения обмена микроэлемента у больных ХГС не всегда сопоставимы с морфологическими. Было отмечено, что выявление железа методом Перлса в макрофагах печени и, особенно, в клетках воспалительного инфильтрата, соотносилось с лабораторными сдвигами, характеризующими перегрузку железом. В то же время выявление гранул микроэлемента в печеночных клетках статистически значимо не отражало биохимические изменения в метabolizme железа. Ранее было показано, что снижение репликативной активности вируса происходит по мере увеличения степени фиброза, особенно на поздних его стадиях [1,4]. С учетом вышеизложенного возможность железа влиять на репликацию возбудителя становится обоснованной. Таким образом, лабораторные сдвиги показателей метаболизма железа в сторону перегрузки наблюдались у большинства больных ХГС как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания, а морфологические проявления выявлялись лишь на поздних, характеризуя угнетение компенсаторных возможностей организма и активное участие в патогенезе заболевания иммуноопосредованных механизмов повреждения печени.

Мутантные аллели гена наследственного гемохроматоза были выявлены у четверти обследуемых больных ХГС с лабораторными признаками изменения метаболизма железа. Отмечено, что наличие изученных мутаций не влияло на уровни сывороточных железа и ферритина и

не соотносилось с некровоспалительной активностью и стадией заболевания, хотя наличие генотипов C282Y и H63D приводило к достоверному увеличению содержания железа в ткани печени, уменьшению ОЖСС и трансферрина сыворотки крови в пределах референтных значений, что отражало сдвиг гомеостаза в сторону перегрузки организма железом. Учитывая полученные данные, закономерно встает вопрос, являются ли мутации гена HFE основной причиной наблюдаемых сдвигов в гомеостазе железа? Вероятно, нет. Полученные нами результаты показали, что у большинства больных (75%) с повышенным содержанием железа и/или ферритина в сыворотке крови не было выявлено мутаций гена наследственного гемохроматоза. Для обозначения возможных причин изменений в обмене микроэлемента важную роль сыграл анализ динамики уровня железа сыворотки на этапах противовирусного лечения. Так, современная терапия пегилированным интерфероном и рибавирином сопровождалась снижением содержания сывороточного железа независимо от ответа на лечение. Тем не менее, УВО прямо коррелировал с более высоким уровнем железа сыворотки крови до терапии, на ее фоне и через полгода после завершения лечения. В этой связи материал, полученный в ходе настоящего клинического исследования, и экспериментальные данные [13, 14] позволяют нам обсуждать ингибирующее влияние железа на репликацию ВГС, а «синдром перегрузки железом» трактовать как возможные компенсаторно-приспособительные процессы организма в отношении HCV-инфекции, особенно на ее ранних стадиях.

#### **Выходы**

1. Сывороточное железо и ферритин сыворотки крови повышены у большинства больных ХГС. При этом железо в ткани печени преимущественно локализуется в клетках макрофагального ряда (Купферовских клетках и макрофагах воспалительного инфильтрата) и нарастает на поздних стадиях заболевания, являясь одним из показателей иммуноопосредованного повреждения ткани печени.

2. Мутантные гетерозиготные аллели гена наследственного гемохроматоза C282Y и H63D, вероятно, не являются основной причиной развития изменений в метаболизме железа, хотя и способствуют сдвигам в сторону перегрузки микроэлементом у больных ХГС.

3. Современная терапия пегилированным интерфероном и рибавирином у пациентов с ХГС сопровождается снижением содержания сывороточного железа независимо от ответа на лечение, тем не менее УВО прямо коррелирует с более высоким уровнем железа сыворотки крови до терапии, на ее фоне и в процессе наблюдения.

4. Наблюдаемые сдвиги в метаболизме железа отчасти сопряжены с более тяжелыми морфологическими изменениями в ткани печени, но, прежде всего, являются компенсаторно-приспособительной реакцией организма в отношении HCV-инфекции, особенно на ее ранних стадиях.

**Литература**

1. Гусев, Д.А. Хронический гепатит С: течение, прогноз и лечение больных в военно-медицинских учреждениях: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / Д.А. Гусев. – СПб., 2001. – 46 с.
2. Кулагина, Е.А. Синдром перегрузки железом при хроническом вирусном гепатите С: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.А. Кулагина. – Новосибирск, 2001. – 21 с.
3. Лавров, А.В. Молекулярно-генетическая характеристика наследственного гемохроматоза у российских больных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Лавров. – М., 2004. – 31 с.
4. Лобзин, Ю.В. Вирусные гепатиты / Ю.В. Лобзин, К.В. Жданов, В.М. Волжанин, Д.А. Гусев. – СПб.: ИКФ «Фолиант», 2006. – 192 с.
5. Маммаев, С.Н. Показатели метаболизма железа и антиоксидантная активность сыворотки крови у больных хроническим вирусным гепатитом С / С.Н. Мамаев, Е.А. Лукина, Ч.С. Павлов [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2003. – Т. 13, №2. – С. 32-37.
6. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей: Практ. руководство / Ш. Шерлок, Д. Джули; Пер. с англ. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 864 с.
7. Casaril, M. Role of iron load on fibrogenesis in chronic hepatitis C / M. Casaril, A.M. Stanzial, P. Tognella, M. Pantalena [et al.] // Hepatogastroenterology. – 2000. – Vol. 47, № 31. – P. 220-225.
8. Corengia, C. Iron accumulation in chronic hepatitis C: relation of hepatic iron distribution, HFE genotype, and disease course / C. Corengia, S. Galimberti, G. Bovo [et al.] // Am. J. Clin. Pathol. – 2005. – Vol. 124, № 6. – P. 846-853.
9. Deugnier, Y. Iron and HCV: the middle age / Y. Deugnier, D. Guyader // Manuscripts of 2nd International Conference on the Management of Patient with Viral Hepatitis. – Paris, 2007. – P. 131-137.
10. Diwakaran, H.H. Accelerated hepatic fibrosis in patients with combined hereditary hemochromatosis and chronic hepatitis C infection / H.H. Diwakaran, A.S. Befeler, R.S. Britton [et al.] // J. Hepatol. – 2002. – Vol. 36, № 5. – P. 687-691.
11. Erhardt, A. HFE mutations and chronic hepatitis C: H63D and C282Y heterozygosity are independent risk factors for liver fibrosis and cirrhosis / A. Erhardt, A. Maschner-Olberg, C. Mellen-thin [et al.] // J. Hepatol. – 2003. – Vol. 38, № 3. – P. 335-342.
12. Fabris, C. Serum iron indices as a measure of iron deposits in chronic hepatitis C / C. Fabris, P. Toniutto, C.A. Scott [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2001. – Vol. 304, 1-2. – P. 49-55.
13. Fillebeen, C. Expression of the subgenomic hepatitis C virus replicon alters iron homeostasis in Huh7 cells / C. Fillebeen, M. Muckenthaler, B. Andriopoulos [et al.] // Hepatol. – 2007. – Vol. 47, 1. – P. 12-22.
14. Fillebeen, C. Iron inactivates the RNA polymerase NS5B and suppresses subgenomic replication of hepatitis C virus / C. Fillebeen, A. Rivas-Estilla, M. Bisailon // The Journal of biological chemistry. – 2005. – Vol. 280, №10. – P. 9049-9057.
15. Guyader, D. Liver iron is a surrogate marker of severe fibrosis in CHC / D. Guyader, A. Thirouard, H. Erdmann [et al.] // J. of Hepatology. – 2007. – Vol. 46, № 4. – P. 587-595.
16. Ladero, J.M. HFE gene mutations, hepatic iron content, and histological severity in hepatitis C virus-induced chronic hepatitis / J.M. Ladero P. Ropero, L. Ortega [et al.] // Rev. Esp. Enferm. Dig. – 2003. – Vol. 95, № 12. – P. 829-836.
17. Martinelli, A.L. Are haemochromatosis mutations related to the severity of liver disease in hepatitis C virus infection? / A.L. Martinelli, R.F. Franco, M.G. Villanova [et al.] // Acta Haematol. – 2000. – Vol. 102, № 3. – P. 152-156.
18. Rigamonti, C. Iron, hepatic stellate cells and fibrosis in chronic hepatitis C / C. Rigamonti, S. Andorno, E. Maduli [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 2002. – Vol. 32, Suppl. 1. – P. 28-35.
19. Thorburn, D. The role of iron and haemochromatosis gene mutations in the progression of liver disease in chronic hepatitis C / D. Thorburn, G. Curry, R. Spooner [et al.] // Gut. – 2002. – Vol. 50, № 2. – P. 248-252.

**ЖЕЛЕЗО И ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С**

**К.В. ЖДАНОВ, Д.А. ГУСЕВ, В.С. ЧИРСКИЙ,  
К.В. КОЗЛОВ, А.В. ШКУРО, А.В. ЛАВРОВ**

Сывороточные концентрации железа, ферритина, коэффициент насыщения трансферрина железом повышены у большинства больных хроническим вирусным гепатитом С (ХГС). Изменения в метаболизме железа ассоциируются с неблагоприятным течением ХГС, плохим ответом на противовирусную терапию.

У 111 больных ХГС (84 мужчин и 27 женщин, средний возраст  $33 \pm 1,5$  года) выполнены исследования крови, включающие определение сывороточных концентраций железа, трансферрина, ферритина, церулоплазмина, гаптоглобина, общей железосвязывающей способности сыворотки. Рассчитан коэффициент насыщения трансферрина железом. Выполнена биопсия печени. Гепатобиоптаты окрашивались по методу Перлса. Проводились генетические тесты на носительство мутантных аллелей гена наследственного гемохроматоза C282Y и H63D.

Установлено, что железо и ферритин сыворотки крови повышены у большинства пациентов с ХГС. Сывороточные маркеры обмена железа статистически значимо изменялись на стадиях заболевания и в зависимости от степени активности ХГС. Накопление железа в ткани печени преимущественно происходило в макрофагах, при этом мутации гена HFE усиливали его накопление. Повышение уровня сывороточного железа, вероятно, представляет собой компенсаторно-приспособительную реакцию организма человека на HCV-инфекцию.

**Ключевые слова:** гепатит С, метаболизм железа, гемохроматоз

**IRON AND PATHOGENESIS OF CHRONIC HEPATITIS C**

**ZHDANOV K.V., GUSSEV D.A., CHIRSKY V.S.,  
KOZLOV K.V., SHKURO A.V., LAVROV A.V.**

Serum iron and ferritin concentration, factor of transferrin saturation with iron are increased at the majority of patients with chronic viral hepatitis C. Changes in metabolism of iron associate with adverse current of chronic hepatitis C, the bad answer on antiviral therapy.

In 111 patients with chronic hepatitis C (84 men and 27 women, middle age -  $33 \pm 1,5$  years) the researches of blood including definition of serum iron, transferrin, ferritin, ceruloplasmin, haptoglobin concentration, the general ferroconneting ability of serum are carried out. The factor of transferrin saturation with iron is calculated. Liver biopsy was made. Hepatobioptates were painted by Perls' method. Genetic tests on carrying mutant alleles of a gene of hereditary hemochromatosis C282Y and H63D were carried out.

It is established, that iron and ferritin blood serums are increased at the majority of patients with chronic hepatitis C. Serum markers of iron exchange statistically significantly were changed at stages of disease and depending on a degree of activity of chronic hepatitis C. Accumulation of iron in a liver tissue mainly occurred in macrophages, thus mutations of HFE-gene strengthened its accumulation. Increase of a level of serum iron, probably, represents compensatory-adaptive reaction of the person's organism to HCV-infection.

**Key words:** hepatitis C, a metabolism of iron, hemochromatosis

© Коллектив авторов, 2009  
УДК 616.36-002.2-022.6-006.327

## МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРОЗА В ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВИРУСНОЙ И ТОКСИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ

Е.В. Белобородова, Э.И. Белобородова, О.Е. Акбашева,  
В.Ю. Серебров, Г.Э. Черногорюк, М.И. Рачковский, И.Л. Пурлик,  
В.Л. Останко, Д.В. Чвырина  
Сибирский государственный медицинский университет, Томск

**О** сновой развития заболеваний печени является, как правило, хроническое воспаление, связанное с активацией протеиназ, секретируемых при дегрануляции нейтрофилов и макрофагов в зоне воспаления [12, 14, 18]. Нейтрофильная эластаза (К.Ф. 3. 4. 21. 37) гидролизует белки соединительной ткани, а также участвует в активации матриксных металлопротеиназ (ММП), что приводит к деградации внеклеточного матрикса (ВКМ) [21, 23].

Повышенная деградация белков соединительной ткани рассматривается как важная составляющая часть прогрессирования фиброзного процесса [24]. Известно, что ММП и эластаза участвуют в активации TGF- $\beta$  и стимулируют синтез белков ВКМ [24, 27]. Увеличение активности ММП-2, 7, 3, 9 связано с ингибированием апоптоза звездчатых клеток, их трансдифференцировкой в миофибробласты, накоплением компонентов ВКМ и развитием цирроза [19, 22, 25, 28]. С другой стороны ММП инактивируют ингибитор эластазы –  $\alpha_1$ -протеиназный ингибитор, способствуя поддержанию высокого уровня воспаления [36].

Фиброз является типовой реакцией при хроническом поражении печени, вызванной множеством причин, включая персистирующие вирусные инфекции, алкоголь, наркотики [3, 8, 12, 13]. Трудности диагностики и лечения фиброза связаны с его длительным бессимптомным течением и разной скоростью прогрессирования [33]. Оценка состояния протеолиза может иметь существенное значение для понимания механиз-

мов фиброза и разработки новых направлений в лечении хронических заболеваний печени.

**Цель исследования.** Изучение связи активности эластазо-, коллагеназоподобных протеиназ и их ингибиторов плазмы крови с метаболизмом коллагена в печени и выявление сывороточных маркеров тяжести фиброза.

**Материал и методы.** Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Обязательным условием включения в обследование было информированное согласие участников. Обследовано 359 больных, из них 118 пациентов с хроническим вирусным гепатитом (ХВГ), 113 с ХВГ в сочетании с алкогольной болезнью печени (АБП), 109 человек – с АБП и 19 - с опийной наркоманией. При положительных результатах ПЦР (гепатит В, С) вирусное поражение печени расценивалось как ведущий этиологический фактор на фоне воздействия токсических агентов – алкоголя, опиатов (группы 3, 5). Контрольную группу составили 30 здоровых доноров.

Активность  $\alpha_1$ -протеиназного ингибитора ( $\alpha_1$ -ПИ) и  $\alpha_2$ -макроглобулина ( $\alpha_2$ -МГ) определяли унифицированным спектрофотометрическим методом по торможению гидролиза N-бензоил-L-аргинин-этилового эфира (ICN, Biomedicals Inc, USA) [9]. Активность эластазоподобных протеиназ определяли энзиматическим методом по гидролизу синтетического субстрата – N-бутил-оксикарбонил-L-аланин-пара-нитрофениловый эфира (БАНЭ) (ICN, Biomedicals Inc, USA) [11]. Активность коллагеназоподобных протеиназ определяли, используя в качестве субстрата коллаген I типа (Sigma, Germany) и выражали в мкмоль образующегося гидроксипролина [17]. Содержание гидроксипролина определяли по цветной реакции с диметилбензальдегидом [16]. Исследовали свободный, пептид- и белковосвязанный гидроксипролин, фракции получали ис-

Белобородова Екатерина Витальевна, д. м. н., профессор кафедры терапии ФПО.

Тел.: (83822) 53-33-09; 53-04-23

Таблица

**Активность протеиназ, их ингибиторов, содержание фибронектина и фракций гидроксипролина при заболеваниях печени различного генеза (Ме;  $Q_1:Q_3$ )**

Показатели	Здоровые доно-ры		ХВГ		ХВГ+Алкоголь		АБП		Наркомания		Р парн.	
	1	2	3	4	5	n	Ме	n	Ме	n	Ме	
Коллагеназоподобные протеиназы, мкмоль/л·ч	30	7,3 7:7,5	83 2,4:5,3	3,7 2,5:5,7	70 136,5	4,11 136,5	57 109	4,4 136,5	13 19	4,7 136,5	13 19	$P_{1-2} < 0,001$ , $P_{1-3} < 0,001$ $P_{1-4} < 0,001$ , $P_{1-5} = 0,001$ $P_{2-4} = 0,043$
Эластазоподобные протеиназы, нмоль БАНЭ/мин·мл	30	93,85 90:109,6	118 90,2:273	118 90,2:273	112 68:271,6	136,5 68:3:182	109 68:3:182	136,5 68:3:273	19 68:3:273	136,5 68:3:273	19 68:3:273	$P_{1-2} < 0,001$ , $P_{1-3} < 0,001$ $P_{1-4} = 0,004$
$\alpha_2$ -Макроглобулин, ИЕ/мл	30	3,9 3,7:4,2	118 1,4:4,1	2,05 113	118 1,37:3,6	2,2 109	2,2 109	2,18 1,37:4,3	19 19	3,28 2,04:4,9	19 19	$P^{1-2} < 0,001$ , $P^{1-3} < 0,001$ , $P^{1-4} < 0,001$
$\alpha_1$ -протеиназный ингибитор, ИЕ/мл	30	27,3 20,7:27,3	118 20,4:51,6	34,1 113	34,1 13,6:40,9	34,1 109	34,1 109	34,1 20,5:47,8	19 19	27,3 6,8:34,1	19 6,8:34,1	$P_{1-2} = 0,002$ , $P_{1-3} = 0,043$ $P_{1-4} = 0,003$
Фибронектин, мкг/мл	10	297,47 286:318,3	25 150:201	170,0 35	170,0 123:202	175,0 15	175,0 15	157,0 54:202	5 5	193,5 171:231,5	5 5	$P_{1-2} < 0,001$ , $P_{1-3} < 0,001$ $P_{1-4} < 0,001$ , $P_{1-5} < 0,001$ $P_{4-5} = 0,011$
Свободный гидроксипролин, (мкг/мл)	30	0,6 0,6:0,7	40 1,2:1,89	1,52 40	1,2:1,89 1,05:1,82	1,6 22	1,6 22	1,44 1,2:1,8	6 6	1,28 0,9:1,5	6 6	$P_{1-2} < 0,001$ , $P_{1-3} < 0,001$ $P_{1-4} < 0,001$ , $P_{1-5} < 0,001$
Пептид-связанный гидроксипролин, мкг/мл	30	0,48 0,3:0,6	34 0,52:1,4	0,8 35	0,8 0,8:1,4	1,0 19	1,0 19	0,7 0,56:1,5	5 5	1,04 1:1,1	5 1:1,1	$P_{1-2} < 0,001$ , $P_{1-3} < 0,001$ $P_{1-4} < 0,001$ , $P_{1-5} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,02$ , $P_{3-4} = 0,001$ $P_{4-5} = 0,027$
Белковосвязанный гидроксипролин, мкг/мл	30	6,65	40	10,51	40	9,35	22	10,09	6	8,74	6	$P_{1-2} < 0,001$ , $P_{1-3} < 0,001$ $P_{1-4} < 0,001$

Примечание: результаты представлены в виде медианы (Ме), верхнего и нижнего квартиля ( $Q_1:Q_3$ ); Р парн. – достоверность отличий при парном сравнении групп; ХВГ – хронический вирусный гепатит, АБП – алкогольная болезнь печени.

пользуя разные условия выделения и гидролиза белков плазмы крови [7, 16]. Свободный (СО) и пептид-связанный гидроксипролин (ПСО) использовали как показатели деградации коллагена, а белковосвязанный (БСО) – усиленного синтеза, образования молодого, незрелого коллагена. Для определения уровня плазменного фибронектина использовался метод твердофазного иммуноферментного анализа. У подавляющего большинства пациентов было проведено морфологическое исследование биоптатов печени с целью определения индекса гистологической активности (ИГА) гепатита и стадии фиброза (Desmet V.J. et al. (1994).

Для оценки результатов исследования использовали статистический пакет SAS 8.0 (SAS Inc. США). Проверку на нормальность распределения данных проводили с помощью критерия Шапиро–Вилка. Для сравнений независимых выборок при количестве групп равном 2 в случае нормального распределения и равных дисперсий в группах применяли t-критерий Стьюдента для независимых наблюдений или критерий Аспера–Уолча при неравенстве дисперсий. При отклонении распределения от нормального применяли критерий Манна–Уитни. Результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей ( $Me$ ,  $Q_1$ – $Q_3$ ).

### **Результаты исследования и обсуждение.**

В результате исследования (табл.) биохимических показателей метаболизма коллагена и эластина при хронических заболеваниях печени (ХЗП) было установлено, что в плазме крови пациентов всех изучаемых групп, наблюдается значительное снижение (почти в 2 раза) активности коллагеназоподобных протеиназ, участвующих в деградации коллагена I типа – ММП1 (КФ 3. 4. 24. 7) и ММП8 (КФ 3. 4. 24. 34). Низкая активность коллагеназоподобных протеиназ может быть связана с увеличением их тканевых ингибиторов ТИМП [2, 10, 12]. Между исследуемыми группами, то есть в зависимости от этиологии гепатита, были установлены достоверные отличия в показателях. Они заключались в более высокой активности коллагеназоподобных протеиназ плазмы крови у пациентов с алкогольным генезом заболевания по сравнению с вирусной этиологией поражения ( $p_{2-4}=0,043$ ), что, по-видимому, обусловлено острым воздействием этанола на печень.

Активность эластазоподобных протеиназ в плазме крови, напротив, была повышенной (в 1,5 раза) у пациентов всех изучаемых групп за исключением лиц с опийной наркоманией (группа 5). Как известно, в плазме крови присутствуют панкреатическая (КФ 3. 4. 21. 11) и нейтрофильная (КФ 3. 4. 21. 37) эластаза. Учитывая, что у обследованных пациентов был исключен острый панкреатит, очевидно, что увеличение эластазоподобных протеиназ происходило за счет фракции нейтрофильной эластазы. Увеличение активности нейтрофильной эластазы может отражать не только степень воспалительного процесса в ткани печени, но и интенсивность фиброзо-

образования. Известно, что увеличение активности эластазы может способствовать активации протеиназо-активируемых рецепторов (PARs), запускающих синтез транскрипционных факторов репарации соединительной ткани через реципрокные взаимодействия между TGF-β и EGFR/MEK/ERK сигнальные пути [31, 34]. Генетический дефицит нейтрофильной эластазы и/или PARs сопровождается резистентностью к развитию фиброза [20, 26, 29].

Со стороны ингибиторов протеиназ по результатам исследования обнаружены реципрокные изменения: установлено снижение активности  $\alpha_2$ -МГ и увеличение активности «острофазного белка» –  $\alpha_1$ -ПИ без достоверных отличий между обследуемыми группами (табл.). Снижение активности  $\alpha_2$ -МГ может быть обусловлено активацией протеолиза, связыванием протеиназ и выведением комплекса из кровеносного русла [5, 15]. Немаловажным является возможное нарушение сигнальной трансдукции и синтеза транскрипционных факторов STAT5b при связывании  $\alpha_2$ -МГ с рецепторами клеточной поверхности [30, 32] в условиях дефицита ингибитора, что наблюдается при выраженному фиброзе печени. Следует отметить, что у больных с опийной наркоманией не наблюдалось повышения активности  $\alpha_1$ -ПИ, нейтрофильной эластазы, а также не было отмечено снижения активности  $\alpha_2$ -МГ, что свидетельствует об относительно латентном варианте течения заболевания печени у наркоманов.

Результаты исследования содержания фибронектина в сыворотке крови обследуемых пациентов позволили установить, что у больных с ХЗП независимо от генеза поражения отмечается значительное снижение концентрации данного гликопroteина в сравнении с контрольными значениями. Снижение содержания фибронектина может быть связано с нарушением его синтеза, печеночного клиренса и/или протеолитической деградацией ММП [23].

Анализ содержания в плазме крови продуктов метаболизма коллагена позволил установить, что при ХЗП в сравнении с группой контроля независимо от фактора поражения наблюдается статистически значимое повышение всех фракций гидроксипролина: СО (более чем в 2 раза), ПСО (в 2 раза) и БСО (в 1,5 раза). Одновременное увеличение БСО и СО свидетельствует о наличии в печени в условиях хронического поражения, параллельно текущих процессов в виде усиленной деградации коллагена и активного фиброзообразования [1, 4, 6]. С учетом этиологии заболевания необходимо отметить, что только в единственной группе пациентов – при сопутствующей опийной наркомании не происходило повышения содержания БСО – показателя, свидетельствующего об активном коллагенообразовании в печени. Данный факт требует дальнейшего анализа.

Для выяснения связи биохимических показателей, определяемых в плазме крови, с процессами фиброгенеза в ткани печени полученные результаты были исследованы в зависимости от ИГА и стадии фиброза. Было установлено, что

активность анализируемых протеиназ и их ингибиторов достоверно не различается при слабой, умеренной и высокой гистологической активности гепатита. Зарегистрирована низкая активность коллагеназоподобных протеиназ,  $\alpha_2$ -МГ и повышенная активность эластазоподобных протеиназ и  $\alpha_1$ -ПИ при всех показателях активности воспаления. При этом отмечено, что с ростом активности процесса в печени в сыворотке крови достоверно изменяются два анализируемых показателя – концентрация фибронектина и содержание ПСО. Концентрация фибронектина статистически значимо снижалась с ростом ИГА, достоверно отличаясь при всех показателях активности, с выраженным снижением при высокой степени воспаления (более чем в 2 раза). Содержание ПСО, будучи повышенным в сравнении с контролем, достоверно нарастало при высокой активности процесса в сравнении со слабой и умеренной, что свидетельствует об активизации обмена коллагена – его распада и синтеза в условиях заболевания печени с высокой активностью [1, 4].

Анализ изучаемых показателей в зависимости от стадии фиброза в печени позволил установить, что нет достоверных различий в активности коллагеназоподобных протеиназ,  $\alpha_2$ -МГ и  $\alpha_1$ -ПИ в зависимости от степени коллагенообразования. Полученные значения в сравнении с группой контроля оказались достоверно более низкими при всех стадиях фиброза. Это свидетельствует о том, что уже на начальных стадиях хронизации процесса в печени наблюдается снижение активности основных ферментов деградации коллагена на фоне дефицита  $\alpha_2$ -МГ, лимитирующего фиброзообразование, что, очевидно, обуславливает дальнейшее прогрессирование роста соединительной ткани. Активность  $\alpha_1$ -ПИ, напротив, была повышенной при всех стадиях фиброза, что подчеркивает значение данного белка как «острофазного» показателя. Кроме того известно, что продукты протеолитической деградации  $\alpha_1$ -ПИ обладают свойством хемоаттрактантов и активаторов регенераторных процессов [35].

Содержание БСО, несмотря на ожидаемое повышение с ростом фиброза, достоверно не изменилось и было высоким при всех стадиях хронизации в сравнении с контролем. При этом ряд показателей имел зависимость от стадии фиброза печени: активность нейтрофильной эластазы, содержание фибронектина и фракций гидроксипролина – СО и ПСО. Активность нейтрофильной эластазы в плазме крови с нарастанием процессов коллагенообразования достоверно снижалась, отличаясь более низкими показателями при тяжелом фиброзе (III, IV стадии) и оставаясь при этом повышенной относительно контроля. Содержание фибронектина в сыворотке крови также достоверно снижалось с ростом фиброза в печени, достигая минимальных значений при III, IV стадии. Однонаправлено изменялось и содержание ПСО в плазме крови. Его показатели оказались более низкими у пациентов с тяжелым фиброзом печени (IV стадия), в сравнении

со слабым и умеренным, что свидетельствует о снижении интенсивности обмена коллагена при развитии цирроза. При этом содержание СО было более высоким при циррозе печени по сравнению с начальной стадией хронизации процесса. Это свидетельствует о продолжающемся активном распаде коллагена и при цирротическом перерождении печени. Вместе с тем высокое содержание БСО и низкое содержание ПСО при тяжелом фиброзе означает, что на данной стадии хронизации превалируют процессы активного коллагенообразования.

Результаты наших исследований позволили установить, что при длительности ХВГ выше 10 лет отмечаются достоверно более низкие показатели содержания в плазме крови фибронектина и ПСО по сравнению с течением ХВГ до 5 лет. Эти данные согласуются с полученными нами клинико-морфологическими результатами, где установлено, что при изолированном течении ХВГ выше 10 лет достоверно чаще у пациентов диагностируется тяжелый фиброз печени.

**Заключение.** Установлено, что процессы фиброзообразования в печени при её хронических заболеваниях сопровождаются значительным снижением активности коллагеназоподобных протеиназ, гидролизующих коллаген, и низкой активностью  $\alpha_2$ -МГ, ингибитора лимитирующего коллагенообразование. Выявленные изменения проявляются уже на ранних стадиях фиброза как свидетельство быстрого наступления дисбаланса в механизмах регуляции синтеза соединительной ткани, что фактически способствует интенсификации фиброзообразования. Прогрессирование фиброза печени при хронических гепатитах происходит на фоне высокой активности нейтрофильной эластазы и  $\alpha_1$ -ПИ, независимо от стадии хронизации процесса. По мере прогрессирования фиброза в печени снижается содержание фибронектина и пептид-связанного гидроксипролина в плазме крови. Выявленные взаимоотношения активности эластазо-, коллагеназоподобных протеиназ и их ингибиторов плазмы крови с продуктами метаболизма коллагена оказались идентичными для хронических заболеваний печени вирусной и токсической этиологии. Определение содержания фибронектина и пептид-связанного гидроксипролина в плазме крови при хронических заболеваниях печени вирусного и токсического генеза может быть использовано в клинической практике в качестве дополнительного диагностического критерия оценки тяжести патологического процесса в печени.

## Литература

1. Бычкова, В.И. Биохимические показатели соединительной ткани в диагностике начальной стадии цирроза печени / В.И. Бычкова, Б.И. Смирнова, Л.В. Лесничук // Клин. лаб. диагностика. – 2003. – №1. – С. 10-14.

2. Валенкевич, Л.Н. Нецирротический фиброз печени / Л.Н. Валенкевич, О.И. Яхонтова // Российский Гастроэнтерологический журнал. – 2000. – №4. – С. 21-23.
3. Гарбузенко, Д.В. Механизмы регуляции регенерации печени / Д.В. Гарбузенко, Г.К. Попов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2001. – №1. – С. 21-25.
4. Диагностическое значение анализа показателей обмена коллагена / П.Н. Шараев, Н.Т. Стрелков, Ж.В. Афсари [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 1997. – №6. – С. 48-49.
5. Дубровин, С.М.  $\alpha_2$ -макроглобулин: Современное состояние вопроса / С.М. Дубровин, А.В. Муромцев, Л.И. Новикова // Клин. лаб. диагностика. – 2000. - №6. – С. 3-6.
6. Золотарева, Н.А. Особенности метаболизма наследственных соединительнотканых дисплазий / Н.А. Золотарева // Укр. ревм. журн. - 2003. - №3 (13). - С. 53-54.
7. Кузнецова, К.П. Модификация содержания оксипролина в сыворотке крови / К.П. Кузнецова, Л.Я. Прошина, М.Н. Приваленко // Лабораторное дело. – 1998. - №8. – С. 8-10.
8. Маянский, Д.Н. Клеточно-молекулярные механизмы формирования цирроза печени / Д.Н. Маянский, А.А. Зубахин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – №6. – С. 6-13.
9. Нартикова, В.Ф. Унифицированный метод определения активности  $\alpha_1$ -антитрипсина и  $\alpha_2$ -макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека / В.Ф. Нартикова, Т.С. Пасхина // Вопросы медицинской химии. – 1979. – Т. 25, №4. – С. 494-499.
10. Нарушения концентрации тканевого ингибитора металлопротеаз первого типа в сыворотке крови и в печени мышей с СС14 – гепатитом / Т.А. Короленко, Т.Г. Филатова, Н.Г. Савченко, Ю.В. Юзько [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. - №3 (143). – С. 280-283.
11. Оглоблина, О.Г. Измерение активности трипсино- и эластазоподобных протеиназ полиморфноядерных лейкоцитов и уровня их кислотостабильных ингибиторов в бронхиальном секрете человека / О.Г. Оглоблина, Л.В. Платонова, Т.С. Пасхина. – М.: МГУ, 1984. – 14 с.
12. Пинцани, М. Эволюция фиброза печени: от гепатита к циррозу / М. Пинцани // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. 12, №5. – С. 4-9.
13. Покровский, В.И. Медико-экологические аспекты устойчивого развития России / В.И. Покровский // Терапевтический архив. – 2003. – №9. – С. 60-63.
14. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени / Ч.С. Павлов, Ю.О. Шульпекова, В.Б. Золотаревский, В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – №2. – С. 13-20.
15. Универсальный регулятор -  $\alpha_2$ -макроглобулин / Н.А. Зорин, В.Н. Зорина, Р.М. Зорина, В.Г. Левченко // Клин. лаб. диагностика. – 2004. - №11. – С. 18-21.
16. Шараев, П.Н. Метод определения свободного и связанного оксипролина в сыворотке крови / П.Н. Шараев // Лабораторное дело. – 1981. – №5. – С. 283-285.
17. Шараев, П.Н. Определение коллагенолитической активности плазмы крови / П.Н. Шараев, В.Н. Пишков, Н.Г. Заворыгина // Лабораторное дело. – 1987. – №1. – С. 60-62.
18. Эволюция представлений о фиброзе и циррозе печени// Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – №1. – 2005. – С. 2-7.
19. Юзько, Ю.В. Изменения различных классов протеаз и ингибиторов протеаз как возможных сывороточных маркеров фиброза у больных хроническим вирусным гепатитом С (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.В. Юзько. – Новосибирск, 2007. – 24 с.
20. Absence of proteinase-activated receptor-1 signaling affords protection from bleomycin-induced lung inflammation and fibrosis / D.C. Howell, R.H. Johns, J.A. Lasky [et al.] // Am. J. Pathol. – 2005. – Vol. 166. – P. 1353-1365.
21. Alpha-1-antitrypsin aerosolised augmentation abrogates neutrophil elastase-induced expression of cathepsin B and matrix metalloprotease 2 in vivo and in vitro / P. Geraghty, M.P. Rogan, C.M. Greene [et al.] // Thorax. – 2008. – Vol. 63. – P. 621-626.
22. Association of functional gene polymorphisms of matrix metalloproteinase (MMP)-1, MMP-3 and MMP-9 with the progression of chronic liver disease. / K. Okamoto, K. Mimura, Y. Murawaki, I. Yuasa // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 20(7). – P. 1102-1108.
23. Bonnefoy, A. Proteolysis of subendothelial adhesive glycoproteins (fibronectin, thrombospondin, and von Willebrand factor) by plasmin, leukocyte cathepsin G, and elastase / A. Bonnefoy, C. Legrand // Thromb. Res. – 2000. – Vol. 98 (4). – P. 323-332.
24. Chua, F. Neutrophil Elastase: Mediator of Extracellular Matrix Destruction and Accumulation / F. Chua, G.J. Laurent // Proceedings of the ATS. – 2006. – Vol. 3. – P. 424-427.
25. Dynamic evolution of MMP-2 gene expression and its enzymatic activities in experimental liver fibrosis / Y.K. Zhu, B.E. Wang, F.J. Shen, J.D. Jia [et al.] // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. – 2005. – Vol. 13(7). – P. 509-512.
26. Evidence that neutrophil elastase-deficient mice are resistant to bleomycin-induced fibrosis / S.E. Dunsmore, J. Roes, F. Chua, A.W. Segal [et al.] // Chest, 2001. – Vol. 120. – P. 35-36.
27. Iimuro, Y. Matrix metalloproteinase gene delivery for liver fibrosis / Y. Iimuro, D.A. Brenner //

- Pharm. Res. – 2008. – Vol. 25(2). – P. 249-258.
28. Inhibition of hepatic fibrogenesis by matrix metalloproteinase-9 mutants in mice / M. Roderfeld, R. Weiskirchen, S. Wagner [et al.] // FASEB J. – 2006. – Vol. 20. – P. 444-454.
29. Mice Lacking Neutrophil Elastase Are Resistant to Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis / F. Chua, S.E. Dunsmore, P.H. Clingen [et al.] // Am. J. Pathol. – 2007. – Vol. 170. – P. 65-74.
30. Molecular dissection of the human alpha2-macroglobulin subunit reveals domains with antagonistic activities in cell signaling / E. Mantuano, G. Mukandala, X. Li, W.M. Campana [et al.] // J. Biol. Chem. – 2008. – Vol. 283(29). – P. 19904-19911.
31. Neutrophil elastase-initiated EGFR/MEK/ERK signaling counteracts stabilizing effect of autocrine TGF-бета on tropoelastin mRNA in lung fibroblasts / S.J. DiCamillo, S. Yang, M.V. Panchenko [et al.] // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. – 2006. – Vol. 291. – P. 232-243.
32. Nuclear localization and binding affinity of STAT5b for the alpha(2)-macroglobulin gene promoter during rat liver development and the acute-phase response / M. Mihailovik, S. Dinik, D. Bogojevik [et al.] // Acta Biochim. Pol. – 2007. – Vol. 54(2). – P. 331-340.
33. Poynard, T. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C / T. Poynard, P. Bedosa, P. Opolon // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 825-832.
34. Proteinase-activated receptor-1 mediates elastase-mediated apoptosis of human lung epithelial cells / T. Suzuki, T.J. Moraes, E. Vachon, H.H. Ginzberg [et al.] // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 2005. – Vol. 33. – P. 231-247.
35. Stamenkovic, Y.Q. Transforming growth factor-beta facilitates breast carcinoma metastasis by promoting tumor cell survival / Y.Q. Stamenkovic // Clin. Exp. Metastasis. – 2004. – Vol. 21. – P. 235-242.
36. The serpin alpha-1-proteinase inhibitor is a critical substrate for gelatinase B/MMP-9 in vivo / Z. Liu, X. Zhou, S.D. Shapiro, J.M. Shiple [et al.] // Cell. – 2000. – Vol. 102. – P. 647-655.

#### **МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРОЗА В ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВИРУСНОЙ И ТОКСИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ**

**Е.В. БЕЛОБОРОДОВА, Э.И. БЕЛОБОРОДОВА,  
О.Е. АКБАШЕВА, В.Ю. СЕРЕБРОВ,  
Г.Э. ЧЕРНОГОРЮК, М.И. РАЧКОВСКИЙ,  
И.Л. ПУРЛИК, В.Л. ОСТАНКО, Д.В. ЧВЫРИНА**

Определяли активность эластазо-, коллагеназоподобных протеиназ,  $\alpha_1$ -протеиназного ингибитора,  $\alpha_2$ -макроглобулина, содержание гидроксипролина и фибронектина в плазме крови пациентов с хроническим заболеванием печени вирусной и токсической этиологии. Обследовано 359 больных с хроническими заболеваниями печени (ХЗП). Из них – 118 больных с хроническим вирусным гепатитом (ХВГ), 113 пациентов с ХВГ в сочетании с алкогольной болезнью печени (АБП), 109 пациентов с АБП и 19 с ХЗП на фоне опийной наркомании. Установлено, что процессы фиброзообразования в печени при хронических заболеваниях сопровождаются значительным снижением активности коллагеназоподобных протеиназ, гидролизующих коллаген, и низкой активностью  $\alpha_2$ -макроглобулина, ингибитора лимитирующего коллагенообразование. Выявленные изменения проявляются уже на ранних стадиях фиброза, что свидетельствует о быстром наступлении дисбаланса в механизмах регуляции синтеза соединительной ткани, способствующего интенсификации фиброзообразования.

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит, алкогольное поражение печени, наркомания, эластазо-, коллагеназоподобные протеиназы,  $\alpha_1$ -протеиназный ингибитор,  $\alpha_2$ -макроглобулин, гидроксипролин, фибронектин

#### **MECHANISMS OF FIBROSIS PROGRESSING IN THE LIVER AT CHRONIC CURRENT OF DISEASES OF VIRAL AND TOXIC ETIOLOGY**

**BELOBORODOVA E.V., BELOBORODOVA E.I.,  
AKBASHEVA O.E., SEREBROV V.YU.,  
CHERNOGORIYUK G.E., RACHKOVSKY M.I.,  
PURLIK I.L., OSTANKO V.L., CHVYRINA D.V.**

The activity of elastase-, collagenase-like proteinase,  $\alpha_1$ -proteinase inhibitor,  $\alpha_2$ -macroglobulin, the content of hydroxyproline and fibronectin in blood plasma of patients with chronic liver diseases of viral and toxic etiology were defined. 359 patients with chronic liver diseases are surveyed. From them – 118 patients with chronic viral hepatitis, 113 patients with chronic viral hepatitis in combination with alcoholic illness of liver, 109 patients with alcoholic illness of liver and 19 with alcoholic illness of liver on a background of opium narcotism. It is established, that processes of fibrosogenesis in liver at chronic diseases are accompanied by significant decrease in collagenase-like proteinase activity, hydrolyzing collagen, and low activity of  $\alpha_2$ -macroglobulin, of inhibitor limiting collagenogenesis. The revealed changes are shown already at early stages of fibrosis that testifies to fast approach of disbalance in mechanisms of regulation of the connective tissues synthesis promoting fibrosogenesis intensification.

**Key words:** chronic viral hepatitis, alcoholic defeat of a liver, narcotism, elastase-, collagenase-like proteinase,  $\alpha_1$ - proteinase inhibitor,  $\alpha_2$ - macroglobulin, hydroxyproline, fibronectin

© Коллектив авторов, 2009  
УДК 616.36:616.36-003.826:616.379-008-64

## КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВОСПАЛЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Н.И. Гейвандова, Н.Г. Белова, О.В. Фалеева,

Г.А. Александрович, А.В. Ягода

Ставропольская государственная медицинская академия

---

**П**оражение печени является одним из самых важных клинических составляющих метаболического синдрома. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время широко распространена в развитых странах. Так, в США НАЖБП страдает от 9 до 24% взрослых и до 10% детей [5, 21, 24]. В последние годы появились данные, что ожирение, а следовательно и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), станет серьезной социальной проблемой для стран Азии-Океании и Индии [6, 10, 20]. Распространенность НАЖБП в этом регионе составляет от 5% до 30% – в зависимости от места проживания [4].

Наличие НАСГ с увеличением активности цитолитических ферментов ассоциируется с возникновением фиброза и клинически значимым риском развития конечных стадий печеночной недостаточности [11]. В то же время механизмы развития НАСГ не вполне ясны. Известно, что не у всех пациентов с жировой инфильтрацией печени развивается стеатогепатит. С.Р. Day в 1998 году выдвинул гипотезу «двух толчков» или «двух ступеней» [8]. Считается, что вначале в результате комбинации генетических и приобретенных факторов развивается стеатоз за счет увеличения липолиза висцерального жира и увеличения содержания в печени свободных жирных кислот (СЖК). Излишнее количество окисляющихся СЖК в печени способно повреждать митохондрии и вызывать митохондриальную дисфункцию, которая наряду с повышенной экспрессией цитохрома Р450 (CYP 2E1) ведет к оксидативному стрессу, генерации реактивных форм кислорода

да и усилиению перекисного окисления липидов (ПОЛ) [22, 23]. Усиление процессов ПОЛ играет важную роль в эволюции стеатоза печени в стеатогепатит. Избыточная жировая ткань и, особенно, висцеральный жир способны продуцировать большое количество медиаторов, адипокинов и цитокинов [3, 9]. Однако взаимосвязи ПОЛ, изменения цитокинового профиля и других патогенетических механизмов НАЖБП, в частности, инсулинорезистентности, не достаточно определены [1, 2, 13]. Именно этим можно объяснить отсутствие четких схем терапии НАСГ. Изучение механизмов развития и эволюции НАСГ может помочь в дальнейшем в разработке адекватных схем терапии с патогенетической направленностью.

**Цель исследования:** изучить клиническое и патогенетическое значение некоторых сывороточных цитокинов и показателей ПОЛ у больных НАЖБП и проследить изменения изучаемых показателей в динамике комплексной терапии.

**Материал и методы исследования.** Обследовано 88 больных НАЖБП в возрасте от 17 до 68 лет. Женщин было 38, мужчин – 50. В исследование не включались пациенты, злоупотребляющие алкоголем, а также имеющие какие-либо маркеры гепатотропных вирусов в крови. У всех пациентов имело место ожирение – ИМТ составил  $32,45 \pm 4,05$ . Помимо стандартных клинико-лабораторных методов исследования у всех пациентов были изучены показатели инсулинорезистентности – уровень инсулина в крови до и после пищевой нагрузки, уровень С-пептида. Для каждого больного вычислялся НОМА-индекс. У всех пациентов для оценки интенсивности процессов ПОЛ определяли содержание в крови малонового диальдегида (МДА) с помощью реакции с тиобарбитуровой кислотой. Кроме того, в сыворотке крови у 54 пациентов определяли содержание

Гейвандова Наталья Иогановна, д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней №1 с курсом поликлинической терапии.  
Тел.: (8652) 45-22-46.  
E-mail: ngeyvandova@yandex.ru

**Таблица**  
**Содержание цитокинов в сыворотке крови больных неалкогольной жировой болезнью печени ( $X \pm s_x$ )**

Группы обследованных	Изучаемые цитокины (пг/мл)		
	ФНО- $\alpha$	ИЛ-6	ИЛ-10
Здоровые	4,55±1,6	2,88±0,45	10,82±3,04
Больные НАЖБП	59,13±11,87	19,55±2,73	46,75±10,87
P	0,02	0,000	0,048

цитокинов: ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-10. Определение уровня цитокинов осуществляли с использованием тест-систем для ИФА («Протеиновый контур», Россия).

Группу сравнения составили 20 практически здоровых добровольцев, сопоставимых с основной группой по возрасту и имеющие ИМТ<25, нормальный уровень гликемии и инсулинемии.

20 пациентов были обследованы до и после комплексной терапии, включающей инсулиновый сенситайзер – метформин до 2 г/сут., аторвастатин «Липтонорм» в дозе 10 мг/сут., а в качестве гепатопротектора использовался препарат «Фосфоглив». Фосфоглив назначался 2 раза в неделю в дозе 5 г внутривенно, а в остальные 5 дней препарат применялся перорально по 2 капсулы 3 раза в день.

**Результаты и обсуждение.** Клинические проявления НАЖБП складывались из синдрома «верхней диспепсии» – 84,6% пациентов, астено-вегетативного синдрома – 34,6%. Гепатомегалия определялась у всех больных, в 15,3% по данным УЗИ имела место спленомегалия. Кроме того, при ультрасонографии выявлялась картина выраженного усиления эхогенности печени («яркая печень»), что можно было трактовать как признак стеатоза. Отмечалось повышение активности сывороточных ферментов (средний уровень АлАТ составил 63,01±5,39 Ед/л, АсАТ – 47,62±5,34 Ед/л, ГГТ – 103,9±9,04 Ед/л), дислипидемия (холестерин (Хс) – 7,47±0,28 ммоль/л, триглицериды – 5,77±0,63 ммоль/л, Хс ЛПНП – 4,37±1,19 ммоль/л, Хс ЛПВП – 0,82±0,19 ммоль/л) и гипергликемия (глюкоза натощак 6,94±1,23 ммоль/л). Во всех случаях НАЖБП имел место гиперинсулинизм – уровень инсулина составил 18,18±1,25 мкМЕ/мл. Вычисление НОМА-индекса показало его значительное увеличение – 6,01±0,61, что и явилось доказательством наличия синдрома инсулинерезистентности. Показатели С-пептида также превышали нормальные значения – 4,42±0,41 нг/мл.

У обследованных пациентов было отмечено повышение содержания в сыворотке крови всех изучаемых цитокинов (табл.).

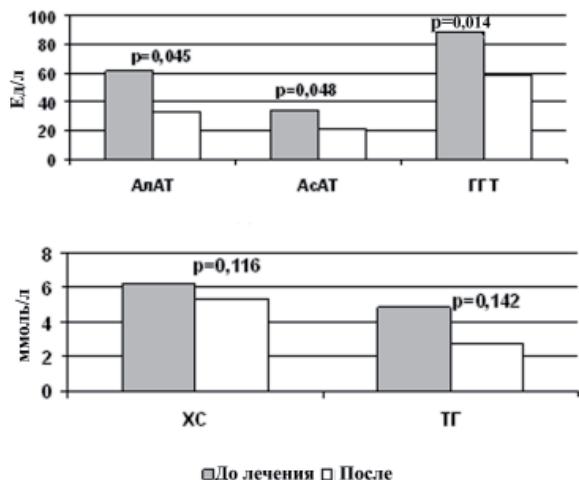
Факт повышения ФНО- $\alpha$  у больных НАСГ хорошо известен и ему придается определяющее значение в развитие воспаления в печени. В эксперименте у ожиревших Ob/Ob мышах и в клинике у больных с избыточным весом и метаболическим синдромом на фоне низких уровней

адипонектина определялись относительно высокие уровни ФНО- $\alpha$  [3, 16, 18]. Нами была обнаружена положительная коррелятивная связь между показателями ФНО- $\alpha$  и АлАТ ( $r=0,328$ ;  $p=0,0173$ ), хотя подобной зависимости между ФНО- $\alpha$  и АсАТ обнаружено не было ( $r = 0,141$ ,  $p=0,317$ ). Полученный факт прямой зависимости АлАТ и ФНО- $\alpha$  свидетельствует о взаимосвязи активности стеатогепатита и уровня этого цитокина. Однако наиболее интересным представляется факт обнаружения прямой коррелятивной связи между сывороточными концентрациями ФНО- $\alpha$  и инсулина ( $r=0,495$ ,  $p<0,001$ ). Известно, что при НАСГ именно ФНО- $\alpha$ , активируя внутриклеточные сигнальные молекулы, формирует резистентность гепатоцитов к действию инсулина [15].

В нашей работе у больных НАЖБП оказался повышенным сывороточный уровень ИЛ-6, что подтверждалось и другими исследователями [25]. Вместе с тем результаты определения ИЛ-6 при данном заболевании печени противоречивы. Так, сообщалось о снижении концентрации ИЛ-6 в крови при эволюции стеатоза в стеатогепатит [14] и отсутствии его повышенных значений у больных НАЖБП [16]. В то же время нами не было обнаружено зависимости между уровнями сывороточных трансаминаз или инсулина, с одной стороны, и ИЛ-6, с другой.

Наряду с повышением при НАСГ содержания провоспалительных цитокинов вызывают интерес полученные нами данные об увеличении содержания в крови противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Существует мнение, что при НАСГ именно этот интерлейкин играет протективную роль в развитии стеатоза гепатоцитов. В эксперименте нейтрализация ИЛ-10 путем введения антител и антисмысловых нуклеотидов к этому цитокину ожиревшим мышам вызывала увеличение печеночной экспрессии маркеров ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$ , что сопровождалось негативной модуляцией трансдукции сигнала инсулина через инсулиновый receptor и стимуляцией печеночных сигнальных белков, участвующих в синтезе липидов и глюконеогенезе [7]. Таким образом, можно предположить, что повышенные уровни ИЛ-10, обнаруженные у пациентов с НАСГ, имеют позитивное клиническое значение.

Содержание в крови МДА у больных НАСГ значительно превысило соответствующий показатель здоровых лиц – соответственно 1,21±0,04 и



**Рис. 1. Динамика биохимических показателей показателей в процессе 6-месячной комплексной терапии НАЖБП.**

0,36±0,11 нмоль/л,  $p<0,001$ . Была выявлена слабая положительная, но достоверная корреляция между сывороточным уровнем МДА и активностью АлАТ ( $r=0,278$ ,  $p=0,008$ ). В известной теории «двух толчков» именно продуктам ПОЛ отводится важная роль в активировании воспалительного процесса в печени, депонировавшей излишнее количество жира [8]. Факт наличия взаимосвязи МДА с уровнем цитолиза свидетельствовал об индуцирующей роли продуктов ПОЛ в эволюции стеатоза в стеатогепатит, неотъемлемым признаком которого является повышение уровня сывороточных трансаминаз.

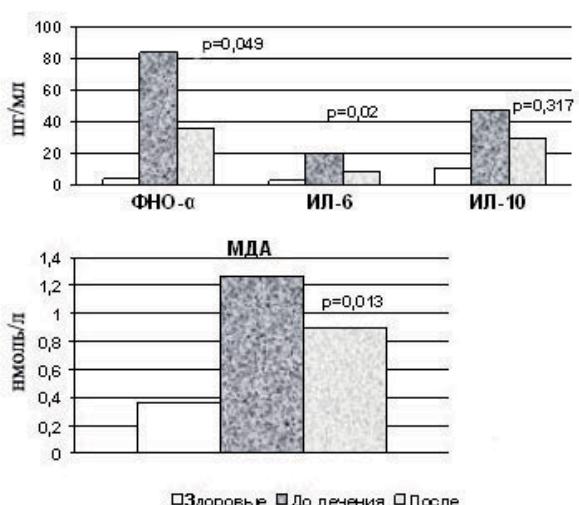
Кроме того, было обнаружено наличие положительной корреляции между содержанием в крови МДА и значениями НОМА-индекса ( $r=0,232$ ,  $p=0,035$ ). Известно, что гиперинсулинемия усиливает липолиз висцерального жира, в печень по-

падает большое количество свободных жирных кислот (ЖК), что приводит к индукции локальной инсулинерезистентности [2, 17]. Излишнее количество окисляющихся ЖК в печени способно повреждать митохондрии и вызывать митохондриальную дисфункцию, которая наряду с повышенной экспрессией цитохрома Р450 (CYP 2E1) ведет к оксидативному стрессу, генерации реактивных форм кислорода и усилению ПОЛ [22, 23]. В то же время мы не выявили зависимости между содержанием в крови МДА и активностью AcAT или ГГТ. Не было выявлено закономерностей между изучаемым продуктом ПОЛ и показателями сывороточных липидов.

Принципы терапии НАЖБП включают диетические ограничения, адекватную физическую нагрузку, применение инсулиновых сенситайзеров, препаратов, корректирующих липидный обмен и гепатопротекторов. Пациенты, обследованные в динамике терапии, получали наряду с метформином и статинами гепатопротектор «Фосфоглив». Фосфоглив – комплексный препарат, содержащий фосфолипиды растительного происхождения и натриевую соль глицеризиновой кислоты из корня солодки. Лечебные эффекты глицеризина известны издавна. Глицеризину присущи противовоспалительные, клеточно-протективные, иммуномодулирующие и многие другие эффекты. В 2008 году в эксперименте было показано его антилипотоксическое действие [26]. Препараты глицеризина можно назначать длительно. Так, в Японии практикуется назначение глицеризина до нескольких лет непрерывно.

Ни в одном случае мы не обнаружили повышения активности аминотрансфераз на фоне приема статинов и метформина. После 6 месяцев комплексной терапии было отмечено уменьшение (нормализация) уровней АлАТ и AcAT, а также снижение активности ГГТ. Вместе с тем, нам не удалось достичь достоверного снижения показателей холестерина и триглицеридов, хотя была отмечена явная тенденция к их снижению (рис.1). Создается впечатление, что значительно легче добиться снижения активности воспалительного процесса в печени (то есть проявления стеатогепатита), чем достигнуть уменьшения выраженности печеночного стеатоза. В этом свете значительный интерес представляет динамика изученных нами сывороточных цитокинов и МДА как показателей воспалительного процесса.

Проведенный курс терапии привел к снижению показателей провоспалительных цитокинов – ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, но содержание в крови ИЛ-10 при этом достоверно не изменялось (рис.2). Позитивное значение снижения концентрации в крови ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 не вызывает сомнения. В эксперименте медикаменты, ингибирующие ФНО- $\alpha$ , защищали печень лабораторных мышей от развития стеатогепатита [12, 27]. При экспериментальной модели НАСГ у лептин-дефицитных 0b/0b мышей анти-ФНО- $\alpha$ -антитела снижали печеночную инсулинерезистентность и уменьшали проявления стеатогепатита [19]. У больных НАСГ печеночная экспрессия ИЛ-6 положительно коррелировала с плазменными уровнями этого цитокина, выра-



**Рис. 2. Изменение содержания цитокинов и МДА в крови после 6 месяцев комплексной терапии НАЖБП.**

женностью инсулинерезистентности, степенью гистологической активности и фиброза [25]. В то же время можно предположить, что сохраняющаяся повышенная концентрация циркулирующего ИЛ-10 имеет протективное значение. ИЛ-10 относится к противовоспалительным цитокинам, а в эксперименте доказана его гепатопротективная роль именно при стеатогепатите [7]. Уровень МДА после проведенного лечения снижался, однако оставался значительно повышенным (рис. 2). Это, вероятно, свидетельствовало (наряду с сохраняющейся гиперлипидемией) об отсутствии полного благополучия в пораженной печени, несмотря на положительную динамику активности цитолитических ферментов и снижение содержания в крови провоспалительных цитокинов. Повышенные сывороточные уровни ИЛ-10, предположительно, могут иметь позитивное клиническое значение.

Таким образом, можно предположить, что лечение НАСГ, учитывая сложность его патогенеза и длительность формирования патологических изменений в печени, является сложной, длительной, многокомпонентной задачей. Вероятно, имеет смысл, несмотря на исходное повышение цитолитических ферментов, применение более высоких доз статинов (до 20 мг/сут), а также назначение других представителей инсулиновых сенситайзеров – пиоглитазона и росиглитазона [27]. Кроме того, целесообразно удлинение сроков проведения комплексной терапии. В этом свете, «Фосфоглив» – гепатопротектор, который можно назначать длительно, представляется предпочтительным препаратом этой группы в конкретной клинической ситуации.

#### **Выводы**

- У больных НАСГ определено повышение уровня в сыворотке крови ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-10 и МДА, что отражает активность воспалительного процесса в ткани печени.

- Положительная взаимосвязь между концентрациями ФНО- $\alpha$  и инсулина, уровнем МДА и НОМА-индексом демонстрирует роль инсулинерезистентности в поддержании печеночного воспаления. Наличие корреляции сывороточных уровней ФНО- $\alpha$  с активностью АлАТ позволяет использовать этот цитокин как дополнительный показатель активности стеатогепатита. Интенсивность ПОЛ находится в прямой зависимости от выраженности цитолиза и уровня инсулинерезистентности.

- Комплексная терапия пациентов с НАЖБП метформином, статинами и гепатопротектором «Фосфоглив» в течение 6 месяцев приводит к уменьшению лабораторных показателей цитолитического синдрома, но не к нормализации липидного обмена. На фоне примененной комплексной терапии НАСГ наблюдается снижение уровней провоспалительных цитокинов – ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, а также МДА, тогда как содержание в крови ИЛ-10 остается повышенным.

- Применение наряду с патогенетическими средствами препарата «Фосфоглив» в комплексной терапии НАСГ приводит не только к улучшению объективных данных и клинико-лабораторных показателей, но также препятствует негативным эффектам статинов и метформина.

#### **Литература**

1. Ивашкин, В.Т. Неалкогольный стеатогепатит / В.Т. Ивашкин, Ю.О. Шульпекова // РМЖ. Болезни органов пищеварения. – 2000. – Т. 2. – С. 41-45.
2. Корочина, И.Э. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома / И.Э. Корочина // Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – №1. – С. 26-37.
3. Маммаев, С.Н. Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите / С.Н. Маммаев, Н.В. Багомедова, П.О. Богомолов [и др.] // Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – №4. – С. 35-39.
4. Amarapurkar, D.N. How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region and are there local differences? / D. N. Amarapurkar, E. Hashimoto, L.A. Lesmana [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 22, №6. – P. 788-793.
5. Bell, B.P. The epidemiology of newly diagnosed chronic liver disease in gastroenterology practices in the United States: results from population-based surveillance / B.P. Bell, M.M. Manos, A. Zaman [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 103, №11. – P. 2727-2736.
6. Chan, H.L. How should we manage patients with non-alcoholic fatty liver disease in 2007 / H.L. Chan, H.J. de Silva, N.W. Leung [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 22. – Suppl. 6. – P. 801-808.
7. Cintra, D.E. Interleukin-10 is a protective factor against diet-induced insulin resistance / D.E. Cintra, J.R. Pauli, E.P. Araujo [et al.] // J. Hepatol. – 2008. – Vol. 48, №4. – P. 628-637.
8. Day, C.P. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? / C.P. Day, O.F. James // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 114. – P. 842-845.
9. Diehl, A.M. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis / A.M. Diehl, Z.P. Li, H.Z. Lin, S.Q. Yang // Gut. – 2005. – Vol. 54. – P. 303-306.
10. Duseja, A. The clinicopathological profile of Indian patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is different from that in the West / A. Duseja, A. Das, R. Das [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2007. – Vol. 52, №9. – P. 2368-2374.
11. Ekstedt, M. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes / M. Ekstedt, L.E. Franzen, U.L. Mathiesen [et al.] // Hepatology. – 2006. – P. 802-805.
12. Enomoto, N. Prevention of ethanol-induced liver injury in rats by an agonist of peroxisome proliferator-activated receptor-(gamma), Pioglitazone / N. Enomoto, Y. Takei, A. Hevener [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2003. – Vol. 306. – P. 846-854.
13. Farrell, G.C. Nonalcoholic fatty liver disease: From steatosis to cirrhosis / G.C. Farrell, C.Z. Larter // Hepatology. – 2006. – Vol. 43, №2. – P. 99-112.
14. Garcia-Galiano, D. IL-6 and IGF-1 are independ-

- ent prognostic factors of liver steatosis and non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients / D. Garcia-Galiano, M.A. Sanchez-Garrido, I. Espejo [et al.] // Obese Surg. – 2007. – Vol. 17, №4. – P. 493-503.
15. Hirosumi, J. A central role for JNK in obesity and insulin resistance / J. Hirosumi, G. Tuncman, L. Chang [et al.] // Nature. – 2002. – Vol. 420. – P. 333-336.
16. Jarrar, M.H. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease / M.H. Jarrar, A. Baranova, R. Collantes [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2008. – Vol. 27, №5. – P. 412-421.
17. Kim, J.K. Prevention of fat-induced insulin resistance by salicylate / J.K. Kim, Y.J. Kim, J.J. Fulmore [et al.] // J. Clin. Invest. – 2001. – Vol. 108. – P. 437-446.
18. Lebovitz, H.E. The relationship of obesity to the metabolic syndrome / H.E. Lebovitz // Int. J. Clin. Pract. Suppl. – 2003. – Vol. 134. – P. 18-27.
19. Li, Z. Probiotics and antibiotics to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease / Z. Li, Z. Yang, H. Lin [et al.] // Hepatol. – 2003. – Vol. 37. – P. 343-350.
20. Ono, M. Clinical features of nonalcoholic steatohepatitis in Japan: Evidence from the literature / M. Ono, T. Saibara // J. Gastroenterol. – 2006. – Vol.41, №8. – P. 725-732.
21. Parekh, S. Abnormal lipid and glucose metabolism in obesity: implications for nonalcoholic fatty liver disease / S. Parekh, F.A. Anania // Gastroenterology. – 2007. – Vol.132, №6. – P. 2191-2207.
22. Pessayre, D. Role of mitochondria in non-alcoholic fatty liver disease / D. Pessayre // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol.22. – Suppl. 1. – P. 20-27.
23. Wei, Y. Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction / Y. Wei, R.S. Rector, J.P. Thyfault, J.A. Ibdah // World J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14, № 2. – P. 193-199.
24. Wieckowska, A. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future / A. Wieckowska, A.J. McCullough, A.E. Feldstein // Hepatology. – 2007. – Vol. 46, №2. – P. 582-589.
25. Wieckowska, A. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatogepatitis / A. Wieckowska, B.G. Papouchado, Z.Z. Li [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. – 2008. – Vol.103, №6. – P. 1372-1379.
26. Wu, X. Prevention of free fatty acid-induced hepatic lipotoxicity by 18beta-glycyrrhetic acid through lysosomal and mitochondrial pathways / X. Wu, L. Zhang, E. Gurley, E. Studer [et al] // Hepatology. – 2008. – Vol. 31. PMID: 18452148.
27. Yu, J.G. The effects of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects / J.G. Yu, S. Javorschi, A.L. Hevener [et al.] // Diabetes. – 2002. – Vol.51. – P. 379-382.

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ  
НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВОСПАЛЕНИЯ И  
ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ  
КОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ  
ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ**

**Н.И. ГЕЙВАНДОВА, Н.Г. БЕЛОВА,  
О.В. ФАЛЕЕВА, Г.А. АЛЕКСАНДРОВИЧ,  
А.В. ЯГОДА**

Обследовано 88 больных НАЖБП (38 женщин и 50 мужчин) в возрасте от 17 до 68 лет. Все больные имели избыточную массу тела, повышение активности АлАТ и признаки инсулинерезистентности. Изучали содержание в крови малонового диальдегида (МДА), в сыворотке крови, определяли содержание цитокинов: ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-10. 20 пациентов были обследованы до и после комплексной терапии, включающей метформин, аторвастатин и гепатопротектор «Фосфоглив». Содержание в крови ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-10 и МДА у больных НАЖБП было повышенено. Выявлена положительная взаимосвязь между концентрациями ФНО- $\alpha$  и инсулина, уровнем МДА и НОМА-индексом, что демонстрировало роль инсулинерезистентности в поддержании печеночного воспаления. Обнаружена корреляция сывороточных уровней ФНО- $\alpha$  и МДА, с одной стороны, и активностью АлАТ, с другой. Комплексная терапия в течение 6 месяцев приводила к уменьшению цитолитического синдрома, но не к нормализации липидного обмена, а также к снижению уровней ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, МДА. Содержание ИЛ-10 в крови оставалось повышенным.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинерезистентность, цитокины, перекисное окисление липидов

**CLINICAL-PATHOGENETIC VALUE OF SOME  
PARAMETERS OF INFLAMMATION AND  
OPPORTUNITY OF THEIR PHARMACOLOGICAL  
CORRECTION IN PATIENTS WITH NOT  
ALCOHOLIC FATTY ILLNESS OF THE LIVER**

**GEIVANDOVA N.I., BELOVA N.G., FALEEEVA  
O.V., ALEXANDROVICH G.A., YAGODA A.V.**

88 patients with not alcoholic fatty illness of the liver (38 women and 50 men) in the age of 17-68 years were surveyed. All patients had superfluous weight of a body, increase of AlaT activity and signs of insulin resistancy. The content of malonic dialdehyde (MDA) in blood was studied, the content of cytokines: FNO- $\alpha$ , IL-6 and IL-10 in blood serum was determined. 20 patients have been surveyed before the complex therapy including metformin, atorvastatin and hepatoprotector "Phosphogliv". The content of FNO- $\alpha$ , IL-6, IL-10 and MDA in blood of patients with not alcoholic fatty illness of the liver has been increased. The positive interrelation between concentration of FNO- $\alpha$  and insulin, MDA level and HOMA-index that showed a role of insulin resistancy in maintenance of a hepatic inflammation is revealed. Correlation of serum FNO- $\alpha$  and MDA levels, on the one hand, and AlaT activity, on the other hand is found out. Complex therapy within 6 months resulted in reduction of cytolytic syndrome, but not in normalization of lipid exchange, and in decrease of FNO- $\alpha$ , IL- 6, MDA levels. The content of IL-10 in blood was increased.

**Key words:** not alcoholic fatty illness of liver, insulin resistancy, cytokines, peroxide oxidation of lipids

© Коллектив авторов, 2009  
УДК 616.149.66 - 07: 612.351.5

## КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДОППЛЕРОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПОРТАЛЬНОГО КРОВОТОКА ПРИ ЦИРРОЗАХ ПЕЧЕНИ

Б.Н. Левитан, Б.А. Гринберг, А.В. Астахин, А.Р. Умерова, Н.Н. Ларина  
Астраханская государственная медицинская академия

---

**В** настоящее время ультразвуковые исследования занимают ведущее место среди методов лучевой диагностики в связи с их простотой, доступностью, высокой информативностью, неинвазивностью, отсутствием лучевой нагрузки, что открывает широкие возможности динамического наблюдение за больным. Ультразвук, бесспорно, считается методом выбора в диагностике большинства заболеваний внутренних органов, в том числе в гастроэнтерологии и гепатологии [1].

Одним из перспективных направлений в ультразвуковой диагностике является совершенствование ультразвуковых методов исследования нарушений portalного кровотока (ПК) при хронических заболеваниях печени [4, 8].

В последние годы большое количество работ было посвящено исследованию и клинической оценке допплерографических параметров ПК [2, 5, 6, 7]. В то же время практически отсутствуют публикации, связанные с поиском корреляций между допплерографическими показателями и клиническими проявлениями циррозов печени (ЦП), в которых бы предлагалось систематизировать особенности печеночной гемодинамики с целью выделения отдельных групп со сходными характеристиками portalного кровообращения. Ранее нами было предложено выделять пять основных типов гемодинамики в portalной системе при ЦП: нормокинетический тип ПК, гиперкинетический за счет увеличения линейной скорости кровотока в воротной вене, гиперкинетический за счет увеличения диаметра воротной вены, гипокинетический и псевдонормокинетический, - что позволяет более объективно оценивать результаты ультразвуковых допплерографических исследований, открывает дополнительные

возможности для прогнозирования течения заболевания, подбора адекватной терапии [3]. По нашему мнению, целесообразно характеризовать клинические особенности ЦП в зависимости от типа ПК, что может повысить прогностическую значимость подобного подхода в трактовке результатов допплеровской ультрасонографии.

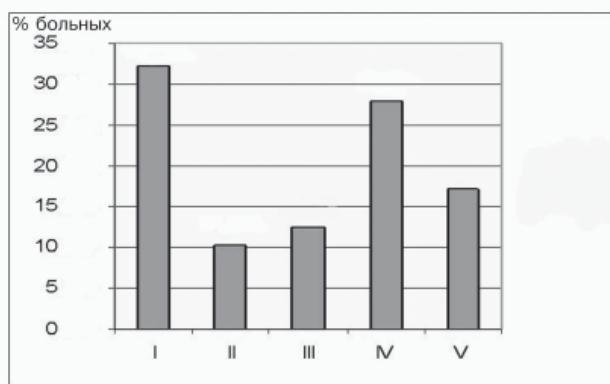
Целью работы явилось повышение диагностических и прогностических возможностей метода ультразвуковой допплерографии при исследовании portalного кровотока у больных циррозами печени.

**Материал и методы.** Обследовано 146 больных ЦП различной этиологии (73 – вирусной, 16 – алкогольной, 35 смешанной – вирусно-алкогольной, 22 – криптогенной) и 23 практически здоровых пациента. Диагноз ЦП устанавливался на основе большого комплекса клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования, включая биопсию печени.

Всем больным проводилось ультразвуковое исследование печени и селезенки в реальном масштабе времени в В-режиме, импульсная допплерография и цветное допплеровское картирование сосудов брюшной полости на ультразвуковом сканере "Logic-500" (США) конвексным датчиком 3,5 МГц. При исследовании оценивались ультразвуковые свойства печени и селезенки (контуры, структура и размеры). При импульсной допплерографии и цветном допплеровском картировании сосудов брюшной полости изучались воротная, селезеночная и печеночные вены, чревный ствол, общая печеночная и селезеночная артерии. В каждом сосуде измерялся диаметр (D), а также количественные показатели спектра допплеровского сдвига частот, которые включали максимальную линейную скорость кровотока ( $V_{\max}$ ), конец-диастолическую скорость кровотока ( $V_{\min}$ ), максимальную линейную скорость кровотока, усредненную по времени ( $V_{cp}$ ), рассчитывалась объемная скорость кровотока

---

Левитан Болеслав Наумович, д. м. н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии с курсом эндокринологии. Тел.: (8512) 28-90-68.  
E-mail: bolev@mail.ru



**Рис. 1. Распределение больных ЦП по группам в зависимости от типа портального кровотока.**

( $V_{об}$ ). Кроме того, для оценки венозного кровотока вычислялись конгестивный индекс (CI) и воротно-селезеночный венозный индекс (ВСВИ).

В артериальных сосудах определялись пульсационный индекс (PI) и индекс периферического сопротивления (RI). Для интегральной оценки соотношения артериального и венозного кровотока в печени и селезенке рассчитывались индекс артериальной перфузии (ИАП), печеночный сосудистый индекс (ПСИ) и селезеночный сосудистый индекс (ССИ).

Всего изучалось 17 параметров венозного и 24 параметра артериального кровотока.

Результаты исследований были подвергнуты обработке общепринятыми методами вариационной статистики.

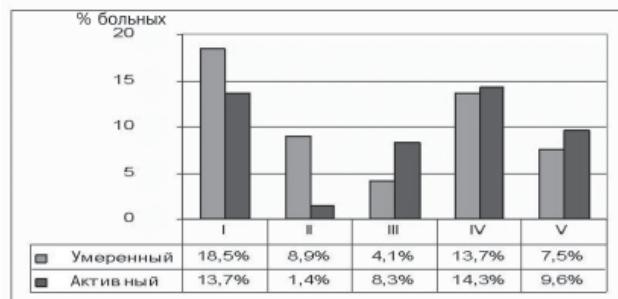
**Результаты и обсуждение. К первому** типу ПК – «нормокинетическому» были отнесены больные ЦП без существенных изменений портальной гемодинамики.

**Второй** тип ПК – «гиперкинетический с преимущественным увеличением параметров линейной скорости кровотока в воротной вене». У этой категории больных было зарегистрировано увеличение параметров линейной скорости кровотока в воротной вене при отсутствии или незначительном увеличении ее диаметра. ИАП

был в большинстве случаев снижен, так как объемный кровоток в общей печеночной артерии существенно не изменился.

**Третий** тип ПК – «гиперкинетический с преимущественным увеличением диаметра воротной вены». Конгестивный индекс у больных этой группы был увеличен, объемный кровоток в воротной вене возрастал, главным образом, за счет ее расширения. Линейная скорость кровотока по воротной вене при этом была незначительно снижена или оставалась неизменной. Несмотря на увеличение объемного кровотока в воротной вене, ВСВИ у большинства больных снижался, т.е. селезеночный венозный кровоток был увеличен еще в большей степени.

**Четвертый** тип ПК – «гипокинетический». У этой группы больных была значительно снижена линейная скорость кровотока в воротной вене, что недостаточно компенсировалось увеличением ее диаметра и приводило к уменьшению в той или иной степени объемного кровотока в воротной вене. В подавляющем большинстве случаев



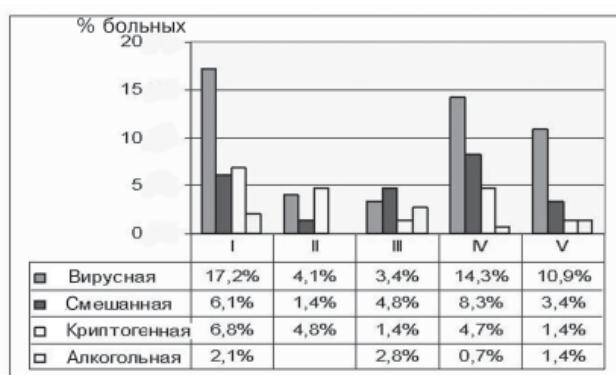
**Рис. 3. Типы портального кровотока в зависимости от активности цирроза печени.**

ВСВИ при этом типе был снижен, что указывало на перераспределение кровотока в системе воротной вены по направлению селезенки. ИАП был увеличен за счет как снижения объемного кровотока в воротной вене, так и увеличения объемного кровотока в общей печеночной артерии.

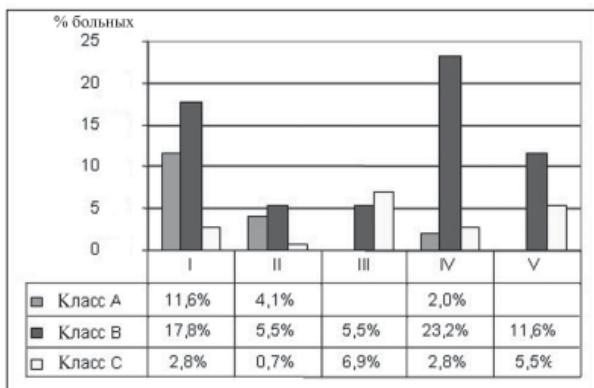
**Пятый** тип ПК – «псевдонормокинетический». У этой группы больных объемный кровоток в воротной вене был в нормальных пределах, а конгестивный индекс значительно повышен. Зарегистрировано значительное снижение линейной скорости кровотока в воротной вене при значительном увеличении ее диаметра. ВСВИ у части больных был снижен, у некоторых – увеличен, что указывало на истощение компенсаторных возможностей селезенки. ИАП у большинства больных был увеличен за счет увеличения объемного кровотока в общей печеночной артерии.

Распределение больных ЦП по группам в зависимости от типа ПК представлено на рисунке 1.

Первую группу составили 47 больных (32,2% от общего числа больных ЦП), вторую группу - 15 больных (10,3%), третью группу - 18 больных (12,4%), четвертую группу - 41 больной (28,0%),



**Рис. 2. Типы портального кровотока в зависимости от этиологии цирроза печени.**



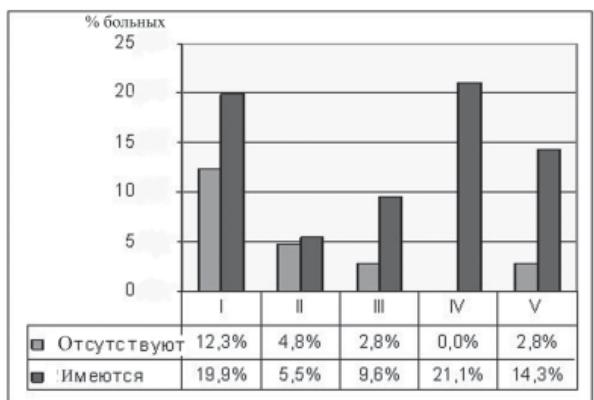
**Рис. 4. Типы портального кровотока в зависимости от класса тяжести ЦП по Чайлд-Пью.**

пятую группу - 25 больных (17,1%). Таким образом, самыми многочисленными были первая и четвертая группы, на которые суммарно приходилось 2/3 больных ЦП. Самыми малочисленными группами были вторая и третья, которые суммарно составили менее 1/4 обследованных с ЦП. Наименьшей из них была вторая группа – с гиперкинетическим (за счет увеличения линейной скорости кровотока в воротной вене) типом ПК.

Важной задачей исследования явилась клиническая характеристика больных ЦП в зависимости от типа ПК. Взаимосвязь между типами ПК и этиологией ЦП представлена на рисунке 2.

Вирусная этиология преобладала в группах больных ЦП с нормо-, гипо- и псевдонормокинетическим типами ПК. Следует отметить отсутствие больных с алкогольными ЦП в группе с гиперкинетическим (за счет увеличения линейной скорости кровотока в воротной вене) типом ПК.

На рисунке 3 приведены данные о взаимосвязи между типом ПК и активностью ЦП. Больные ЦП с умеренной активностью в основном имели первый и второй типы ПК. Преобладание больных ЦП с высокой активностью наблюдалось в группах с третьим и пятым типами ПК.



**Рис. 5. Типы портального кровотока в зависимости от наличия варикозного расширения вен пищевода и/или желудка.**

На рисунке 4 приведены данные о взаимосвязи типа ПК с классами тяжести ЦП. Больные класса А в подавляющем большинстве имели нормокинетический тип ПК. Класс В был наиболее характерен для гипокинетического типа, класс С – для третьего и пятого типов.

На рисунке 5 приведены данные о взаимосвязи между типом ПК и наличием у больных ЦП варикозного расширения вен пищевода и/или желудка (ВРВ). Во всех группах наблюдалось преобладание больных с наличием ВРВ. Несмотря на это, можно указать на определенные закономерности. Так, у больных с отсутствием ВРВ, в основном, имелся нормокинетический тип кровотока, в то время как все больные с гипокинетическим типом имели ВРВ.

Представляло интерес рассмотрение зависимости типа ПК от степени ВРВ. Больные с нормокинетическим типом, как правило, имели ВРВ I-II степени, гипокинетический тип сочетался в подавляющем большинстве случаев со II степенью ВРВ. Наиболее выраженная степень ВРВ наблюдалась в группе больных с псевдонормокинетическим типом ПК. Около 56% больных из данной группы имели III степень, 20% – IV степень ВРВ. Из 17 зарегистрированных нами осложнений ЦП в виде кровотечения из ВРВ, 15 (88%) пришлось на данную группу. При псевдонормокинетическом типе основной путь сброса крови, по нашему мнению, осуществляется через ВРВ (селезеночный кровоток не изменен или снижен). Поэтому данный тип ПК является самым неблагоприятным с прогностической точки зрения (быстро прогрессирующее течение и высокий риск кровотечения).

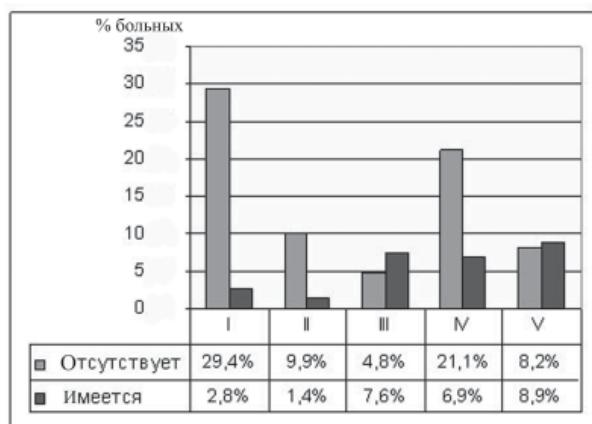
Учитывая имеющиеся в литературе сведения о роли нарушений ПК в развитии асцита при ЦП, нам представлялось важным определить взаимосвязь между типом ПК и наличием данного осложнения (рис. 6).

Для больных без асцита характерными типами ПК являются нормокинетический, гиперкинетический (за счет увеличения линейной скорости кровотока в воротной вене) и гипокинетический, для пациентов с асцитом – гиперкинетический (за счет увеличения диаметра воротной вены) и псевдонормокинетический типы.

На рисунке 7 приведены данные о взаимосвязи между типом ПК и наличием у больных ЦП спленомегалии и гиперспленизма. Подавляющее большинство больных ЦП с нормальными размерами селезенки имели нормокинетический тип кровотока. Для больных со спленомегалией и гиперспленизмом характерным являлся гипокинетический тип. Также стоит отметить отсутствие у больных ЦП после операции спленэктомии и с наложенным спленоренальной анастомозом гиперкинетического (за счет увеличения диаметра воротной вены) типа ПК.

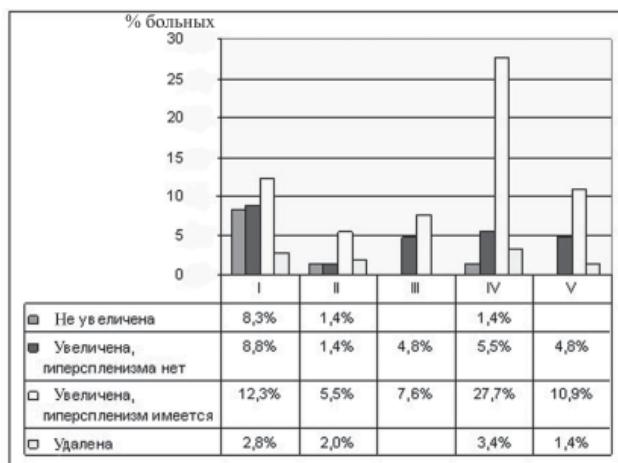
Резюмируя полученные данные, приводим краткую клиническую характеристику больных ЦП в зависимости от типа ПК.

**1. Нормокинетический тип.** Для данного типа ПК характерны два варианта. Первый – ЦП вирус-



**Рис. 6. Типы портального кровотока в зависимости от наличия асцита.**

ной этиологии, умеренной активности, класса А (по Чайлд-Пью), в стадии компенсации, без явных признаков портальной гипертензии. Селезенка не увеличена либо незначительно увеличена, но без признаков гиперспленизма. Признаки асцита отсутствуют. Второй вариант – ЦП вирусной этиологии, умеренной активности, класса В (по Чайлд-Пью), с наличием одного-двух явных признаков портальной гипертензии. Селезенка увеличена, симптомы гиперспленизма отсутствуют. Данный тип ПК кровотока также является характерным для больных ЦП после спленэктомии и наложения спленоренального анастомоза. Признаки асцита отсутствуют. Если рассматривать отдельно виды вирусов, то при данном типе ПК у больных ЦП определялись изолированно вирусы гепатита В или С. Это наиболее благоприятный в прогностическом отношении тип ПК. Несмотря на преобладание в данной группе больных с ВРВ, степень его наименее выражена (в основном I ст.) и риск эзофагогастрального кровотечения



**Рис. 7. Типы портального кровотока в зависимости от наличия спленомегалии, гиперспленизма и после спленэктомии.**

один из самых низких по сравнению с остальными типами ПК.

**2. Гиперкинетический** (за счет увеличения линейной скорости кровотока в воротной вене) тип. Данный тип ПК наиболее характерен для ЦП криптогенной и вирусной этиологии, умеренной активности, класса А или В (по Чайлд-Пью), в стадии компенсации, с наличием одного-двух признаков портальной гипертензии. Отсутствует четкая зависимость от наличия варикозно расширенных вен пищевода. Селезенка увеличена, имеются признаки гиперспленизма. К нехарактерным для данного типа можно отнести: сочетание вирусов гепатита В+Д+С, смешанную и алкогольную этиологию, класс С (по Чайлд-Пью), наличие асцита. Это один из наиболее благоприятных в прогностическом отношении тип ПК, наряду с нормокинетическим. Компенсация кровотока в основном идет через селезенку, что существенно снижает риск эзофагогастрального кровотечения. Несомненным преимуществом данного типа ПК является минимальная активность патологического процесса по сравнению с остальными группами ЦП.

**3. Гиперкинетический** (за счет увеличения диаметра в воротной вене) тип. Данный тип ПК наиболее характерен для ЦП смешанной и алкогольной этиологии, с выраженной активностью, класса В-С или С (по Чайлд-Пью), в стадии декомпенсации, с наличием признаков портальной гипертензии. Для данного типа гемодинамики характерно наличие варикозно расширенных вен пищевода и асцита. К нехарактерным для данного типа признакам можно отнести: сочетание вирусов гепатита В+Д+С, класс А (по Чайлд-Пью), нормальные размеры селезенки, наличие в анамнезе спленэктомии с наложением спленоренального анастомоза. Это один из наиболее неблагоприятных в прогностическом отношении типов портальной гемодинамики, что связано с высокой активностью, классом тяжести ЦП, комбинированным поражением и со стадией декомпенсации. Наличие у больного данного типа ПК свидетельствует о выраженной печеночно-клеточной недостаточности, что подтверждается лабораторными данными.

**4. Гипокинетический тип.** Данный тип ПК наиболее характерен для ЦП вирусной или смешанной этиологии, класса В (по Чайлд-Пью), в стадии субкомпенсации, с наличием признаков портальной гипертензии. У больных с данным типом гемодинамики отсутствует четкая зависимость от активности процесса. Если рассматривать отдельно виды гепатропных вирусов, то для данного типа ПК характерным было сочетание вирусов В+Д. Определялась четкая зависимость данного типа гемодинамики от наличия ВРВ. Селезенка увеличена, имеются признаки гиперспленизма. При данном типе ПК механизм компенсации заключается в шунтировании крови через ВРВ и депонировании в селезенке. Гипокинетический тип гемодинамики также является характерным для больных ЦП класса В, с удаленной селезенкой и наложенным спленоренальным

анастомозом. Наличие у таких больных гипокинетического типа ПК прежде всего свидетельствует о нормальном функционировании наложенного спленоренального анастомоза. Данный тип кровотока относится к наиболее благоприятным у больных ЦП со спленэктомией и спленоренальным анастомозом. У остальных больных ЦП гипокинетический тип гемодинамики в диагностическом отношении является «средним»: по отношению к первому и второму типам ПК он является менее благоприятным, а по отношению к третьему и пятому типам –предпочтительным.

**5. Псевдонармокинетический тип.** Данный тип ПК наиболее характерен для ЦП вирусной или смешанной этиологии, высокой активности, класса В (по Чайлд-Пью), в стадии декомпенсации, с наличием выраженных признаков портальной гипертензии. Для большинства больных с данным типом гемодинамики характерным является сочетание вирусов гепатита В+С, не характерным – В+D+С. Селезенка, как правило, увеличена незначительно. Имеется четкая зависимость псевдонармокинетического типа гемодинамики от наличия ВРВ, причем степень расширения наиболее выражена (III и IV ст.). Отсутствует зависимость от наличия асцита. Нехарактерными для данного типа ПК являются: класс А (по Чайлд-Пью) и нормальный размер селезенки. Наличие у больных со спленэктомией и спленоренальным анастомозом псевдонармокинетического типа прежде всего свидетельствует о недостаточном функционировании анастомоза либо о его несостоятельности. При данном типе ПК сброс происходит в основном через ВРВ. Это ведет к высокому риску развития эзофагогастрального кровотечения, что подтверждается на практике. Это наиболее неблагоприятный тип ПК при ЦП по риску эзофагогастрального кровотечения и в плане дальнейшего течения.

**Заключение.** Полученные результаты изучения клинических особенностей ЦП в зависимости от типа ПК свидетельствуют о наличии важных закономерностей, позволяющих использовать предлагаемую классификацию допплерографических типов ПК для углубленной диагностики состояния печеночной гемодинамики и прогнозирования особенностей течения цирроза, назначения адекватной терапии. Тем самым существенно расширяются диагностические возможности ультразвукового метода исследования с применением допплеровских методик в неинвазивной диагностике цирроза печени.

#### Литература

1. Гастроэнтерология. Национальное руководство / под ред. В.Т Ивашкина, Т.Л. Лапиной. - М.: ГЭОТАР-Мед., 2008.- 704 с.
2. Знаменский, И.А. Изменение печеночного кровотока у больных с заболеваниями печени различного генеза / И.А. Знаменский, О.Н. Румянцев, В.В. Милькин // Медицинская визуализация. - 2007. - №2. - С. 59-63.
3. Левитан, Б.Н. Особенности портального кровотока при ХГ и ЦП / Б.Н. Левитан, Б.А. Гринберг // Визуализация в клинике. - 2001. - №18. - С. 16-20.
4. Митьков, В.В. Допплерография в диагностике заболеваний печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и их сосудов / В.В. Митьков. - М.: Издательский дом Видар-М., 2000. - 152 с.
5. Никушина, И.И. Состояние портально-печеночного кровотока при хронических диффузных заболеваниях печени (межорганные и гемодинамические взаимоотношения): Автореф. дис. ... докт. мед. наук / И.И. Никушина. - М., 2007. - 44 с.
6. Bolognesi, M. Different hemodynamic patterns of alcoholic and viral endstage cirrhosis: analysis of explanted liver weight, degree of fibrosis and splanchnic Doppler parameters / M. Bolognesi, D. Sacerdoti, C. Mescoli [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. - 2007. - Vol. 42(2). - P. 256-262.
7. Dib, N. Non-invasive diagnosis of portal hypertension in cirrhosis. Application to the primary prevention of varices / N. Dib, A. Konate, F. Oberti [et al.] // Gastroenterol. Clin. Biol. - 2005.- Vol.29(10). - P. 975-987.
8. Kurz, A.K. Duplexsonography of the liver: state-of-the-art and perspectives / A.K. Kurz, H.E. Blum // Dtsch. Med. Wochenschr. - 2006.-Vol. 131(18). - P. 1035-1039.

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ  
ДОППЛЕРОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ  
ПОРТАЛЬНОГО КРОВОТОКА ПРИ ЦИРРОЗАХ  
ПЕЧЕНИ

Б.Н. ЛЕВИТАН, Б.А. ГРИНБЕРГ, А.В. АСТАХИН,  
А.Р. УМЕРОВА, Н.Н. ЛАРИНА

Целью работы явилось повышение диагностических и прогностических возможностей метода ультразвуковой допплерографии при исследовании портального кровотока у больных циррозами печени.

Проведено клиническое обследование 146 больных ЦП различной этиологии (73 - вирусной, 16 - алкогольной, 35 - смешанной вирусно-алкогольной, 22 - криптогенной) в зависимости от допплерографического типа портального кровотока согласно предложенной авторами классификации. Результаты изучения клинических особенностей ЦП в зависимости от типа портального кровотока свидетельствуют о наличии важных закономерностей, позволяющих использовать предлагаемую классификацию для углубленной диагностики состояния печеночной гемодинамики и прогнозирования особенностей течения заболевания, выбора адекватной терапии.

**Ключевые слова:** цирроз печени, портальный кровоток, ультразвуковая допплерография

CLINICAL-DIAGNOSTIC VALUE OF  
DOPPLEROGRAPHIC RESEARCH OF THE  
PORTAL BLOOD-GROOVE AT LIVER CIRRHOSIS

LEVITAN B.N., GRINBERG B.A., ASTAKHIN A.V.,  
UMEROVA A.R., LARINA N.N.

The purpose of the work was increase of diagnostic and prognostic opportunities of ultrasonic dopplerography method at research of a portal blood-groove in patients with liver cirrhoses.

Clinical inspection of 146 patients with liver cirrhosis of various etiology (73 - virus, 16 - alcoholic, 35 - mixed virus-alcoholic, 22 - criptogenic) depending on dopplerographic type of a portal blood-groove according to the classification suggested by authors is carried out. Results of studying of clinical features of liver cirrhosis depending on a portal blood-groove type testify to presence of the important laws, allowing to use suggested classification for profound diagnostics of hepatic haemodynamics condition and forecasting of features of disease current, a choice of adequate therapy.

**Key words:** liver cirrhosis, portal blood-groove, ultrasonic dopplerography

© Коллектив авторов, 2009  
УДК 613.95:616.36:616–03:.002.235

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ГЕПАТОСПЛЕНОМЕГАЛИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

М.М. Котович,<sup>1</sup> Е.В. Лучшева,<sup>2</sup> Ф.К. Манеров<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей

<sup>2</sup>Лечебно-профилактическое учреждение «Зональный перинатальный центр», Новокузнецк

**У**величение печени и селезенки в детском возрасте встречается достаточно часто, являясь одним из проявлений как острых, так и хронических заболеваний. В то же время практические врачи испытывают ряд затруднений при правильной интерпретации размеров органов и выборе диагностической тактики.

Исследования, посвященные гепатолиенальному синдрому (ГЛС) в детском возрасте, малоисчисленны [1, 7, 8, 10, 15, 16, 17]. Отдельными авторами обсуждаются причины и механизмы развития гепатомегалии и спленомегалии, при этом нет единого мнения о нормальных размерах печени и селезенки в зависимости от возраста [10, 11, 16]. Среди причин как гепато-, так и спленомегалии, выделяют инфекционные болезни (острые и хронические), нарушения обмена веществ, изменения кровотока в системе воротной вены, болезни крови, новообразования, иммуноопосредованные заболевания. К причинам гепатомегалии относят также холестатические заболевания и врожденный фиброз печени, спленомегалии – аномалии развития и кисты. [2, 6, 9, 12, 13, 14].

Как самостоятельная нозологическая форма ГЛС не существует, это синдром, встречающийся при многих заболеваниях. Вместе с тем у части пациентов эта терминология фигурирует в качестве предварительного диагноза и является поводом для клинического обследования. В повседневной практике ГЛС трактуется как любое увеличение печени и селезенки, клинически определяемое. Гепато- и (или) спленомегалия в период острого заболевания должны расцени-

ваться как относительно кратковременная макрофагальная реакция в рамках «физиологического» ответа на воспаление, что, как правило, не влечет формирования хронической патологии. При перманентном же повреждении разрастание внеклеточного матрикса ведет к необратимому нарушению структуры и функции органа [3-5]. В этих случаях увеличение печени и (или) селезенки длительное время может являться единственным проявлением заболевания и часто остается нераспознанным. Присоединение дополнительных клинических и лабораторных симптомов далеко не всегда правильно ориентирует врача в плане верификации диагноза. При этом тяжесть хронических заболеваний, зависимость прогноза и исхода от возраста ребенка и сроков начала терапии диктует необходимость более пристального внимания к вопросу гепатосplenомегалии у детей.

Анализу качества выявления ГЛС, определению основных его причин в различных возрастных группах и выбору целенаправленных диагностических мероприятий посвящено настоящее исследование.

**Материал и методы исследования.** Под термином «гепатолиенальный синдром» подразумевался клинический и лабораторный симптомокомплекс, обусловленный различными причинами, при воздействии которых возникают стойкие (сохраняющиеся не менее трех месяцев) патофизиологические изменения в печени и селезенке (от клеточного до органного уровня), приводящие к увеличению и (или) изменению консистенции органов, нарушению их функции и имеющие значение в формировании определенных нозологических структур.

Дизайн исследования состоял из двух этапов.

Для определения распространенности гепатосplenомегалии в детском возрасте выполнено

Котович Марина Михайловна, профессор кафедры педиатрии с курсом неонатологии.  
Тел.: (3843) 45-48-73, 73-46-91.  
E-mail: kотовичм@yandex.ru

Таблица

## Нозологическая структура ГЛС в различных возрастных группах (n=241)

Группы заболеваний	Возрастные группы						Всего случаев, (% от общего количества)
	до года	1-3 года	4-7 лет	8-11 лет	12-14 лет	15-17 лет	
Инфекционные заболевания, в т. ч. TORCH-синдром ХГВ ХГС ХГ В+С Инфекция ВЭБ	23	8	7	6	6	6	56 (23,2%)
	17	1	-	-	-	-	18
	-	1	3	4	3	3	14
	4	-	1	1	2	1	9
	-	-	-	-	1	-	1
Новообразования, в т.ч. Лейкоз Опухоли печени	2	5	2	1	-	-	10
	9	23	9	5	1	8	55 (22,8%)
	3	15	9	4	1	8	40
Болезни обмена веществ, в т.ч. Гликогеноз Липидоз неуточненный Мукополисахаридоз Болезнь Вильсона	4	5	-	-	-	-	9
	3	4	3	4		3	17 (7,1%)
	1	2	-	1		-	4
	1	1	1	-		-	3
	-	1	-	-		-	1
Другие болезни печени	-	-	-	2		2	4
	9	5	4	3	1	2	24 (10,0%)
Болезни крови	9	9	2	4	1	3	28 (11,6%)
Синдром портальной гипертензии	-	2	5	1	-	-	8 (3,3%)
Соматические болезни в т.ч. «Фоновая патология» Автоиммунные болезни	9	2	3	5	4	2	25 (10,4%)
	5	2	-	1	-	-	8
	-	-	2	3	2	2	9
Неуточненная гепато- и (или) спленомегалия	4	9	7	4	2	2	28 (11,6%)
Всего случаев	66	62	40	32	15	26	241 (100%)

одномоментное исследование в виде целевого профилактического медицинского осмотра детей и подростков, посещающих образовательные учреждения. Основным методом выявления гепатосplenомегалии являлась пальпация. Размеры органов считались увеличенными при превышении возрастных норм, указанных в пропедевтических руководствах.

Основной задачей второго этапа исследования являлось определение нозологической структуры гепатолиенального синдрома в зависимости от возраста. За период 2004-2007 гг. проведено ретроспективное и продольное проспективное исследование, посвященное изучению причин ГЛС в различных возрастных группах. Общее количество пациентов - 241, из них мальчиков - 134, девочек - 107.

Набор пациентов осуществлялся по мере выявления гепато- или спленомегалии на приеме участкового педиатра, на специализированном

амбулаторном приеме, при стационарном обследовании, при ретроспективном анализе истории болезней.

Критерии включения в исследование:

- возраст от 1 месяца до 17 лет включительно;
- увеличение размеров печени и (или) селезенки, изменение консистенции органов, определяемые физикальными методами как сопровождающиеся дополнительными симптомами, так и без них;
- согласие родителей на проведение инвазивных методов обследования.

Критерии исключения из исследования:

- наличие установленного диагноза, обуславливающего развитие гепатосplenомегалии;
- наличие острого инфекционного заболевания на момент обследования или в течение трех месяцев в анамнезе;
- бессимптомная гепато- и (или) спленомега-

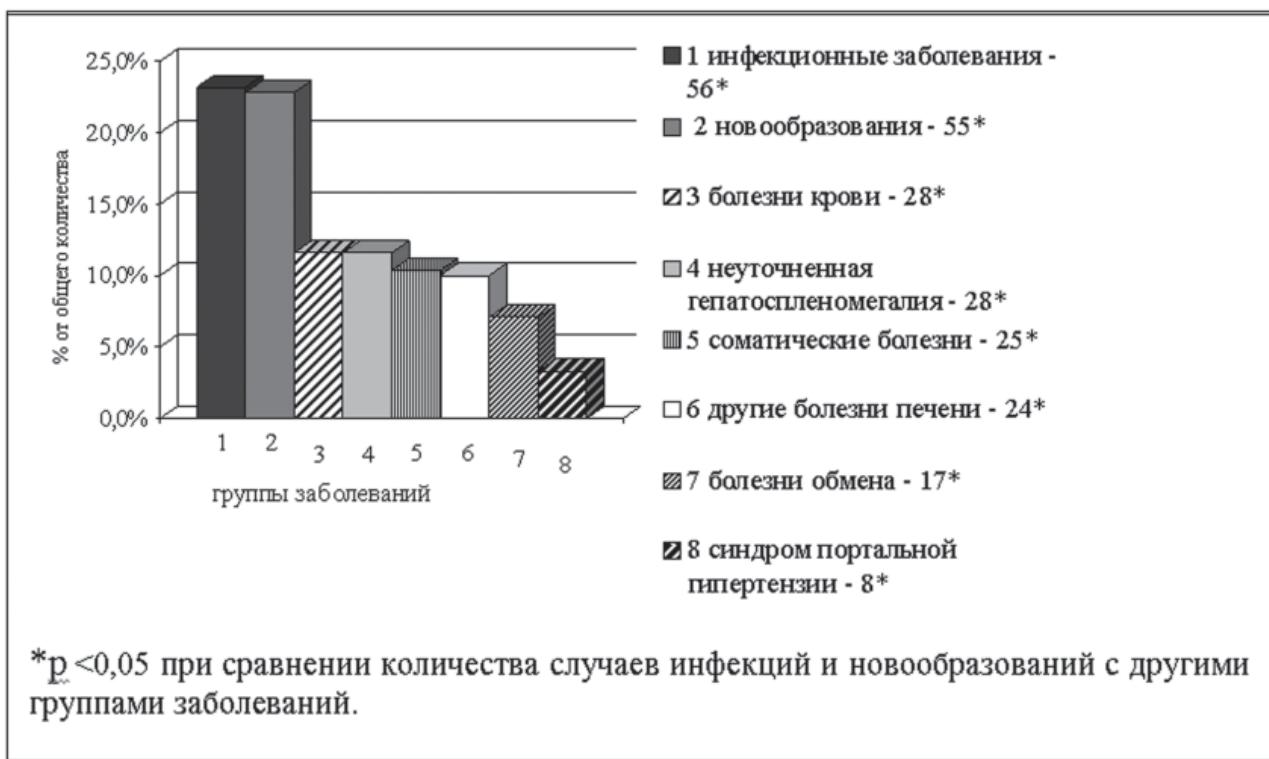
**Рис. 1. Возраст детей с ГЛС (n=241).**

лия, сохраняющаяся менее трех месяцев.

Главный признак распределения на группы – возраст. Возрастные группы сформированы с учетом возрастной периодизации: 1 мес. – до года, 1 – 3 года, 4 – 7 лет, 8 – 11 лет, 12 – 14 лет, 15 – 17 лет.

Четкой градации степени увеличения печени и селезенки, выявляемой при пальпации, мы не

встретили. Р. Хеггин (1965), определяя дифференциально-диагностическое значение степени увеличения селезенки, выделил легкое, умеренное, значительное и огромное увеличение. Данная терминология использовалась нами при оценке степени как спленомегалии, так и гепатомегалии: легкая (1-2 см.), умеренная (2-5 см.), значительная (5-10 см.) и огромная (более 10

**Рис. 2. Основные причины ГЛС в детском возрасте (n=241).**

см.), в зависимости от того, на сколько сантиметров размеры, определяемые при пальпации, превышали нормативные.

При обследовании использовались унифицированные лабораторные и инструментальные методики, метод ИФА и ПЦР при проведении TORCH – скрининга и выявления инфекции вирусами гепатитов В и С, инфекции вирусом Эпштейна – Барра (ВЭБ). По показаниям проводились специальные биохимические исследования для исключения болезней обмена (церулоплазмина и меди, галактозы), определение уровня альфа-фетопротеина, исследование иммунологического статуса, цитохимическое и цитоморфологическое исследование опухолевых клеток и клеток периферической крови. В единичных случаях выполнялось молекулярно-генетическое исследование. Пункционная биопсия печени с последующим гистологическим исследованием проведена у 28 детей.

#### **Результаты исследования и обсуждение.**

С целью выявления гепатосplenомегалии осмотрено 5178 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет. На момент осмотра дети не имели признаков острого или обострения хронического заболевания. Гепато- и спленомегалия выявлена у 16 человек, причем 7 из них имели установленный диагноз, и у 9 – увеличение органов было выявлено впервые. Распространенность не уточненной гепато- и спленомегалии по результатам целевого профилактического осмотра составила 1,7 на 1000 осмотренных лиц, что значимо выше распространенности по данным обращаемости в поликлиники и профилактических осмотров – 0,03 на 1000 детей в возрасте от 0 до 17 лет. («Заболеваемость, форма 025/у», 2007 г., детское население 105 тыс.).

В большинстве случаев 192 (79,7%) гепатосplenомегалии впервые были выявлены в стационаре. Этапы поликлиники и профосмотра составили чуть более 17%, и в 2,5% гепато- и (или) спленомегалия была замечена родителями как увеличение живота или образование в брюшной полости.

При распределении пациентов с ГЛС в зависимости от возраста самыми многочисленными оказались группы детей до года – 66 чел. (27,4%) и с года до 3-х лет – 62 чел. (25,7%) ( $p<0,001$ ), которые в общей сложности составили более 50% случаев. Равнозначными по численности были группы детей с 4 до 7 – 40 (16,6%) и с 8 до 11 лет – 32 (13,3%), подростки составили 26 (10,8%) случаев. Наименьшее количество случаев отмечалось в группе с 12 до 14 лет – 15 чел. (6,2%) (рис.1).

Наиболее часто ГЛС был обусловлен инфекционными заболеваниями – 56 случаев (23,2%) и новообразованиями – 55 (22,8%) ( $p<0,05$ ). Болезни крови, представленные в основном гемолитическими анемиями, составили 28 случаев (11,6%), болезни обмена – 17 (7,1%). Соматические заболевания, сопровождающиеся ГЛС, другие редко встречающиеся болезни печени имели место в 25 (10,4%) и 24 (10,0%) случаях соответ-

ственно. Синдром внепеченочной портальной гипертензии отмечался у 8 пациентов, что составило 3,3%. Причина гепатосplenомегалии осталась не уточненной у 28 (11%) детей (рис. 2).

Изучение возрастной и нозологической структуры ГЛС показало, что возраст может являться одним из факторов, определяющих причину гепатосplenомегалии (табл.). Так, у детей первого года жизни наиболее часто ГЛС был обусловлен инфекционными заболеваниями – 23 случая (34,9%). Причем в структуре инфекционной патологии у детей до года доминировали врожденные инфекции, формирующие TORCH-синдром, тогда как у детей старше 8 лет – хронические вирусные гепатиты В и С ( $p<0,05$ ).

Обращает внимание тот факт, что в возрасте от 1 года до 3-х лет наиболее частой причиной ГЛС явились заболевания, относящиеся к классу новообразования – 23 случая, что составило 37,1% от общего количества в данной возрастной группе ( $p<0,05$ ). Лейкозы как причина гепатосplenомегалии имели место в каждой возрастной группе. Опухоли печени были диагностированы только у детей раннего возраста, причем в 7 из 9 случаев были злокачественными.

Другие редко встречающиеся болезни печени, болезни крови как причина ГЛС имели место во всех возрастных группах без значимых различий. Синдром внепеченочной портальной гипертензии встречался в трех возрастных группах с максимальным количеством случаев в возрасте от 4 до 7 лет. Нарушения обмена веществ наблюдались во всех группах, за исключением детей от 12 до 14 лет. Причем в раннем возрасте это были лизосомные болезни накопления, а у детей старше 7 лет – болезнь Вильсона. Соматическая патология, сопровождающаяся ГЛС, у маленьких детей была представлена фоновыми (дистрофии, ракит), а в старшем возрасте – аутоиммунными заболеваниями (табл.).

Оценивая степень увеличения органов при различных заболеваниях, следует отметить, что большинство из них сопровождалось незначительной или умеренной гепато- и (или) спленомегалией. Значительная гепатомегалия чаще была обусловлена новообразованиями, в частности лейкозами ( $p<0,05$ ), причиной же огромной гепатомегалии явились опухоли печени и гликогенозы. Значительная спленомегалия чаще имела место при новообразованиях ( $p<0,05$ ), а также при гемолитических анемиях и синдроме портальной гипертензии. Огромная спленомегалия была обусловлена лейкозами и болезнями накопления (липидозом не уточненным). Проведенное исследование подтвердило значение степени увеличения печени и селезенки в установлении диагноза.

В 92% случаев ГЛС сопровождался другими клиническими и лабораторными изменениями. Наиболее часто (более 50% от численности детей в каждой возрастной группе) имели место симптомы интоксикации различной степени выраженности. Симптом цитолиза выявлялся в 23,6%-30,4% случаев. Желтуха и отклонения в

физическом развитии чаще отмечались у детей раннего возраста, в то время как диспептические нарушения – у детей старше 12 лет ( $p<0,05$ ). Геморрагический синдром и лимфоаденопатия встречались у отдельных пациентов во всех возрастных группах без значимых различий. Другие симптомы (асцит, кожный зуд, гиперспленизм) сопровождали ГЛС достаточно редко и не имели статистической значимости.

Учитывая, что ГЛС в большинстве случаев выявлялся у детей первых трех лет жизни, мы проанализировали дополнительные симптомы, формирующие конкретные нозологические формы в этой возрастной группе. Оказалось, что сочетание незначительной или умеренной гепатомегалии с симптомами интоксикации, цитолизом и отклонениями в физическом развитии наиболее характерно для TORCH-синдрома и требует проведения скрининга на врожденные инфекции. Незначительная гепатомегалия с цитолизом должна являться основанием для обследования на инфекции вирусов гепатитов В и С, а умеренная гепатосplenомегалия в сочетании с лимфоаденопатией и симптомами интоксикации – на инфекцию ВЭБ. При значительной гепатомегалии в сочетании с симптомами интоксикации и анемией необходимо исключать опухоль печени. Значительная гепато- и спленомегалия на фоне выраженной интоксикации, сопровождающаяся лимфоаденопатией, геморрагическим синдромом и гематологическими изменениями, является клиническим проявлением лейкозов. Спленомегалия в сочетании с желтухой наиболее характерна для гемолитической анемии. Значительная гепатомегалия, возможно, в сочетании со спленомегалией требует исключения гликогеновой болезни, а значительная спленомегалия – болезни Гоше. Изолированная спленомегалия без дополнительных клинических и лабораторных симптомов может служить проявлением синдрома внепеченочной портальной гипертензии.

**Заключение.** Проведенное исследование выявило различия показателей распространенности не уточненной гепатосplenомегалии по результатам целевого профилактического осмотра, по данным обращаемости в поликлиники и профилактических осмотров декретированных возрастов, а также наибольшую выявляемость ГЛС при стационарном обследовании. Это диктует необходимость более внимательного отношения к пропедевтическим аспектам на этапе оказания первичной медицинской помощи. Наличие у детей гепато- и (или) спленомегалии без установленной на момент осмотра причины и дополнительных симптомов требует наблюдения и амбулаторного обследования. Наличие дополнительных симптомов, а также сохраняющееся более 3-х месяцев увеличение органов является поводом для госпитализации ребенка. Наибольшая частота встречаемости гепатолиенального синдрома у детей первых трех лет жизни с преобладанием в его структуре инфекционной патологии и новообразований требует от врача первичного звена более пристального внимания

к данной возрастной группе. Проведенное исследование представило нозологическую структуру гепатолиенального синдрома в возрастном аспекте, обозначило основные дополнительные симптомы и степень увеличения печени и селезенки при конкретных заболеваниях. Использование этих результатов предполагает более целенаправленное обследование ребенка и может быть полезным при проведении дифференциального диагноза гепатосplenомегалии в детском возрасте.

## Литература

1. Болезни печени и желчевыводящих путей у детей / Под ред. Н.И. Нисевич. – Л.: Медицина, 1981. – 384 с.
2. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону / Пер. с англ. / Под ред. Э. Фаучи, Ю. Браунвальда. - М.: «Практика», 2002. – Т. 1. – 1536 с.
3. Маянский, Д.Н. Клеточно-молекулярные механизмы формирования цирроза печени / Д.Н. Маянский, А.А. Зубахин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. – 1998. - №6. – С. 6-13.
4. Назиров, М.Р. Гепатолиенальный синдром / М.Р. Назиров, Т.П. Глашкина, Т.А. Меликова. – Баку, 1970. – 142 с.
5. Павлов, Ч.С. Современные методы ранней диагностики фиброза печени / Ч.С. Павлов, В.Б. Золотаревский, Ю.О. Шульпекова [и др.] // Клиническая медицина. – 2005. - №12. – С. 58-60.
6. Пасиешвили, Л.М. Синдром спленомегалии в практике семейного врача / Л.М. Пасиешвили, Л.Н. Бобро // Украинский терапевтический журнал. – 2007. - №2. – С. 112-119.
7. Педиатрия. Руководство для врачей. Болезни органов пищеварения и мочевыделительной системы. / Под ред. Р.Е. Бермана, В.К. Богана. - М.: Медицина, 1993. – 478 с.
8. Педиатрия / Под ред. Дж. Грефа. – М.: Практика, 1997. - 912 с.
9. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 864 с.
10. Хертл, М. Дифференциальная диагностика в педиатрии / М. Хертл. - Новосибирск, 1998. – Т 1. - 552 с.
11. Akinbami, F.O. Pattern of chronic liver disease in Omani children- a clinicopathological review / F.O. Akinbami, P. Venugopalan, V. Nirmala [et al.] // West Afr. J. Med. – 2004. – Vol. 23 (2). – P. 162-166.
12. Ali, N. Hematological evaluation of splenomegaly / N. Ali, M. Anwar, Ayyub [et al.] // J. Coll. Physicians Surg. Pak. – 2004. – Vol. 14 (7). – P. 404-406.
13. Aul, C. Differential diagnostische Überlegungen zum Problem der Splenomegalie [Электронный ресурс] / C. Aul, U. Germing, G. Meckenstock // Padiat. prax. – 2002. - Vol. 54.

- Р. 69-82. Дифференциальная диагностика заболеваний селезенки у детей / Пер. с нем. Ю.М. Богданова. – Доступ: <http://medolina.ru>.
- 14. Hanif, M. Etiology of chronic liver disease in children / M. Hanif, J. Raza, H. Qureshi [et al.] // J. Pak. Med. Assoc. – 2004. – Vol. 54(3). – P. 119-122.
- 15. Ian D'Agata, D. Evaluation of Liver Diseases in the Pediatric Patient [Электронный ресурс] / Ian D. D'Agata, Williams F. Balistreri // Pediatric in Review. – 2007. - Vol. 20 (11). – P. 376-389. // Заболевания печени у детей. /Пер. с английского Н.Н. Черкашина. – Доступ: <http://www.medafarm.ru>.
- 16. Wolf, A.D. Hepatomegaly in Neonates and Children / A.D. Wolf, J.E. Lavine // Pediatrics in Review. – 2000. – Vol. 21. – P. 303-310.
- 17. Zuccolotto, S.M. Experience in the evaluation of children with hepatosplenomegaly at a teaching ambulatori, Sao Paulo, Brasil / S.M. Zuccolotto, A.M. Brezolin // Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. – 1998. – Vol. 40. – P. 269-275.

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ГЕПАТОСПЛЕНОМЕГАЛИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

**М.М. КОТОВИЧ, Е.В. ЛУЧШЕВА, Ф.К. МАНЕРОВ**

С целью выявления гепатосplenомегалии осмотрено 5178 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет, посещающих общеобразовательные учреждения. Проведен сравнительный анализ распространенности не уточненной гепато- и/или спленомегалии с данными обращаемости в поликлиники и профилактических осмотров. На основании клинического обследования 241 детей с гепатолиенальным синдромом изучены возрастная структура и основные причины его развития. Установлено, что нозологическую принадлежность гепатолиенального синдрома определяет возраст ребенка, степень увеличения органов и клинические проявления основного заболевания.

**Ключевые слова:** гепатолиенальный синдром, дети, возрастная и нозологическая структура, дополнительные клинические симптомы

## SOME ASPECTS OF HEPATOSPLENOMEGALIA AT CHILDREN'S AGE

**KOTOVICH M.M., LUCHSHEVA E.V.,  
MANEROV F.K.**

5178 children in the age of 1 month - 17 years visiting general educational establishments are examined with the purpose of revealing of hepatosplenomegalias. The comparative analysis of prevalence of not specified hepato-and-or splenomegalias with the data of polyclinics and prophylactic inspections is carried out. On the basis of clinical inspection of 241 children with hepatolienal syndrome, the age structure and principal causes of its development are investigated. It is established, that nosological belonging of hepatolienal syndrome is determined by the age of the child, a degree of increase in bodies and clinical displays of the basic disease.

**Key words:** hepatolienal syndrome, children, age and nosological structure, additional clinical symptoms

© П.В. Корой, 2009  
УДК 616-085:615.281.8:616.36-002:611.018.74

## ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ HCV-АССОЦИИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

П.В. Корой

Ставропольская государственная медицинская академия

---

**П**овреждение и дисфункция эндотелия и, связанные с ними микроциркуляторные нарушения, являются важнейшей составной частью патогенеза хронических вирусных заболеваний печени, влияющей на характер их течения. Так, у больных хроническим гепатитом и циррозом печени наблюдается повышение уровня эндотелина-1 и оксида азота в крови, более выраженное в случаях цирротической трансформации и связанное с тяжестью заболевания и его прогнозом [8, 17, 19, 22, 25]. При хронической патологии печени отмечено увеличение плазменного тромбомодулина и фактора Виллебранда, которое коррелировало с молекулами адгезии и количеством десквамированных эндотелиоцитов [14, 15, 20, 24, 26, 27].

Важность функционального дисбаланса эндотелия при заболеваниях печени обусловлена его участием в процессах воспаления, тканевого ремоделирования и фиброза [5]. Печеночная со-судистая сеть и синусоидальные клетки являются источниками повышенного синтеза эндотелиальных медиаторов под влиянием эндотоксинов, провоспалительных цитокинов, гепатотропных вирусов [18, 22] или вследствие увеличения эндотелиальной поверхности [16]. В ответ на триггерное воздействие происходит персистирующая активация и/или повреждение эндотелиоцитов с выбросом эндотелиальных медиаторов, способствующих отложению внеклеточного матрикса в печени; формируется порочный круг прогрессирования хронического гепатита и цирроза печени.

Оценка влияния противовирусных препаратов как основных средств лечения хронических вирусных заболеваний печени на эндотелий весьма

важна. В немногочисленных публикациях обсуждается способность препаратов интерферона- $\alpha$  к эндотелиальной протекции, однако до последнего времени не установлено четкой взаимосвязи между различными схемами терапии, ее результатами и показателями функции эндотелия.

Целью исследования явилось изучение особенностей влияния комбинированной противовирусной терапии на эндотелиальные медиаторы при хроническом вирусном гепатите С (ХВГ С) и С-вирусном циррозе печени.

**Материал и методы.** Обследовали 47 больных (32 мужчины, 15 женщин) в возрасте от 19 до 53 лет. У 42 больных был установлен диагноз хронического вирусного гепатита С, в 5 случаях – С-вирусного цирроза печени класса А по Child-Pugh. Контрольную группу составили 60 здоровых добровольцев в возрасте от 20 до 55 лет.

Противовирусная терапия ХВГ С проводилась интерфероном- $\alpha$  короткого действия (18 пациентов) в стандартной дозе или пегилизованными интерферонами (24 больных) в комбинации препаратами рибавирина в дозе 800-1200 мг/сутки в зависимости от массы тела и генотипа вируса. У 24 пациентов с ХВГ С выявлен 1 генотип HCV, у остальных – не-1 генотип. Больные циррозом печени получали комбинированную противовирусную терапию пегилизованными интерферонами и препаратами рибавирина. Эффективность лечения оценивали по достижению раннего и устойчивого вирусологического ответа.

Обследование больных проводили до, а также через 12 недель противовирусной терапии. Содержание эндотелина-1 в плазме устанавливали методом ИФА с помощью наборов фирмы «Biomedica-Gruppe» (Австрия), тромбомодулина – реактивов фирмы «Diacclone» (Франция). Уровень оксида азота в крови определяли колориметрическим методом по количеству нитратов и нитритов с использованием стандартного тест-набора («R&D Systems», США). Активность фактора Виллебранда изучали на агрегометре фирм-

Корой Павел Владимирович, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №1 с курсом поликлинической терапии.

Тел.: (8652) 32-35-37

Таблица 1

**Эндотелиальные маркеры в динамике 12-ти недель противовирусной терапии ( $\bar{X} \pm s_x$ )**

Показатель	Группы обследованных		
	здоровые	больные ХВГ С (1)	больные ЦП С (2)
ЭТ-1 (фмоль/л)	n=40 0,26±0,02	0,85±0,12 * 0,37±0,04 */**	1,53±0,26 * 1,08±0,20 */**
p <sub>1-2</sub> (до лечения)		<0,05	
p <sub>1-2</sub> (после лечения)		<0,05	
НО (мкмоль/л)	n=60 34,68±2,57	90,11±7,33 * 70,10±8,37 */**	166,40±25,18 * 133,64±24,87 */**
p <sub>1-2</sub> (до лечения)		<0,05	
p <sub>1-2</sub> (после лечения)		<0,05	
ТМ (нг/мл)	n=20 2,81±0,11	3,29±0,27 3,24±0,22	4,42±0,84 5,20±0,72 */**
p <sub>1-2</sub> (до лечения)		>0,05	
p <sub>1-2</sub> (после лечения)		<0,05	
ФВ (%)	n=60 80,66±2,41	89,09±2,40 <sup>1</sup> 82,27±2,60 **	97,00±4,94 <sup>1</sup> 89,04±4,16 **
p <sub>1-2</sub> (до лечения)		>0,05	
p <sub>1-2</sub> (после лечения)		>0,05	

Примечание: в числителе показатели до лечения, в знаменателе – после лечения; <sup>1</sup> - F=4,27, p<0,05 по сравнению с контролем; \* - p<0,05 по сравнению со здоровыми; \*\* - p<0,05 в динамике лечения.

мы «Биола» с использованием набора реагентов НПО «Ренам» (Россия).

Результаты статистически обработали с помощью программ Microsoft Excel 2000 для Windows XP, Primer of Biostatistics 4.0 для Windows 98. Количественные значения с нормальным распределением представлены в виде средней±стандартная ошибка средней. Для выявления межгрупповых и внутригрупповых различий использовали однофакторный дисперсионный анализ с вычислением критериев множественных сравнений: критерия Ньюмена-Кейлса, парного t-критерия Стьюдента. При статистическом анализе качественных признаков использовали критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса. Достоверными считали различия при p<0,05.

**Результаты и обсуждение.** Из 42 больных хроническим вирусным гепатитом С у 38 (90,4%) был достигнут ранний вирусологический ответ (РВО), 4 больных оказались нон-респондерами. Двадцать пациентов из группы с ранним вирусологическим ответом (52,6%) имели 1 генотип, в группе с отсутствием позитивного ответа на лечение таких больных было 4 (100%, p>0,05). Лиц, получавших пегилированные интерфероны, в группах с ранним вирусологическим ответом и среди нон-респондеров было 24 и 0 соответственно (63,2% и 0% соответственно,  $\chi^2=3,59$ ; p=0,058). Устойчивый вирусологический ответ (УВО) был достигнут у 29 больных (69,0%). Тринадцать пациентов с устойчивым вирусологическим ответом имели 1 генотип (44,8%), в группе с отсутствием позитивного ответа на лечение таких больных было 11 (84,6%,  $\chi^2=4,29$ ; p<0,05).

Лиц, получавших пегилированные интерфероны, в группах с устойчивым вирусологическим ответом и среди нон-респондеров было 20 и 4 соответственно (68,9% и 30,7%,  $\chi^2=3,90$ ; p<0,05).

При циррозе печени ранний вирусологический ответ был достигнут у 60% больных, устойчивый вирусологический ответ наблюдался в 40% случаев.

При хронической вирусной патологии печени наблюдалось увеличение содержания в крови эндотелина-1 и оксида азота. В случаях цирроза печени их значения были достоверно выше, чем у больных хроническим вирусным гепатитом. Содержание тромбомодулина и активность фактора Виллебранда не различались с показателями контроля, хотя отмечалась тенденция к более высокому их уровню в случаях цирроза (табл. 1).

Через 3 месяца противовирусной терапии содержание плазменного эндотелина-1 и оксида азота достоверно снижалось, при этом их величины у пациентов с циррозом печени оставались выше, чем у больных хроническим гепатитом. Концентрация тромбомодулина на фоне лечения достоверно возрастала при циррозе печени и не изменялась у больных ХВГ. Значения тромбомодулина в случаях цирроза печени в динамике терапии становились выше, чем при хроническом вирусном гепатите С. Активность фактора Виллебранда к концу 12 недель лечения достоверно снижалась в обеих группах.

Вне зависимости от генотипа HCV (1 или не-1) через 3 месяца терапии ХВГ наблюдалась нормализация показателей эндотелина-1, снижение количества оксида азота и отсутствие достовер-

Таблица 2

**Эндотелиальные маркеры в динамике 12-ти недель противовирусного лечения больных ХВГ С с учетом развития устойчивого вирусологического ответа ( $\bar{X} \pm s_x$ )**

Показатель	Группы обследованных			
	здоровые	больные ХВГ С		
		УВО + (1)	УВО - (2)	
ЭТ-1 (фмоль/л)	n=40 0,26±0,02	$0,84 \pm 0,18^*$ $0,28 \pm 0,04^{**}$	$0,85 \pm 0,13^*$ $0,51 \pm 0,07^{*/**}$	
$p_{1-2}$ (после лечения)		$<0,05$		
NO (мкмоль/л)	n=60 34,68±2,57	$84,84 \pm 8,10^*$ $61,03 \pm 9,58^{*/**}$	$101,88 \pm 15,31^*$ $90,55 \pm 13,76^{*/**}$	
$p_{1-2}$ (после лечения)		$<0,05$		
ТМ (нг/мл)	n=20 2,81±0,11	$3,42 \pm 0,37$ $2,96 \pm 0,26^1$	$3,05 \pm 0,40$ $3,73 \pm 0,37^{*/**}$	
$p_{1-2}$ (после лечения)		$<0,05$		
ФВ (%)	n=60 80,66±2,41	$87,85 \pm 3,28$ $80,52 \pm 3,40^{**}$	$91,25 \pm 3,35$ $85,33 \pm 4,00$	
$p_{1-2}$ (после лечения)		$>0,05$		

Примечание: в числителе показатели до лечения, в знаменателе – после лечения; <sup>1</sup> -  $p=0,075$  по сравнению с показателями до лечения; \* -  $p<0,05$  по сравнению со здоровыми; \*\* -  $p<0,05$  в динамике лечения.

ных изменений со стороны тромбомодулина. Активность фактора Виллебранда после лечения не отличалась от показателей здоровых, достоверно уменьшаясь при 1 генотипе HCV. Аналогичные изменения концентрации эндотелиальных медиаторов в ходе лечения отмечались у больных с различной вирусной нагрузкой.

Применение пегилированных интерферонов-3 способствовало нормализации уровня эндотелина-1 и снижению содержания оксида азота в крови, тогда как в случаях назначения коротко-действующих препаратов их показатели снижались, оставаясь более высокими по сравнению со здоровыми и больными, лечеными пролонгированным интерфероном- $\alpha$ . Значения тромбомодулина в процессе лечения не зависели от характеристики интерферона- $\alpha$ . Активность фактора Виллебранда достоверно снижалась до нормы при использовании пегилированных препаратов, на фоне приема интерферона- $\alpha$  короткого действия достоверных изменений не зарегистрировано.

Достижение раннего вирусологического ответа у больных ХВГ С сопровождалось нормализацией эндотелина-1 и снижением показателей оксида азота, тогда как при сохранении виреемии их содержание сохранялось повышенным по сравнению с контролем. Через три месяца терапии концентрация тромбомодулина в крови не изменялась, а активность фактора Виллебранда достоверно снижалась независимо от эффективности лечения (наличия РВО). Анализ динамики показателей эндотелиальных маркеров через 12 недель противовирусной терапии ХВГ С в зависи-

мости от последующего достижения устойчивого вирусологического ответа показал, что в случаях реализации УВО происходила нормализация эндотелина-1 и снижение показателей оксида азота (табл. 2). У пациентов с виреемией через 6 месяцев после лечения наблюдалось снижение уровней эндотелина-1 и оксида азота через 12 недель лечения, однако они были достоверно более высокими по сравнению со здоровыми и пациентами с наличием УВО. При развитии ремиссии заболевания показатели тромбомодулина в динамике 3-х месяцев терапии имели тенденцию к уменьшению, тогда как у нон-респондеров наоборот отмечалось повышение уровня тромбомодулина выше значений в контроле и у больных с позитивными результатами лечения. Активность фактора Виллебранда при достижении устойчивого вирусологического ответа достоверно снижалась.

Полученные данные подтверждают тезис о том, что при хронических заболеваниях печени наблюдается повреждение эндотелия с гиперпродукцией эндотелиальных медиаторов, в частности, эндотелина-1 и оксида азота. Причиной активации и дисфункции эндотелия при хронической вирусной патологии печени могут быть оксидативный стресс, вирусы, иммунные комплексы, цитокины [1, 3]. Так, в условиях инфекционного воспаления адгезия лейкоцитов к эндотелию, продуцируемые в избытке лимфоцитами трансформирующий фактор роста- $\beta$ , интерлейкин-1 $\beta$ , интерферон- $\gamma$  и фактор некроза опухоли- $\alpha$  изменяют структурно-функциональные характеристики эндотелия [3], стимулируя

продукцию эндотелина-1 и оксида азота и угнетая экспрессию тромбомодулина [3, 4, 6]. Функциональный дисбаланс эндотелиоцитов оказывает негативное влияние на воспаление, рост и пролиферацию клеток, тканевое ремоделирование и фиброз [5, 6], формируя один из порочных кругов патогенеза хронических воспалительных заболеваний печени. Так, эндотелин-1, активируя синтез и секрецию коллагена и гладкомышечного  $\alpha$ -актина звездчатыми клетками и миофибробластами, ускоряет развитие печеночного фиброза [10, 13].

Снижение в динамике лечения содержания эндотелина-1, оксида азота и фактора Виллебранда свидетельствует о развитии эффекта эндотелиальной протекции. Так, известно стабилизирующее влияние препаратов интерферона- $\alpha$  (реаферона) при хроническом вирусном гепатите С на уровень эндотелина-1, оксида азота и фактора Виллебранда [2]. M. George и соавт. не зарегистрировали к концу терапии хронического вирусного гепатита С различий со здоровыми в концентрации оксида азота [9], хотя возможное повышение на фоне интерферонотерапии ХВГ С его метаболитов в случаях возникновения интерферон- $\alpha$ -индуцированной депрессии допускает возможность участия медиатора в патогенезе этого осложнения [21]. Показатели тромбомодулина снижались через две недели применения стандартных интерферонов при хроническом вирусном гепатите С с развитием подъема в конце лечения [27].

В противоположность полученным нами данным имеются свидетельства увеличения уровня фактора Виллебранда после первого введения высокой дозы интерферона- $\alpha$  на 45%, а к концу 12 недели комбинированной противовирусной терапии ХВГ С – на 73% с превышением значений нормы [20]. M. Homoncik и соавт. [11] зарегистрировали аналогичную динамику фактора Виллебранда при хроническом гепатите С, но не у больных циррозом печени, объясняя повышение фактора Виллебранда «необходимостью» нормализации сосудисто-тромбоцитарных взаимодействий в условиях вызванной интерфероном- $\alpha$  тромбоцитопении [11, 20, 24]. Особенность наших результатов, вероятно, связана с отсутствием значительного цитопенического компонента в процессе лечения и, соответственно, необходимости возрастания фактора Виллебранда для обеспечения гемостатического баланса [7].

Позитивное влияние противовирусных препаратов на показатели эндотелиальных медиаторов является следствием нивелирования тригеров повреждения и активации эндотелиальных клеток, таких как вирусы, провоспалительные цитокины, иммунные комплексы и оксидативный стресс. Наличие более высоких значений маркеров эндотелия при циррозе печени ожидаемо с учетом сохраняющейся во многих случаях репликации вируса и неполного подавления воспаления.

Комбинация пегилированного интерферона- $\alpha$  с рибавирином обладала более выраженным

корригирующим влиянием на показатели эндотелия, вызванным более ранним и быстрым ингибированием вирусов, провоспалительных цитокинов и обеспечением тем самым высокого уровня эндотелиальной протекции.

Развитие раннего или устойчивого вирусологического ответа сопровождается нормализацией большинства изучаемых параметров эндотелия, тогда как при сохранении виреемии содержание эндотелина-1, оксида азота и тромбомодулина в динамике лечения остается на высоком уровне. Можно предположить, что достижение нормальных значений эндотелиальных маркеров к 3 месяцу терапии является фактором, определяющим дальнейшие успешные результаты лечения. Наоборот, сохраняющийся дисбаланс медиаторов эндотелия можно рассматривать как неблагоприятный в отношении стабильной элиминации вируса и ремиссии заболевания прогностический фактор. Эта взаимосвязь не случайна, она обусловлена патогенетической вовлеченностью эндотелия в процессы воспаления, регенерации и ремоделирования печени.

Повышение уровня тромбомодулина у больных ХВГ С, не ответивших на лечение, связано с необходимостью предупреждения внутрисинусоидальной коагуляции, отложения депозитов фибрина и развития некрозов печени [12]. Так, при циррозе печени у крыс тромбомодулин предотвращал эндотоксин-индуцированные некрозы печени и отложение фибрина в синусоидах [12]. Исходя из этих данных, замедление темпов прогрессирования морфологических изменений в печени после противовирусной терапии, даже в условиях сохраняющейся виреемии, может быть частично обусловлено избыточной продукцией тромбомодулина.

Таким образом, нормализация большинства эндотелиальных маркеров у больных с С-вирусной патологией печени при достижении ремиссии заболевания отражает стабилизацию процессов внутрипеченочного воспаления и фиброгенеза. Сохраняющийся дисбаланс медиаторов эндотелия в условиях персистенции вируса характеризует один из механизмов прогрессирования печеночного фиброза.

#### **Выводы**

1. При хронической С-вирусной патологии печени отмечается повышение уровней эндотелина-1 и оксида азота в крови, более выраженное в случаях цирроза печени.

2. Противовирусная терапия ХВГ С и С-вирусного цирроза печени приводит к снижению концентрации эндотелина-1 и оксида азота, нормализации активности фактора Виллебранда и увеличению у больных циррозом печени уровня тромбомодулина.

3. При использовании пегилированных интерферонов, а также в случаях достижения устойчивого вирусологического ответа наблюдается более выраженный корригирующий эффект функции эндотелия в виде нормализации эндотелина-1, активности фактора Виллебранда и сравнительно низких значений оксида азота.

**Литература**

1. Бобкова, И.Н. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронического гломерулонефрита, современные возможности ее коррекции / И.Н. Бобкова, Н.В. Чеботарева, В.В. Рамеев [и др.] // Тер. архив. - 2005. - №6. - С. 92-96.
2. Булатова, И.А. Дисфункция эндотелия и возможности ее коррекции на фоне противовирусной терапии при хроническом гепатите С / И.А. Булатова, А.П. Щекотова // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. Материалы Тринадцатой Росс. конф. «Гепатология сегодня». - 2008. - Т. 18, №1, Приложение №31. - С. 22.
3. Кароли, Н.А. Роль эндотелия в развитии легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Клиническая медицина. - 2004. - №8. - С. 8-14
4. Кудряшева, О.Ю. Эндотелиальный гемостаз: система тромбомодулина и ее роль в развитии атеросклероза и его осложнений / О.Ю. Кудряшева, Д.А. Затейщиков, Б.А. Сидоренко // Кардиология. - 2000. - №8. - С. 65-74.
5. Ольбинская, Л.И. Эндотелиновая агрессия в патогенезе хронической сердечной недостаточности и подходы к ее терапевтической коррекции / Л.И. Ольбинская, Ю.И. Найман // Тер. архив. - 2005. - №9. - 88-93.
6. Остроумова О.Д. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях (по материалам XIII Европейской конференции по артериальной гипертензии) / О.Д. Остроумова, Р.Э. Дубинская // Кардиология. - 2005. - №2. - С. 59-62.
7. Ягода, А.В. Патология печени и функция тромбоцитов (клинико-патогенетический анализ) / А.В. Ягода, П.В. Корой. - Ставрополь, 2008. - 273 с.
8. Curgunlu, A. Plasma nitrate/nitrite and endothelin-1 in patients with liver cirrhosis / A. Curgunlu, P. Vural, M. Canbaz [et al.] // J. Clin. Lab. Anal. - 2005. - Vol. 19 (5). - P. 177-181.
9. George, M. Plasma and hepatic tissue levels of thrombomodulin, tissue factor, NFκappaB and nitric oxide in responders and nonresponders to IFNalpha therapy / M. George, M. Baluch, D.H. van Thiel // J. Viral. Hepatit. - 2003. - Vol. 10 (5). - P. 360-366.
10. Guo, C.Y. Effects of endothelin- 1 on hepatic stellate cell proliferation, collagen synthesis and secretion, intracellular free calcium concentration / C.Y. Guo, J.Y. Wu, Y.B. Wu [et al.] // W. J. Gastroenterol. - 2004. - Vol. 10 (18). - P. 2697-2700.
11. Homoncik, M. Short- and long-term effects of therapy with interferon-alpha and pegylated interferon-alpha/ribavirin on platelet plug formation and von Willebrand factor release in patients with chronic hepatitis C / M. Homoncik, A. Ferlitsch, P. Ferenci [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2005. - Vol. 21 (1). - P. 49-55.
12. Kaido, T. Pretreatment with soluble thrombomodulin prevents intrasinusoidal coagulation and liver dysfunction following extensive hepatectomy in cirrhotic rats / T. Kaido, A. Yoshikawa, S.-I. Seto [et al.] // Thromb. Haemost. - 1999. - Vol. 82. - P. 1302-1306.
13. Koda, M. Endothelin-1 enhances fibrogenic gene expression, does not promote DNA synthesis or apoptosis in hepatic stellate cells / M. Koda, M. Bauer, A. Krebs [et al.] // Comparative Hepatology. - 2006. - Vol. 5 (5).
14. Korzh, O. Correlation between endothelial haemostatic markers in patients with chronic hepatitis C / O. Korzh // Clin. Microbiol. Infect. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, May 1-4. - 2004. - P. 1569 (902).
15. Kulwas, A. Von Willebrand factor and thrombomodulin as markers of endothelial cell functions in children with chronic viral hepatitis / A. Kulwas, A. Szaflarska-Szczepanik, M. Czerwionka-Szaflarska, M. Kotschy // Medycyna. Wieku. Rozwojowego. - 2004. - Vol. 8 (1). - P. 107-114.
16. Lisman, T. Elevated levels of von Willebrand factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity / T. Lisman, T. Bongers, J. Adelmeijer [et al.] // Hepatology. - 2006. - Vol. 44. - P. 53-61.
17. Moller, S al. Elevated arterial compliance in patients with cirrhosis is not related to arterial endothelin-1 / S. Moller, V. Gulberg, U. Becker [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. - 2002. - Vol. 37 (9). - P. 1064-1069.
18. Narihiro, O. Clinical investigation of endothelin-1 and nitric oxide in patients with portal hypertension focusing on plasma levels and immunohistochemical staining of liver tissues / O. Narihiro, F. Shunji, W. Shin [et al.] // Hepatology. Research. - Vol. 21 (1). - P. 40-54.
19. Parvu, A.E. Nitric oxide in patients with chronic liver diseases / A.E. Parvu, V. Nrgrean, L. Plesca-Manea [et al.] // Roman. J. Gastroenterol. - 2005. - Vol. 14 (3). - P. 225-230.
20. Sieghart, W. Antiviral therapy decreases GpIIb/IIIa activation of platelets in patients with chronic hepatitis C / W. Sieghart, M. Homoncik, B. Jilma [et al.] // Thromb. Haemost. - 2006. - Vol. 95. - P. 260-266.
21. Suzuki, E. Nitric oxide involvement in depression during interferon-alpha therapy / E. Suzuki, Y. Yoshida, A. Shibuya, H. Miyaoka // Int. J. Neuropsychopharmacol. - 2003. - Vol. 6. - P. 415-419.
22. Thalheimer, U. Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis / U. Thalheimer, C. Triantos, D. Samonakis [et al.] // Gut. - 2005. - Vol. 54. - P. 556-563.
23. Tomokiyo, K. Von Willebrand factor accelerates platelet adhesion and thrombus formation on a collagen surface in platelet-reduced blood under flow conditions / K. Tomokiyo, Y. Kamikubo, T. Hanada [et al.] // Blood. - 2005. - Vol. 105. - P. 1078-1084.

24. Tomomi, M. Increased von Willebrand factor over decreased ADAMTS13 activity may contribute to the development of liver disturbance and multiorgan failure in patients with alcoholic hepatitis / M. Tomomi, U. Masahito, I. Satoshi [et al.] // Alcoholism: Clin. Exp. Res. - 2007- Vol. 31, Suppl. 1. - P. 27S-35S.
25. Tong, Q. Study on the correlation of plasma NO, ET-1 and ALT in the patients with chronic hepatitis and cirrhosis / Q. Tong, L. Zeng // J. Tongji. Med. Univ. - 2000. - Vol. 20 (3). - P. 203-204.
26. Van Thiel, D.H. Modulation of endothelial cell inflammatory integrins and stress markers with rh-factor VIIa in patients with advanced chronic hepatitis C / D.H. Van Thiel, A. Anantharaju, A.L. Mindikoglu [et al.] // J. Viral. Hepat. - 2003. - Vol. 10 (4). - P. 310-317.
27. Yutaro, K. Effect of interferon treatment with chronic hepatitis C on serum level of thrombomodulin / K. Yutaro, H. Takeshi, K. Asahi, M. Shiro // Acta. Hepatologica. Japonica. - 2002. - Vol. 43 (1). - P. 18-27.

---

## ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ HCV-АССОЦИИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

П.В. КОРОЙ

Целью исследования явилось изучение особенностей влияния комбинированной противовирусной терапии на эндотелиальные медиаторы при хроническом вирусном гепатите С и С-вирусном циррозе печени.

У 47 пациентов с хронической HCV-ассоциированной патологией печени определяли плазменное содержание эндотелина-1, оксида азота, тромбомодулина и фактора Виллебранда до и через 12 недель комбинированной противовирусной терапии.

При хронической вирусной патологии печени отмечено повышение уровней эндотелина-1 и оксида азота в крови более выраженное в случаях цирроза печени. Противовирусная терапия приводила к снижению их плазменного содержания, а также активности фактора Виллебранда и повышению концентрации тромбомодулина (у пациентов с циррозом печени) вне зависимости от генотипа вируса и степени виреемии. Использование пегилированных интерферонов, а также случаи достижения устойчивого вирусологического ответа характеризовались более выраженным корректирующим эффектом на показатели эндотелия в виде нормализации содержания эндотелина-1 и активности фактора Виллебранда и более низких значений оксида азота.

Комбинированная противовирусная терапия обладает эндотелиопротективным эффектом, приводя к стабилизации процессов внутрипеченочного воспаления и фиброза.

**Ключевые слова:** медиаторы эндотелия, хронический вирусный гепатит С, С-вирусный цирроз печени, противовирусная терапия

---

## INFLUENCE OF ANTVIRAL THERAPY ON THE FUNCTIONAL ENDOTHELIAL PARAMETERS IN THE CHRONIC LIVER DISEASES, ASSOCIATED WITH HCV

KOROY P.V.

The Research objective was studying of influence of the combined antiviral therapy on endothelial mediators in the chronic viral hepatitis C and the HCV-associated liver cirrhosis.

The plasma content of endotelin-1, nitric oxide, thrombomodulin and factor von Willebrand before and after 12 weeks of the combined antiviral therapy was defined in 47 patients with chronic liver diseases associated with HCV.

At chronic virus pathology of a liver, rising of endotelin-1 and nitrogen oxide levels in blood was more expressed in cirrhosis cases. Antiviral therapy led to depression of their plasma maintenance, and also activity of factor von Willebrand and rising of thrombomodulin concentration (in patients with cirrhosis) without dependence upon a viral genotype and viral load. Use of pegylated interferons, and also cases of achievement of the sustained viral ratio were characterised by more expressed corrective effect on indicators of endothelium in the form of endotelin-1 content normalization and factor von Willebrand activity and lower value nitrogen oxide.

The combined antiviral therapy possesses endothelioprotective effect, leading to stabilisation of processes of an intrahepatic inflammation and fibrosis.

**Key words:** endothelial mediators, a chronic viral hepatitis C, liver cirrhosis associated with HCV, anti-viral therapy

© Коллектив авторов, 2009  
УДК 616.36-002.2:616.98:616-08

## НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ВЛИЯНИЯ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С

В.Х. Фазылов, Я.Р. Мангушева, Э.Г. Гайфуллина

Казанский государственный медицинский университет

**В**ирус гепатита С (HCV) в настоящее время является одним из ведущих этиологических факторов патологии печени у человека. Частота выявляемости HCV-инфекции достигает 3% в популяции [10]. В мире число инфицированных HCV составляет около 10 млн. человек [2]. В Российской Федерации насчитывается более 2 млн. больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) [6].

Отличительной особенностью хронического гепатита С (ХГС) является латентное или мало-симптомное течение на протяжении длительного времени – от нескольких лет до десятилетий. Однако, несмотря на кажущееся благополучие, почти у трети больных ХГС ожидается развитие таких серьезных осложнений, как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома.

В ближайшие несколько десятилетий предполагается увеличение смертности и расходов, связанных с лечением терминальных форм поражения печени HCV, что обосновывает необходимость лечения HCV-ассоциированных заболеваний на максимально ранних сроках [7, 11]. В настоящее время широко определены показания к лечению HCV-инфекции – все больные с различными её формами являются потенциальными кандидатами для противовирусной терапии (ПВТ) за исключением пациентов с декомпенсированным циррозом печени [9].

Препараты интерферона ( $\alpha$ -ИФН), обладая выраженным иммуномодулирующим эффектом, являются потенциальным индуктором аутоиммунных процессов [5].

Начало 21 века ознаменовалось созданием пегилированного интерферона  $\alpha$  (Пег-ИФН  $\alpha$ ), использование которого в комбинации с рибавирином позволяет достигать элиминации вируса

более, чем у половины больных ХВГС [8]. Стойкий вирусологический ответ (СВО) на комбинированную терапию Пег-ИФН  $\alpha$  с рибавирином у первичных больных ХГС наблюдается в 85% случаев, в том числе в 76% у больных с 1 генотипом HCV и в 98% – с не-1 генотипом HCV [4].

Известно, что  $\alpha$ -ИФН проявляет широкий спектр иммунологической активности: стимулирует фагоцитоз, усиливает активность NK-клеток и других эффекторных клеток иммунной системы, индуцирует выработку цитокинов, усиливает экспрессию продуктов главного комплекса гистосовместимости 1 класса на поверхности инфицированных клеток [1,3].

Исходя из вышеперечисленного, ПВТ ХГС должна быть индивидуализирована и проводиться с тщательным мониторингом активности инфекционного процесса.

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности противовирусной терапии ХГС и определение взаимосвязи аутоиммунных реакций с фагоцитарной активностью лейкоцитов на её фоне.

**Материал и методы.** Под наблюдением находилось 88 пациентов с ХГС, 43 (48,8%) мужчин и 45 (51,2%) женщин в возрасте от 18 до 49 лет (средний возраст  $28,90 \pm 0,65$  лет) с предположительным сроком инфицирования от 1 до 32 лет. Стаж болезни до 5 лет наблюдался у 55 (62,5%), более 5 лет – у 12 (37,5%) больных. Контрольную группу составили 32 здоровых добровольца.

Вероятные пути инфицирования удалось установить у 69 (78,4%) больных ХГС. Наиболее часто инфицирование происходило при внутривенном употреблении наркотиков – 22 (25%) и гемотрансфузиях – 17 (19,3%), при операциях – у 12 (13,6%), посещении стоматолога – у 7 (8%), семейно-бытовых контактах – у 7 (8%) пациентов; профессиональное заражение (медицинские работники) отмечено у 4 (4,5%) больных ХГС.

Диагноз ХВГС устанавливали на основании клинико-эпидемиологических данных и специ-

Фазылов Вильдан Хайрулаевич, д. м. н., профессор,  
зав. кафедрой инфекционных болезней.  
Тел.: (843) 267-80-72.  
E-mail: nulik@mi.ru

фической лабораторной диагностики. Серологические маркеры HCV (анти-HCVcore, NS3,4,5, IgM, IgG) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом, а вирусную нагрузку (РНК-HCV) с генотипированием – методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Из 88 пациентов низкая вирусемия обнаружена у 16 (18,2%), умеренная у 35 (39,8%), высокая у 37 (42%). У всех больных проводилось генотипирование, при этом у 48 (54,5%) пациентов определялся 1 (1a, 1b), у остальных 40 (45,5%) – не-1 (2a, 3a) генотип.

Морфологическое исследование биоптатов печени с вычислением индекса гистологической активности по бальной системе Knodell и степени фиброза проводились у 15 больных ХГС. По результатам биопсии печени признаки умеренного и тяжелого хронического гепатита выявлялись у 66,6% больных и у 53,3% – признаки фиброза.

У большинства больных клинические проявления заболевания ограничивались астеническим синдромом. Наиболее частыми были жалобы на повышенную утомляемость, немотивированную слабость, снижение трудоспособности. Диспептические жалобы чаще встречались у больных с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (хроническим холециститом, панкреатитом, гастродуоденитом и др.).

При первичном биохимическом исследовании крови больных ХГС активность сывороточных трансаминаз была низкой (N-1,5N) у 28 (31,8%), незначительно повышенной (1,5-3N) у 30 (34,1%), умеренно повышенной (3,5-5N) у 24 (27,3%) и высокой (>5N) – у 6 (6,8%) больных.

До начала лечения всем больным проводилось исследование показателей периферической крови, иммунного статуса, исследование уровня аутоантител (ANA, AMA, ASMA, LKM, anti-GPA), криоглобулинов, гормонов щитовидной железы, УЗ-исследование гепатобилиарной зоны и щитовидной железы.

После установления клинического диагноза с оценкой активности инфекционного и воспалительного процесса всем больным ХВГС была назначена индукционная ПВТ с введением высоких доз ИФН- $\alpha$ 2 (3-5 млн. ЕД) в ежедневном режиме («Реаферон», «Инtron А», «Роферон») в комбинации с рибавирином («Ребетол», «Веро-рибавирин») 13 мг/кг/сут. Длительность курса лечения составила 48 недель. В исследовании участвовали пациенты, ранее не получавшие противовирусную терапию.

На фоне лечения всем больным проводилось контрольное обследование в сроки 3, 6, 9, 12 месяцев терапии и через 6 месяцев после ее завершения.

Учет реакции иммунофлюoresценции проводили на проточном цитофлуориметре «FACScan» (Becton Dickinson, USA).

Криоглобулины определяли спектрофотометрически на SPECTROMOM-204 (или ФЭК) при длине волны 500 нм по разности оптических плотностей  $\Delta OD = OD_4 - OD_{37}$ , где  $OD_4$  и  $OD_{37}$  – оптические плотности растворов при темпера-

туре 4 °C и 37 °C соответственно.

Определение аутоантител – антинуклеарных (ANA), гладкомышечных (ASMA), антимитохондриальных (AMA), печеночно-почечных микросомальных (LKM-1) и антител к париетальным клеткам желудка (anti-GPA) проводили методом иммунофлюoresценции с использованием тест-систем (IMMGO Diagnostics, USA).

Функционально-метаболическую активность нейтрофилов определяли в тесте с нитросиним тетразолием (НСТ-тесте) в спонтанном и индуцированном вариантах по методу Р.Н. Рас и соавт. (1968) в модификации М.Е. Виксмана и А.Н. Маянского (1979). В индуцированном НСТ-тесте в качестве стимулятора применялся пирогенал в конечной концентрации 0,5 мкг/мл.

Фагоцитарная активность лейкоцитов оценивалась по способности клеток захватывать St. aureus. Рассчитывали фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН), фагоцитарное число (ФЧ), абсолютный фагоцитарный показатель (АФП).

Общекомплементарная активность сыворотки определялась по 50% гемолизу эритроцитов барана по М. Mayer, Е. Kabat (1961).

Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) исследовали методом преципитации полиэтиленгликолем 6000 по М. Dugeon и соавт. (1977).

Математическую обработку статистических данных проводили общепринятыми методами статистики, достоверность различия полученных данных определяли по t-критерию Стьюдента.

**Результаты и обсуждение.** Оценку эффективности противовирусной терапии препаратами  $\alpha$ -ИФН по критериям Европейской ассоциации по изучению печени проводили через 6 месяцев после завершения схемы лечения. Отсутствие сывороточных маркеров репликации в эти сроки свидетельствовало о СВО. В нашем исследовании из 88 больных ХГС, находившихся на ПВТ, 74 (84,1%) пациента получили полный курс лечения, остальные 14 (15,9%) пациентов самостоятельно прекратили лечение ввиду отсутствия приверженности к терапии. Из 74 пациентов у 62 (83,7%) получен СВО, у 12 (16,2%) пациентов вирусемия сохранилась в течение 3 или 6 мес. лечения или возобновилась на поздних сроках лечения – на 9, 12 месяце, а также через 6 месяцев после годового курса  $\alpha$ -ИФТ.

С целью прогнозирования результатов противовирусного лечения всем пациентам ХВГС проводилась ПЦР-детекция на РНК-HCV через 4 недели от начала терапии. На этом сроке у 68 (91,9%) пациентов наблюдалось отсутствие в крови РНК вируса, что расценивалось как быстрый вирусологический ответ (БВО), из них у 61 (89,7%) пациента наблюдалось формирование СВО. У остальных 6 больных с отсутствием БВО в 83,3% случаев наблюдался рецидив вирусемии на сроке СВО.

Результаты исследования эффективности индукционной ПВТ интерфероном и рибавирином показали частоту СВО в 65,8% случаев при 1 генотипе и 97,2% - при не-1 генотипе вируса.

Для более тщательного обследования боль-

ных ХГС была разработана специальная анкета с целью диагностики аутоиммунных реакций, которая охватывала характерные для этого состояния жалобы и данные объективного обследования. Из жалоб «внепеченочного» характера отмечались боли в суставах (19,1%), мышечная слабость (15,5%), сухость во рту (15,4%), ощущение онемения и зябкости рук (9,5%). При осмотре выявлены сухость кожи у 19,1%, сухость губ и заеды у 14,3% пациентов.

Самостоятельные заболевания аутоиммунного характера, ассоциированные с HCV-инфекцией, были диагностированы у 7 (7,9%) пациентов ХГС. У 3 больных (3,4%) диагностирован аутоиммунный тиреоидит, у 2 (2,3%) – псориаз. Красный плоский лишай имел место у 1 (1,1%), синдром Шегрена – также у 1 (1,1%) больного.

Таким образом, клинические симптомы аутоиммунных реакций и самостоятельные аутоиммунные заболевания наблюдались относительно редко. Возможно, сказались небольшие сроки течения ХГС от момента инфицирования и молодой возраст больных.

Более рельефная картина аутоиммунитета наблюдалась при исследовании лабораторных показателей.

Отмечено, что неспецифические аутоантитела у здоровых людей, как правило, не выявляются. По нашим наблюдениям, из обследованных пациентов у 36 (40,9%) были обнаружены аутоантитела. Большая часть определяемых аутоантител не превышала титра 1:80. Таким образом, уже на ранних сроках течения HCV-инфекции отмечалось незначительное повышение в сыворотке крови аутоантител, отражающее наличие неспецифической аутоиммунной реакции.

Из лабораторных параметров выявлено увеличенное содержание криоглобулинов, в 2 раза превышающее их уровень у здоровых ( $0,042 \pm 0,0047$  опт. ед.;  $p < 0,001$ ).

Хорошо известно, что тромбоциты в организме человека участвуют в процессах свертывания, являясь маркерами гемостаза, а также отражают состояние иммунной системы, снижаясь при иммунодефицитах. Надо полагать, наблюданное нами снижение уровня тромбоцитов на 9,3% ( $224,018 \pm 5,93 \times 10^9 / \text{мкл}$ ,  $p < 0,05$ ) связано в том числе с изменением иммунного статуса.

Альфа-интерфероны сами по себе не обладают сильным противовирусным действием, их эффект осуществляется опосредованно – через синтезированные ферменты и ингибирующие пептиды, которые блокируют процессы транскрипции и трансляции вирусного генома и индуцируют каскад реакций, ведущих к элиминации вирусной РНК [3]. Однако, в ответ на модулирующее иммунную систему действие  $\alpha$ -ИФН возникают разнообразные побочные эффекты, многие из которых проявляются аутоиммунными феноменами. Так, во время ПВТ происходит нарастание в большей степени симптомов характерных для аутоиммунных реакций – сухости кожи и слизистых, артритов и миалгий, астеновегетативного синдрома. Наиболее часто из побочных эффек-

тов ПВТ наблюдалась гриппоподобный синдром (98,2%), выпадение волос (61,9%), неврологические и психические нарушения (61,9%), снижение массы тела (57,5%), в 11,5% случаев наблюдалось поражение щитовидной железы от гипотиреоза до АИТ. У 11,2% на фоне ПВТ отмечались бактериальные инфекции, что, возможно, свидетельствует о подавлении фагоцитарного звена иммунитета.

В патогенезе аутоиммунных проявлений, нередко имеющих место при ХГС, лежат иммuno-комплексные реакции. Как известно, у здорового человека идет непрерывное образование и удаление ЦИК из крови путем фагоцитоза при активном участии комплемента. Комплемент, встраиваясь в состав ЦИК, способствует разрыву связей между антигеном и антителом, препятствует образованию крупных нерастворимых агрегатов, при этом удерживает их растворимые формы, легко удаляемые из организма. Причиной избыточного содержания ЦИК при HCV-инфекции [5] является избыток вирусного антигена, а образующиеся в недостаточном количестве антитела теряют способность нейтрализовать вирус. ЦИК откладывается в печени и в других органах, провоцируя воспалительные реакции. По мере увеличения ЦИК перестают «справляться» с функциями системы комплемента и фагоцитоза. В этих условиях страдает фагоцитарная активность лейкоцитов.

В нашем исследовании была проведена оценка фагоцитарного звена иммунитета и уровня ЦИК.

Результаты при первичном обследовании больных ХГС показали дефицит ФАН на 13,6% ( $1,84 \pm 0,13\%$ ;  $p < 0,05$ ), общего количества частиц St.aureus, фагоцитированных нейтрофилами в виде снижения АФП, на 33,5% ( $8117,11 \pm 769,03 \times 10^6 / \text{л}$ ;  $p < 0,001$ ) при компенсаторном повышении функционально-метаболической активности нейтрофильных гранулоцитов в спонтанном НСТ-тесте на 65,8% ( $15,09 \pm 1,43\%$ ;  $p < 0,01$ ), их резервных возможностей в индуцированном варианте НСТ-теста на 34,7% ( $54,07 \pm 3,12\%$ ;  $p < 0,01$ ) и понижении уровня комплементарной активности сыворотки на 28,3% ( $43,39 \pm 1,73 \text{Е/мл}$ ;  $p < 0,001$ ) на фоне повышенного на 70% содержания ЦИК ( $0,051 \pm 0,005$  опт. ед.;  $p < 0,001$ ).

В динамике альфа-интерферонотерапии выявлено достоверное изменение отдельных фагоцитарных показателей по сравнению с контролем, в виде снижения ФАН через 3 месяца на 53,1% ( $1,00 \pm 0,06\%$ ;  $p < 0,001$ ), 6 месяцев - на 45,1% ( $1,17 \pm 0,12\%$ ;  $p < 0,001$ ), 9 месяцев - на 46% ( $1,15 \pm 0,14\%$ ;  $p < 0,001$ ), 12 месяцев - на 29,6% ( $1,50 \pm 0,14\%$ ;  $p < 0,001$ ), 6 месяцев после отмены терапии на 29,6% ( $1,50 \pm 0,19\%$ ;  $p < 0,01$ ), АФП на тех же сроках лечения соответственно на 62,5% ( $4581,44 \pm 379,05 \times 10^6 / \text{л}$ ;  $p < 0,001$ ), 51,3% ( $5944,05 \pm 547,80 \times 10^6 / \text{л}$ ;  $p < 0,001$ ), 58,8% ( $5030,00 \pm 784,23 \times 10^6 / \text{л}$ ;  $p < 0,001$ ), 36,5% ( $7746,93 \pm 1085,36 \times 10^6 / \text{л}$ ;  $p < 0,01$ ), 50,9% ( $5989,61 \pm 932,61 \times 10^6 / \text{л}$ ;  $p < 0,001$ ), ФЧ через 3,

9 месяца терапии и 6 месяцев после ее отмены соответственно на 21,1% ( $4,52\pm0,24\times10^6/\text{л}$ ;  $p<0,01$ ), 23,2% ( $4,40\pm0,30\times10^6/\text{л}$ ;  $p<0,01$ ) и 20,6% ( $4,55\pm0,33\times10^6/\text{л}$ ;  $p<0,01$ ). Функционально-метаболическая активность нейтрофилов компенсаторно повышалась в спонтанном НСТ-тесте на сроках 3, 6, 9 месяцев лечения и через 6 месяцев после его отмены соответственно на 70,3% ( $15,5\pm1,73\%$ ;  $p<0,01$ ), 87% ( $17,02\pm1,47\%$ ;  $p<0,001$ ), 68,8% ( $15,36\pm2,09\%$ ;  $p<0,01$ ), 70% ( $15,47\pm2,50\%$ ;  $p<0,05$ ), в меньшей степени в индуцированном НСТ-тесте через 6 месяцев терапии на 35,4% ( $54,31\pm2,80\%$ ;  $p<0,01$ ). На сроке 6 месяцев после завершения курса ПВТ функционально-метаболическая активность нейтрофилов в индуцированном НСТ-тесте оставалась повышенной на 38,4% ( $55,53\pm4,12\%$ ;  $p<0,01$ ).

Уровень комплемента понижался на сроках 3, 6, 9 месяцев от начала ПВТ по отношению к уровню у здоровых соответственно на 15,6% ( $51,08\pm2,53\text{ Е/мл}$ ;  $p<0,01$ ), 19% ( $49,00\pm2,47\text{ Е/мл}$ ;  $p<0,001$ ), 16,1% ( $50,77\pm3,21\text{ Е/мл}$ ;  $p<0,05$ ) на фоне повышения ЦИК на всех контрольных сроках ПВТ на 61,6% ( $0,048\pm0,004\text{ опт.ед.}$ ;  $p<0,001$ ), 58,3% ( $0,047\pm0,002\text{ опт.ед.}$ ;  $p<0,001$ ), 77,6% ( $0,053\pm0,003\text{ опт.ед.}$ ;  $p<0,001$ ), 57,6% ( $0,047\pm0,003\text{ опт.ед.}$ ;  $p<0,001$ ) с их полным восстановлением к 6 месяцам после отмены а-ИФН.

Таким образом, выявленные изменения в вышеперечисленных параметрах в той или иной степени отражают нарушения иммунного состояния у больных ХВГС, усугубляющиеся на фоне альфа-интерферонотерапии.

#### Выводы

1. Эффективность (СВО) противовирусного лечения ХГС с использованием метода ежедневного введения высоких доз альфа-интерферона в комбинации с рибавирином (достижение стойкого вирусологического ответа) составила 83,7%, наилучшие результаты получены у больных с не-1 генотипом – 97,2%, с 1 генотипом – 65,8%. Отсутствие быстрого вирусологического ответа позволяет прогнозировать неблагоприятный исход лечения.

2. У больных хроническим вирусным гепатитом С наблюдаются аутоиммунные реакции в виде отдельных симптомов и синдромов и в 7,9% случаев аутоиммунные заболевания (тиреоидит, псориаз, красный плоский лишай, синдром Шегрена) на фоне тромбоцитопении, повышенного содержания криоглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов и неорганоспецифических аутоантител.

3. Аутоиммунные процессы при хроническом вирусном гепатите С, сопровождающиеся давлением фагоцитарных механизмов защиты на фоне снижения общей активности комплемента, модулируются противовирусными средствами в процессе длительной терапии.

#### Литература

1. Беляева, Н.М. Вирусные гепатиты. Прошлое и будущее / Н.М. Беляева // Лечебная часть, инфекции. – 2004. - №3.- С. 9.
2. Лопаткина, Т.Н. Современная противовирусная терапия хронического гепатита С / Т.Н. Лопаткина // Клиническая фармакология и терапия. – 2002. - №1. - С. 11-14.
3. Маммаев, С.Н. Продукция цитокинов у больных хроническим вирусным гепатитом С на фоне терапии интерфероном-альфа. / С.Н. Маммаев, Е.А. Лукина, С.А. Луговская, А.А. Левина, Ю.О. Шульпекова, М.Е. Почтарь, В.Т. Ивашкин // Клиническая лабораторная диагностика. -2001. - №7. - С. 45-48.
4. Никулкина, Е. Эффективность и переносимость комбинированной терапии пегилированным интерфероном  $\alpha$ -2b и рибавирином у больных хроническим гепатитом С в России / Е. Никулкина, В. Сюткин, Т. Лопаткина, Т. Игнатова, П. Крель, И. Никитин, О. Корочкина, М. Маевская [и др.] // Сб. статей российских авторов «Хронический гепатит С». - С. 4-7.
5. Рабсон, А. Основы медицинской иммунологии / А. Рабсон, А. Ройт, П. Делвз. – М., 2006. – 920 с.
6. Шахгильдян, И.В. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) / В.И. Шахгильдян, М.И. Михайлов, Г.Г. Онищенко. – М., 2003. - 165 с.
7. Armstrong, G.L. The past incidence of hepatitis C Virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States / G.L. Armstrong // Hepatology. - 2000. - P. 777-782.
8. Fried, M.W. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection / M.W. Fried // N. Engl. J. Med. - 2002. - Vol. 347. - P. 975-982.
9. National Institute of Health Consensus development conference statement: Management of hepatitis C: 2002 // Hepatology. - 2002. - Vol. 36, № 5, Suppl.I. - P. 3-19.
10. Wasley, A. Epidemiology of hepatitis C virus: geographic, differences and temporal trends / A. Wasley, M. Alter // Semin. Liver Dis. – 2000. – Vol. 20. – P. 1-16.
11. Wong, J.B. Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States / J.B. Wong // Am. J. Publ. Health. - 2000. - Vol. 90. -P. 1562-1569.

НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ  
ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ВЛИЯНИЯ  
ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ  
ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ  
ГЕПАТИТЕ С

В.Х. ФАЗЫЛОВ, Я.Р. МАНГУШЕВА,  
Э.Г. ГАЙФУЛЛИНА

Изучены эффективность и взаимосвязи аутоиммунных реакций с фагоцитарными механизмами защиты на фоне индукционной комбинированной противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С (ХГС). Обследованы 88 пациентов с ХГС в возрасте от 18 до 49 лет, у 62,5% из них предполагаемые сроки инфицирования составляли до 5 лет.

Установлено, что у больных ХГС в 7,9% случаев встречаются аутоиммунные заболевания на фоне присутствия различных маркеров аутоиммунитета. Аутоиммунные реакции при ХГС сопровождаются подавлением фагоцитарной активности лейкоцитов при снижении активности комплемента, усугубляются под влиянием альфа-интерферонотерапии и отражают нарушения фагоцитарного звена иммунитета.

Наилучшие результаты лечения ХГС получены у больных с не-1 генотипом. Отсутствие быстрого вирусологического ответа позволяет прогнозировать неблагоприятный исход лечения.

**Ключевые слова:** HCV-инфекция, иммунопатогенез, противовирусная терапия

SOME MECHANISMS  
IMMUNOMODULATING INFLUENCE OF  
ANTIVIRUS THERAPY AT CHRONIC VIRUS  
HEPATITIS C

FAZYLOV V.H., MANGUSHEVA Ya. R.,  
GAIFULLINA E.G.

Efficiency and interrelations of autoimmune reactions with phagocyte mechanisms of protection on a background of induction combined antiviral therapy of chronic viral hepatitis C are investigated. 88 patients with chronic hepatitis C in the age of 18-49 years are surveyed, 62,5 % of them had prospective terms of infection till 5 years.

It is established, that in patients with chronic hepatitis C in 7,9 % of cases there can be autoimmune diseases on a background of presence of various autoimmunity markers. Autoimmune reactions at chronic hepatitis C are accompanied by suppression of phagocytes activity of leukocytes at decrease in activity of complement, are aggravated under influence of alpha-interferon therapy and reflect infringements of phagocyte link of immunity.

The best results of treatment of chronic viral hepatitis C are received from patients with not-1 genotype. Absence of the fast virologic answer allows predicting a failure of treatment.

**Key words:** the HCV-infection, immunopathogenesis, antiviral therapy

© Н.Ю. Ганкина, 2009  
УДК 616.36-002.2:616.15-07:616.15:616.98

## ВЛИЯНИЕ ПЕГИЛИРОВАННЫХ ИНТЕРФЕРОНОВ И РИБАВИРИНА НА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ У БОЛЬНЫХ С КО-ИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ-ВГС

Н.Ю. Ганкина

Красноярский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями

**Т**ерапия хронического гепатита С (ХГС) пегилированным интерфероном (ПегИФН) рибавирином (РБВ) часто сопровождается развитием нежелательных явлений со стороны показателей периферической крови [2, 3, 5, 6]. Сочетание лечения ХГС и антиретровирусной терапии (АРВТ) увеличивает частоту гематологических осложнений. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) снижают эффективность лечения ХГС за счет конкуренции с рибавирином, увеличивают частоту нежелательных явлений (анемия, митохондриальная токсичность), что приводит к снижению приверженности к лечению и его эффективности [1, 4, 8, 9].

Целью исследования была сравнительная оценка частоты развития гематологических нарушений у пациентов, инфицированных ВИЧ, с ко-инфекцией вирусным гепатитом С (ВИЧ-ВГС) в течение 36 недель терапии ХГС Пег-ИФН и РБВ, получающих и не получающих АРВТ.

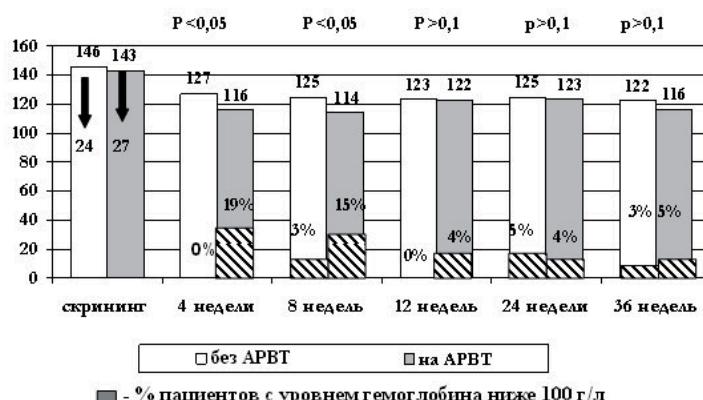
**Материал и методы.** Обследовано 215 больных ВИЧ-инфекцией из которых 167 – получали лечение только ХГС, 48 – получали лечение ХГС и ВИЧ. Клиническая характеристика пациентов на скрининге представлена в таблице.

Из 48 больных ВИЧ, получавших АРВТ, 27 больных принимали фосфазид (ФАЗТ), 21 – ставудин (d4T). В схеме АРВТ все пациенты получали ламивудин и в качестве третьего препарата – ингибитор протеазы ВИЧ (18 больных) или ненуклеозидный ингибитор

обратной транскриптазы ВИЧ (30 больных). Все пациенты получали пегилированный интерферон в сочетании с рибавирином 1000–1200 мг/сут в течение 48 недель независимо от генотипа [1, 6, 7].

Оценивали уровень гемоглобина (Hb), абсолютное число нейтрофилов (АЧН), тромбоцитов и CD4-лимфоцитов до начала терапии ХГС, через 4, 8, 12, 24 и 36 недель лечения. На момент начала терапии ХГС течение ВИЧ-инфекции было стабильным: у 42 из 48 больных РНК ВИЧ < 400 копий/мл, у всех больных число CD4-лимфоцитов > 200 клеток/мкл.

**Результаты.** Значимые различия в снижении уровня Hb наблюдались только на 4 и 8 неделях



**Рис. 1. Изменение уровня гемоглобина (в г/л) в динамике терапии ХГС.**

Ганкина Наталья Юрьевна, к. м. н.,  
зав. отделением краевого центра СПИД.  
Тел.: (83912) 27-24-13

терапии (рис. 1). В эти же сроки у 19% и 15% пациентов, находившихся на АРВТ, уровень Hb был менее 100 г/л, что достоверно отличалось от па-

Таблица

## Клиническая характеристика обследованных пациентов с коинфекцией

Параметры	Пациенты без АРВТ	Пациенты на АРВТ
Число больных	167	48
Женщины (%)	35	42
Возраст	29,4±2,3	29,6±3,1
Уровень АЛТ (ВГН)	3	2
ИМТ	24,2±1,3	23,0±1,5
Инъекционная наркомания в анамнезе (%)	71	68
Стадия ВИЧ до 4-й (%)	92	42
4А стадия ВИЧ (%)	8	31
4Б стадия ВИЧ (%)	0	27
РНК ВИЧ копий/мл	42400±2150	6600±450
СД 4 кл/мкл	529±26	511±32
1 генотип ВГС (%)	30	45
Высокая вирусная нагрузка ВГС (%)	65	49
Прервали терапию (%)	28	33

циентов, не получающих АРВТ. Начиная с 12-й недели, уровень Нб в исследуемых группах не различался. За 36 недель лечения Нб снизился на 24 и 27 г/л соответственно.

АЧН снизилось от исходного уровня через 36 недель лечения в среднем на 811 и 624 клеток/мкл соответственно. Существенной разницы в АЧН между пациентами на АРВТ и без нее получено не было. При этом ни в одном случае не регистрировалось снижение АЧН ниже 500 кл/мкл. Количество тромбоцитов в периферической крови больных обеих групп изменялось не существенно.

Важным показателем, отражающим степень иммунносупрессии у ВИЧ-инфицированных, яв-

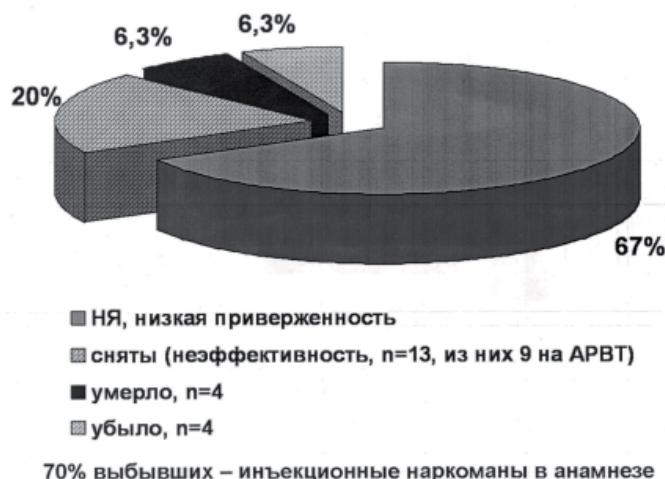
ляется уровень СД4-клеток. При снижении этого показателя до уровня 200 кл/мкл и ниже увеличивается риск развития оппортунистических инфекций. Кроме этого, снижается эффективность терапии ХГС и требуется дополнительное назначение препаратов для профилактики вторичных заболеваний. В исследуемых группах больных среднее число СД4-лимфоцитов через 36 недель терапии уменьшилось в среднем на 194 и 209 кл/мкл соответственно ( $p>0,1$ ). Однако доля пациентов с уровнем СД4 ниже 200 кл/мл была достоверно выше среди лиц, получавших АРВТ на 12 и 36 неделе лечения (рис.2). Так, на 12 неделе терапии 3% больных без АРВТ и 9% на АРВТ имели СД4 ниже 200 кл/мл, а на 36 неделе – уже 19% и 39% соответственно.

За время наблюдения в обеих исследуемых группах с одинаковой частотой (7% и 8% соответственно) регистрировались вторичные заболевания – кандидоз ротовоглотки, герпетическая инфекция, афтозный стоматит, бактериальные инфекции. В большинстве случаев клинические проявления вторичных заболеваний купировались назначением этиотропной терапии.

Прервали терапию по различным причинам 64 пациента. В сравниваемых группах выбывание из лечения было приблизительно одинаковым – 28% и 33% соответственно. Причины прерывания терапии представлены на ри-



Рис. 2. Уровень СД4-клеток (кл/мкл) в динамике терапии ХГС.



**Рис. 3. Причины прекращения пациентами терапии ХГС.**

сунке 3. Основной причиной выбывания (67%) явились нежелательные явления и связанная с ними низкая приверженность к лечению. Были зарегистрированы следующие нежелательные явления: депрессия (раздражительность, агрессивность, нарушения сна, снижение либидо); симптомы, связанные со снижением уровня гемоглобина; выпадение волос; тяжелый гриппоподобный синдром; снижение веса. Из редких нежелательных явлений имели место паралитическая кишечная непроходимость,

пельвиоперитонит, эндометриоз, сепсис, пневмония, гнойный лимфаденит.

В связи с отсутствием вирусологического ответа на 24 неделе терапии были сняты с лечения 20% больных, большинство из которых получали АРВТ.

#### Выходы

1. Применяемые схемы АРВТ с использованием фосфазида и ставудина у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-ВГС, получающих терапию хронического гепатита С, оказались достаточно безопасными.

2. У больных, получающих АРВТ параллельно с лечением ХГС, частота развития анемии на 4 и 8 неделях лечения была выше, однако, в процессе продолжения терапии различия становились не значимыми.

3. Снижение абсолютного числа нейтрофилов не различалось в исследуемых группах, в то время как снижение СД4 клеток ниже 200 кл/мл было достоверно выше у пациентов, получающих АРВТ. При этом в обеих группах не отмечено различий в количестве регистрируемых вторичных заболеваний.

4. Число пациентов, прервавших терапию по различным причинам, в сравниваемых группах пациентов существенно не различалось.

#### Литература

1. Кравченко, А.В. Диспансерное наблюдение, лечение и профилактика вирусных гепатитов у подростков, взрослых, больных ВИЧ-инфекцией. Методические рекомендации / А.В. Кравченко, Н.Ю. Ганкина, В.Г. Канестри [и др.]. – Москва, 2007. – 85 с.
2. Bruno, R. Higher ribavirin doses are associated with better RVR in HIV infected patients treated with Pegylated Interferon in combination with ribavirin for chronic Hepatitis C / R. Bruno, M. Puoti, G. Verucchi [et al.] // J. Hepatol. – 2008. – Vol. 48, Suppl.2. – P. 888.
3. Carrat, F. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial / F. Carrat, F. Bani-Sadr, S. Pol [et al.] // JAMA. – 2004. – Vol. 292. – P. 2839-2848.
4. Regazzi, M. Clinical pharmacokinetics of nelfinavir and its metabolite M8 in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-hepatitis C virus-coinfected subjects / M. Regazzi // Antimicrob. Agents Chem. – 2005. – Vol. 49 (2). – P. 643-649.
5. Schiffman, M. Five year prospective evaluation of liver histology in patients with chronic hepatitis C virus (HCV) following treatment with peginterferon and ribavirin / M. Schiffman, S. Hubbard, A. long [et al.] // J. Hepatol. – 2009. – Vol. 50, Suppl. 1. – P. 552.
6. Soriano, V. HIV and viral hepatitis coinfection / V. Soriano. – 2007, 118 p.
7. Soriano, V. The PRESCO trial: role of extended duration of therapy with pegylated interferon plus weight-based ribavirin doses in 389 HIV-HCV coinfected patients / V. Soriano, M. Nuñez, C. Miralles, M.A. Berdun, E. Losada, K. Aguirre-bengoa, A. Ocampo [et al.] // 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, 2006 [abstract LB-2].
8. Soriano, V. Care of patients coinfected with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel / V. Soriano, M. Puoti, M. Sulkowski [et al.] // AIDS. – 2007. – Vol. 21. – P. 1073-1089.
9. Torriani, F.J. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients / F.J. Torriani, M. Rodriguez-Torres, J.K. Rockstroh [et al.] // N. Engl. J. Med. 2004. – Vol. 351. – P. 438-450.

ВЛИЯНИЕ ПЕГИЛИРОВАННЫХ ИНТЕРФЕРОНОВ  
И РИБАВИРИНА НА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ  
ПАРАМЕТРЫ У БОЛЬНЫХ  
С КО-ИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ-ВГС

Н.Ю. ГАНКИНА

Обследовано 215 больных ВИЧ-инфекцией с ко-инфекцией вирусом гепатита С (ВГС), из которых 167 получали лечение только хронического гепатита С (ХГС), 48 – лечение ХГС и ВИЧ. Все пациенты получали пегилированный интерферон в сочетании с рибавирином в течение 48 недель независимо от генотипа. Оценивали уровень гемоглобина, абсолютное число нейтрофилов (АЧН), тромбоцитов и CD4-лимфоцитов до начала терапии ХГС, через 4, 8, 12, 24 и 36 недель лечения. На старте терапии ХГС течение ВИЧ-инфекции было стабильным: у 42 из 48 больных РНК ВИЧ < 400 копий/мл, у всех больных число CD4-лимфоцитов > 200 кл/мкл.

Применяемые схемы АРВТ с использованием фосфазида и ставудина у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-ВГС, получающих терапию ХГС, оказались безопасными. У больных, получающих АРВТ параллельно с лечением ХГС, частота развития анемии на 4 и 8 неделях лечения была выше, однако, в процессе продолжения терапии различия становились не значимыми. Снижение АЧН не различалось в исследуемых группах, в то время как снижение СД4 клеток ниже 200 кл/мл было выше у пациентов, получающих АРВТ. При этом в обеих группах больных не отмечено различий в количестве регистрируемых вторичных заболеваний. Число пациентов, прервавших терапию по различным причинам, в сравниваемых группах пациентов существенно не различалось.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, хронический гепатит С, противовирусная терапия, осложнения терапии

INFLUENCE OF PEGYLATED INTERFERONS AND RIBAVIRIN ON HEMATOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH HIV-VIRAL HEPATITIS C CO-INFECTION

GANKINA N.Yu.

215 patients having HIV-infection with co-infection of viral hepatitis C, from which 167 patients received treatment only of chronic hepatitis C, 48 patients-treatment of chronic hepatitis C and HIV are surveyed. All patients received pegylated interferon in combination with ribavirin within 48 weeks irrespective of a genotype. A level of hemoglobin, absolute number of neutrophyl, thrombocytes and CD4-lymphocytes prior to the beginning of chronic hepatitis C therapy, in 4, 8, 12, 24 and 36 weeks of treatment were estimated. On start of chronic hepatitis C therapy, current of the HIV-infection was stable: in 42 from 48 patients with RNA HIV <400 copies/ml, at all patients, number of CD4-lymphocytes >200 cl/mcl.

Used circuits of ARVT with use of phosphasid and stavudin in patients with co-infection HIV – viral hepatitis C, receiving chronic hepatitis C therapy, appeared safe. In patients receiving ARVT in parallel with chronic hepatitis C treatment, frequency of anemia development on the 4th and 8th weeks of treatment was higher; however, distinction became not significant during continuation of therapy. Decrease of absolute neutrophil number did not differ in researched groups while decrease of CD4 cells lower than 200 cl/ml was above in patients receiving ARVT. Thus, in both groups of patients, it is not marked distinctions in quantity of registered secondary diseases. The number of the patients interrupted therapy for the various reasons, in compared groups of patients essentially did not differ.

**Key words:** HIV-infection, a chronic hepatitis C, antiviral therapy, complications of therapy

© Ю.В. Фазылова, 2009  
УДК: 616.36-002.2:578.891:616.314.18-002.4-08

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ СИСТЕМНОЙ ЭНДОТОКСИНЕМИИ И АНТИЭНДОТОКСИНОВОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПАРОДОНТА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В И С

Ю.В. Фазылова

Казанский государственный медицинский университет

**Патология пародонта занимает одно из ведущих мест среди актуальных проблем современной стоматологии.**

В основе патогенеза заболеваний пародонта лежат серьезные нарушения микробиоценоза в сочетании с дисфункцией иммунной системы организма на фоне генерализованных воспалительных дистрофических и сосудистых изменений [6].

Известно, что на развитие патологии пародонта оказывают влияние сопутствующие хронические заболевания печени и гепатобилиарной системы, которые в настоящее время имеют преимущественно вирусную природу [1, 3, 9].

В качестве одного из патогенетических факторов способных индуцировать многочисленные клинико-лабораторные феномены, описанные при хронических вирусных гепатитах (ХВГ) В и С, можно рассматривать эндотоксин грамотрицательных бактерий, вызывающий развитие комплекса патофизиологических, иммунологических и других биологических процессов [7, 11, 12]. Главным антиэндотоксиновым барьером является печень [1, 7].

При развитии дисбиотических процессов в полости рта, а также при других патологических процессах в желудочно-кишечном тракте поступление эндотоксина в системный кровоток повышается, что может быть причиной усиления синдрома интоксикации и усугубления хронического воспаления в тканях [7, 12].

Сохраняется актуальность комплексного подхода к патогенетическому лечению больных хроническими воспалительными заболеваниями пародонта (ХВЗП), особенно при наличии

сопутствующей патологии внутренних органов и систем [6, 9].

В последние годы в клинической практике широко используется отечественный препарат «Димефосфон», синтезированный в Институте органической и физической химии научного центра РАН имени А.Е. Арбузова и получивший клинико-экспериментальное обоснование как средство метаболической терапии с мембраностимулирующей активностью.

Анализ результатов клинической апробации димефосфона, в том числе в стоматологической практике, подтверждает его многофакторные эффекты как универсального адаптогена и иммуномодулятора [4, 8].

Основным методом лечения хронических вирусных гепатитов на сегодня является α-интерферонотерапия. Однако наличие ряда противопоказаний и побочных эффектов ограничивают её применение [1, 7].

Цель исследования – оценка эффективности влияния комбинированной – патогенетической и противовирусной терапии на показатели эндотоксинемии и антиэндотоксиновой защиты на местном и системном уровне у больных хроническими воспалительными заболеваниями пародонта на фоне хронических вирусных гепатитов В и С.

**Материал и методы исследования.** Под наблюдением находилось 102 пациента с хроническими воспалительными заболеваниями пародонта (ХВЗП) на фоне ХВГ В и С в возрасте от 18 до 40 лет, из них 73 (71,6%) мужчины и 29 женщин (28,4%). Диагностика ХВЗП проводилась на основании данных комплексного клинико-рентгенологического обследования. Структура пато-

Фазылова Юлия Вильдановна, к. м. н., кафедра инфекционных болезней.  
Тел.: (843) 236-57-08.  
E-mail: periodont@rambler.ru

\* - фрагменты работы по диагностике и противовирусной терапии ХВГ выполнены при консультативной помощи профессора кафедры инфекционных болезней КГМУ Д.Ш. Еналаевой.

логии пародонта у больных представлена хроническим гингивитом (катаральным) и хроническим пародонтитом различной степени тяжести и распространенности. Диагноз хронических вирусных гепатитов\* основывался на клинико-эпидемиологических, биохимических, серологических данных, а также на результатах вирусной нагрузки и определения генотипа вируса С. В исследовании были включены пациенты с ХВГ в активной фазе.

Уровень эндотоксина (гликоглипид) в сыворотке крови определяли в ЛАЛ-тесте (Lymulus amoebocytolytic test) [12]. Динамику суммарных специфических антител к гликоглипиду (ГЛП) оценивали по результатам тонкослойного иммунного анализа с использованием коммерческих диагностикумов [10].

Колонизационную резистентность слизистой оболочки полости рта (СОПР), ее устойчивость к заселению (адгезии) «посторонними» бактериями у больных с ХВЗП изучали на модели букального эпителия обследованных лиц. О естественной колонизации (ЕК) судили по числу клеток *Streptococcus salivarius* в пересчете на 1 эпителиоцит. Для изучения искусственной колонизационной резистентности (ИК) букального эпителия в пробирку с материалом добавляли взвесь культуры *Staphylococcus aureus*. Результаты оценивали по балльной системе. Аналогичную схему исследования использовали и для изучения антиадгезивной активности слюны (AAC), окончательное значение которой в условиях единицах определяли по формуле: AA слюны = 1 – N (количество адгезированных клеток в слюне) / N1 (количество клеток в контрольном материале).

Уровень секреторных (в смешанной слюне) и сывороточных опсонинов (лизоцим, S-IgA, IgM, IgG, IgA) определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по G. Manchini с соавт. (1965). Содержание секреторного и плазменного фибронектина – методом ИФА с использованием коммерческих тест-систем. Концентрацию ЦИК в смешанной слюне и сыворотке крови определяли методом осаждения полизтиленгликолем – 600 по M. Duogeon с соавт. (1977).

Все больные в зависимости от терапевтической тактики были разделены на три группы. В I (основной) группе (n=44) в качестве патогенетической терапии ХВЗП на фоне ХВГ назначался 15,0% водный раствор димефосфона (ДМФ) местно в виде аппликаций на десну, турунд для введения в пародонтальные карманы и в качестве составляющего пародонтальных повязок в сочетании с инъекционной формой препарата внутривенно капельно (2,0 мл в 200,0 мл физиологического раствора) в течение 14 дней с последующим применением внутрь ежеквартально в течение 3-х недель по 30 мг 3 раза в день через 30 минут после еды на фоне противовирусной терапии препаратами  $\alpha$ -интерферона: реафероном (n=20), интералем (n=14) и Интроном А (n=10) индукционным методом по 5 млн. ЕД ежедневно внутримышечно в течение 6 месяцев при ХВГВ и ХВГС (не-1 генотип), 12 месяцев – при

ХВГС (1 генотип) в сочетании с рибавирином. У 28 пациентов II группы (сравнения) проводилась противовирусная терапией ХВГ В и С в сочетании с традиционной патогенетической терапии ХВЗП. В III (контрольной) группе (n=30) больным назначалась традиционная патогенетическая терапия патологии пародонта и ХВГ. Общий курс лечения во всех группах, который учитывался для данного анализа, составил 6 месяцев, кроме ХВГ С 1 генотипа.

Статистическая обработка цифровых данных производилась на компьютере IBM PC «Pentium» с помощью стандартного пакета программ «Statistica». Использованы критерии Стьюдента (t), Фишера,  $\chi^2$  [2, 5].

**Результаты.** Показали, что у больных основной группы к концу 6-го месяца лечения нормализовался уровень эндотоксина в периферической крови, тогда как у пациентов группы сравнения он снизился на 24,0% ( $1,90 \pm 0,46$  пг/мл при исходных данных  $2,50 \pm 0,50$  пг/мл;  $p < 0,05$ ), а в контрольной группе – на 12,0% ( $2,20 \pm 0,35$  пг/мл;  $p < 0,05$ ). Уровень специфических антител к ГЛП достоверно повысился по сравнению с исходными данными – на 11,7% ( $1,81 \pm 0,07$  log<sub>2</sub>1/титр;  $p < 0,05$ ), а по сравнению с показателями группы сравнения – на 16,0% ( $1,56 \pm 0,08$  log<sub>2</sub>1/титр;  $p < 0,05$ ) и на 22,3% ( $1,48 \pm 0,06$  log<sub>2</sub>1/титр;  $p < 0,01$ ) контрольной группы без выраженной динамики нарастания антител. Соответственно отмечалось повышение уровня сывороточного IgM на 25,0% ( $2,50 \pm 0,12$  г/л;  $p < 0,01$ ) – 51,5% ( $p < 0,001$ ) – 16,3% ( $p < 0,05$ ), сывороточного IgA – на 17,5% ( $2,35 \pm 0,09$  г/л;  $p < 0,05$ ) – 17,5% ( $p < 0,05$ ) – 4,5% ( $p < 0,05$ ), снижение уровня ЦИК в 1,5 раза ( $p < 0,01$ ) – в 2,4 раза ( $p < 0,001$ ) и нормализация уровня плазменного фибронектина у пациентов основной группы.

Анализ состояния местного иммунитета у больных при различных методах лечения показал в целом их корrigирующее влияние на все факторы колонизационной резистентности и опсонофагоцитарной защиты СОПР в динамике лечения и динамического наблюдения до 48 недель. Однако у больных основной группы достоверная коррекция всех показателей с их нормализацией отмечалась на ранних сроках (в первые 3 месяца) по сравнению с исходными данными и показателями у больных группы сравнения и в контрольной группе соответственно: повышение ЕК активности клеток букального эпителия на 55,2% ( $40,00 \pm 3,00$  отн.ед;  $p < 0,01$ ), 38,6% ( $48,50 \pm 3,00$  отн.ед;  $p < 0,01$ ) и 50,9% ( $40,00 \pm 3,00$  отн.ед;  $p < 0,05$ ), снижение ИК на 38,8% ( $20,50 \pm 3,41$  отн.ед;  $p < 0,01$ ), 47,8% ( $p < 0,001$ ) и 31,7% ( $p < 0,05$ ), повышение AAC на 82,2% ( $0,82 \pm 0,13$  отн.ед;  $p < 0,05$ ), 71,0% ( $p < 0,05$ ) и 36,7% ( $p < 0,05$ ), уровня секреторного лизоцима на 29,5% ( $2,85 \pm 0,20$  г/л;  $p < 0,05$ ), 21,2% ( $p < 0,05$ ) и 19,7% ( $p < 0,05$ ), S-IgA в 2,2 раза ( $0,35 \pm 0,04$  г/л;  $p < 0,01$ ), на 40,0% ( $p < 0,05$ ) и на 40,0% ( $p < 0,05$ ), уменьшение концентрации секреторных ЦИК на 40,0% ( $0,012 \pm 0,004$  ед. опт. пл.;  $p < 0,05$ ), 60,0% ( $p < 0,01$ ) и на 57,1% ( $p < 0,01$ ).

Следует отметить, что у больных группы сравнения на всех сроках лечения и динамического

наблюдения сохранялись сниженные показатели ЕК и соответственно высокие – ИК-активности на фоне сниженных ААС, лизоцима, потребления фибронектина и формирования высокого уровня ЦИК даже по сравнению с больными контрольной группы. Это обстоятельство указывает на высокий иммуносупрессивный эффект препаратов  $\alpha$ -ИФН, когда на фоне длительного их применения активизируется УПФ в сочетании с дисбиотическими процессами, в частности, в полости рта, что поддерживает хронический воспалительный процесс в тканях пародонта, несмотря на достижение противовирусного ответа.

Таким образом, если при сравнительном анализе влияния различных методов лечения больных ХВЗП на фоне ХВГ В и С достоверное снижение уровня эндотоксинемии, нарастание специфических антител к ГЛП и повышение местных и системных факторов антиэндотоксиновой защиты СОПР наблюдалось только у больных основной группы, получавших комбинированную терапию (ДМФ +  $\alpha$ -ИФН), то у пациентов группы сравнения и контрольной группы эти процессы при динамическом наблюдении имели торpidный характер, особенно в группе контроля.

**Выводы**

1. Уровень специфических антиэндотоксина-вых антител у больных ХВЗП на фоне ХВГ В и С является интегральным показателем иммунологической недостаточности и свидетельствует о развитии системной эндотоксинемии как результате микробной агрессии, связанной со степенью тяжести и распространенностью патологии пародонта и активностью вирусного гепатита.

2. Активация специфических антиэндотоксина-вых антител, других местных и системных факторов антиэндотоксиновой защиты и снижение уровня эндотоксинемии у больных ХВЗП в сочетании с ХВГ В и С свидетельствуют об эффективности комбинированной терапии димефосфоном (местно, внутрь и парентерально) и противовирусными препаратами.

**Литература**

1. Балаян, М.С. Вирусные гепатиты с парентеральной передачей возбудителя (гепатиты В, С, D, G, TTV и SEN) / М.С. Балаян, М.И. Михайлов // Мир вирусных гепатитов. – 2003. - №2. – С. 3-11.
2. Большев, Л.Н. Таблицы математической статистики / Л.Н. Большев, Н.В. Смирнов. – М.: Наука, 1983. – 416 с.
3. Васильев, А.Ю. Стоматологический статус больных с хроническими диффузными заболеваниями печени / А.Ю. Васильев, Л.М. Шевченко, В.Ю. Майчук [и др.] // Стоматология. – 2004. - №3. – С. 64-67.
4. Гиниятуллин, И.И. Димефосфон в профилактике и лечении стоматологических заболеваний. Методические рекомендации для субординаторов, врачей-интернов и слушателей ФПК // Н.А. Горячев, Р.М. Сафина, С.Л. Блашкова. – Казань, 1994. – 8 с.
5. Гублер, Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е.В. Гублер. – Л.: Медицина, 1978. – 296 с.
6. Данилевский, Н.Ф. Заболевания пародонта / Н.Ф. Данилевский, А.В. Борисенко. – К.: Здоров'я, 2000. – 464 с.
7. Еналеева, Д.Ш. Хронические вирусные гепатиты В и С / Д.Ш. Еналеева, В.Х. Фазылов, А.С. Созинов. – Казань: МЕДпресс-информ, 2003. – 144 с.
8. Зиганшина, Л.Е. Влияние димефосфона на процессы пролиферации и экссудации / Л.Е. Зиганшина, И.А. Студенцова, И.В. Заиконникова [и др.] // Фармакология и токсикология. – 1990. – Т. 53. - №1. – С. 57-59.
9. Кардынова, Т.Н. Клинико-функциональные особенности поражения слизистой оболочки полости рта при вирусных гепатитах с парентеральным механизмом заражения у наркоманов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.Н. Кардынова. - Пермь, 2001. – 27 с.
10. Клиническая оценка лабораторных тестов: Пер. с англ. / Под. ред. Н.У. Тица. – М.: Медицина, 1986. – 480 с.
11. Созинов, А.С. Системная эндотоксинемия в патогенезе повреждения и регенерации печени при ХВГ «В» и «С»: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. / А.С. Созинов. – СПб, 2004. – 35 с.
12. Созинов, А.С. Возможность участия эндотоксина грамотрицательных бактерий в патогенезе повреждения печени при вирусных гепатитах / А.С. Созинов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002. - №3. – С. 327-330.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ СИСТЕМНОЙ ЭНДОТОКСИНЕМИИ И АНТИЭНДОТОКСИНОВОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПАРОДОНТА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В И С

Ю.В. ФАЗЫЛОВА

Проведена оценка эффективности влияния комбинированной патогенетической и противовирусной терапии на показатели эндотоксинемии и антиэндотоксиновой защиты на местном и системном уровне у 102 пациентов хроническими воспалительными заболеваниями пародонта (ХВЗП) на фоне хронических вирусных гепатитов (ХВГ) В и С.

Уровень эндотоксина (гликолипида) в сыворотке крови определяли в ЛАЛ-тесте, специфические антитела к гликолипиду – методом тонкослойного иммунного анализа. Колонизационную резистентность слизистой полости рта изучали по естественной и искусственной колонизации buccal epithelium. Концентрацию гуморальных опсонинов в ротовой жидкости и сыворотке крови определяли методами радиальной иммунодиффузии и ИФА.

Все пациенты получали противовирусную терапию препаратами  $\alpha$ -интерферонового ряда, при ХВГ С – в комбинации с рибавирином. Для патогенетической коррекции системной эндотоксинемии включался димефосфон.

Результаты исследования показали достоверное снижение уровня эндотоксинемии при нарастании титра специфических антител к ГЛП на фоне повышения концентрации местных и системных факторов антиэндотоксиновой защиты у пациентов с сочетанным активным процессом ХВЗП на фоне ХВГ В и С, получавших комбинированную терапию противовирусными средствами и димефосфоном.

**Ключевые слова:** заболевания пародонта, хронический вирусный гепатит, системная эндотоксинемия, лечение

THERAPEUTIC CORRECTION OF SYSTEMIC ENDOTOXEMIA AND ANTIENDOTOXIC PROTECTION IN PATIENTS WITH CHRONIC INFLAMMATORY PARODONTIUM DISEASES ON THE BACKGROUND OF CHRONIC VIRAL HEPATITES B AND C

FAZYLOVA Yu.V.

The estimation of efficiency of influence of combined pathogenetic and antiviral therapy on parameters of endotoxemia and antiendotoxic protection at a local and system level in 102 patients with chronic inflammatory parodontium diseases on a background of chronic viral hepatites (CVH) B and C is carried out.

The endotoxin (glycolipid) level in blood serum was determined in the LAL-test, specific antibodies to glycolipid - by the method of the thin layer immune analysis. Colonization resistency of a mucous oral cavity was studied on natural and artificial colonization of buccal epithelium. Concentration of humoral opsonins in the oral liquid and blood serum was determined by methods of radial immune diffusion and IFA.

All patients received antivirus therapy of preparations  $\alpha$ -interferons, at CVH C - in a combination with ribavirin. Dimephosphon was included for pathogenetic correction of systemic endotoxemia.

Results of research have shown authentic decrease in endotoxemia level at increase of a credit of specific antibodies to GLP on the background of increase of concentration of local and systemic factors of antiendotoxic protection in patients with combined active process of chronic inflammatory parodontium diseases on the background of chronic viral hepatites B and C, receiving the combined therapy of antiviral preparations and dimephosphon.

**Key words:** parodontium diseases, chronic viral hepatitis, systemic endotoxemia, treatment

© Коллектив авторов, 2009  
УДК 616.36:616-076:535.243:615.832.3

## МИКРОСПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗДЕЙСТВИЯ ПЛАЗМЕННОГО ПОТОКА НА ТКАНЬ ПЕЧЕНИ

М.Д. Байрамкулов, В.С. Боташева, А.Н.Айдемиров, А.В. Попов,  
А.Д. Абдоков, У.Ш. Хушвактов  
Ставропольская государственная медицинская академия

**Ш**ирокое внедрение в хирургию эхинококкоза плазменного скальпеля дало обнадёживающие результаты вследствие его несомненного преимущества перед другими термическими инструментами. Применение плазменного скальпеля позволило расширить показания к закрытой эхинококэктомии, повысить радиальность открытой эхинококэктомии, получить стабильный гемо- и холестаз, снизить число послеоперационных осложнений почти в три раза [5]. Несмотря на то, что характер морфологических изменений ткани печени в зоне воздействия скальпеля и в непосредственной близости от этой зоны достаточно хорошо освещен, остается недостаточно изученным характер начальных изменений в гепатоцитах и восстановительных процессов в ткани печени после воздействия плазменного луча.

Как известно, физиологическая регенерация печени происходит за счет деления гепатоцитов. Скорость регенерации меняется в связи с различной функциональной нагрузкой на печень. Интенсивность пролиферативной активности в печени связана с компенсацией убыли клеток, происходящей за счет апоптоза и некроза. В печени всегда имеется резерв гепатоцитов с тетраплоидными ядрами, готовыми к митозу в любой момент, что связано с выполнением ею дезинтоксикационной функции [1, 3, 4].

Айдемиров Артур Насирович, д. м. н., профессор кафедры хирургических болезней №1.  
Тел.: (8652) 47-96-97

При воздействии на ткань печени различными физическими факторами следует ожидать изменения в скорости апоптоза клеток и компенсационных пролиферационных процессов [2].

Целью исследования является изучение воздействия плазменного потока на генетический аппарат гепатоцитов и особенностей реакции печеночной ткани в области его применения.

**Материал и методы исследования.** Объектом микроспектрофотометрического исследования была ткань печени до и после обработки плазменным скальпелем у 40 больных. Забор участков ткани печени производился во время операции. Для спектрофотометрического анализа изготавливались срезы толщиной 8 мкм и окрашивались по методу Фельгена (без докраски фона). Эта окраска обеспечивает ковалент-

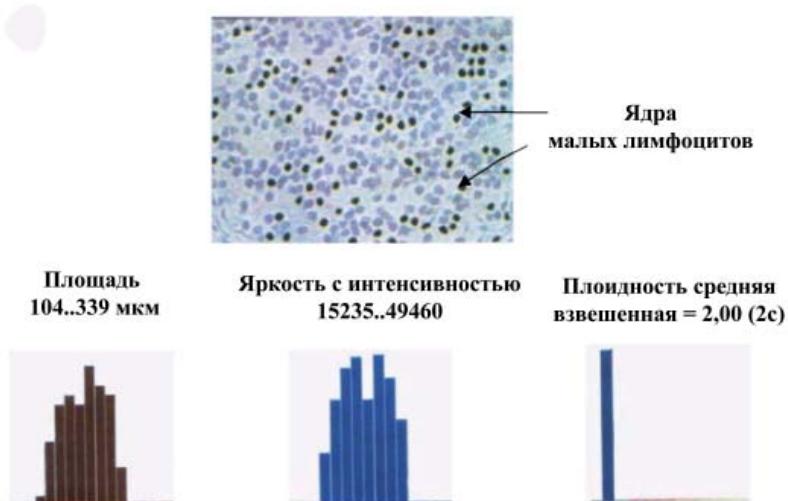
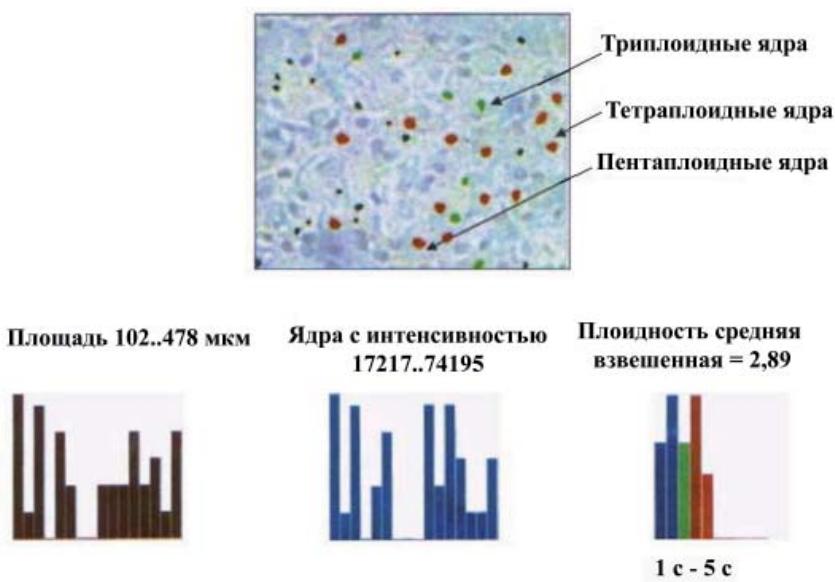


Рис. 1. Показатели содержания ДНК в ядрах лимфоцитов в контрольной группе «тканевой стандарт пloidности».



**Рис. 2. Показатели содержания ДНК в ядрах гепатоцитов, не подвергшихся воздействию плазменного потока.**

ное связывание молекул красителя с молекулами ДНК. Анализ срезов проводился на компьютерном анализаторе изображения «Имаджер ЦГ» с программой «Автан-Сан». Условия освещения были одинаковы при всех измерениях. При увеличении микроскопа в 400 раз измерялась интегральная яркость окрашенных ядер гепатоцитов, которая представляет собой сумму яркости всех точек ядра, отражающих содержание в них Фельген-ДНК и их площадь оптического сечения. Усреднение интегральных яркостей ядер по 10-ти выборкам на указанном анализаторе отличается высокой точностью, т.к. коэффициент вариации,

являющийся погрешностью определения эталона интегральной яркости, не превышает 2%.

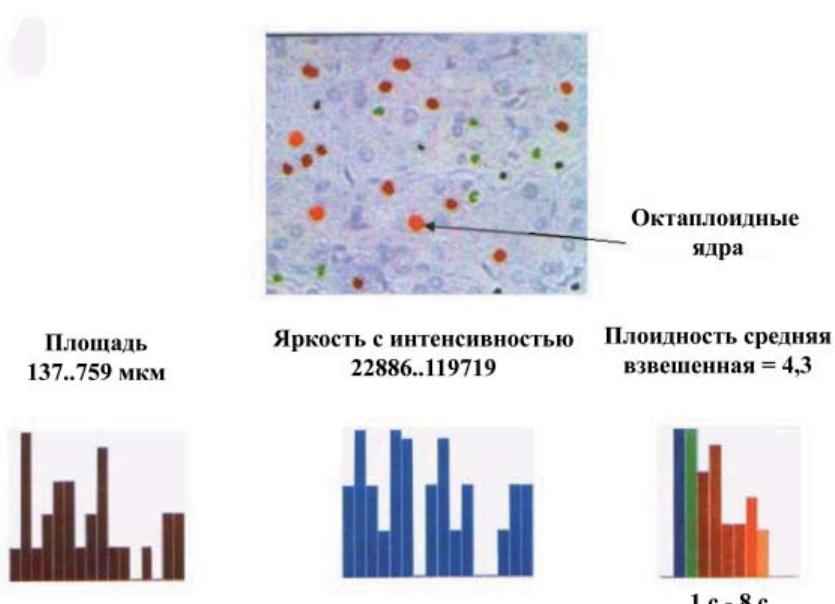
Микроспектрофотометрически исследованы 35 полей зрения срезов из биоптатов печени, полученных при операции по удалению эхинококковой кисты.

**Результаты.** Для получения значений «тканевого стандарта пloidности» проведено измерение интегральной оптической яркости малых лимфоцитов в изучаемых срезах, что принималось соответствующей диплоидному набору хромосом.

При изучении гистологических срезов, в отличие от использования цитологических препаратов, учитывались особенности исследования как целых ядер, так и их фрагментов. В связи с этим исследование проводилось в соответствии с требованиями метода сравнительной микроспектрофотометрии Г.Г. Автондилова [2]. Получаемые данные измерений ядер

гепатоцитов относились к тканевому стандарту пloidности, получались сведения о пloidности ядер печеночных клеток и средние значения для доминирующих клонов. Пролиферативную активность (ПА), отражающую интенсивность восстановления печеночной ткани, определяли по превышению показателя средней арифметической пloidности ядер гепатоцитов диплоидного уровня (II-2с). Данные измерений площади и пloidности ядер гепатоцитов подвергались статистической обработке с получением средней арифметической (M), средней взвешенной (M<sub>v</sub>), среднего квадратического отклонения (u) и ошибки (m). Различия между сравниваемыми группами считались достоверными при 0,95 уровне вероятности безошибочного суждения.

Первым этапом микроспектрофотометрического исследования срезов биоптатов печени является получение «тканевого стандарта пloidности». Для этого было изучено скопление лимфоцитов около капсулы эхинококка и выделены малые лимфоциты, имеющие среднюю площадь 200 пикселей, которой соответствует интегральная яркость равная 15000 относительных единиц. Эта яркость всех пикселей ядра, соответствующая двойному набору хромосом, принята за диплоидное значение ядра. В дальнейших измерениях использовалась половина этого показателя, т.е. 7500 о.е., соответствующая единице пloidности – 1



**Рис. 3. Показатели содержания ДНК в ядрах гепатоцитов, в непосредственной близости от воздействия плазменного потока.**

с (рис.1).

При изучении ткани печени вблизи эхинококковой кисты, не подвергавшейся воздействию плазменного потока, выявлен «плоидометрический профиль» клеток нормальной дольки печени человека, который представлен двумя типами гепатоцитов с разными по объему ядрами. На гистологическом срезе они различаются по площади оптического сечения. Отношение числа малых ядер к большим равнялось 1,5. Малые ядра имели в среднем площадь 172 пикселя, а большие – 384 пикселя, т.е. большие ядра были в два раза крупнее малых ядер гепатоцитов. Общая относительная площадь всех ядер клеток печени на срезах ткани достигала 4%.

Средняя плоидность всех ядер гепатоцитов равнялась 3 с (средняя взвешенная – 2,9 с). Пролиферативная активность гепатоцитов достигала единицы. Отношение ядер с плоидностью 2 с и 3 с к числу ядер с большей плоидностью равно 1,2. Следует отметить, что среди малых ядер, кроме диплоидных, выявлялись ядра в синтетической фазе (3 с) – третий столбик гистограмм. Количество последних точно соответствовало числу апоптозных ядер с содержанием ДНК ниже 1,5 с (первый столбик гистограмм). Все большие ядра были тетра- и пентаплоидными (рис.2).

**Обсуждение.** На приведенных гистограммах видно, что число апоптозных ядер точно соответствует триплоидным (синтезирующим ДНК) ядрам, а число диплоидных – тетраплоидным. Таким образом, поддерживается баланс между числом убывающих и созревающих гепатоцитов. Появление клеток печени с пентаплоидными ядрами (5 с) свидетельствует об идущих в печени репаративных процессах, связанных, по-видимому, с наличием в организме больных эндотоксинов эхинококка.

При изучении ткани печени в непосредственной близости от воздействия плазменного потока были получены другие результаты (рис.3).

Относительная площадь ядер в срезе несколько увеличилась – до 3,8%. Средняя площадь малых ядер гепатоцитов соответствовала 272 пикселям, больших – 603, т.е. превышал их почти в 2,2 раза.

Средняя плоидность всех выделенных ядер равнялась 5 с (средняя взвешенная – 4,3 с). Пролиферативная активность гепатоцитов достигала 3 единиц. Следовательно, регенерация печеночных клеток по сравнению с неизмененной печенью возрастила в 3 раза. Обращает на себя внимание сдвиг всех гистограмм (площади, интегральной яркости и плоидности ядер гепатоцитов) по оси абсцисс вправо. Эта асим-

метрия свидетельствует об увеличении значений всех изучаемых показателей. В срезе определяются небольшое количество гепатоцитов с диплоидными и триплоидными ядрами и увеличивается число клеток с тетраплоидными (четвертый столбик) ядрами и выше – вплоть до октаплоидных (4 с – 8 с). Соотношение между этими двумя группами видов ядер снизилось до 0,8, что указывает на активный регенерационный процесс, происходящий в области нарушенного гомеостаза в ткани печени.

### Выводы

1. Результаты компьютерной микроскопии биоптатов печени, полученных в ходе эхинококэктомии из печени с применением плазменных технологий, позволили визуализировать и измерить комплекс морфометрических данных, характеризующих скрытые при обычном морфологическом исследовании функциональные параметры компенсаторного ответа ткани печени на воздействие плазменного луча.

2. Компенсаторный ответ ткани печени на воздействие плазменного потока выражается в усилении репаративной регенерации печеночной ткани.

3. Предлагаемый высокочувствительный гистологический метод диагностики функционального состояния тканей позволяет судить о динамике минимальных тканевых реакций при различных физических воздействиях.

### Литература

1. Автандилов, Г.Г. Диагностическая медицинская морфометрия / Г.Г. Автандилов. – М.: РМАПО, 2002. – 289 с.
2. Автандилов, Г.Г. Закономерность накопления ДНК в ядрах клеток ростковой популяции при дисплазиях и злокачественном росте тканей человека (Диплом № 68) / Г.Г. Автандилов, И.А. Казанцева, Л.В. Червонная // Научные открытия. РАЕН. - М.- Спб, 2000. – С. 64-65.
3. Автандилов, Г.Г. Компьютерная микротелескопометрия в диагностической гистоцитопатологии / Г.Г. Автандилов. – М.: РАМПО, 1996. – 256 с.
4. Автандилов, Г.Г. Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики в аспектах морфометрии / Г.Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1984. – 288 с.
5. Айдемиров, А.Н. Применение плазменного потока в хирургии эхинококкоза печени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Н. Айдемиров. – Ставрополь, 1995. – 21 с.

**МИКРОСПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКАЯ  
ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗДЕЙСТВИЯ  
ПЛАЗМЕННОГО ПОТОКА НА ТКАНЬ ПЕЧЕНИ**

**М.Д. БАЙРАМКУЛОВ, В.С. БОТАШЕВА,  
А.Н. АЙДЕМИРОВ, А.В. ПОПОВ,  
А.Д. АБДОКОВ, У.Ш. ХУШВАКТОВ**

Изучен характер воздействия высокотемпературного плазменного потока на генетический аппарат клеток печени и особенности их реакции у 40 больных с эхинококкозом печени, оперированных с применением высокотемпературных плазменных технологий. Микроспектрофотометрически исследована ткань печени в непосредственной близости от паразитарной кисты до и после воздействия плазменным скальпелем. Установлено, что в зоне нарушенного гомеостаза печени после воздействия плазменного потока происходит активизация регенерационного процесса и усиление репаративной регенерации печеночной ткани.

**Ключевые слова:** эхинококкоз печени, плазменный скальпель, микроспектрофотометрия, репаративная регенерация

**THE MICROSPECTROPHOTOMETRIC  
CHARACTERISTICS OF INFLUENCE OF THE  
PLASMA STREAM ON THE LIVER TISSUE**

**BAIRAMKULOV M.D., BOTASHEVA V.S.,  
AIDEMIROV A.N., POPOV A.V.,  
ABDOKOV A.D., KHUSHVAKTOV U.Sh.**

Character of influence of a high-temperature plasma stream on the genetic device of the liver cells and feature of their reaction in 40 patients with liver echinococcosis, operated with application of high-temperature plasma technologies is investigated. The liver tissue in immediate proximity from parasitic cyst before and after influence of a plasma scalpel is investigated microspectrophotometrically. It is established, that in a zone of the broken homeostasis of a liver after influence of a plasma stream there is an activation of reclaiming process and strengthening of reparative regenerations of a hepatic tissue.

**Key words:** liver echinococcosis, plasma scalpel, microspectrophotometry, reparative regeneration

© Коллектив авторов, 2009  
УДК 616.36:616-08:616-002.951.21:634-008.89

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЫЖИДАТЕЛЬНОЙ И АКТИВНОЙ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ МАЛЫХ РАЗМЕРАХ КИСТ

И.Г. Ахмедов, А.М. Абдуллаев, А.И. Курбанова, К.С. Патахова  
Дагестанская государственная медицинская академия

**И**стория хирургии эхинококкоза – это история разработки методов хирургического лечения относительно больших кист. Современная тенденция в решении проблемы эхинококкоза направлена на профилактику заболевания, раннее выявление и раннее комплексное лечение. Известно, что трансформированная из зародышевого элемента эхинококковая киста в начале своего развития имеет микроскопические размеры. Однако выявить кисту у больного становится возможным только при размерах более 5-7 см. Исходя из этого, можно утверждать, что при должной организации диагностического процесса эхинококкоз, в частности, эхинококкоз печени, у большинства больных может быть выявлен на ранней стадии развития, т.е. при малых (до 2-5 см) размерах кист. Тактика лечения заболевания при этих размерах кист в печени до последнего времени не обсуждалась в силу отсутствия возможности выявления таких кист. Актуальной она стала в связи с развитием лучевой диагностической технологии и к настоящему времени конкурирующими между собой оказались выжидательная и активная – функциональные методыPAIR et PEVAK и/или химиотерапия – тактики лечения.

Целью настоящего исследования является выработка оптимальных стандартов выжидательной тактики, а также оценка возможности применения активной тактики лечения эхинококкоза печени при малых размерах кист.

Ахмедов Ильяс Гаджимурадович, д.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии.  
Тел.: (8722) 67-07-94, 68-12-80

**Материал и методы исследования.** Исследование основано на анализе материала лечения эхинококкоза в клинических базах Республики Дагестан в 1985-2005 гг. у 882 больных эхинококкозом печени. Операции выполнены с соблюдением известных принципов апаразитарности и антипаразитарности [2] и принятых подходов в тактике лечения эхинококкоза. С 1999 года у части больных хирургическое лечение сочеталось с проведением противорецидивного медикаментозного лечения.

Консервативное лечение проведено альбендазолом (albendazole) в средних дозах – 10-13 мг/кг/сутки. Курс лечения длился 28-30 дней. Больные получали три курса по 28-30 дней с перерывом между курсами 3-14 дней. Результаты исследования обработаны статистически с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 фирмы StatSoft, Inc 1984-2001.

### Результаты и обсуждение.

Место выжидательной тактики лечения эхи-

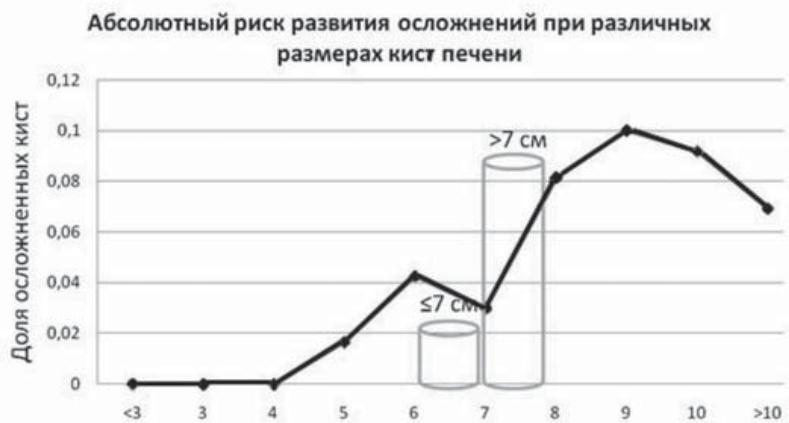
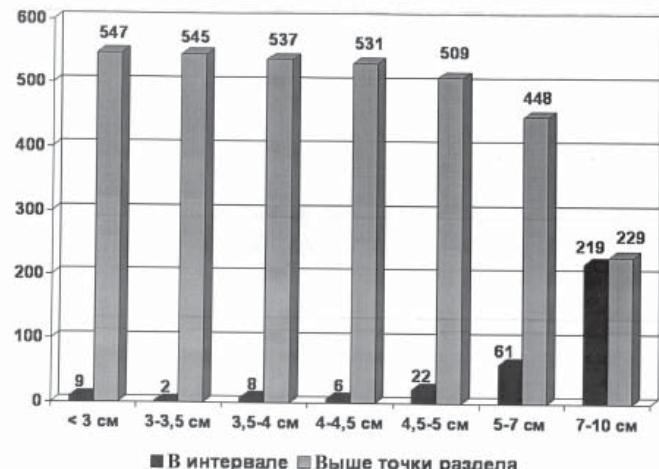


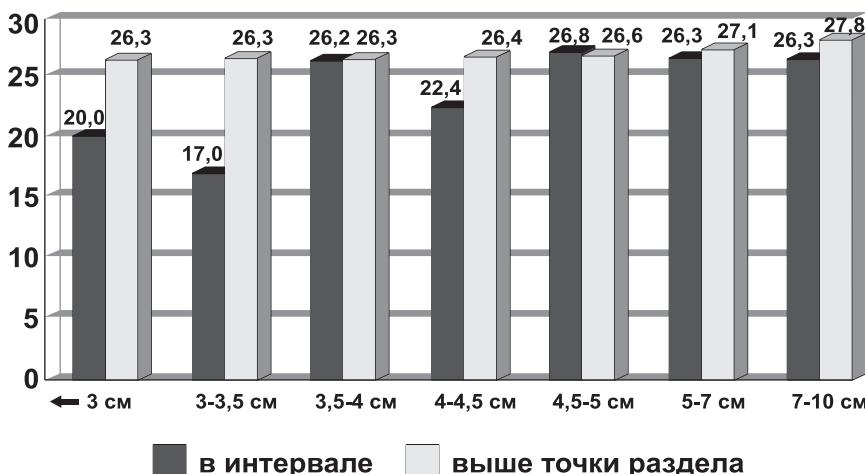
Рис. 1. Соотношение риска развития дооперационных осложнений при различных размерах кист.



**Рис. 2. Соотношение числа случаев эхинококкоза печени в первой фазе развития кист при различных значениях "точки раздела" размера максимальной кисты.**

нококкоза печени при малых размерах кист. Выжидательная тактика после диагностики эхинококкоза печени с малыми размерами кист в клинической практике применяется достаточно часто. Так, анализ клинической практики хирургического лечения различных форм эхинококкоза печени в клиниках Республики Дагестан показал, что из 882 больных у 71 (8,0%) длительность периода с момента визуализации кисты печени до выполнения операции составила более 32 суток (максимально – 3020 дней, медиана – 168 дней). Причиной отсрочки операции были чаще всего нерешимость пациентов и сомнения в диагнозе, потребовавшие динамического наблюдения, а также небольшие размеры выявленных кист в печени.

Из 388 случаев хирургического лечения солитарного эхинококкоза печени (в той же выборке) только в 8 (2,1%) случаях эхинококковые кисты имели размеры менее 5 см (интраоперационные данные), причем преимущественно в практике детской хирургии. В остальных 380 случаях кисты печени были размерами от 5 до 20 см (медиана – 10 см, квартили – 8 и 12 см), что является обычным для хирургии эхинококкоза печени.



**Рис. 3. Соотношение показателей средней продолжительности стационарного лечения больных эхинококкозом при различных значениях "точки раздела" размера максимальной кисты.**

Слишком малое число случаев операции при кистах менее 5 см, при том что они доступны визуализации и в более раннем периоде развития, а также нередкие случаи резидуального эхинококкоза подтверждают сложившуюся тенденцию к выбору выжидательной тактики хирургического лечения эхинококкоза печени при малых размерах кист.

Подобная тактика во многом оправдывается технической сложностью вмешательства и высоким риском развития интраоперационных осложнений при удалении малых кист, как правило, располагающихся интрапаренхиматозно, а также сложностью их «обнаружения» во время вмешательства без интраоперационного УЗИ. Вместе с тем стандарты применения выжидательной тактики сложились эмпирически.

**Прогностическая оценка риска развития до-госпитальных осложнений при выборе выжидательной тактики лечения.** Проанализирована степень повышения риска развития дооперационных осложнений с увеличением размеров кисты. Для этого сформирована выборка историй болезни больных, оперированных в 1985-2005 гг., отвечающая следующим критериям: а) любая форма эхинококкоза печени; б) диаметр максимальной кисты в печени не более 15 см.

Всего у пациентов, отвечающих этим критериям, были выявлены и оперированы 917 кист, локализованных в различных сегментах печени. Из них осложненной (нагноение и прорыв содержимого в полости и трубчатые структуры) оказалась 51 киста (5,6%). Анализ абсолютного риска развития осложнений при различных размерах кисты показал, что он возрастает с увеличением диаметра кисты (рис.1). Тем не менее степень повышения риска оказалась относительно равномерной и небольшой, в связи с чем данные разделены на две группы. Так, до достижения кистой размеров 5-7 см риск развития осложнений незначителен и укладывается в рамки статистической погрешности. Абсолютный риск

развития осложнений при этих размерах кисты составил 0,017 (1,7%). Выбор точки разделения 7 см был обусловлен тем, что из 297 кист размерами от 1 до 7 см только 5 кист были осложненными, что составляет 1,7% и статистически значимо не отличается от 0%. При выборе точки раздела 8 см результаты (12 (3,1%) из 390) уже статистически значимо отличались от 0% ( $p=0,002$ ).

При более крупных размерах эхинококковых кист абсолютный риск развития дооперационных осложнений составил 7,42% (46 из 620 кист), что достоверно больше показателя риска при меньших размерах кист ( $\chi^2=11,5$   $p=0,00$ ).

Таблица

## Связь фактора риска с развитием болезни

Фактор риска – размер кисты печени	Осложнение		Всего
	Есть	Нет	
Максимальный диаметр более 7 см	A=46	B=574	620
Максимальный диаметр не более 7 см	C=5	D=292	297
Всего	51	866	917
Показатель	Значение		
Риск осложнения при размерах более 7 см	$A/(A+B)=0,074$		
Риск осложнения при размерах не более 7 см	$C/(C+D)=0,017$		
Абсолютное различие риска (absolute risk difference, ARD)	$A/(A+B)-C/(C+D)=0,057$		
Относительный риск (Relative Risk, RR)	$[A/(A+B)]/[C/(C+D)]=4,35$		
Частный (объяснимый, аттрибутивный) риск (attributable risk, AtrR)	$(RR-1)/RR=0,77$		
Различие риска (снижение относительного риска) (RR reduction, RRR)	$RR-1=3,35$		
Шансы на развитие осложнения при размерах кисты более 7 см	$A/B=0,080$		
Шансы на развитие осложнения при размерах кисты не более 7 см	$C/D=0,017$		
Отношение шансов (при наличии фактора риска к шансам при его отсутствии, Odds Ratio OR)	$(A/B)/(C/D)=4,7$		
Число больных, которых необходимо оперировать до достижения размеров не более 7 см для предупреждения развития одного случая осложнения (Number Needed to Treat, NNT)	$1/ARD=17,5$		

Поскольку при вышеприведенной «точке раздела» в 7 см размер статистически достоверно выступает как фактор риска, мы сочли возможным более подробно остановиться на нем (табл.).

Наиболее ясный показатель практической эффективности возможной профилактики – вычисление числа людей, которых необходимо оперировать до достижения размеров кист не более 7 см для предотвращения развития одного случая осложнения (общепринятый англоязычный термин – Number Needed to Treat, NNT – в данном случае оказался равным 17,5 (17-18 пациентов). Это достаточно весомое значение показателя, из чего следует необходимость учета возможности развития осложнения при планировании выжидательной тактики хирургического лечения в случае эхинококкоза печени с малыми размерами кист. Другими словами, при выборе выжидательной тактики необходимо больных оперировать до достижения размеров кист более 7 см во избежание возрастания риска развития осложнений.

Допуская возможность практического применения выжидательной тактики до достижения кистами достаточных для проведения хирургического вмешательства размеров (как показывают вышеприведенные данные – около 7 см), мы провели анализ ближайших и

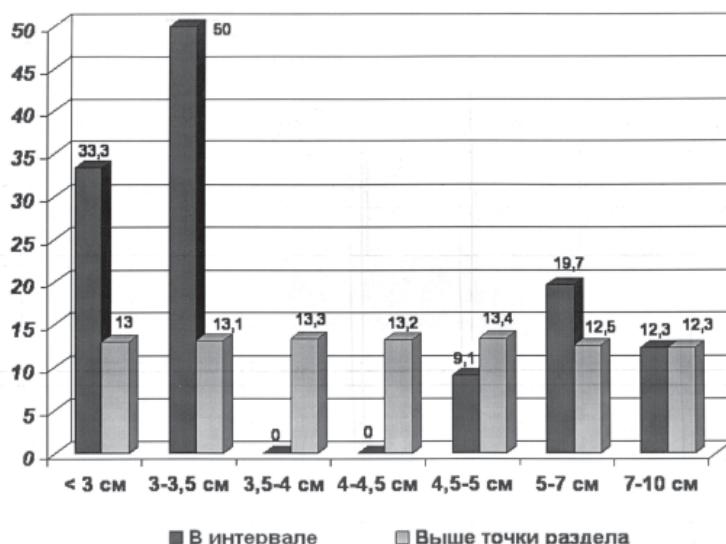
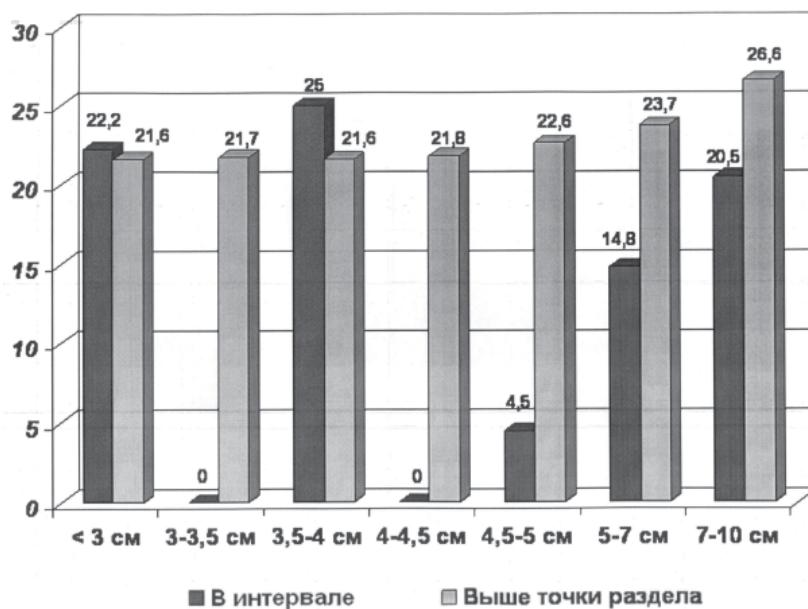


Рис. 4. Соотношение вероятности рецидива эхинококкоза при различных значениях «точки раздела» размера максимальной кисты.



**Рис. 5. Соотношение относительного числа послеоперационных осложнений при эхинококкозе печени в первой фазе развития кист при различных значениях «точки раздела» размера максимальной кисты.**

отдаленных результатов традиционных хирургических вмешательств при эхинококкозе печени с кистами до 5-7 см, находящихся в первой фазе развития [1].

Прогностическая оценка результатов хирургического лечения эхинококкоза печени при выборе выжидательной тактики. Объектом исследования служили истории болезни больных эхинококкозом печени (сочетанный эхинококкоз и солитарный эхинококкоз печени), оперированных в 1985-2005 гг. в хирургических клиниках Республики Дагестан. Критериями отбора служили: а) наличие эхинококковых кист печени, причем максимальная по диаметру киста должна быть в первой фазе развития; б) полноценность информации в историях болезни о характере интраоперационной находки, выполненном вмешательстве и послеоперационном течении. Критериями исключения служили данные истории болезни, свидетельствующие о развитии интра- и послеоперационных осложнений со стороны внепеченочных кист.

Всего историй болезни, отвечающим названным выше критериям, оказалось 556. В них анализированы следующие моменты во взаимосвязи с размером максимальной кисты печени:

- длительность пребывания на койке;
- развитие послеоперационных осложнений, в число которых включена необходимость продолжения чрезфистульной санации остаточной полости после выписки из стационара;
- развитие рецидива болезни (подтвержденное в катамнезе последующими клинико-инструментальными исследованиями).

Проведена сравнительная оценка результа-

тов хирургического лечения эхинококкоза печени при размерах кисты выше «точки раздела» и в определенном интервале значений (верхняя граница интервала является «точкой раздела»). Были рассмотрены следующие значения «точки раздела» размера максимальной кисты печени: 3 см, 3,5 см, 4 см, 4,5 см, 5 см, 7 см, 10 см. Подобный подход позволяет моделировать ситуацию, когда планируется выжидательная тактика до достижения кистой размеров, соответствующих «точке раздела». Число случаев с соответствующими интервалами значений размеров кисты при каждой «точке раздела» представлено на рисунке 2.

Показатель средней продолжительности стационарного лечения после операции, в общем характеризующий эффективность и стоимость послеоперационного лечения, не выявил статистически достоверного различия ни при одном из значений «точки раздела» (рис. 3).

Число случаев рецидивирования при малых размерах кист (рис. 4) также не имеет статистически достоверного различия ни при одной из «точек раздела», хотя для уверенного суждения недостаточен объем выборки (малая статистическая мощность). «Осторожно» можно отметить слишком высокий процент рецидивирования при минимальных размерах кист, скорее всего обусловленный продолжением развития исходно имеющихся еще меньших по размеру кист.

Частота развития послеоперационных осложнений разного характера (рис. 5) выравнивается при «точке раздела» 10 см. При меньших размерах кист следует ожидать более благоприятного течения послеоперационного периода, хотя и здесь недостаточная статистическая мощность не позволяет утверждать это.

Таким образом, вышеприведенный анализ позволяет говорить об интервале 4,5-7 см как о наиболее оптимальном периоде для хирургического лечения печеночных кист при выборе выжидательной тактики. При этих размерах кист достоверно менее вероятны дооперационные осложнения, а результаты хирургического лечения не уступают результатам операций при больших размерах кист.

В отдаленном периоде у части оперированных больных выявляются остаточные образования в печени, в том числе полости. Остаточные полости обнаруживаются у 25-65% больных в зависимости от характера выполненной операции в сроки до 2 и более лет после операции [4]. В большинстве случаев они не имеют клинических проявлений. Однако часто вызывают беспокойство у пациентов, нередко инициированное вра-

чами, обнаружившими их при обследовании. В ближайшие несколько лет после операции больные многократно подвергаются малопродуктивному инструментальному обследованию, отмечают снижение трудоспособности и другие моральные и материальные издержки. Подобные психологические проблемы в той или иной степени наблюдаются у больных и при «ожидании» достижения оптимальных размеров эхинококковой кисты печени.

**Выходы**

1. Выжидательная и активная (консервативная) тактика лечения эхинококкоза печени при размерах кист до 3,5-4 см клинически обоснованы. Наиболее оптимальным параметром кисты для выполнения операции при выжидательной тактике являются 4,5-7 см. При этих размерах кист уровень дооперационных осложнений достоверно ниже, а результаты их хирургического лечения не уступают результатам оперативного лечения более крупных по размерам кист.

2. Лечение эхинококкоза печени при малых размерах кист сопряжено с необходимостью решения проблемы верификации диагноза, а также психологических проблем пациентов, обусловленных как длительным периодом выждания (при выжидательной тактике), так и длительным сохранением остаточных патологических очагов в печени и «ожиданием» рецидива заболевания (при консервативном лечении).

**Литература**

1. Ахмедов, И.Г. Морфогенез гидатидной кисты печени / И.Г. Ахмедов // Вестник хирургии. - 2003. - Т. 152, №1. - С. 70-76.
2. Вафин, А.З. Апаразитарность и антипаразитарность хирургических вмешательств при эхинококкозе / А.З. Вафин // Хирургия. - 1993. - №4. - С. 70-74.
3. Де Роза, Ф. Успехи в лечении гидатидозов человека / Ф. Де Роза, М.Г. Ластилла, К. Франки, А. Теджи // Российский медицинский журнал. - 1997. - №1. - С. 25-30.
4. Хамидов, А.И. Динамика редукции остаточных полостей после эхинококэктомии печени / А.И. Хамидов, И.Г. Ахмедов, М.А. Хамидов [и др.] // Анналы хирургии. - 2000. - №5. - С. 38-41.

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЫЖИДАТЕЛЬНОЙ И АКТИВНОЙ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ МАЛЫХ РАЗМЕРАХ КИСТ**

**И.Г. АХМЕДОВ, А.М. АБДУЛЛАЕВ,  
А.И. КУРБАНОВА, К.С. ПАТАХОВА**

Проведен анализ лечения 882 больных эхинококкозом печени в 1985-2005 гг.

Показано, что при размерах кист печени до 3,5-4 см выжидательная и активная (консервативная) тактика лечения эхинококкоза клинически обоснованы. При этих размерах кист достоверно более низкий уровень дооперационных осложнений, а результаты хирургического лечения сопоставимы с таковыми более крупных кист. Вместе с тем лечение эхинококкоза печени при малых размерах кист сопряжено с проблемами верификации диагноза и рядом психологических проблем пациентов.

**Ключевые слова:** эхинококкоз печени, малые размеры кист, тактика лечения

**COMPARATIVE ESTIMATION OF WAITING AND ACTIVE TACTICS OF LIVER ECHINOCOCCOSIS TREATMENT AT THE SMALL CYSTS SIZES**

**AKHMEDOV I.G., ABDULLAEV A.M.,  
KURBANOVA A.I., PATAKHOVA K.S.**

The treatment analysis of 882 patients with liver echinococcosis is carried out in 1985-2005.

It is shown, that at the sizes of liver cysts up to 3,5-4 cm, waiting and active (conservative) tactics in treatment of echinococcosis are clinically proved. At these cysts sizes, the level of preoperative complications is authentically lower, and the results of surgical treatment are comparable to those of larger cysts. At the same time, treatment of liver echinococcosis at the small cysts sizes is connected with problems of verification of the diagnosis and a number of psychological problems of patients.

**Key words:** liver echinococcosis, the small cysts sizes, tactics of treatment

© Коллектив авторов, 2009  
УДК 616.36-002-055.1

## СЛУЧАЙ ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ЦИРРОЗА У МУЖЧИНЫ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Г.И. Сторожаков,<sup>1</sup> И.Г. Федоров,<sup>1,2</sup> М.А. Чичкина,<sup>1</sup> С.Д. Косюра,<sup>1</sup>  
Н.В. Петренко,<sup>2</sup> Л.Ю. Ильченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российский государственный медицинский университет  
им. Н.И. Пирогова

<sup>2</sup>Городская клиническая больница №12, Москва

**П**ервичный билиарный цирроз (ПБЦ) – воспалительное заболевание междолековых и септальных желчных протоков, вероятно, аутоиммунного генеза, при котором постепенно разрушаются внутрипеченочные желчные протоки, что приводит к развитию дуктопении, холестаза с возникновением печеночной недостаточности в терминальной стадии [1].

Впервые ПБЦ описан в 1851 г. Т. Addisson и W. Qull. По неизвестным причинам этим заболеванием страдают преимущественно женщины (90%) старше 40 лет. ПБЦ встречается с частотой 19-151 случаев на 1 000000 населения. На долю ПБЦ в структуре мировой смертности от всех циррозов печени приходится почти 2% [1].

В происхождении ПБЦ ведущее значение придается генетической предрасположенности и нарушению иммунных механизмов. Триггерными факторами иммунопатологической реакции могут служить вирусные (гепатотропные вирусы), бактериальные (энтеробактерии, хеликобактер) и другие антигены [2]. По современным представлениям, основная роль в повреждении клеток печени при ПБЦ принадлежит цитотоксическим Т-лимфоцитам. Эпителий желчных протоков оказывается инфильтрированным цитотоксическими Т-лимфоцитами и Т4-лимфоцитами, рестрикованными по HLA класса 2 [8].

Антитела к митохондриям (AMA) - надежный признак ПБЦ. AMA связываются с апикальной мембраной эпителиальных клеток желчных протоков, на поверхности которых находятся белки главного комплекса гистосовместимости HLA класса 2. AMA в высоких титрах (1:40 и выше) об-

наруживаются у 90-95% больных [7]. Антитела к антигену внутренней мембранны митохондрий M2 обнаруживают почти во всех случаях ПБЦ и считаются патогномоничными для этого заболевания. Они направлены непосредственно против дигидроцилоплацетилтрансферазы (Е2) пируватдегидрогеназного комплекса внутренней мембранны митохондрий. Высокие титры AMA выявляются в отсутствие биохимических признаков поражения печени. Примерно у 5-10% пациентов с клиническими, биохимическими и гистологическими признаками ПБЦ AMA не обнаруживают. Группа пациентов с AMA-негативным ПБЦ, в отличие от AMA-положительных пациентов, имеет более высокие титры других антител (антинуклеарные, антитиреоидные, лимфоцитотоксичные и другие) и более низкий уровень IgM [4].

Для ранней стадии развития ПБЦ характерно повышение активности ЩФ, ГГТП, умеренное повышение или нормальные значения трансаминаз. Увеличение уровня билирубина сыворотки в 1,5-3,5 раза по сравнению с нормой наблюдается позже и количество его медленно нарастает [3]. У 48-60% больных заболевание выявляют на бессимптомной стадии по измененным анализам крови, которые выполняют по причинам, не связанным с заболеванием печени [5]. Заболевание начинается незаметно. Слабость – наиболее частый и ранний признак ПБЦ, затем присоединяется зуд, который может быть мучительным. Позднее появляется желтуха, обычно свидетельствующая о прогрессировании процесса. Другие симптомы связаны с портальной гипертензией и осложнениями, вызванными холестазом.

Скорость прогрессирования цирроза может быть разной. При скрытом течении состояние иногда остается стабильным до 10 лет и более, в других случаях больные умирают от печеночной недостаточности через 5-10 лет после первых проявлений болезни. Декомпенсация ПБЦ не-

## ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

редко бывает спровоцирована кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) или инфекцией.

Довольно часто обнаруживается связь ПБЦ с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как: синдром Шегрена, ревматоидный артрит, склеродермия, болезнь Рейно, тиреоидит Хашimoto, гипотиреоз, миастения, целиакия взрослых, поперечный миелит, болезни кожи (плоский лишай, дискоидная красная волчанка, пузырчатка), CREST-синдром и др.

При диагностике ПБЦ необходимо учитывать пол, возраст пациента. Особенно следует подчеркнуть, что в трети случаев заболевание диагностируется у женщин старше 60 лет. Отличительная особенность ПБЦ – относительно редкая заболеваемость мужчин (10-15% в общей заболеваемости ПБЦ) [3].

*В качестве иллюстрации приводим описание клинического случая ПБЦ у мужчины пожилого возраста (и/б № 6887/2009 г.)*

Больной С., 71 год, в марте 2009 года госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение ГКБ № 12 г. Москвы (главный врач - д.м.н., профессор А.И. Хрипун), являющейся клинической базой кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета РГМУ (зав. кафедрой – академик РАМН, профессор Г.И. Сторожаков) с жалобами на кожный зуд, желтушность кожных покровов, склер, общую слабость, нарушение ритма сна и бодрствования.

Из анамнеза установлено, что в феврале 2007 г. впервые отметил кожный зуд, усиливающийся в ночное время, нарастающую общую слабость, пожелтение кожных покровов и склер. Начал обследоваться лишь в январе 2009 г., выявлены повышение билирубина (данные отсутствуют), гепатомегалия, ВРВП 1 ст. Маркеры вирусных гепатитов A, B, C (anti-HAV IgG, anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HCV) не обнаружены. Впервые был диагностирован ЦП неуточненной этиологии. Сопутствующие заболевания: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ваготомия от 1990 г, в последующем ремиссия); ИБС: стенокардия II ФК; гипертоническая болезнь 2 ст, II ст., риск 4. Злоупотребление алкоголем отрицает, не курит.

При поступлении в стационар состояние пациента средней степени тяжести. При осмотре кожные покровы, видимые слизистые, склеры иктеричны. На коже голеней – следы расчесов. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются, ЧДД 18 в мин. Тоны сердца ритмичные, ЧСС – 90 уд/мин. АД - 130 и 70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Свободная жидкость в брюшной полости не определяется. Размеры печени по Курлову: 7x9x14 см. Пальпируется нижний полюс селезенки. Физиологические отправления в норме.

Предварительный диагноз: цирроз печени с холестатическим синдромом. В диагностический поиск включены: ПБЦ, ПСХ, АИГ, ЖКБ, онкопроцесс гепатобилиарной системы.

В клиническом анализе крови все показатели без отклонений от нормы. Общий анализ

моци, диастаза в норме. Биохимический анализ: билирубин общий – 66,2 мкмоль/л (N – 0-20,5 мкмоль/л), билирубин прямой – 45,3 мкмоль/л (N - 0-5 мкмоль/л), АЛТ - 63 Ед/л (N - 0-32 Ед/л), АСТ- 104 Ед/л (N - 5-34 Ед/л), ЩФ - 1450 Ед/л (N - 64-306 Ед/л), ГТП - 439 Ед/л (N - 9-39 Ед/л). Коагулограмма: протромбиновый индекс – 64,9% (N – 70-130%), МНО – 1,29 (N- 0,85-1,15), протромбиновое время – 18,7 с (N – 14-21 с), другие показатели не изменены.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС – 74 уд/мин, признаки гипертрофии левого желудочка. При рентгенографии органов грудной клетки: диффузный пневмосклероз, эмфизема легких, дистрофические изменения в грудном отделе позвоночника. По данным УЗИ органов брюшной полости: гепатосplenомегалия, портальная гипертензия (воротная вена – 15 мм, селезеночная вена – 10 мм), холестероз желчного пузыря, холедох – 4 мм. Внутрипеченочные протоки не расширены, диффузные изменения поджелудочной железы.

Проведен тест связи чисел (62 с), что соответствует минимальной печеночной энцефалопатии (МПЭ).

Для уточнения аутоиммунного генеза заболевания с помощью иммуноферментного анализа проведено определение аутоантител. Выявлены в высоком титре AMA M2 1:2560. ANA, LKM-1, pANCA, cANCA, SLA/LP, SMA, LC-1 не обнаружены.

На основании жалоб пациента (кожный зуд, желтуха, слабость), наличия биохимических маркеров холестаза в отсутствие билиарной гипертензии, выявления AMA M2 в диагностическом титре установлен диагноз ПБЦ, класс В по Child-Pugh (9 баллов). Портальная гипертензия. ВРВП 1 ст. МПЭ.

Для уточнения гистологической стадии заболевания пациенту была проведена пункционная биопсия печени (ПБП). Следует подчеркнуть, что из-за высокой специфичности AMA, некоторые клиницисты оспаривают вопрос о необходимости ПБП у пациентов с ПБЦ. Так, проведение ПБП для диагностики ПБЦ не обязательно у женщин средних лет с жалобами на усталость, кожный зуд, с наличием биохимического синдрома холестаза, повышенным содержанием IgM и положительными AMA M2. Однако, проведение пункционной ПБП у мужчины с латентным течением хронического заболевания печени обусловлено необходимостью уточнения диагноза, активности заболевания, исключения «перекрестного» синдрома.

Гепатобиоптат № 16652-16655 - выраженный портальный фиброз с наличием пролиферации желчных протоков, мелкоочагового холестаза. Отмечаются грубые портопортальные септы с густой лимфоидной инфильтрацией. Обнаружены единичные ложные дольки без центральных вен. Данные ПБП свидетельствуют о формировании ЦП. Как правило, в гепатобиоптатах при ПБЦ можно наблюдать 2 и более стадий заболевания, что наблюдается и в данном случае.

Предложено несколько прогностических моделей для оценки выживаемости больных ПБЦ.

Все они включают определение уровня билирубина в сыворотке. Ни при одном исследовании не было выявлено прогностической ценности тяжести симптомов, наличияAMA в высоком титре, активностиЩФ, или аминотрансфераз. Среди прогностических моделей наиболее часто используется модель клиники Мейо, учитывающая возраст, уровень билирубина, альбуминов сыворотки крови, протромбиновое время и асцит, независимо от результатов ПБП [8]. Прогноз существенно различается у больных с клинической симптоматикой и при бессимптомном течении. Установлено, что даже при длительном отсутствии клинических проявлений ПБЦ выживаемость больных ниже, чем в общей популяции и приближается к показателям пациентов с активным процессом, составляя, по данным разных авторов, 7,5-10 лет, а в период, предшествующий трансплантации печени, выживаемость пациентов варьирует от 5,5 до 11,9 лет. Ожидаемая выживаемость у данного больного составляет 2 года.

В последние годы для оценки риска летальности пациентов с ЦП нашла применение система MELD (Model for End-Stage Liver Disease) — модель терминальной стадии болезни печени, разработанная для больных, нуждающихся в трансплантации печени, с целью определения сроков проведения операции [6]. У нашего пациента по системе MELD сумма баллов составила 44 (до 40 баллов – выживаемость три месяца).

Лечение ПБЦ предполагает предупреждение прогрессирования ЦП, а также профилактику осложнений – остеопороза, дефицита жирорастворимых витаминов, порталной гипертензии, печеночной энцефалопатии. Пациенту назначены УДХК 750 мг/сут. и препараты для лечения осложнений (спироналактон, дюфалак, гепа-мерц, анаприлин, витаминно-минеральный комплекс с кальцием и витамином D). Комплекс лечебных мероприятий способствовал достижению положительной динамики: исчез кожный зуд, нормализовался сон.

**Заключение.** Описание данного клинического наблюдения свидетельствует о необходимости включения в диагностический поиск такого редкого для мужчин заболевания печени, как ПБЦ наряду с другими хроническими заболеваниями печени (ХЗП). У пациентов пожилого возраста при наличии ХЗП с холестазом, имеется высокий риск развития злокачественных новообразований. Продолжено наблюдение, включающее клинико-биохимический мониторинг, УЗИ органов брюшной полости, каждые три месяца.

### Литература

1. Заболевания печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М., 2005. – 165 с.
2. Ильченко, Л.Ю. Первичный билиарный цирроз / Л.Ю. Ильченко, Е.В. Голованова // Consilium medicum. - 2002. - №1. - С. 13-17.
3. Подымова, С.Д. Болезни печени. 3-е издание. Руководство для врачей / С.Д. Подымова. - М., Медицина, 1998. - 703 с.
4. Решетняк, В.И. Механизмы желчеобразования и первичный билиарный цирроз / В.И. Решетняк. – М., 2003. – 144 с.
5. Широкова Е.Н. Первичный билиарный цирроз: естественное течение, диагностика и лечение / Е.Н. Широкова // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002. – №3. – С. 2-7.
6. Dunn, W. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis / W. Dunn, L.H. Jamil, L.S. Brown // Hepatol. – 2005. - №41 (2). – P. 353-358.
7. Kaplan, M.M. Primary biliary cirrhosis / M.M. Kaplan, M.E. Gershwin // N. Engl. J. Med. – 2005. - 353 p.
8. Sherlock, S. Diseases of liver and biliary system / S. Sherlock, J. Dooley // 10th Blackwell Sci. Publication. Oxford, 1997. - P. 217-238.

СЛУЧАЙ ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО  
ЦИРРОЗА У МУЖЧИНЫ ПОЖИЛОГО  
ВОЗРАСТА

Г.И. СТОРОЖАКОВ, И.Г. ФЕДОРОВ,  
М.А. ЧИЧКИНА, С.Д. КОСЮРА,  
Н.В. ПЕТРЕНКО, Л.Ю. ИЛЬЧЕНКО

По неизвестным причинам первичным билиарным циррозом страдают преимущественно женщины, отличительная особенность – относительно редкая заболеваемость мужчин. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует редкий случай развития ПБЦ у мужчины в пожилом возрасте. Таким образом, данное заболевание необходимо включать в диагностический поиск наряду с другими хроническими заболеваниями печени у всех групп пациентов с холестазом.

**Ключевые слова:** первичный билиарный цирроз печени, аутоиммунные заболевания печени, антимитохондриальные антитела

THE CASE OF PRIMARY BILIAR CIRRHOSIS  
IN THE OLD MAN

STOROZHAKOV G.I., FYODOROV I.G.,  
CHICHKINA M.A., KOSYURA S.D.,  
PETRENKO N.V., ILCHENKO L.YU.

For the unknown reasons, women suffer mainly primary biliary cirrhosis, distinctive feature - rather rare disease of men. The submitted clinical supervision shows a rare case of PBC development in the old man. Thus, it is necessary to include the given disease in diagnostic search alongside with other chronic diseases of liver at all groups of patients with cholestasis.

**Key words:** primary biliary cirrhosis of liver, autoimmune diseases of liver, antimitochondrial antibodies

© С.Д. Подымова, 2009  
УДК 616.361-002.2:616-004

## ПЕРВИЧНЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛАНГИТ

С.Д. Подымова

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

**П**ервичный склерозирующий холангит (ПСХ) (стенозирующий холангит, семейный крупноочаговый фибросклероз) – хроническое холестатическое заболевание, характеризующееся негнойным деструктивным воспалением и склерозом внутри- и вне-печеночных желчных протоков, с тенденцией к прогрессированию, в конечном счете приводящее к билиарному циррозу, портальной гипертензии и преждевременной смерти от печеночной недостаточности.

Вовлечение только внутрипеченочных протоков достаточно для диагноза ПСХ [7,13]. Вместе с тем, склерозирующий процесс может также наблюдаться в желчном пузыре и протоках поджелудочной железы.

Первые сообщения о склеротическом поражении общего желчного протока относятся к 1924 г. (Delbet).

Традиционно ПСХ считался редким заболеванием (до 1980 г. в английской литературе описано менее 100 случаев). Диагноз ПСХ чаще всего устанавливали на операции или вскрытии. Однако в последнее время стало очевидным, что этот синдром встречается чаще, чем предполагали раньше. Важным этапом в диагностике, а, следовательно, и в изучении ПСХ стало внедрение в конце 70-х годов в клиническую практику эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ). Например, в клинике Мейо диагноз ПСХ после внедрения ретроградной холангиопанкреатографии стали устанавливать в 2 раза чаще. К сожалению, достоверных данных о распространении рассматриваемого заболевания нет, но сделать это представляется возможным с помощью опосредованных оценок на основании выявления связи ПСХ с воспалительными заболеваниями кишечника, особенно с неспецифическим язвенным колитом (НЯК). Так, частота ПСХ у нескольких сот больных НЯК составила от 2,4 до 5,6% [13]. С учетом распространенности

НЯК в США косвенно оцененная распространенность ПСХ составила от 2 до 7 случаев на 100 000 населения. Приведенные данные согласуются с результатами исследования распространенности ПСХ в Швеции – средний показатель составил 6,3 на 100 000 населения [11]. Истинная частота в популяции, вероятно, выше, так как заболевание не всегда сочетается с НЯК.

**Ассоциированные заболевания.** Чаще всего (50-75%) ПСХ связан с воспалительными заболеваниями кишечника. У большинства больных патология кишечника представлена неспецифическим язвенным колитом, у меньшей части – болезнью Крона. Временные взаимоотношения ПСХ и воспалительных заболеваний кишечника не имеют четкой закономерности. Корреляция между тяжестью поражения кишечника и печени отсутствует [9]. Кроме воспалительных заболеваний кишки, ПСХ ассоциируется с различными аутоиммунными состояниями, включающими тиреоидит Риделя, тимому, системную красную волчанку, узелковый периартериит, ревматоидный артрит, аутоиммунную гемолитическую анемию, системную склеродермию. Кроме того, имеются описания сочетания ПСХ со многими заболеваниями: целиакией, ретроперитонеальным фиброзом, бронхэкстрактической болезнью, гломерулонефритом, иммунной тромбоцитопенией, поздней кожной порфирией, муковисцидозом, раком желчного пузыря, эозинофилией.

В большинстве случаев встречается несколько ассоциированных болезней.

От 25 до 50% всех наблюдений ПСХ протекает изолированно.

**Этиология и патогенез.** Этиология ПСХ неизвестна. В качестве потенциальных этиологических факторов рассматриваются бактериальные и вирусные инфекции, генетическая предрасположенность. Однако, убедительных доказательств роли порталной бактериемии или токсемии не получено. Повышенный титр антител к РЕО-вирусу III отмечен у 1/3 больных ПСХ, однако доказать присутствие вируса в печени серопозитивных больных не удалось.

**Семейная и генетическая предрасположенность.** ПСХ обычно представляется как

Таблица 1

## Критерии диагностики ПСХ

ПРИЗНАКИ	ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ КРИТЕРИИ	ИСКЛЮЧАЮЩИЕ КРИТЕРИИ
КЛИНИЧЕСКИЕ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Подтвержденные воспалительные заболевания кишечника</li> <li>Холестаз</li> <li>Гепатомегалия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Иммунодефицитный синдром</li> <li>Травма или ишемия</li> </ul>
ЛАБОРАТОРНЫЕ	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ ЩФ</li> <li>↑γ-ГТ</li> <li>ЛАП</li> <li>↑ АМИНОТРАНСФЕРАЗ</li> <li>↑ БИЛИРУБИНА</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Токсическая желтуха</li> <li>Иммунодефицитный синдром</li> </ul>
ХОЛАНГИОГРАФИЯ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Диффузный склероз экстрапеченочных желчных протоков с или без воспаления внутрипеченочных протоков</li> <li>Нормальные мелкие желчные протоки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Холедохолитиаз</li> <li>Врожденные аномалии</li> </ul>
ГИСТОЛОГИЯ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Пролиферация желчных протоков</li> <li>Перидуктальное воспаление</li> <li>Перидуктальный фиброз</li> <li>Дуктопения</li> <li>Облитерирующий фиброзирующий холангит</li> </ul>	
СЕРОЛОГИЯ	• Наличие p-ANCA	• Высокие титры AMA

автоиммунное заболевание, связанное с HLA, высоким титром антител и ассоциированное с другими аутоиммунными заболеваниями.

Определенное значение в патогенезе ПСХ придается наследственным факторам. Имеются описания случаев семейной заболеваемости.

Показана прямая взаимосвязь с гаплотипами HLA-B8 (60-80%), DR3 (25-70%), DRw52 (100%), DR2 (70%). Ассоциация с HLA-DR4, A1, DW также имеет место.

Связь ПСХ с язвенным колитом у представителей тех же семей поддерживает концепцию о влиянии генетических факторов. Ассоциация B8 и DR3 с ПСХ, а не с неспецифическим язвенным колитом, доказывается тем, что при последнем эти факторы не повышаются. У HLA-DR3-позитивных больных с неспецифическим язвенным колитом вероятность развития ПСХ повышается в 10 раз.

Проводилась оценка связи антигенов HLA с прогнозом заболевания. Получены результаты, демонстрирующие снижение средней выживаемости в группе больных ПСХ позитивных по DRw52a, по сравнению с больными негативными по этому антигену. Более быстрое прогрессирование болезни отмечено у пациентов с гаплотипом DR4. Однако эти данные подтверждаются не всеми авторами, что диктует необходимость продолжения исследований.

**Иммунные механизмы.** Некоторые особенности ПСХ основываются на иммунных механизмах и включают наличие лимфоцитарной инфильтрации, аутоантител, гипергаммаглобулинемии, повышение IgM, циркулирующие иммунные комплексы.

**Клеточный иммунитет.** Антитела реагируют с эпителиальными клетками и пролиферирующими желчными дуктальными клетками. При ПСХ билиарные эпителиальные клетки экспрессируют HLA-II класса и ICAM-1-молекулы адгезии, но в малом количестве. Таким образом, презентируются билиарные аутоантигены к CD4+ и к цитотоксическим CD8+, последние правда обнаруживаются редко; отношение CD4+/CD8+ всегда повышено. Количество CD4+-клеток в воспалительных инфильтратах портальных трактов снижено по сравнению с ПБЦ и аутоиммунным гепатитом 1 типа.

**Гуморальный иммунитет.** Доминирующая роль в патогенезе ПСХ отводится аутоиммунным реакциям.

- Гипергаммаглобулинемия с преобладанием IgM.
- Повышение титров аутоантител (ANA, SMA, перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител – p-ANCA; кишечных антител, антирибосомальных р-антител – ARP).
- Повышение концентрации циркулирующих

**Таблица 2**  
**Осложнения первичного склерозирующего холангита**

ОСЛОЖНЕНИЯ	ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ЧАСТОТА
Холангиокарцинома	+
Выраженные стриктуры	++
Холелитиаз, холедохолитиаз	+++
Бактериальный холангит	++
Печеночная недостаточность	++++
Портальная гипертензия	++++
Печеночная остеодистрофия	+++
Дефицит жирорастворимых витаминов	+++
Панкреатит	+

сывороточных и билиарных иммунных комплексов.

• Активация системы комплемента.

Основываясь на данных последнего десятилетия, p-ANCA можно рассматривать в качестве маркера ПСХ. Антигены, реагирующие с p-ANCA, не известны. Учитывая неопределенность их места в патогенезе и значительные колебания титра в процессе заболевания, они не могут быть рекомендованы для скрининга ПСХ.

Роль цитокинов в патогенезе ПСХ не установлена.

**Особенности морфологического исследования при ПСХ.** Фиброзное воспаление в общем желчном протоке, печеночных и внутрипеченочных протоках приводит к стенозу, уменьшению диаметра и утолщению стенок, появляется тубулярное и мешотчатое расширение внутрипеченочных протоков, их трансформация в фиброзные тяжи вплоть до полного исчезновения.

Стеноз может проявляться как на всем протяжении протока, так и в изолированных сегментах. Вовлечение внутрипеченочных протоков наиболее характерно для сегментарного стеноза. Вовлеченные сегменты желчных протоков имеют диффузное фиброзное утолщение в сочетании со смешанными воспалительными инфильтратами подслизистого и субсерозного слоя.

При **гистологическом исследовании** биоптатов печени изменение мелких внутрипеченочных протоков на ранних стадиях характеризуется склерозирующим холангитом и перихолангитом.

При этом в одних портальных трактах портальная зона отечна и расширена вследствие пролиферации желчных протоков и воспалительной инфильтрации. В других – происходит сдавление просвета мелких протоков за счет концентрического отложения фиброзной ткани в виде «луковичной шелухи», вплоть до их исчезновения.

Гистологические изменения не специфичны,

но уменьшение количества желчных протоков, пролиферация канальцев, значительные отложения меди, наряду со ступенчатыми некрозами, позволяют заподозрить ПСХ и провести ЭРХПГ [2].

Выделяют четыре гистологические стадии ПСХ, имеющие прогностическое значение: I – портальная: портальный гепатит и/или пери-дуктальный фиброз, воспалительная инфильтрация желчных протоков в пределах портальных трактов; II – перипортальная: распространение фиброза и воспалительной инфильтрации в periportальном направлении, могут быть ступенчатые некрозы; III – септальная: пролиферация желчных протоков, формирование септального фиброза в паренхиме печени, выраженные изменения желчных протоков, их исчезновение и/или мостовидные некрозы; IV – билиарный цирроз печени.

**Клиническая картина.** Свыше 60% больных с ПСХ – мужчины. Средний возраст больных  $41 \pm 14$  лет. Описаны случаи ПСХ у детей и подростков, иногда как перекрестный синдром с аутоиммунным гепатитом. Отмечено развитие заболевания пожилых людей даже в возрасте восьмого и девятого десятилетий жизни.

Начало заболевания часто бессимптомное, постепенное. Первым проявлением обычно при скрининговом обследовании больных с неспецифическим язвенным колитом оказывается повышение активности  $\gamma$ -ГТ и ЩФ сыворотки. Заболевание может вначале проявляться также повышением активности сывороточных трансаминаз. Даже при бессимптомном течении ПСХ может прогрессировать с развитием цирроза печени и портальной гипертензии, без признаков холестаза. В таких случаях часто диагностируется «криптогенный цирроз».

Иногда заболевание начинается с симптомов холангита: лихорадка, эпизоды сильных абдоми-

**Диагностический алгоритм ПСХ**

ДАННЫЕ, ПОЗВОЛЯЮЩИЕ ЗАПОДОЗРИТЬ ПСХ:			
1.	Субъективный дискомфорт	2.	Мужчины, 20-45 лет
3.	Не курящие	4.	Ассоциации с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника
5.	Повышение трансаминаз	6.	Гепато/спленомегалии
ОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ:			
1.	Хронический холестаз	3.	ЭРХПГ/МРТ
2.	P-ANCA+	4.	Биопсия печени
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ:			
1.	ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ:		
	- БИЛИРУБИН↑		
	- Ig M↑		
	- HLA гаплотипы		
	- ANA+, SMA +		
	- МЕДЬ СЫВОРОТКИ↑		
	- ХОЛИНЭСТЕРАЗА↓		
	- γ-ГЛОБУЛИНЫ↑		
	- ЦРБ↑		
	- Нв↓		
	- Эозинофилии		
2.	КТ, сонография		

нальных болей, утомляемость, уменьшение массы тела и кожный зуд. В развернутой стадии заболевание характеризуется интермиттирующей или прогрессирующей холестатической желтухой. Из данных объективного обследования к наиболее частым симптомам могут быть отнесены желтуха, гепатомегалия, частота которой варьирует в 50-75% случаев, и спленомегалия, наблюдающаяся реже, гиперпигментация же и ксантоматоз менее характерны. Выявление этих симптомов обычно на два года опережает установление диагноза. Постепенно развивается печеночно-клеточная недостаточность и формируется вторичный билиарный цирроз.

При сочетании ПСХ с заболеваниями кишечника симптомы последних дополняют клиническую картину. Заболевания кишечника при ПСХ характеризуются преимущественно тотальным поражением толстой кишки и относительно мяг-

ким течением. ПСХ может выявляться раньше или позже, чем воспалительные заболевания кишечника. Корреляция между тяжестью поражения печени и кишечника отсутствует.

**Лабораторные исследования.** При лабораторном исследовании отмечается повышение уровня ферментов холестаза. Первым и наиболее частым показателем гепатобилиарных нарушений является повышение активности γ-ГТ и щелочной фосфатазы. Однако даже при наличии клинической симптоматики у больных с диагнозом ПСХ, подтвержденным при холангиографии, могут отмечаться нормальные значения ЩФ [3,4]. В случаях незначительного повышения активности γ-ГТ и при нормальных показателях ЩФ (они составляют 2-4% у пациентов с ПСХ) рекомендуется исследование ЛАП. Активность аминотрансфераз сыворотки крови повышена у 90%, причем повышение активности АлАТ во

Таблица 3

**Прогностически неблагоприятные факторы первичного склерозирующего холангита**

ФАКТОР	MAYO, 1989 (174 больных)	KING'S COLLEGE, 1991 (126 больных)	MULTI-CENTRE, 1992 (426 больных)	SWEDEN, 1996 (305 больных)
Возраст	+	+	+	+
Уровень вилирубина	+		+	+
Сplenомегалия		+	+	
Гепатомегалия		+		
Гистологическая стадия	+	+	+	+
Активность ЩФ		+		
Заболевание кишечника	+			
Содержание гемоглобина	+			

много раз превышает значения АсАТ. Выявляют нерезкую гипербилирубинемию и повышение уровня IgM. Иммунологическое тестирование показало, что антимитохондриальные антитела у больных с ПСХ обнаруживаются не более, чем у 5% пациентов в низких титрах, антитела к гладкой мускулатуре выявляются в 11%. Уровни циркулирующих иммунных комплексов возрастают у 70% больных с ПСХ. Однако эти данные должны интерпретироваться осторожно, так как методики, применяющиеся для определения иммунных комплексов, не позволяют проводить различие между комплексами антиген-антитело и агрегатами иммуноглобулинов. HBsAg, HBeAg и соответствующие антитела не определяются. Тесты, использующиеся для оценки обмена меди (измерение уровня церулоплазмина сыворотки крови, 24-часовое исследование экскреции меди и содержание ее в печени), изменены у большинства пациентов и достигают величин, свойственных болезни Вильсона.

**Перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела** (р-ANCA) выявляются у 65-85% больных ПСХ, сочетающимся и не сочетающимся с НЯК. При этом в случаях ПСХ без заболевания кишечника возможно определение р-ANCA только у 40% пациентов. р-ANCA могут выявляться при аутоиммунном гепатите 1 типа, у 25% здоровых родственников пациентов с ПСХ даже в случае отсутствия р-ANCA у самого больного.

Следует отметить при этом, что р-ANCA у больных ПСХ состоят из IgG1 и IgG3, а при аутоиммунном гепатите – из IgG1. Таким образом, можно сделать вывод о различной антигенней направленности этих антител при разных заболеваниях.

**Визуализационные методы диагностики**

**Ультразвуковое исследование** указывает на утолщение стенок желчных протоков, при ком-

пьюторной томографии – минимально расширены участки на протяжении желчных протоков. Диффузная холангиокарциома характеризуется схожими изменениями.

**Магнитно-резонансная холангиография (MRX)** используется на II-III, III-IV стадиях ПСХ. Метод облегчает достоверную оценку внутри- и внепеченочных желчных ходов и дополняет данные РХПГ. В будущем, возможно, станет альтернативным ЭРХПГ диагностическим методом.

Основные диагностические критерии ПСХ приведены в таблице 1 с разделением на подтверждающие и исключающие.

**Диагноз.** Окончательный диагноз может быть установлен лишь после рентгенологической визуализации желчных протоков. Решающее значение для диагностики имеют данные **эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии**, которая является методом выбора. В ряде случаев могут быть использованы результаты чрескожной транспеченочной холангиографии или интраоперационной холангиографии и холедохоскопии. Наиболее общими признаками у больных с ПСХ являются множественные стриктуры, захватывающие как внутри-, так и внепеченочные ходы, равномерно расположенные, короткие и кольцевидные, чередующиеся с участками нормальных или слегка дилатированных протоков – симптом «бус или четок». По мере прогрессирования склероза отмечается контрастирование только центральных ветвей и «обеднение» рисунка мелких протоков. По ходу общего желчного протока могут обнаруживаться выпячивания, напоминающие дивертикулы. В 20% наблюдений поражения могут затрагивать только внепеченочные или только внутрипеченочные протоки. При поражении мелких протоков на холангиограммах изменения отсутствуют.

Значительное расширение желчных протоков, прогрессирующая облитерация на серии холан-

гиограмм позволяют заподозрить развитие холангiocарциномы. Для уточнения диагноза рекомендуется **выполнение биопсии**.

Необходимо подчеркнуть, что структуры могут считаться следствием ПСХ после исключения других причин, таких как врожденные аномалии, холедохолитиаз, первичная операционная травма и малигнизация.

Диагностический алгоритм ПСХ приведен на схеме.

**Дифференциальный диагноз** проводят с **диффузной склерозирующей карциномой**, редкой формой первичного рака желчных протоков (менее 10% общего числа), которая может имитировать ПСХ рентгенологически, особенно при вовлечении как внутри-, так и внепеченочных протоков. В этих случаях ценную информацию дает прицельная функциональная или операционная биопсия.

Вторичный склерозирующий холангит, развивающийся как следствие бактериальной инфекции, как правило, возникает на фоне механического препятствия оттоку желчи (камня, структуры). Выявляется расширение желчного протока проксимальнее препятствия.

При разграничении ПСХ с первичным билиарным циррозом важно помнить, что ПСХ встречается преимущественно у молодых мужчин с холестатическим биохимическим профилем и воспалительными заболеваниями толстой кишки. В противоположность этому женщины среднего возраста с клинико-биохимическим синдромом холестаза при выявлении антимитохондриальных антител в высоком титре наиболее вероятно должны быть отнесены к больным с ПБЦ. В биоптатах печени у больных ПБЦ преобладают изменения мелких желчных протоков, а при ПСХ – фиброзно-облитерирующий холангит более крупных протоков.

**Сложнения.** При естественном течении ПСХ прослежено развитие специфических осложнений в виде восходящего бактериального холангита (15-35%), образования камней в желчной системе (22-56%), выраженных структур (20-23%), холангiocарциномы (6-18%).

Относительная частота осложнений представлена в таблице 2.

Симптомы бактериального холангита: боль в правом подреберье, желтуха, лихорадка — чаще возникают после операций наложения печеночно-кишечных анастомозов или на фоне других осложнений (камни, опухоль желчных протоков), редко наблюдаются при обычном течении ПСХ.

Холедохолитиаз находят при отсутствии камней в пузыре, он может быть следствием вторичного стаза желчи, обусловленного склеротическим процессом.

Хронический панкреатит развивается на фоне склероза панкреатического протока.

Наибольшие трудности представляют распознавание холангiocарциномы на фоне ПСХ ввиду того, что примерно в 30% случаев развития опухоли на фоне ПСХ каких-либо клинических или лабораторных изменений в течении болез-

ни выявить не удается. Симптомы очевидного ухудшения состояния на фоне развития опухоли (прогрессирование желтухи, боли в правом подреберье, похудание, нарастание уровня сывороточных маркеров холестаза) также не являются специфичными и наблюдаются при других осложнениях, в том числе при развитии выраженных структур протоков. Заподозрить холангiocарциному можно при развитии тромбофлебита поверхностных вен. Диагностика основывается на данных холангографии с цитологическим исследованием желчи и соскоба, а также биопсии желчного протока. Существенное значение имеет исследование онкомаркеров CA 19-9 и канцероэмбрионального антигена, которые дают положительные результаты в 86% случаев [10]. Холангiocарцинома считается фатальным осложнением ПСХ, являющимся противопоказанием к трансплантации печени вследствие высокой частоты рецидивов в пересаженной печени.

Выживаемость в среднем равна 12 месяцам.

**Течение. Прогноз.** У большинства больных прогрессирует холестаз, наблюдаются повторные обострения холангита с лихорадкой и формированием вторичного билиарного цирроза, портальной гипертензии, печеночной недостаточности, развитием холангiocарциномы.

Средняя продолжительность жизни при ПСХ с момента постановки диагноза составила 11,9 года по данным клиники Мейо [14]. Колебания средней продолжительности жизни со времени установления диагноза – от 5 до 17 лет. Имеются также данные о более быстром прогрессировании заболевания.

Заболевание прогрессирует независимо от наличия или отсутствия симптомов. У 60-70% больных с бессимптомным вначале течением заболевания симптомы появляются в течении 7 лет. В дальнейшем у трети больных развивается печеночно-клеточная недостаточность.

Прогноз при поражениях внепеченочных желчных протоков хуже, чем при поражении только внутрипеченочных.

При неспецифическом язвенном колите наличие ПСХ увеличивает риск дисплазии и развитие **колоректального рака**.

Прогностически значимыми факторами являются возраст, гистологическая стадия поражения печени, спленомегалия, уровень билирубина, ЩФ, гемоглобина, гепатомегалия, сочетание с воспалительными заболеваниями кишечника (табл. 3.). В многоцентровом исследовании показано независимое прогностическое значение первых четырех факторов [5]. Прогностический индекс рассчитывается по формуле:  $R=0,535 \times \log \text{билирубин } \text{мг/дл} + 0,486 \times \text{гистологическая стадия} + 0,041 \times \text{возраст} + 0,705$  (при наличии спленомегалии). Прогностический индекс оценивает продолжительность жизни больного и чрезвычайно важен для определения сроков хирургического вмешательства, трансплантации печени. Имеются сообщения о возможном диагностическом значении гаплотипа HLA-DR4, при выявлении которого отмечено более быстрое

прогрессирование болезни с развитием терминальной стадии уже в молодом возрасте.

**Лечение.** Режим и диетические рекомендации те же, что при ПБЦ. Антибиотики применяют при обострениях холангита. При дефиците витаминов А, Е, К, D требуется соответствующая заместительная терапия.

В **медикаментозном лечении** ПСХ используются средства с противовоспалительным, иммунодепрессивным, антифиброзным и медъэлиминирующим действием, препараты желчных кислот, антибиотики. Оценивая результаты лечения, большинство авторов сходятся во мнении об отсутствии эффективной лекарственной терапии ПСХ.

Проведенные к настоящему времени контролируемые испытания урсодезоксихолевой кислоты, метотрексата, колхицина, Д-пеницилламина и циклоспорина А не выявили их влияния на прогрессирование болезни. В ряде неконтролируемых исследований отмечена эффективность приема при ПСХ глюкокортикоидов, в том числе в отношении гистологической картины. В других работах положительное влияние ГКС (в частности, в сочетании с колхицином) на симптомы, течение болезни не выявлено. Приводятся единичные сообщения об улучшении лабораторных показателей и рентгенологической картины ПСХ при использовании назобилиарного лаважа с глюкокортикоидами. Однако в других исследованиях эффективность данного вида лечения не подтверждена, а у некоторых больных развился билиарный сепсис. Применение азатиоприна, тетрациклина также оказалось неэффективным.

**Урсодезоксихолевая кислота (УДХК), назначаемая как антихолестатическое и иммуномодулирующее средство, изучалась в первом развернутом плацебо-контролируемом исследовании: выявлено значительное улучшение биохимических показателей и снижение активности заболевания по данным гистологического исследования. Несмотря на то, что в последующих исследованиях эти результаты не были подтверждены, УДХК применяется при ПСХ для купирования зуда [1].**

Однако в сочетании с преднизолоном и азатиоприном УДХК (тройная терапия), как показали 3-х летние наблюдения C. Schramm с соавт. [12], обнаруживших улучшение биохимических, гистологических и холангиографических показателей, может быть рекомендована для консервативного лечения ПСХ. При этом назначаемые суточные дозы препаратов составляют: УДХК – 500-750 мг, азатиоприн – 1-1,5 мг/кг, преднизолон – 1 мг/кг с последующим уменьшением дозы преднизолона до 5-10 мг/сутки.

Значительные стриктуры желчных протоков требуют хирургического вмешательства. Общепринятый метод хирургического лечения — бужирование гепатохоледоха с наложением Т-образного дренажа. Длительность последующей клинической ремиссии определяется продолжительностью наложения дренажа. Применяют

билатеральную гепатико-юноностомию и (или) искусственное протезирование.

**Трансплантация печени** признается единственным эффективным методом лечения ПСХ. По данным центров трансплантации печени, у больных ПСХ 1-годичная выживаемость после пересадки составляла от 71 до 89%, 2-годичная — 83%, 5-летняя выживаемость — от 66 до 72%, сроки последующего наблюдения — 8,7 года [6,8]. Пересадка считается показанной при наличии персистирующей желтухи (с повышением уровня билирубина более чем в 5 раз по сравнению с нормой), цирроза печени, а также рецидивирующего бактериального холангита, не контролируемого антибиотиками.

Одним из основных вопросов, обсуждаемых при выборе данного метода лечения, является своевременность выполнения трансплантации печени еще до развития терминальной стадии ПСХ. Ранняя посттрансплантационная выживаемость зависит от сроков выполнения трансплантации и в 2 раза выше у больных, не нуждающихся перед операцией в интенсивном наблюдении. С целью определения оптимального времени трансплантации печени используется прогностическая модель ПСХ.

Важной проблемой, связанной с пересадкой печени при ПСХ, является развитие стриктур желчных протоков в пересаженной печени — в 16% случаев. В качестве причин этого предполагают инфекцию, ишемию протоков вследствие хронического отторжения или рецидив заболевания.

## Литература

1. Ивашкин, В.Т. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста / В.Т. Ивашкин, А.О. Буеверов. – М.: Издательский дом «М-Вести», 2001.
2. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули. – М.: ГЕОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 797 с.
3. Balasubramaniam, K. Primary sclerosing cholangitis with normal serum alkaline phosphatase activity / K. Balasubramaniam, R.H. Wiesner, N.F. LaRusso // Gastroenterology. – 1988. – Vol. 95. – P. 1395-1398.
4. Cooper, J.F. Symptomatic sclerosing cholangitis in patients with normal alkaline phosphatase: two case reports and a review of literature / J.F. Cooper, E.J. Brand // Amer. J. Gastroenterol. – 1988. – Vol. 83. – P. 308-311.
5. Dickson, E.R. Primary sclerosing cholangitis refinement and validation of survival models / E.R. Dickson, P.A. Murtaugh, R.H. Wiesner [et al.] // Gastroenterology. – 1992. - Vol. 103. - P. 1893-1901.
6. Graziadei, I.W. Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis / I.W. Graziadei, R.H. Wiesner, P.J. Marotta [et al.] // Hepatology. – 1999. – Vol. 30. – P. 1121-1127.

7. Harmatz, A. Hepatobiliary manifestation of inflammatory bowel disease / A. Harmatz // Med. Clin. North. Am. 1994. – Vol. 78. – P.1387.
8. Harrison, J. The role of orthotopic liver Transplantation in the management of primary sclerosing cholangitis / J. Harrison, McMaster // Hepatology. - 1990. - Vol. 20, suppl. - P. 14-19.
9. Lazaridis, K.N. Primary sclerosing cholangitis / K.N. Lazaridis, R.H. Wiesner, M.K. Porayko [et al.] // In: Schiff,s disease of the liver. 8th ed.-Lippincott-Raen. - 1999. - P. 649-670.
10. Nichols, J.C. Diagnostic role of serum CA 19-9 for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis / J.C. Nichols, G.J. Gores, N.F. LaRusso [et al.] // Mayo Clin. Proc. – 1993. – Vol. 68. – P. 874.
11. Olsson, R. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis / R. Olsson, A. Danielsson, G. Jarnerot [et al.] // Gastroenterology. – 1991. – Vol. 100. – P. 1319-1323.
12. Schramm, C. Combined therapy with azathiopine, prednisalon, and ursodiol in patients with primary sclerosing cholangitis. – A case series / C. Schramm, P. Schirmacher, Helmreich-Becker [et al.] // Ann. Intern. Med. – 1999/ – Vol. 131. – P. 943-946.
13. Vierling, J.M. Hepatobiliary disease in patients with inflammatory bowel disease. In: Targan S, Shamahan F. Eds. Inflammatory Bowel Disease: From Bench to bedside / J.M. Vierling // Baltimore, Williams & Wilkins. – 1994. – P. 654.
14. Wiesner, R.H. Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors and survival analysis / R.H. Wiesner, P.M. Grambsch, E.R. Dickson [et al.] // Hepatology. - 1989. - Vol. 10. - P. 430-436.

© А.В. Калинин, Г.М. Такмулина, 2009  
УДК 616.36:616.36-003.826

## НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ КАК КОМПОНЕНТ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

А.В. Калинин, Г.М. Такмулина

Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ

**М**етаболический синдром (МС) – широко распространенное состояние, характеризующееся снижением биологического действия инсулина (инсулинорезистентность – ИР), нарушением углеводного обмена (сахарный диабет 2-го типа – СД 2-го типа), ожирением центрального типа в сочетании с дисбалансом липопротеинов плазмы – увеличением триглицеридов (ТГ), а также снижением липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), повышением липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) в крови и артериальной гипертензией (АГ).

В последнее десятилетие значительно возрос интерес к изучению взаимосвязи метаболических нарушений и ожирения с ростом сердечно-сосудистых заболеваний. Ожирение и СД 2-го типа признаны Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) неинфекционными эпидемиями нашего времени в связи с их широкой распространностью среди населения, высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, ранней инвалидацией больных и преждевременной смертностью. По данным ВОЗ, около 30% жителей планеты страдают избыточной массой тела. Из них 16,0% составляют женщины и 14,9% – мужчины. Численность людей, страдающих ожирением, прогрессивно увеличивается каждые 10 лет на 10%.

Экспертами ВОЗ (1997) предложена классификация степени ожирения в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) и риска развития сопутствующих заболеваний (табл. 1).

В 60–80-е годы для обозначения взаимосвязи ожирения с повышенным риском развития СД 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, атеросклероз) и их осложнений стали использовать термины «полиметаболический синдром», «метаболический трисиндром», «синдром изо-

билия». В 1988 г. G.H. Reaven высказал предположение о центральной роли ИР в патогенезе всех клинических проявлений и осложнений данного синдрома и предложил термин «метаболический синдром», который включал: инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемию, повышенный уровень ЛПНП и триглицеридов, артериальную гипертонию.

Экспертами Национального института здоровья США предложены критерии для диагностики МС – ATP III (the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel – ATP III). Согласно этим критериям МС диагностируется при наличии любых трех и более из пяти симптомов (табл. 2).

По мнению И.Е. Чазова и В.Б. Мычка (2004) критерии, рекомендованные ATP III, являются наиболее адаптированными к клинической практике.

Неалкогольные поражения печени начали изучать еще в XIX в. В 1884 г. Frerichs описал изменения в печени у больных «сахарной болезнью». В 70-х годах XX века установлена возможность развития ЦП вследствие жировой дистрофии. Понятие «неалкогольный стеатогепатит» впервые сформулировали Ludwig и соавт. в 1980 г., изучая изменения в печени у больных ожирением и СД 2-го типа без указаний на прием алкоголя в гепатотоксичных дозах.

Метаболические поражения печени при МС, главным образом по типу *неалкогольной жировой болезни* (НЖБП) развиваются, когда более 5% массы органа составляет жир, накапливающийся в гепатоцитах в виде триглицеридов. О влиянии ожирения на этот процесс беспристрастно свидетельствует статистика: если средняя распространенность НЖБП составляет 23% и колеблется от 3 до 58%, то среди тучных людей достигает 74–90 –100%, преимущественно за счет стеатоза, а у 20–47% диагностируется стеатогепатит (СГ). С повышением степени ожирения и тяжести инсулинорезистентности возрастает риск развития НЖБП. Предикторами тяжелого

Калинин Андрей Викторович, д. м. н., профессор кафедры гастроэнтерологии.  
Тел.: 8-910-460-02-29

**Таблица 1****Классификация ожирения по ИМТ и риск сопутствующих заболеваний (ВОЗ, 1997)**

Тип МТ	ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	Менее 18,5	Низкий риск других заболеваний
Нормальная масса тела	18,5-24,9	Обычный
Избыток массы тела	25,0-29,9	Повышенный
Ожирение I степени	30,0-34,9	Высокий
Ожирение II степени	35,0-39,9	Очень высокий
Ожирение III степени	Более 40	Чрезвычайно высокий

течения заболевания считают возраст старше 45 лет, патологическое ожирение, СД 2-го типа, женский пол, генетические факторы – по большей части основные стигмы МС. Таким образом, подтверждается тесная связь НЖБП с развитием МС.

Согласно современным представлениям НАЖБП рассматривается как «поражение печени в рамках метаболического синдрома». НАЖБП – самостоятельная нозологическая единица, которой присущи две основные формы: жировая дистрофия (ЖД) печени; неалкогольный (или метаболический) стеатогепатит (НАСГ), различающийся по тяжести клинического течения, с возможным исходом в цирроз печени ЦП.

В качестве современной модели патогенеза НАЖБП предложена теория «двух ударов»: первый удар – жировая дистрофия, второй удар – стеатогепатит. Стеатоз печени («первый удар») обусловлен: повышением поступления жирных кислот в гепатоцит, нарушением β-окисления жирных кислот в митохондриях. Стеатогепатит («второй удар») – перекисным окислением ли-

пидов. Активные формы кислорода (АФК) образуются в микросомах (индуциция СYP 2E1) и в митохондриях. Источники АФК: альдегиды, кетоны, пищевые нитрозамины (СYP 2E1), жирные кислоты (митохондрии). На этом фоне нарастает выработка TNF-α, который наряду с дикарбоксильными кислотами и дериватами микросомального окисления способствует в конечном итоге – некрозу и апоптозу гепатоцитов. Развитие воспалительной реакции в печени обусловлено продукцией провоспалительных субстанций (цитокинов, эйказаноидов, оксида азота) в условиях окислительного стресса. Продукты ПОЛ и вещества, выделяемые клетками-участниками воспаления, стимулируют превращение звездчатых клеток печени в миофибробласты, выработку ими коллагена и образование телец Мэллори (агрегатов фибрилл цитокератина).

Диагностика НАЖБП представляет определенные трудности, поскольку для неё не характерна яркая симптоматика. Пациенты, страдающие ЖД, как правило, не предъявляют каких-либо жалоб. Проявления НАСГ неспецифичны и не коррелируют со степенью его активности. В большинстве

**Таблица 2****Критерии МС, рекомендованные АТР III**

Факторы риска	Диагностические критерии
Абдоминальное ожирение (окружность талии)	Мужчины >102 см Женщины >88 см
Триглицериды	>150 мг/дл (>1,69 ммоль/л)
ХС ЛПВП	Мужчины < 40 мг/дл (<1,04 ммоль/л) Женщины < 50 мг/дл (<1,29 ммоль/л)
АД	>130/85 мм рт.ст.
Уровень глюкозы натощак	>100 мг/дл (>6,1 ммоль/л)

Таблица 3

## Различия АСГ и НАСГ (естественное течение)

АСГ	НАСГ
<p>Чаще мужчины Улучшение при абstinенции Прогрессирование воспаления и фиброза – 40–60% Цирроз – 20–40% Выживаемость: – 5-летняя – 38% – 10-летняя – 15%</p>	<p>Чаще женщины – 65–80% Спонтанное улучшение – 3% Прогрессирование воспаления и фиброза – 5–43% Цирроз – 15–20% Выживаемость: – 5-летняя – 67% – 10-летняя – 59%</p>

случаев поражение печени обнаруживается при обследовании по поводу других проявлений метаболического синдрома.

У 50–75% больных увеличена печень. Диспептические явления, кожный зуд, желтуха, «печечные знаки», признаки портальной гипертензии (увеличение селезенки, асцит) выявляются редко, преимущественно на стадии ЦП.

Определенные трудности возникают при дифференциальной диагностике АСГ и НАСГ. Гистологическая картина АСГ и НАСГ практически идентична: жировая дистрофия (крупно- и мелкокапельная); воспалительная инфильтрация (нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги); фиброз (преимущественно перивенулярный); дополнительные признаки: тельца Мэллори, фокальные центролобулярные некрозы, отложение железа.

Определенную помощь могут оказать лабораторные методы. Лабораторные признаки цитолиза выявляются у 50–90% больных НАСГ. Как правило, активность сывороточных аминотрансфераз стабильная и составляет не более 4 норм. Чаще активность АлАТ превышает таковой показатель у AcAT. У 30–60% больных НАСГ повышена активность щелочной фосфатазы (ЩФ) и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), как правило, не более чем 2-кратное.

При АСГ, особенно после алкогольных эксцессов, активность сывороточных аминотрансфераз значительно повышается, причем активность AcAT чаще превышает показатель АлАТ. Для АСГ характерны высокие цифры ГГТП и наличие неспецифических маркеров алкогольной интоксикации – повышение показателей безуглеводистого (углевододефицитного) трансферрина, иммуноглобулина A, увеличение среднего объема эритроцитов.

Длительное время считалось, что НЖБП протекает доброкачественно, однако в последние годы доказано, что у четверти (27%) пациентов в течение 9 лет развивается фиброз, у каждого пятого (19%) – цирроз различной степени выраженности.

Однако имеются определенные различия в течении АСГ и НАСГ (табл. 3).

Хотя нозологическая самостоятельность АБП и НАСГ сомнения не вызывает, следует учитывать, что этиология стеатогепатита может быть смешанной, поскольку больные с МС нередко

злоупотребляют алкоголем. Сочетание этих факторов существенно оказывается на частоте обнаружения стеатоза печени (Tribelli C., 2003), что отражено в табл. 4.

В этих случаях принципиальное значение для дифференциальной диагностики имеет оценка потребления пациентом алкоголя, что требует тщательного сбора анамнеза, в том числе семейного, и использования специальных опросников (опросников института наркологии, Европейской гастроэнтерологической ассоциацией (CAGE), тестов, разработанных специалистами ВОЗ «идентификация расстройств, связанных с употреблением алкоголя»).

Первичный неалкогольный стеатоз печени и стеатогепатит как часть МС следует отличать от вторичной НАЖБП, развивающейся на фоне факторов, действие которых предрасполагает к жировой дистрофии гепатоцитов и сопутствующей реакции повреждения и воспаления в печени. К ним относятся:

- прием лекарственных препаратов - амиодарона, глюкокортикоидов, синтетических эстрогенов, тамоксифена, пергексилина малеата, метотрексата, тетрациклина, нестероидных противовоспалительных средств (аспирина, ибuproфена и др.);

- синдром мальабсорбции как следствие наложения илеоileoнального анастомоза, билиарно-панкреатической стомы, проведения гастрапластики по поводу ожирения, расширенной резекции тонкой кишки, глютеновой энтеропатии (?), болезни Уиппла (?);

- быстрое похудание, в том числе при неадекватном лечении ожирения;

- длительное (свыше 2 нед.) парентеральное питание, особенно не содержащее жиров или не сбалансированное по содержанию углеводов и жиров;

- смешанные нарушения - синдром избыточного бактериального роста в кишечнике (на фоне дивертикулеза тонкой кишки и пр.);

- липодистрофия конечностей;

- болезнь Вебера-Крисчена;

- болезнь Вильсона-Коновалова.

Распространенность вторичного стеатоза и статогепатита существенно ниже, чем метаболического стеатоза и стеатогепатита.

Поскольку в большинстве случаев НАЖБП ха-

Таблица 4

## Стеатоз печени – распространенность

Группы	%
Контрольная группа (лица без факторов риска)	16
Употребляющие >60 г этианола в сутки	46
Лица с ожирением	76
Лица с двумя факторами риска (алкоголь + ожирение)	95

рактеризуется благоприятным течением, необходимость активного лечения возникает только при прогрессировании болезни или высоком его риске. Разумно предположить, что лечение и (или) профилактика состояний, ассоциированных с развитием НАЖБП (ожирение, СД 2-го типа, гиперлипидемия), приведет к улучшению состояния печени. Это прежде всего коррекция массы тела: а) питание; б) физические нагрузки.

## А. Питание

- Уменьшение калорийности пищи.
- Изменение пищевого рациона:
  - снижение содержания жиров и легкоусваиваемых углеводов,
  - повышение содержания полиненасыщенных жирных кислот.

## Б. Физические нагрузки

- 400 ккал/занятие.
- Аэробные упражнения:
  - 3 раза в неделю по 45 мин. или 30 мин. ежедневно.

Следует учитывать, что быстрое снижение массы тела закономерно повышает активность НАСГ: несмотря на отсутствие нарастания стеатоза гепатоцитов, развиваются центральные некрозы, усиливаются портальное воспаление и перицеллюлярный фиброз.

Снижение же массы тела на 10–20 кг в год положительно влияет на выраженность стеатоза, воспаления и степень фиброза печени. Эффективным и безопасным признано снижение массы тела не более чем на 1,6 кг/нед., что достигается при калорийности пищи 25 кал./кг/сут. и активных физических упражнениях.

Учитывая, что соблюсти грань безопасного снижения массы тела сложно, альтернативой активному похуданию может служить фармакотерапия.

Применяемые для лечения НАСГ, ассоциированного с СД 2-го типа, инсулиновые сенситайзеры бигуаниды (метформин) и тиазолидинедионы (глитазоны) продемонстрировали весьма высокую эффективность и безопасность.

Логично предположить, что фармакологические средства, снижающие степень инсулинерезистентности, могут с успехом использоваться в лечении больных НАСГ.

Исследование П.О. Богомолова с соавт. (2004) показало, что назначение инсулиновых сенситайзеров у больных НАСГ, не страдающих СД 2-го типа или нарушением толерантности к глюкозе, можно оценить как эффективный и безопасный вариант фармакотерапии. Было установлено,

что применение метформина в течение 12 мес. в дозе 1500 мг/сутки позволяет уменьшить степень инсулинерезистентности у 86,6% больных НАСГ. Благодаря этому вторично корректируются и другие проявления синдрома инсулинерезистентности:

- снижается масса тела больных;
- оптимизируется компонентный состав тканей тела за счет уменьшения содержания жировой ткани в организме;
- снижается АД.

В итоге снижалась активность аминотрансфераз у 80% больных, в том числе происходила их нормализация – у 63,3%. Коррекция дислипидемии была достигнута у 46,6 % больных.

Гистологическое исследование биоптатов печени до и после курса лечения демонстрировало уменьшение на фоне терапии выраженности стеатоза печени, баллонной дистрофии гепатоцитов, тенденцию к снижению выраженности некровоспалительных изменений в печени. Однако отсутствовало влияние терапии метформином на стадию фиброза печени.

Тиазолидинедионы глитазоны, инсулиновые сенситайзеры – недавно появившийся класс препаратов, селективно повышающих чувствительность инсулиновых рецепторов.

**Глитазоны.** Путем связывания с ядерным рецептором пероксисомальным пролифератором γ индуцируют пероксисомальные ферменты, окисляющие СЖК, подавляют синтез жирных кислот в печени, повышают активность клеточного транспортера глюкозы. Вследствие этого улучшается усвоение глюкозы периферическими тканями, снижается концентрация глюкозы, инсулина, триглицеридов и СЖК в крови.

Благодаря применению глитазонов второго поколения (пиоглитазон, росиглитазон) у больных НАСГ в течение 3–12 мес. достоверно улучшаются биохимические показатели крови, уменьшаются стеатоз и выраженность некровоспалительных изменений в печени. Особенность действия пиоглитазона – перераспределение (ремоделирование) жировой ткани за счет уменьшения центрального ожирения.

При назначении пиоглитазона (30 мг/сут.) в течение 12 мес. улучшается усвоение глюкозы периферическими тканями, снижается глюконеогенез в печени, содержание в крови СЖК и TNF-α, чем и обусловлен его эффект при НАСГ.

Характеризуя эффективность инсулиновых сенситайзеров, необходимо отметить, что положительная биохимическая динамика на фоне

приема глитазонов развивается только после коррекции гиперинсулинемии, то есть на 3–4-м месяце терапии. Причем наблюдается не только снижение уровня сывороточного инсулина и С-пептида, но и стойко нормализуется активность печеночных ферментов.

С целью купирования явлений воспаления, торможения фиброза используют:

- Урсодезоксихолевую кислоту.
- Адеметионин.
- Эссенциальные фосфолипиды.
- Орнитин-аспартат.

Применение препаратов с антиоксидантной активностью (витамина Е, бетаина, ацетилцистеина) может быть оправданным с точки зрения патогенеза НАЖБП, однако такие аспекты, как правильный выбор антиоксиданта, необходимая доза и продолжительность лечения, требуют дальнейшего исследования. На основании опыта их применения можно заключить, что положительное влияние антиоксидантов на биохимические показатели не сопровождается достоверными гистологическими изменениями в печени.

#### **Литература**

1. Богомолов, П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит / П.О. Богомолов, Ю.О. Шульпекова // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2004. – №3. – С. 20-27.
2. Богомолов, П.О. Применение Метформина при неалкогольном стеатогепатите / П.О. Богомолов, Т.В. Павлов, Г.В. Щодиков, И.Г. Никитин // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2004. – №6. – С. 11-14.
3. Корочина, И.Э. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома / И.Э. Корочина // Рос. журн. гастроэнт., гепатол., колопроктолог. – 2008. – №1. – С. 26-37.
4. Хорошева, Г.А. Возможности медикаментозной терапии ожирения вчера и сегодня / Г.А. Хорошева, Г.А. Мельниченко // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 11. – С. 517-522.
5. Чазова, И.Е. Метаболический синдром / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка. – М.: Медика Медика, 2004. – 168 с.
6. Angulo, P. GI Epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease / P. Angulo // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2007. – Vol. 25. – P. 883-889.
7. Brunt, E.M. Non-alcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions / E.M. Brunt // Amer. J. Gastroenterol. – 1999. – Vol. 94. – P. 2467-2477.
8. Parech, S. Abnormal Lipid and Glucose Metabolism in Obesity: Implications for Nonalcoholic Fatty Liver Disease / S. Parech, F.A. Anania // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 132. – P. 2191-2207.
9. Reaven, G.M. Role of insulin resistance in human disease / G.M. Reaven // Diabetes. – 1988. – Vol. 37, №12. – P. 1595-1607.

© Т.М. Игнатьева, 2009  
УДК 616.36:618.3

## ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ У БЕРЕМЕННЫХ

Т.М. Игнатьева

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова  
Институт ревматологии РАМН

При физиологической беременности наблюдаются ряд изменений, главным образом лабораторных показателей, которые необходимо учитывать при оценке патологических состояний печени. Большая часть изменений (появление «сосудистых звездочек» на коже, повышение содержания желчных кислот, холестерина, триглицеридов в сыворотке крови, повышение концентрации коагуляционных факторов) обусловлена влиянием повышенных уровней эстрогенов и прогестерона, некоторые (2-4-кратное повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) – синтезом в плаценте. Кроме того, увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК) и простой эффект разведения обуславливают снижение уровней общего белка и альбумина. Все перечисленные отклонения имеют наибольшую выраженность в III триместре беременности. Уровни билирубина,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), сывороточных аминотрансфераз (АСТ, АЛТ) и  $\gamma$ -глобулинов в норме не повышаются. Специфических гистологических изменений в печени не выявляется. Нормализация измененных показателей происходит в первые 4-6 недель после родов [5].

Заболевания печени, наблюдающиеся во время беременности, принято делить на три основные группы (табл.) [5, 8].

### I. Поражения печени, связанные с беременностью

**Поражение печени при чрезмерной рвоте беременных.** Чрезмерная рвота беременных встречается с частотой от 0,3% до 2%. Она развивается, как правило, между 4-й и 10-й неделями и прекращается до 20-й недели беременности. Состояние приводит к обезвоживанию, электролитным нарушениям, снижению массы

тела, катаболизму белка. У 50-60% могут возникать транзиторные функциональные изменения печени: небольшое повышение уровня билирубина, АСТ, АЛТ, ЩФ, снижение уровня альбумина в сыворотке крови с быстрой нормализацией этих показателей после прекращения рвоты и восстановления питания. Редко наблюдается значительное повышение активности АСТ и АЛТ, что требует исключения острого вирусного (ОВГ) или лекарственного гепатита, обострения предшествовавшего беременности латентно протекавшего хронического заболевания печени (ХЗП). Специфические гистологические изменения в печени отсутствуют. Состояние не требует прерывания беременности [5, 8, 12].

**Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ)** относительно редкое (от 1/1000 до 1/10000 родов) состояние, которое, тем не менее, является второй по частоте (после ОВГ) причиной желтухи у беременных, обуславливая до 20-25% случаев ее развития. В основе ВХБ лежит генетическая предрасположенность к необычной холестатической реакции на продуцируемые во время беременности эстрогены и прогестероны. Получены доказательства роли полиморфизма генов, кодирующих белки-транспортеры компонентов желчи или их ядерные регуляторные белки, в развитии ВХБ. Нередко имеется семейный анамнез – наличие кожного зуда во время беременностей у матери, сестер [8, 12].

Основное клиническое проявление – кожный зуд, который появляется, как правило, в III триместре (в 10% случаев – в I и в 25% – во II триместрах беременности), нарастает к концу беременности и исчезает в первые двое суток после родов. Может рецидивировать при повторных беременностях и приеме гормональных контрацептивов. Кожный зуд опережает появление не-интенсивной (до 5-кратного повышения уровня билирубина) желтухи, которая развивается лишь у 20% больных, сопровождается потемнением мочи, осветлением кала. Общее состояние больных не страдает. Характерно повышение уровней ЩФ (7-10-кратное) при небольшом нарастании

Игнатьева Татьяна Михайловна, д. м. н., ведущий научный сотрудник клиники им. академика Е. И. Тареева.  
Тел.: 8(499) 248-69-41

Таблица

## Заболевания печени у беременных

I.	Поражения печени, связанные с беременностью <ul style="list-style-type: none"> <li>- Поражение печени при чрезмерной рвоте беременных</li> <li>- Внутрипеченочный холестаз беременных</li> <li>- Острая жировая печень беременных</li> <li>- Поражение печени при преэклампсии, эклампсии</li> <li>- HELLP-синдром</li> </ul>
II.	Острые заболевания печени, не связанные (сочетающиеся) с беременностью <ul style="list-style-type: none"> <li>- Острый гепатит различной этиологии (вирусной, лекарственной, токсической)</li> <li>- Острый холестаз, обусловленный билиарной обструкцией</li> <li>- Синдром Бадда-Киари</li> </ul>
III.	Хронические заболевания печени, предшествовавшие беременности <ul style="list-style-type: none"> <li>- Хронический гепатит и цирроз печени различной этиологии (вирусной, лекарственной, токсической, наследственной, аутоиммунной и др.)</li> <li>- Семейные негемолитические гипербилирубинемии</li> <li>- Опухоли печени</li> <li>- Внепеченочная портальная гипертензия (тромбоз воротной вены)</li> <li>- Состояние после трансплантации печени</li> <li>- Другие</li> </ul>

активности АСТ/АЛТ (<300 Е/л) и ГГТП. Наиболее чувствительным тестом является определение уровня желчных кислот в сыворотке крови. Он повышается в 10-25 раз с изменением соотношения холевая/хенодеоксихолевая кислота (4:1) по сравнению с наблюдаемым в норме (<1,5:1). Гистологически обнаруживают холестаз без гепатоцеллюлярных некрозов и признаков воспаления. Прогноз для беременных благоприятный. Повышен риск образования камней в желчном пузыре. ВХБ утяжеляет прогноз для плода: увеличивается частота преждевременных родов и мертворождений [8, 12].

Дифференциальный диагноз проводится с обтурационной желтухой, холестатической формой ОВГ, лекарственным гепатитом, первичным билиарным циррозом (ПБЦ) и первичным склерозирующими холангитом (ПСХ). Наибольшие сложности представляет дифференциальный диагноз ВХБ с дебютом латентно протекавшего ПБЦ или ПСХ. Нередко заболевание может быть распознано только после родов на основании сохраняющихся клинических и лабораторных признаков холестаза и результатов гистологического исследования печени. Проведение биопсии печени во время беременности, как правило, не требуется, так как не влияет на тактику ведения. Она направлена на уменьшение проявлений холестаза, предотвращение преждевременных родов и внутриутробной гибели плода [12].

При ВХБ доказан положительный клинический и биохимический эффект препаратов урсо-деоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе 1,5-2,0 г в сутки. Её применение безопасно для плода и существенно снижает общий уровень желчных кислот в сыворотке крови, а также в пуповинной крови, амниотической жидкости и молозиве. Применение УДХК не только облегчает кожный

зуд и улучшает состояние матери, но и существенно улучшает прогноз для плода, уменьшая частоту преждевременных родов и мертворождений [21].

**Поражение печени при преэклампсии**, эклампсии. При тяжелом течении гестозов (преэклампсии, эклампсии) наблюдается поражение печени, причина которого – микроангиопатия как часть генерализованных сосудистых нарушений. Спазм артериол и повреждение эндотелия сосудов с отложениями в них фибрина, тромбоцитов приводят к ишемии, некрозу гепатоцитов и кровоизлияниям в паренхиму печени. Признаки поражения печени появляются в конце второго – третьем триместрах беременности на фоне развернутой клинической картины гестоза. Часто наблюдаются только лабораторные изменения (повышение ЩФ, АСТ/АЛТ, небольшая тромбоцитопения) [5, 8, 12].

**HELLP-синдром** – редкое (0,1-0,6% беременностей) осложнение, которое рассматривают как вариант течения преэклампсии. Наблюдается в 4-12% случаев ее развития. Характеризуется внутрисосудистым гемолизом (микроангиопатическая гемолитическая анемия) - Haemolysis (H), повышением уровней печеночных ферментов - Elevated Liver enzymes (EL), тромбоцитопенией - Low Platelet count (LP). Развивается, как правило, в сроки от 27 до 36 недель беременности, у 25-30% - в первые 2 суток после родов. Клинически состояние проявляется болевым абдоминальным синдромом (у 65-90% больных), тошнотой и рвотой (у 50% больных), желтухой, осложнениями ДВС-синдрома, острой почечной недостаточностью, отеком легких. У части больных артериальная гипертензия может отсутствовать. Состояние может сочетаться с острой жировой печенью беременных, что доказано морфологи-

чески: помимо характерных для HELLP-синдрома фибриновых тромбов в синусоидах, центридолльковых некрозов и геморрагий, нередко выявляется мелкокапельное ожирение гепатоцитов. Редким и очень тяжелым осложнением поражения печени является образование подкапсулальных гематом с разрывом печени, развитием внутрибрюшного кровотечения [5, 6, 8, 12].

Материнская смертность при HELLP-синдроме составляет 1-5%, перинатальная детская смертность (обусловлена преждевременной отслойкой плаценты, внутриутробной гипоксией, недоношенностью) – от 7 % до 23%.

Основным методом лечения является срочное родоразрешение, после которого симптомы заболевания регрессируют, а поражение печени полностью обратимо. Редко наблюдается сохранение или усиление симптомов в первые двое суток после родов, что требует тщательного наблюдения, коррекции коагулопатии, проведения сеансов плазмафереза, гемодиализа [5, 6, 12].

**Острая жировая печень (ОЖП) беременных**, или синдром Шихана, – редкое (от 1/7000 до 1/15000 родов) тяжелое осложнение беременности. Этиология окончательно не установлена. К развитию ОЖП предрасполагают первая и многоплодная беременность, мужской пол плода, развитие преэклампсии, применение некоторых лекарственных препаратов.

В патогенезе ОЖП беременных основное значение принадлежит нарушению процесса  $\beta$ -окисления желчных кислот в митохондриях, в связи с чем ОЖП беременных относят к группе митохондриальных цитопатий, в которую входят синдром Рейе, токсические реакции на некоторые лекарства (вальпроат натрия, аналоги нуклеозидов, тетрациклины). В основе повреждения печени при этих заболеваниях лежит развитие тяжелого микровезикулярного стеатогепатита. Наблюдения ОЖП беременных ассоциированы с выявлением генетически обусловленного дефицита 3-гидроксиацил-Коэнзима А дегидрогеназы жирных кислот с длинной цепью (LCHAD). В норме гетерозиготное носительство дефектного гена у матери не приводит к нарушению  $X$ -окисления желчных кислот. Однако если у нее развивается гомозиготный по дефектному гену плод, то на протяжении беременности происходит поступление токсичных жирных кислот с длинной цепью через плаценту в организм матери и их критическое накопление к концу беременности, что ведет к повреждению митохондрий гепатоцитов и поражению печени. В патогенезе ОЖП обсуждается также влияние внутренних (преэклампсия, при которой может наблюдаться повышенное поступление жирных кислот в печень) и внешних (прием препаратов, нарушающих  $\beta$ -окисление желчных кислот, богатая жирами диета) факторов [10].

ОЖП развивается, как правило, в сроки от 30 до 38 недель. Характерно начало с неспецифических симптомов: рвоты (~80%), болей в правом подреберье или эпигастрции (~60%), изжоги, головной боли, полидипсии. Через 1-2 недели развиваются желтуха, лихорадка, быстро про-

грессирующая печеночная недостаточность, нарушения свертывания крови (ДВС-синдром), острые почечные недостаточность. Выявляются лейкоцитоз до 20-30x10<sup>9</sup>, значительное повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, тяжелая гипогликемия, снижение показателей белково-синтетической функции печени, умеренное повышение уровней билирубина, АСТ, АЛТ. Состояние часто сочетается с преэклампсией, может сочетаться с HELLP-синдромом. Состояние характеризуется высокой смертностью для матери (до 20%) и плода (более 20%). Заболевание может прогрессировать в течение 1-2 дней после родов, затем состояние улучшается [6, 8, 10, 12].

Специфической терапии не разработано. Как и при HELLP-синдроме, показано немедленное родоразрешение (предпочтительнее кесарево сечение). Проводят коррекцию коагулопатии, гипогликемии и лечение эзофагита, который является наиболее частым источником кровотечений. При прогрессировании состояния после родов могут возникнуть показания к трансплантации печени.

Основными причинами гибели плода являются наличие несовместимых с жизнью генетических дефектов метаболизма жирных кислот, а также развитие гипоксии и асфиксии. Рекомендуется генетическое обследование всех новорожденных от матерей с клинической картиной ОЖП для раннего выявления дефицита LCHAD у детей и его диетической коррекции. Рецидивы ОЖП при повторных беременностях наблюдаются редко [6, 10, 12].

### 2. Заболевания печени, не связанные (сочетающиеся) с беременностью

Большинство из острых заболеваний печени с одинаковой частотой встречается у беременных и небеременных, однако беременность может предрасполагать к развитию или более тяжелому течению некоторых из них (например, холелитиаз, синдром Бадда-Киари, острый гепатит, обусловленный вирусом простого герпеса, вирусом гепатита Е) [5, 6, 8].

**Острый вирусный гепатит** (ОВГ) может развиваться в любом сроке беременности. Обуславливает 40-50% случаев желтухи у беременных. В экономически развитых странах частота ОВГ, обусловленных вирусами A, B и C и D (HAV, HBV, HCV, HDV), а также их клиническое течение не отличаются от таковых у небеременных. Признаки холестаза могут быть более выражены. Опасность для матери и плода представляют фульминантные формы ОВГ. ОВГ у беременных не ведет к увеличению частоты врожденных уродств. При развитии ОВГ в конце беременности имеется риск инфицирования ребенка.

Прерывание беременности и роды утяжеляют течение ОВГ, поэтому тактика ведения направлена на предупреждение преждевременных родов. Проводится специфическая профилактика инфицирования ребенка HAV, HBV (введение специфического иммуноглобулина и вакцины). Введение беременным с профилактической це-

лью вакцины против гепатита А, специфического иммуноглобулина против гепатита А и В безопасно [5, 7].

*ОВГ, обусловленный вирусом гепатита Е* (в России встречается спорадически), характеризуется у беременных более тяжелым (нередко фульминантным) течением и более высокой смертностью (15-20%), чем в популяции (2-5%), более высоким риском самопроизвольных абортов и мертворождений, высокой частотой перинatalного инфицирования ребенка. Специфическое лечение и профилактика не разработаны [5, 6].

У беременных с более высокой частотой, чем в популяции, наблюдается *острый гепатит, обусловленный вирусом простого герпеса*. Заболевание характеризуется лихорадкой, герпетическими высыпаниями на слизистых полости рта или гениталий, болями в правом подреберье, отсутствием желтухи при очень высоком уровне активности АСТ/АЛТ. Без лечения протекает тяжело и характеризуется высокой смертностью. Противовирусное лечение (ацикловир) эффективно и приводит к значительному снижению материнской смертности [6].

**Острый лекарственный гепатит.** Препараты, вызывающие лекарственный гепатит, и клиническое течение лекарственного гепатита - те же, что и у небеременных. Возможна большая выраженность холестатической реакции. Описаны тяжелые поражения печени, связанные с применением хлорпромазина по поводу чрезмерной рвоты беременных, тетрациклина и производных нитрофурана по поводу пиелонефрита. Применение препаратов, токсическое действие которых оказывается на митохондриях (вальпроат натрия, тетрациклины, аналоги нуклеозидов), может провоцировать развитие ОЖП беременных [12].

**Желчнокаменная болезнь, механическая желтуха.** Во время беременности увеличиваются литогенные свойства желчи, нарушается опорожнение желчного пузыря, что предрасполагает к образованию камней. Клинические проявления, а также тактика ведения – такие же, как у небеременных [5, 12].

**Синдром Бадда-Киари** (острый тромбоз печеночных вен) является очень редким, но крайне тяжелым по прогнозу осложнением. Свойственная беременности гиперкоагуляция является фактором, провоцирующим развитие синдрома Бадда-Киари у женщин с предшествующей тромбофилией различного генеза. Тромбоз развивается, как правило, в послеродовом периоде и проявляется болевым абдоминальным синдромом, гепатомегалией, резистентным к диуретикам асцитом, умеренным повышением билирубина, ЩФ, АСТ/АЛТ. Диагноз и лечебные мероприятия при синдроме Бадда-Киари у беременных остаются в рамках общепринятых [5, 6, 8].

### 3. Хронические заболевания печени у беременных

Беременности может предшествовать любое из известных диффузных ХЗП или очаговых поражений печени. Наличие ХЗП различной этиоло-

гии на стадии гепатита, а также компенсированного цирроза печени без признаков порталной гипертензии не представляет значимого риска для матери и не является противопоказанием к вынашиванию беременности. Особенно важна своевременная диагностика и лечение ХЗП у женщин детородного возраста до наступления беременности, поскольку наличие активности печеночного процесса и выраженного холестаза являются факторами риска развития обострения заболевания в связи с беременностью, недонашивания беременности, неблагоприятных исходов для плода [2, 5, 17].

**Хронический вирусный гепатит (ХВГ)** - наиболее часто встречающееся ХЗП у беременных. Беременность у больных ХВГ не оказывает неблагоприятного влияния на течение и прогноз заболевания печени. Уровень АЛТ обычно снижается или даже приходит к норме во втором и третьем триместрах беременности. В то же время уровень виремии, как правило, повышается к концу беременности [3, 7]. Проведение противовирусной терапии не рекомендуется во время беременности и грудного вскармливания в связи с риском отрицательного влияния на плод и новорожденного [9, 14, 15].

Основной проблемой, связанной с наличием активной вирусной инфекции у матери (как острой, так и хронической), является риск перинатального инфицирования ребенка HBV и HCV. Риск инфицирования ребенка при наличии у матери HBeAg- положительной HBV-инфекции составляет 80-90%, а риск развития хронической инфекции – 90%. В отсутствие HBeAg риск инфицирования значительно ниже – 2-15%, а хроническая инфекция у инфицированных детей развивается редко. От матерей, инфицированных HBV и HDV, инфицирование HDV в перинатальном периоде возможно вместе с HBV, однако роль перинатального пути передачи для HDV крайне мала. Инфицирование ребенка происходит преимущественно интранатально, то есть во время родов. У 5-15% новорожденных от матерей с HBeAg-положительной инфекцией инфицирование происходит впренатальном периоде (внутриутробно) [5, 7].

Эффективность специфической пассивно-активной иммунопрофилактики (вакцина против гепатита В и специфический иммуноглобулин) превышает 90%. При этом она существенно варьирует в различных регионах и зависит от частоты выявления HBeAg. Неэффективность иммунопрофилактики у 10-20% новорожденных от матерей носительниц HBeAg обусловлена, главным образом, внутриутробным инфицированием [7]. Показана эффективность и безопасность применения ламивудина в III триместре беременности для снижения риска перинатального инфицирования от HBeAg-положительных матерей с высоким уровнем виремии [18].

При HCV-инфекции риск перинатального инфицирования не превышает 5%. Инфицирование, как и при HBV-инфекции, преимущественно интранатальное. Частота и значение внутриутробно-

го инфицирования HCV до настоящего времени не определены. Специфическая профилактика перинатальной инфекции HCV не разработана. У большинства (80%) инфицированных при рождении детей развивается хроническая HCV-инфекция. Для снижения заболеваемости гепатитом С у детей наиболее целесообразным является скрининговое обследование молодых женщин на наличие HCV-инфекции и проведение противовирусной терапии до планирования беременности [1, 3, 14, 20].

До настоящего времени не было получено веских оснований для рекомендации кесарева сечения с целью уменьшения риска инфицирования ребенка как HBV, так и HCV, однако разноречивость результатов имеющихся исследований обуславливает необходимость дальнейшего изучения и уточнения рекомендаций [7, 14, 19, 20]. Наличие факторов высокого риска интранатального инфицирования (высокий уровень HCV- или HBV-виреемии, наличие многогодной беременности и др.) должны учитываться при обсуждении способа родоразрешения. HBV- и/или HCV инфекция у матери не рассматривается в качестве противопоказания к грудному вскармливанию новорожденного [3, 7, 14, 20].

Беременность, нередко повторная, часто наблюдается у больных **автоиммунным гепатитом**, в том числе на стадии цирроза печени. Обострения заболевания во время беременности крайне редки. Активность заболевания, как правило, снижается во время беременности, что позволяет уменьшать дозы иммunoсупрессивной терапии. Наблюдение и адекватная терапия обуславливают благоприятное течение и исходы беременности. Обострения часты (около 80%) после родов, в связи с чем тщательное наблюдение и коррекция иммunoсупрессивной терапии необходимы в послеродовом периоде. Применение глюкокортикоидов (ГКС) считается безопасным во время беременности и лактации, однако существует риск рождения детей с незаращением твердого неба (в 3,4 раза выше, чем в популяции) при применении ГКС (особенно в высоких дозах) в I триместре беременности. Безопасность применения в I триместре азатиоприна окончательно не определена (не исключается повышение риска развития врожденных пороков сердца), в связи с чем азатиоприн по возможности должен быть отменен во время беременности [2, 5, 12, 13].

Течение **первичного билиарного цирроза и первичного склерозирующего холангита** во время беременности характеризуется нарастанием признаков холестаза, как правило, во II-III триместрах беременности, иногда после родов. Нередко наблюдается манифестиация этих заболеваний кожным зудом во время беременности, что требует дифференциального диагноза с ВХБ. Несмотря на относительную редкость ПБЦ и ПСХ, о возможном их наличии следует думать во всех случаях развития холестаза у беременных. Нарастание признаков холестаза приводит к увеличению риска недонашивания плода, мертворож-

дений, что обосновывает применение во время беременности (по крайней мере, во II-III триместрах) УДХК как основного патогенетического средства при этих заболеваниях. Наблюдений применения препарата на протяжении I триместра беременности недостаточно, чтобы делать выводы о полной его безопасности [5, 12].

**Болезнь Вильсона-Коновалова (гепатоцеребральная дистрофия)** - редкое генетически обусловленное заболевание с преимущественным поражением печени и центральной нервной системы, в основе которого лежит избыточное накопление меди. Заболевание развивается в молодом возрасте и сопровождается бесплодием, самопроизвольными abortionами. Своевременная медьюэлимирующая терапия (препараты D-пеницилламина, цинка) болезни Вильсона-Коновалова приводит к восстановлению функции печени и репродуктивной функции. Медьюэлимирующая терапия должна быть продолжена во время беременности, доза может быть снижена в III триместре беременности. Предполагается, что препараты цинка более безопасны для плода [2, 12].

**Портальная гипертензия у больных циррозом печени.** Наличие выраженной портальной гипертензии создает повышенный риск развития кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП), который достигает 25%. Кровотечения возникают чаще во II или начале III триместра беременности, что связывают с максимальным в этот период нарастанием ОЦК [16, 17]. В то же время в исследовании, проведенном в России, показано, что кровотечения из ВРВП наиболее часто развивались в раннем послеродовом периоде (в первые 2 недели) [4]. Наблюдения развития кровотечения из ВРВП в период родов крайне редки, в связи с чем преобладает мнение, что роды через естественные родовые пути не увеличивают риска кровотечения. Тактика ведения беременных с кровотечением – в рамках общепринятой. Материнская смертность достигает 50% [5, 16, 17].

Тщательная оценка риска в связи с возможной беременностью у больных циррозом и при необходимости хирургическая коррекция портальной гипертензии или трансплантация печени должны проводиться до наступления беременности. Беременным, имеющим высокий риск кровотечения (ВРВП >2 степени, особенно при наличии воспалительных и трофических изменений слизистой пищевода), а также имеющим признаки печеночно-клеточной недостаточности, развития гепатоцеллюлярной карциномы, рекомендуется прерывание беременности на ранних ее сроках (до 12 недель) [3, 4, 5, 16, 17].

**Заключение.** Во время беременности наблюдается целый ряд заболеваний печени – связанных с беременностью или сочетающихся с ней. Своевременная диагностика поражения печени и тщательная оценка степени риска для матери и плода в каждом конкретном случае необходимы для выбора правильной тактики ведения и лечения.

**Литература**

1. Ершова, О.Н. Характеристика активности перинатальной передачи вируса гепатита С / О.Н. Ершова, И.В. Шахгильдян, С.Н. Кузин [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2005. - №1. - С. 39-41.
2. Игнатьева, Т.М. Хронические заболевания печени у беременных / Т.М. Игнатьева // Тер. арх. – 2002. - №7(10). – С. 55-59.
3. Игнатьева, Т.М. Хронический гепатит С и беременность / Т.М. Игнатьева // Клиническая гепатология. – 2008. - №4 (1). - С. 3-9.
4. Рогачкова, Е.В. Факторы риска кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка у женщин с порталой гипертензией и беременностью / Е.В. Рогачкова, А.К. Ерамишанцев // Гепатология. – 2004. - №1. - С. 14-19.
5. Benjaminov, F.S. Liver disease in pregnancy / F.S. Benjaminov, J. Heathcote // Am. J. Gastroenterol. – 2004. - Vol. 99. - P. 2479-2488.
6. Cappell, M.S. Hepatic disorders affected by pregnancy: medical and obstetric management / M.S. Cappell // Med. Clin. North Am.- 2008. - Vol.92(4). - P. 739-760.
7. Gambarin-Gelwan, M. Hepatitis B in pregnancy / M. Gambarin-Gelwan // Clin. Liver Dis. – 2007. - Vol. 11. - P. 945-963.
8. Hay, J.E. Liver disease in pregnancy / J.E. Hay // Hepatology. – 2008. - Vol. 47(3). - P. 1067-1076.
9. Hiratsuka, M. Administration of interferon-alpha during pregnancy: effects on fetus / M. Hiratsuka, H. Minakami, S. Kochizuka, I. Sato // J. Perinat. Med. – 2000. - Vol. 28. - P. 372-376.
10. Ibdah, J.A. Acute fatty liver of pregnancy: an update on pathogenesis and clinical implications / J.A. Ibdah // World J. Gastroenterol. – 2006. - Vol.12(46). - P. 7397-7404.
11. Jonas, M.M. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue / M.M. Jonas // Liver Intern. – 2009. - Vol. 29 (s1). - P. 133-139.
12. Lee, N.M. Liver disease in pregnancy / N.M. Lee, C.W. Brady // World J. Gastroenterol. – 2009. - Vol.15(8). - P. 897-906.
13. Park-Wyllie, L. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies / L. Park-Wyllie, P. Mazzotta, A. Pastuszak [et al.] // Teratology. – 2000. – Vol.62. – P. 385-392.
14. Pembrey, L. The management of HCV infected pregnant women and their children / L. Pembrey, M.L. Newell, P.A. Tovo, the EPHN Collaborators // J. Hepatol. – 2005. - Vol. 43. - P. 515-525.
15. Roberts, S.S. Assessing ribavirin exposure during pregnancy: the ribavirin pregnancy registry / S.S. Roberts // Gastroenterol. Nurs. - 2008. - Vol. 31(6). - P. 413-417.
16. Russel, M.A. Cirrhosis and portal hypertension in pregnancy / M.A. Russel, S.D. Craig // Semin. Perinatol. – 1998. - Vol. 22. - P. 156-165.
17. Tan, J. Pregnancy and cirrhosis / J. Tan, B. Surti, S. Saab // Liver transpl. – 2008. - Vol. 14(8). - P. 1081-1091.
18. Xu, W.M. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentral randomized double-blind, placebo-controlled study / W.M. Xu, Y.T. Cui, L. Wang [et al.] // J. Viral. Hepat. - 2009. - Vol. 16(2). - P. 94-103.
19. Yang, J. Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus – a systematic review / J. Yang, X.M. Zeng, Y.L. Men, L.S. Zhao // Virol. J. – 2008. - Vol. 5. - P.100-112.
20. Zanetti, A.R. Hepatitis C in pregnancy and mother-to-infant transmission of HCV. Congenital and other related infectious disease of the newborn / A.R. Zanetti, E. Tanzi, A.E. Semprini // Isa K. Mushahwar (Editor). - 2007. - P. 153-171.
21. Zapata, R. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 12-year experience / R. Zapata, L. Sandoval, J. Palma [et al.] // Liver Int. – 2005. - Vol. 25. - P. 548-554.

© Коллектив авторов, 2009  
УДК 616.36-002-053.2/.3

## ВРОЖДЕННЫЕ ГЕПАТИТЫ В И С У ДЕТЕЙ

М.В. Голубева, Л.Ю. Барычева, Л.В. Погорелова

Ставропольская государственная медицинская академия

**Актуальность перинатальных вирусных гепатитов В и С связана с высокой заболеваемостью этими инфекциями в популяции и частым развитием хронических форм в детском возрасте. Общее число носителей гепатита В в России превышает 5 млн. человек, гепатита С – 2,5 млн. Заболеваемость острым гепатитом В, повышавшаяся до начала этого века, в настоящее время снижается, но все еще сохраняется на высоком уровне (5,26 на 100000 населения). Поскольку вакцинация против гепатита В внесена в национальный календарь прививок только с 2000 года, большинство женщин детородного возраста остаются восприимчивыми к инфекции. Частота HBs-позитивных женщин среди беременных в России достигает 6,3%.**

Доля HCV-инфицированных беременных женщин в нашей стране составляет 1,4-2,7%, в группе будущих матерей с урогенитальными инфекциями – 8,3-8,9%, среди женщин с наркотической зависимостью – 65,5% [3].

Перинатальные гепатиты отличаются прогредиентным течением. Частота формирования первично-хронического гепатита в исходе внутриутробного инфицирования достигает 90%. Значительная часть хронических гепатитов у взрослых имеют истоки в детском возрасте (42%) и являются одним из основных факторов поддержания высокой частоты хронической инфекции [12]. Считается, что 20-30% хронических носителей HBsAg в США, 23% в Азии и 8% в Африке относятся к категории лиц, инфицированных перинатально. Имеются данные о преимущественном развитии гепатокарциномы у хронических носителей HBV, первично инфицированных перинатально или в раннем детстве [2].

### ЭТИОЛОГИЯ

**Вирус гепатита В** представляет собой ДНК-содержащий вирус диаметром 42 нм. Относится

Голубева Марина Викторовна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой детских инфекционных болезней.  
Тел.: (8652) 24-32-60.  
E-mail: mmvg@rambler.ru

к семейству гепадновирусов, состоит из оболочки и нуклеокапсида. Основные структурные элементы оболочки вируса: поверхностный антиген - HBsAg и рецептор для полиальбумина (полимеризированного альбумина) - комплекс пре-S.

В нуклеокапсиде находятся ядерный антиген (core) HBcAg, сопряженный с ним антиген e (инфекционности) HBeAg, двунитчатая ДНК вируса, ДНК-полимераза, протеинкиназа.

HBV имеет 9 генотипов. Способен существовать в мутантных формах. Наиболее распространенный мутант – HBe-негативный.

**Возбудитель гепатита С** – мелкий вирус из семейства flaviviruses (30-38 нм). Состоит из суперкапсида (липидной оболочки) и нуклеокапсида. Геном представлен одноцепочечной РНК. РНК кодирует единственный липопротеин, который расщепляется на 3 структурных и 7 неструктурных белков. К структурным белкам относят сердцевинный core-регион (p22) (нуклеокапсид) и два оболочечных гликопroteина E1 и E2 (суперкапсид).

Для неструктурных белков приняты обозначения NS (NS1, NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a, NS5d).

Вирус гепатита С неоднороден. Имеется от 6 до 11 генотипов HCV и около 100 субтипов. Кроме того, существуют еще и квазиштаммы, т.е. одновременно присутствующие варианты HCV с измененным, но близкородственным геномом.

В мире наиболее распространены генотипы 1a, 1b, 2a, 2b, 3a. В России преобладает генотип 1b (77%), реже встречается генотип 3a (12%).

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

**Вертикальная передача HBV** осуществляется преимущественно в регионах с высокой распространностью вирусоносительства. Риск инфицирования плода существенно выше у женщин, заболевших острым гепатитом В во время беременности, в сравнении с женщинами-носителями HBsAg. Вероятность заражения детей от матерей, инфицированных HBV во время беременности, составляет 40-50%, от женщин-носителей HBsAg – 10%. Если

Таблица 1

## Факторы, определяющие вертикальную трансмиссию HBV- и HCV-инфекции

Гепатит В	
Виреmia у матери с наличием ДНК-HBV	>90%
HbsAg+ и HBeAg+	>70-90%
HbsAg+ и анти-HBeAg+	10-20%
Гепатит С	
Высокая вирусная нагрузка (более $10^6$ вирионов)	5-10%
Низкая вирусная нагрузка	2%
Отсутствие ДНК-HCV при наличии	<1%

острый гепатит В возникает в I и II триместрах беременности, вероятность заболевания новорожденного невелика. Если в III триместре, то риск заболевания для потомства колеблется от 25% до 76%.

Риск заражения при любой клинической форме гепатита В у матери пропорционален репликативной активности вируса. При наличии маркеров активной репликации HBV заражение ребенка происходит в 70-90% случаев (табл. 1). Более 90% новорожденных инфицируются от матерей-носителей HBeAg в процессе родов. В случае носительства матерью только HBsAg риск вертикальной передачи вируса новорожденному ниже, однако сохраняется вероятность заражения при грудном вскармливании и тесном контакте с матерью.

Заражение детей от матерей-носителей HBV в 90-95% случаев происходит в процессе родов в результате контаминации из содержащих кровь околоплодных вод через мацерированные кожные покровы и слизистые оболочки ребенка (табл. 2). В редких случаях заражение ребенка происходит сразу после рождения при тесном контакте с инфицированной матерью. Передача инфекции в этих случаях осуществляется через микротравмы в результате попадания крови матери (из трещин сосков) и, возможно, при кормлении грудью.

Риск перинатального заражения HBV-инфекцией при реализации всех путей передачи достигает 40% [11].

**Вертикальная передача HCV** от матери к плоду в настоящее время является основным источником HCV-инфекции у детей. Риск перинатального инфицирования при HCV-инфекции составляет в среднем 5-6%. При этом передача вируса происходит преимущественно от матерей, у которых на момент родов в крови обнаруживается HCV-RNA. При наличии вирусной РНК вероятность инфицирования ребенка возрастает более, чем в 2 раза [11, 13]. Риск передачи HCV-инфекции определяется уровнем вирусной нагрузки у матери (табл. 1).

Заражение детей от матерей с хронической HCV-инфекцией происходит преимущественно во время родов (60-85%). Возможно также внутриутробное инфицирование при использовании приборов для мониторинга плода и при длительном (более 6 часов) разрыве плодных оболочек. Имеются данные о возрастании риска инфицирования ребенка с увеличением срока грудного вскармливания матерью, больной HCV [11, 13]. HCV проникает в грудное молоко, поэтому HCV-инфицированные матери не должны кормить детей своим грудным молоком [5]. Риск инфицирования плода не зависит от генотипа HCV. При ВИЧ-позитивности вероятность инфицирования плода HCV возрастает до 32-60%. [3, 13].

**ПАТОМОРФОЛОГИЯ**

Неэффективность иммунной защиты новорожденных и формирование иммунной толерантности при вирусных гепатитах В и С приводят к первично-хроническому течению заболевания и развитию в последующем хронического гепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Высокий уровень хронизации после неонатальной HBV-инфекции может быть связан с тем, что анти-HBc класса IgG матери-носительницы HBsAg проникают в плацентарную мембрану и связываются с HBeAg, локализованным на мембране гепатоцита плода, что приводит к блокированию Т-клеточной цитотоксической реакции. Существует предположение, что HBeAg, попадая в циркуляцию иммунологически незрелого плода, индуцирует развитие иммунной толерантности по отношению к мишневым нуклеокапсидным антигенам и снижает тем самым выраженность ответа Т-клеток на HBV-инфекцию.

Антитела к HCV выявляются в промежутке между 6-й неделей и 6-м месяцем жизни. Обнаруживается высокий уровень репликации вируса. В крови циркулирует значительное количество HBV-DNA и выявляется HBeAg. В связи с

**Риск вертикальной передачи HBV и HCV-инфекции****Таблица 2**

Путь инфицирования	ВГВ	ВГС
Трансплацентарно (исключение)	2-3%	до 10%
ИнTRANАТАЛЬНО	95%	60-85%
Постнатальная, горизонтальная трансмиссия (кормление грудью)	<2%	до 5%

низкой активностью Т-цитотоксических лимфоцитов синдром цитолиза у новорожденных не выражен, активность трансамина нормальная.

Наиболее объективными доказательствами неонатального гепатита служат результаты морфологического исследования биоптата печени.

Характерные патогистологические изменения в печени встречаются у детей с такой же частотой, что и у взрослых. Однако обнаруживается высокий уровень репликации вируса. При высокой активности заболевания ядерный антиген выявляется в цитоплазме гепатоцита, при низкой – обнаруживается в ядре или отсутствует.

Относительно часто наблюдаются перипортальный фиброз, который прогрессирует с возрастом по мере увеличения длительности инфекции. Выявление порто-портальных и порто-центральных септ, ложных долек, вероятно, является исходом воспалительных реакций в период раннего фетогенеза.

При внутриутробном гепатите В выделяют 4 основных варианта изменений в печени [14]:

- минимальные или умеренные изменения, характеризующиеся усилением экстрамедуллярного кроветворения, дистрофическими изменениями цитоплазмы гепатоцитов с умеренно выраженным ядерным полиморфизмом;

- гигантоклеточный гепатит, характеризующийся появлением многоядерных клеток, по размеру в несколько раз превышающих обычный гепатоцит. В цитоплазме гепатоцитов содержатся многочисленные включения, гликоген и мелкие зерна желчных пигментов;

- гепатит, напоминающий острый вирусный гепатит взрослых. В 7% случаев он может протекать в острой форме с массивным или субмассивным некрозом печени. Встречается крайне редко;

- гепатит, напоминающий хронический вирусный гепатит взрослых, с дискомплексацией печеночных балок и выраженным фиброзом вокруг центральных вен и в области портальных трактов.

**КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА**

Течение врожденных гепатитов В и С отличается чрезвычайной вариабельностью клинических симптомов, различными темпами прогрессирования в зависимости от степени репликативной активности вируса и непредсказуемостью исходов, вплоть до развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [6].

**Клинические формы врожденных гепатитов В и С**

- Транзиторная виреmia (редко). Выявление ДНК-HBV и РНК-HCV без заболевания.

- Острая форма гепатита. Молниеносный неонатальный гепатит (редко), для гепатита В при наличии у матери precore-мутанта.

- Первично-хронический гепатит с периодами обострений и ремиссий.

**Транзиторная виреmia.** Характеризуется спонтанной эрадикацией вируса в течение года.

**Острая форма гепатита** врожденного гепатита В развивается в 5-10% случаев и протекает как желтушный вариант с гепатосplenомегалией, гиперферментемией, прямой гипербилирубинемией. Интенсивность желтухи быстро нарастает и продолжается от 2-3 недель до 2-3 месяцев. Возможно развитие фульминантной формы гепатита с формированием печеночной недостаточности и печеночной энцефалопатии на 3-4 месяце жизни.

**Первично-хронический гепатит** развивается в 90% случаев и характеризуется минимальными клиническими проявлениями, незначительным повышением трансамина, умеренной вирусемией и слабо выраженными гистологическими изменениями.

Клинические проявления первично-хронического гепатита:

- умеренные явления интоксикации,
- отставание в физическом развитии,
- отсутствие желтухи, нормальные показатели билирубина,
- гепатомегалия (2-5 см),
- спленомегалия (1-3 см),
- повышение АЛТ, АСТ в 2,5-5 раз,
- повышение уровня холестерина, β-липопротеидов,
- УЗИ-признаки гепатомегалии, повышения эхогенности паренхимы,
- в динамике быстрое появление признаков фиброза.

Характерно многолетнее сохранение синдрома цитолиза и виреии. Инфекция протекает с рецидивами и устойчивым прогрессированием в сторону цирроза.

**Исходы внутриутробного гепатита**

У 3,8% детей, инфицированных внутриутробно гепатитом В, в 15-27 лет развивается гепато-карцинома. Годичный индекс прогрессирования

**Таблица 3**  
**Моновакцины гепатита В, зарегистрированные в России**

Вакцина	Содержание, консервант	Дозировка
«Комбиотех», рекомбинантная дрожжевая жидкая, ЗАО «Комбиотех», Россия	20 мкг в 1 мл. Выпускается с мертиолятом или без него	до 8 лет 20 мкг (1 мл)
«Регевак», рекомбинантная, дрожжевая жидкая, ЗАО «МТХ», Россия	20 мкг в 1 мл, консервант – мертиолят 0,005%.	20 мкг (1 мл)
«Энджерикс В» рекомбинантная дрожжевая жидкая, ООО «СмитКляйнБич – Биомед», Россия	частицы (20 нм), покрытые липидным матриксом - 20	10 мкг (0,5 мл)
«Биовак-В», Вокхард Лтд., Индия	20 мкг в 1 мл, консервант – мертиолят 0,025 мг	20 мкг (1 мл)
«Эбербиовак НВ», Центр Генной Инженерии, Куба	20 мкг в 1 мл, консервант – 0,005% мертиолят	20 мкг (1 мл)
Вакцина гепатита В рекомбинантная жидкая, Серум инститют Лтд, Индия	20 мкг в 1 мл, консервант – мертиолят	до 10 лет 10 мкг (0,5 мл)
«Шанвак-В, Шанта Биотекникс ПТВ ЛТД, Индия	20 мкг в 1 мл, консервант – мертиолят 0,005%	10 мкг (0,5 мл)
«Эувакс В» рекомбинантная жидкая, LG Life Sciences LTD, Южная Корея, под контролем «Санофи Пастер»	20 мкг в 1 мл, консервант – мертиолят 0,00046%	10 мкг (0,5 мл)
«Н-В-Вакс II», Мерк Шарп Доум, Нидерланды	5 мкг в 0,5 мл, 10 мкг/мл – 1 и 3 мл, 40 мкг/мл – 1,0 мл. Без консерванта	Детям 0-10 лет 2,5 мкг, детям матерей-носителей – 5 мкг

фиброза равен 0,142 балла. У 50-70% через 20-30 лет формируется выраженный фиброз. Существует мнение, что у детей с врожденным гепатитом В чаще формируется атрезия желчевыводящих путей.

Частота цирроза и гепатокарциномы в исходе врожденного гепатита С точно не известна.

### ДИАГНОСТИКА

#### Диагностика врожденного гепатита В

Диагноз гепатита В подтверждается обнаружением маркеров HBV-вирусной инфекции (HBsAg, HBeAg, anti HBcIgM, anti HBc суммарные), а также выявлением ДНК вируса.

Дети от матерей-носителей HBV-инфекции и от матерей с острым гепатитом В в большинстве случаев рождаются негативными по HBsAg. Антителенемия у них развивается в возрасте от 1 до 3 мес.

Лабораторными маркерами, указывающими на репликацию вируса, являются HBeAg, анти-HBcIgM и ДНК вируса.

При подозрении на инфекцию осуществляют контроль ДНК-HBV и HBsAg каждые 3 месяца до конца первого полугодия жизни. Контроль прививочных тиров (анти-HBs) у детей, рожденных

от HBV-инфицированных матерей, проводится на 8 месяцце жизни.

#### Интерпретация результатов количественного анализа ДНК HBV

Низкая виреция: до  $10^4$  копий/мл.

Средняя виреция:  $10^4$ - $10^6$  копий/мл.

Высокая виреция: до  $10^6$  копий/мл.

#### Диагностика врожденного гепатита С

В связи с существующей вероятностью спонтанной эрадикации вируса на первом году жизни и высоким уровнем тревожности, который может быть вызван положительными результатами тестирования на анти-HCV, определение HCV-РНК и анти-HCV в крови грудных детей, рожденных от HCV-инфицированных матерей, проводить не рекомендуется.

Определение анти-HCV целесообразно проводить, начиная с 18-месячного возраста, т.к. до 18 месяцев циркулируют материнские антитела.

Исследование крови на РНК-HCV рекомендовано, если у ребенка отмечено повышение трансаминаз и/или развивается симптомокомплекс гепатита. При необходимости установления раннего диагноза ПЦР для определения HCV-РНК можно проводить в возрасте 1-2 мес.

Сроки повторного обследования зависят от

Таблица 4

## Иммуноглобулины против гепатита В

Название, форма выпуска	Назначение, разовые дозы
Антигеп, р-р для в/в введения, ампулы 2 мл (100 МЕ), Россия.	20 мг/кг (не менее 2 мл)
ГиперГЕП В С/Д, (Talecris Biotherapeutics Inc, США) р-р для в/м введения (флак.) 1,5 мл; (шприцы) 0,5; 1 мл	20 мг/кг (не менее 2 мл)
Неогепатект, (Biotest Pharva GmbH, Германия) р-р для в/в введения, ампулы 2 мл; флаконы 10 мл; 40 мл	20 МЕ (0,4 мл/кг, не менее 2 мл)

длительности грудного вскармливания:

- при кратковременном грудном вскармливании (до 3 мес.) – в 12 мес. жизни,
- при длительном грудном вскармливании (более 6 мес.) – в 14–18 мес. жизни.

Определение генома вируса в реакции ПЦР подтверждает диагноз. Генотип вируса должен быть одинаковым у матери и ребенка.

#### Интерпретация результатов количественного анализа РНК-НСВ

- Низкая виремия регистрируется при выявлении менее 1 миллионов копий/мл ( $1 \cdot 10^6$  копий/мл).
- Умеренная виремия определяется при наличии 1–9 миллионов копий/мл ( $1 \cdot 9 \cdot 10^6$  копий/мл).
- Высокая виремия регистрируется при выявлении более 9 миллионов копий/мл ( $9 \cdot 10^6$  копий/мл).

В дальнейшем для мониторинга заболевания может быть использован иммуноблотинг. Антигены вируса – нуклеокапсидный белок core и структурные белки NS1, NS2, NS3, NS4, NS5. Иммуноблотинг считают положительным, если выявлены антитела к 2 и более антигенам вируса.

Для острой фазы характерно повышение уровня анти-HCV IgG с нарастанием титров IgM и IgG core HCV, а также РНК-НСВ при повышении активности печеночных ферментов.

Латентная фаза характеризуется наличием в крови анти-HCV IgG в высоких титрах, IgG core HCV, IgG NS3, IgG NS4, IgG NS5 при отсутствии антител класса IgM core HCV и РНК-НСВ либо их присутствии в низких концентрациях на фоне нормальной активности печеночных ферментов.

Для фазы реактивации характерно наличие антител класса IgG core HCV и структурным белкам NS в высоких титрах, присутствие РНК-НСВ и нарастание титров антител класса IgM к HCV в сочетании с повышением активности трансаминаз.

Можно ориентироваться на avidность IgG. Авидность менее 37% косвенно свидетельствует о первичной инфекции. Высокий индекс avid-

ности свидетельствует о материнском происхождении антител.

#### ЛЕЧЕНИЕ

Лечение основано на пассивно-активной иммунизации новорожденных, родившихся от женщин-носительниц антигена гепатита В.

Непосредственно после рождения ребенка одновременно вводят вакцину против гепатита В (табл. 3) и однократно специфический иммуноглобулин для внутривенного введения (табл. 4).

В дальнейшем вакцинацию осуществляют в соответствии с календарем (табл. 5).

Проведение активно-пассивной иммунизации в первые 12 часов жизни показано:

- новорожденным, родившимся от матерей с острым гепатитом В;
- новорожденным, родившимся от матерей-ранних реконвалесцентов гепатита В;
- новорожденным, родившимся от матерей с хроническим гепатитом, имеющих в крови HBeAg.

В тех случаях, когда новорожденный от матери-носительницы вируса гепатита В не может быть своевременно вакцинирован из-за тяжести состояния или других временных противопоказаний, показано раннее (не позднее чем через 12 часов после рождения) однократное введение специфического иммуноглобулина против гепатита В в дозе 0,4–0,5 мл/кг (не менее 2 мл на введение) с обязательной активной иммунизацией сразу после стабилизации состояния.

После начала вакцинации нет необходимости подвергать мать-носительницу HBsAg и ее ребенка изоляции или ограничивать грудное вскармливание.

#### Этиотропная терапия врожденных гепатитов В и С

Стандартный курс терапии у детей хроническими гепатитами В и С включает парентеральные концентрированные интерфероны (ИФН) и аналоги нуклеозидов, однако они не разрешены к применению у детей первых лет жизни из-за возможности возникновения токсических осложнений.

Таблица 5

**Календарь вакцинации против гепатита В новорожденных от матерей, инфицированных вирусом гепатита В**

Схема вакцинации	Сроки вакцинации
Первая вакцинация	Новорожденные в первые 12 час. жизни
Вторая вакцинация	1 мес. жизни ребенка
Третья вакцинация	2 мес. жизни ребенка
Четвертая вакцинация (одновременно с противокоревой вакциной)	12 мес. жизни ребенка

С 2-3 лет назначаются препараты  $\alpha_{2a}$ -IFN и  $\alpha_{2b}$ -IFN (роферон А, интрон, реаферон), которые вводят подкожно или в/мышечно.

Высокоэффективными являются препараты пегилированного интерферона (ПегИнtron, Пегасис). В РФ они рекомендуются к применению у пациентов старше 18 лет, однако зарубежные исследования свидетельствуют о возможности их использования у детей с 2 лет.

**Для лечения ХГВ** рекомендуемая доза «короткого» IFN- $\alpha$  составляет 6 млн. МЕ/м<sup>2</sup> поверхности тела через день. Максимально она может быть увеличена до 10 МЕ/м<sup>2</sup>. Продолжительность лечения HBeAg-позитивного гепатита – 16-24 недели, HBeAg-негативного - 48 недель.

При лечении хронического гепатита В может быть использована монотерапия аномальными нуклеозидами. У детей с 3 мес. жизни разрешен к применению ламивудин (зефификс, эпивир) в дозе 3 мг/кг/сут (не более 100 мг/сут) per os. Препарат применяется 1 раз в сутки в течение 12 мес. (но не менее, чем 3 мес. после наступления сероконверсии). При отсутствии динамики в течение 6 мес. осуществляется его отмена.

Форма выпуска ламивудина: табл. – 100 мг, раствор для приема внутрь 25 мг в 1 мл, 5 мл.

При мутантном вирусе (HBe-негативном) проводится только интерферонотерапия.

**При лечении ХГС** одобрена комбинация «короткого» IFN- $\alpha$  в дозе 3 млн. МЕ/м<sup>2</sup> по 3 раза в неделю и рибавирина. Рекомендуемый курс – 12 мес.

Рибавирин применяется в дозе 10-15 мг/кг/сутки – 1-2 раза в день. Курс – 6-12 мес. с контролем эффективности. Согласно аннотации рибавирин не применяется до 18 лет. Есть публикации о его применении после 3-12 лет.

В ходе лечения врач регулирует дозы IFN и кратность его введения (ежедневно, через день, 3 раза в неделю) в зависимости от переносимости препарата (выраженность побочных эффектов) и его эффективности.

Пациентам в возрасте до 2 лет, которым по международным стандартам терапии парентеральные IFN не показаны, в нашей стране назна-

чается **виферон** - отечественный  $\alpha_2$ -IFN с витаминами Е и С ректально в дозе из расчета 3 млн. МЕ ИФН/м<sup>2</sup> или 50-100 тыс. МЕ/кг/сутки ректально по схеме.

В первые 10 дней ежедневно 2 раза в сутки, далее 2 раза в сутки 3 дня в неделю через день в течение 6-9 месяцев.

Детям до 1 мес. – виферон 150 тыс. МЕ по 1 суппозиторию 2 р/сут.;

2-3 мес. – виферон 150 тыс. МЕ 2 суппозитория утром, 1 вечером;

3-5 мес. – виферон 150 тыс. МЕ по 2 суппозитория утром и вечером;

5-9 мес. – виферон 500 тыс. МЕ по 1 суппозиторию утром и вечером;

старше 9 мес. – виферон 100000 МЕ 1 суппозиторий утром и виферон 500 тыс. суппозиторий вечером.

Оценка эффективности проводится через 3 месяца после начала интерферонотерапии.

**Критерии эффективности интерферонотерапии:**

- исчезновение или уменьшение в сыворотке ДНК или РНК HCV;

- нормализация активности трансаминаз;

- улучшение морфологической картины печени.

Если отсутствует ремиссия (сохраняется прежний высокий уровень ДНК или РНК в крови, повышенна АЛТ, сохраняется прежней гистологическая картина), интерферонотерапия признается неэффективной и прекращается.

Если достигнута первичная ремиссия (улучшение показателей в течение 3 мес.), то терапия продолжается до 6 месяцев. Если достигнута стабильная ремиссия (нормализация и сохранение ремиссии в течение 6 мес.), терапия продолжается до 12 месяцев.

Прогностически неблагоприятными факторами терапии пациентов с ХГ считаются мужской пол, длительность инфицирования более 2 лет, низкая исходная активность трансаминаз, высокая концентрация вируса в крови.

Интерферонотерапия при перинатальном инфицировании эффективна у 20-30% больных, частота сероконверсии HBeAg не превышает 10%.

### Патогенетическая терапия

С целью купирования синдрома холестаза у новорожденных используется урсодеоксихолевая кислота (урсофальк, урсосан) в суточной дозе 15-20 мг/кг в 3 приема, при неэффективности возможно увеличение дозы до 30 мкг/кг/сут. При длительном лечении препарат применяют в поддерживающей дозе 10 мг/кг/сут. Курс лечения 3-12 месяцев.

Рекомендуются гепатопротекторы. Фосфоглив (эссенциальные фосфолипиды, соли глицеризиновой кислоты) назначается по 0,5-1 табл. 3 раза в день. Курс 1 месяц.

Хофитол (экстракт артишока полевого) можно использовать у детей с рождения в каплях (5-15 капель). Курс 3-4 недели.

Галстена (экстракты расторопши, хелиодона, одуванчика) применяется в дозе 1 капля на год жизни 2 раза в день через час после еды. Курс 2-3 недели.

### ПРОФИЛАКТИКА

Для предупреждения заражения новорожденных **гепатитом В** всех беременных дважды обследуют на HBsAg – при взятии беременной на учет (8 недель беременности) и при оформлении декретного отпуска (32 недели). В случае выявления HBsAg вопрос о вынашивании беременности следует решать строго индивидуально. Важно учитывать, что риск внутриутробного инфицирования плода особенно велик при наличии у женщины HBeAg и ничтожно мал при его отсутствии – даже если HBsAg обнаруживается в высокой концентрации. Риск инфицирования ребенка существенно уменьшается при родоразрешении путем кесарева сечения.

**При HCV-инфекции** большое значение приобретают способы снижения возможности передачи вируса от матери к новорожденному. Рекомендовано избегать использования электродов, накладываемых на волосистую часть головы, роды проводить в течение 6 часов с момента разрыва плодного пузыря. Не рекомендуется выбирать в качестве способа родоразрешения кесарево сечение. HCV-инфицированные матери не должны кормить детей своим грудным молоком. Горизонтальная передача вируса от одного ребенка к другому встречается редко, поэтому для детей с HCV-инфекцией не следует ограничивать посещение школы и занятия контактными видами спорта.

Беременным женщинам, инфицированным вирусами гепатитов В или С, с 35 по 40 неделю гестации применяют виферон 500 тыс. МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в сутки с интервалом 12 часов через день трижды в неделю.

После завершения курса иммунизации защитный уровень антител в крови 10 МЕ/л и выше достигается у 95% привитых, а заболеваемость гепатитом В снижается в 10-12 раз.

### ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Новорожденных, рожденных женщинами с гепатитом В и получивших специфический им-

муноглобулин или вакцину против гепатита В, наблюдают до 12-15 месяцев жизни педиатр и инфекционист [10].

Рекомендуется в течение курса вакцинации проводить клинический осмотр ребенка в 1 месяц, 2 месяца, 6 месяцев и 12 месяцев врачом-педиатром по месту жительства и врачом-консультантом гепатологического центра, где проводилась вакцинация.

Биохимическое исследование и тестирование HbsAg назначается в 6-12 месяцев. В дальнейшем для поддержания вакцинального иммунитета рекомендуется проводить ревакцинацию ребенку каждые 5-7 лет в зависимости от уровня сохраняющегося иммунитета.

Дети, рожденные женщинами с анти-HCV, должны находиться под наблюдением до исключения или верификации перинатальной инфекции с определением активности цитолитических ферментов, анти-HCV и РНК-HCV не реже 1 раза в 3 месяца для своевременного назначения лечения [10].

Первое исследование ребенку рекомендуется проводить в 6 месяцев. Необходимый объем включает показатели биохимии крови – АЛТ и АСТ. При нормальных показателях второе исследование крови проводится в 12 месяцев. Оно включает в себя АСТ, АЛТ и анти-HCV. В случаях сохранения нормальных показателей биохимии крови и отсутствия анти-HCV врачом может быть сделано заключение, что ребенок здоров. В тех случаях, когда показатели АЛТ и АСТ находятся в норме, но выявляется анти-HCV, проводится третье исследование крови в возрасте 1,5 года (18 мес.). Оно включает в себя АЛТ, АСТ, анти-HCV и РНК HCV. Только при повторном выявлении анти-HCV и обнаружении РНК-HCV может быть диагностирован гепатит С у ребенка. В противном случае врач фиксирует, что ребенок здоров.

При измененных (повышенных) показателях АЛТ и АСТ, обнаруженных во время первого исследования крови (в 6 мес.), необходимо провести дообследование ребенка на наличие анти-HCV и РНК-HCV.

### Литература

1. Алгоритм дифференциальной диагностики синдрома холестаза у новорожденных и детей первых месяцев жизни / Н.Н. Володин, А.В. Дегтярева, Ю.Г. Мухина [и др.] // РЖГК. – 2005. – № 1. – С. 33-40.
2. Амосов, А.В. Гепатит В: информационно-метод. пособие / А.В Амосов. – Новосибирск, 2006. – 128 с.
3. Динамика антител к отдельным антигенам вируса гепатита С у детей первых лет жизни / Л.И. Николаева, М.Н. Горошанская, Т.В. Чerednicenko [и др.] // Дет. инфекции. – 2005. – № 4. – С. 15-17.
4. Значение гистологических изменений в ткани печени в практике педиатра / М.М. Котович, А.И. Камзычаков, Ф.К. Манеров [и др.] // Мед. вестн. Северного Кавказа. – 2007.

- № 2. – С. 50-55.
5. Ивашкин, В.Т. Диагностика, лечение и ведение пациентов с гепатитом С. По материалам практических рекомендаций Американского общества по изучению заболеваний печени (AASLD) / В.Т. Ивашкин // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2006. – № 2. – С. 102-124.
  6. Котович, М.М. Хроническая инфекция вируса гепатита В у детей (особенности клинического течения, морфология, лечение) / М.М. Котович, Ю.Е. Малаховский, А.И. Камзыakov // Мать и дитя в Кузбассе. – 2004. – № 4. – С. 19-25.
  7. Неонатология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. – М.; 2007. – 848 с.
  8. Педиатрия: национальное руководство в 2-х т. / под ред. Н.Н. Володина. – М.; 2009. – Т. 1. – 1024 с.
  9. Педиатрия: национальное руководство в 2-х т. / под ред. Н.Н. Володина. – М.; 2009. – Т. 2. – 1024 с.
  10. Приказ Комитета Здравоохранения «О совершенствовании медицинской помощи больным вирусным гепатитом» / Стандарты медицинской помощи больным. – М.; 2000. – 126 с.
  11. Рациональная фармакотерапия инфекционных болезней детского возраста: руководство для практических врачей / под ред. М.Г. Романцова, Т.В. Сологуб, Ф.И. Ершова. – М.; 2009. – 664 с.
  12. Рейзис, А.Р. Применение препаратов а-интерферона в лечении хронического гепатита В у детей и подростков / А.Р. Рейзис // Вопр. соврем. педиатрии. – 2002. – № 2. – С. 17-18.
  13. Фризе, К. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных / К. Фризе, В. Кахель.; пер. с нем. – М.: Медицина, 2003. – 424 с.
  14. Цинзерлинг, В.А. Перинатальные инфекции: вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений / В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова. – СПб, 2002. – 352 с.
  15. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули. – М., 2002. – 864 с.

© С.Н. Маммаев, 2009  
УДК 616/618:616.36:616.61:616-07:616-08

## ГЕПАТОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

**С.Н. Маммаев**

**Дагестанская государственная медицинская академия**

**Гепаторенальный синдром (ГРС) является довольно частой патологией у пациентов с циррозом печени (ЦП) и асцитом. Первые указания в литературе на существование заболеваний печени и почек появились более 100 лет назад.**

В 1863 г. A.Flint наблюдал тяжелых больных ЦП с асцитом и олигурией, при аутопсии которых почки были интактны. В экспериментах на животных M.Pavlow (1893) показал возникновение альбуминурии после наложения портокавального анастомоза. В 1911 г. P.Clairmont и соавт. так же, как и F.Steinalthal (1911), впервые доложили о поражении почек с летальным исходом, последовавшим после операции на желчных протоках по поводу механической желтухи. В 1932 г. эта патология почек была описана F.C.Helwig и соавт. как «синдром печень-почки» [26].

Термин «гепаторенальный синдром» был представлен в 1916 г. P. Merklen и принят в 1939 г. W. Nonnenbruch как «сочетание анатомически определенного заболевания печени со значительным ограничением функции почек при незначительных или полном отсутствии морфологических изменений в них» [37]. При этом заболевание печени может быть исходом гепатоцеллюлярного поражения любой этиологии - токсической, инфекционной, связанным с ЦП или раком.

В настоящее время под ГРС понимают функциональную олигурическую, прогрессирующую, но в то же время обратимую патологию почек, возникающую при тяжелых заболеваниях печени с печеночной недостаточностью, когда исключены другие причины, способствующие повреждению почек. Функциональный характер почечной недостаточности у больных с асцитом на фоне ЦП был подтвержден полным восстановлением функции почек после их трансплантации и после трансплантации печени.

Маммаев Сулейман Нуратдинович, д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии.  
Тел.: (8722) 67-07-94, 68-12-80

Заболевания печени, при которых наиболее часто развивается ГРС, указаны в таблице 1.

### **Патогенез ГРС**

Патогенез ГРС – это сложный многоэтапный процесс, приводящий в конечном итоге к формированию почечной недостаточности. Согласно «классической гипотезе периферической вазодилатации» развитие портальной гипертензии приводит к расширению артерий брюшной полости вследствие избыточной местной продукции оксида азота и других вазодилататоров [5,21,25,33]. На начальных этапах снижение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), обусловленное вазодилатацией, компенсируется увеличением сердечного выброса и частоты сердечных сокращений (ЧСС) [6,49,50], однако в дальнейшем и гипердинамический тип кровообращения не в состоянии поддержать АД на нормальном уровне. Рефлекторная стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатической нервной систем (СНС) обеспечивает повышение АД до нормального уровня. Усиление реабсорбции натрия и воды в дистальных канальцах почек способствует формированию асцита, гипонатремии разведения. Поскольку артерии брюшной полости (благодаря избыточной секреции местных вазодилататоров) становятся резистентными к действию ангиотензина II, норадреналина, вазопрессина и других вазоконстрикторов, в избыточном количестве продуцируемых при активации РААС и СНС, поддержание АД на нормальном и субнормальном уровне происходит за счет вазоконстрикции внебрюшинных сосудов, таких как: артерии почек, мышц (что нередко приводит к развитию судорог), кожи, головного мозга и т.д. [16, 23, 31, 32]. Безусловно, значительная ренальная вазоконстрикция приводит к снижению почечной перфузии и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), азотемии и повышению сывороточного креатинина, основному симптуому ГРС.

Однако сужение сосудов почек в ответ на действие системных вазоконстрикторов являет-

Таблица 1

**Заболевания печени, при которых часто развивается гепаторенальный синдром**

1. Цирроз печени, особенно, алкогольный при наличии:
  - асцита и диуретической терапии,
  - печеночной энцефалопатии,
  - пищеводно-желудочно-кишечного кровотечения.
2. Фульминантная печеночная недостаточность.
3. Острый вирусные гепатиты.
4. Гепатоцеллюлярная карцинома.
5. Метастатическое поражение печени.
6. Гемигепатэктомия.
7. Острая жировая печень беременных.

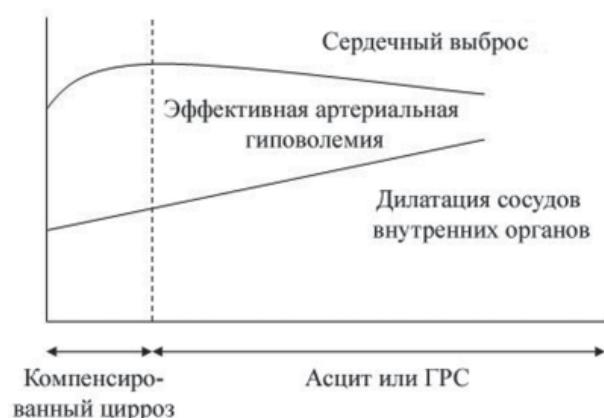
ся не единственным фактором патогенеза почечной недостаточности при ГРС. Большой вклад в формирование гипоперфузии почек вносит нарушение баланса в почечной продукции эндогенных вазоконстрикторов и вазодилататоров. У пациентов с ГРС наблюдается значительное снижение экскреции с мочой таких ренальных вазодилататоров, как простагландин E2, метаболит простациклина – 6-кетопростагландин F1 $\alpha$ , калликреин. С другой стороны, ишемия почек сама приводит к усилению секреции ренина, эндотелина, лейкотриенов, F2-изопростанов, аденозина, потенцирующего сосудистые эффекты ангиотензина-II [11, 22].

Долгое время существовало мнение, что при ГРС наблюдается нормальная или даже повышенная функция сердца. Такая точка зрения базировалась на данных ряда исследований пациентов с ЦП без азотемии с наличием или без асцита, продемонстрировавших, что ГРС развивался в условиях низкого ОПСС и повышенного сердечного выброса, обусловленного чрезвы-

чайно высокой активностью РААС и СНС. Эти выводы были экстраполированы на всю популяцию пациентов с декомпенсированным ЦП, однако результаты нескольких последних исследований показали, что у пациентов с ГРС отмечалось достоверное снижение сердечного выброса по сравнению с пациентами без ГРС [28, 46]. Было высказано предположение, что циркуляторная дисфункция, наблюдалась при ГРС, обусловлена не только вазодилатацией, но и сердечной недостаточностью. Данные двух исследований Ruiz-del-Arbol [40, 41] подтвердили это предположение. Было показано, что у пациентов с ГРС не наблюдалось адекватного усиления активности РААС и СНС, повышения ЧСС и величины сердечного выброса (рис.1). Предполагается, что в основе этих изменений лежит развитие при ЦП специфической кардиомиопатии, характеризующейся систолической и диастолической дисфункцией, дилатацией и гипертрофией камер сердца, а также электрической нестабильностью миокарда [30]. Существует и другое мнение: нарушение инотропной функции миокарда при ГРС функциональной природы обусловлено снижением венозного возврата к сердцу [29], а нарушение хронотропной функции может быть связано с подавлением  $\beta$ -адренорецепторов, обусловленным хронической гиперстимуляцией СНС.

Необходимо также отметить, что наблюдавшаяся при ГРС гиперсекреция эндогенных вазоконстрикторов в условиях сниженной печеночной продукции вазодилататоров [51] при тяжелых заболеваниях печени приводит к значительному повышению внутрипеченочного сопротивления и усилению портальной гипертензии [40, 41]. Поэтому при ГРС нередки эпизоды кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода.

Немаловажное значение в патогенезе ГРС придается надпочечниковой недостаточности. Отмечено выраженное снижение функции надпочечников у пациентов с ЦП и тяжелой бактериальной инфекцией, наиболее часто приводящей к формированию ГРС [47], а также быстрое восстановление гемодинамики при добавлении к терапии этих пациентов кортизола [12]. Возможным механизмом развития надпочечниковой



**Рис. 1. Модифицированная гипотеза периферической вазодилатации: снижение объема артериальной крови при циррозе происходит как вследствие прогрессирования дилатации артерий внутренних органов, так и за счет снижения сердечного выброса.**

Таблица 1

### Заболевания печени, при которых часто развивается гепаторенальный синдром

1. Цирроз печени, особенно, алкогольный при наличии:  
-асцита и диуретической терапии,  
-печеночной энцефалопатии,  
-пищеводно-желудочно-кишечного кровотечения.
2. Фульминантная печеночная недостаточность.
3. Острые вирусные гепатиты.
4. Гепатоцеллюлярная карцинома.
5. Метастатическое поражение печени.
6. Гемигепатэктомия.
7. Острая жировая печень беременных.

недостаточности при ГРС является региональная вазоконстрикция. Кроме того, обсуждается участие цитокинов, прямо угнетающих синтез кортизола корой надпочечников. Синтез этих первичных медиаторов воспалительного ответа значительно повышается при бактериальной инфекции. Предполагается, что надпочечниковая недостаточность может вносить весомый вклад в формирование дисфункции кровообращения при ГРС, поскольку нормальная функция надпочечников обеспечивает адекватный ответ на действие эндогенных вазоконстрикторов.

Таким образом, при ГРС развивается полиорганская патология, характеризующаяся острым нарушением функции сердечно-сосудистой системы, почек, печени, надпочечников, головного мозга и т.д. (рис. 2).

#### **Клиника и диагностика ГРС**

На первом этапе диагностики ГРС необходимо выявить снижение СКФ, что является довольно сложной задачей при тяжелых заболеваниях печени, в частности, при ЦП. Поскольку у таких

больных снижена масса мышечной ткани, а соответственно и синтез креатинина, даже резкое снижение СКФ может сопровождаться нормальным или незначительно повышенным уровнем сывороточного креатинина. Подобным же образом концентрация продуцируемой печенью мочевины может быть снижена при печеночной недостаточности. Эти особенности белкового обмена у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени часто приводят к постановке ложноотрицательных диагнозов [8, 38, 44]. С учетом вышеупомянутого было решено выставлять диагноз ГРС при повышении уровня сывороточного креатинина выше 1,5 мг/дл [4, 42].

На втором этапе диагностического поиска производится дифференцировка ГРС от почечной недостаточности, обусловленной другими причинами.

В 1996 г. международным обществом по асциту были впервые разработаны диагностические критерии ГРС [4].

#### **Большие критерии:**

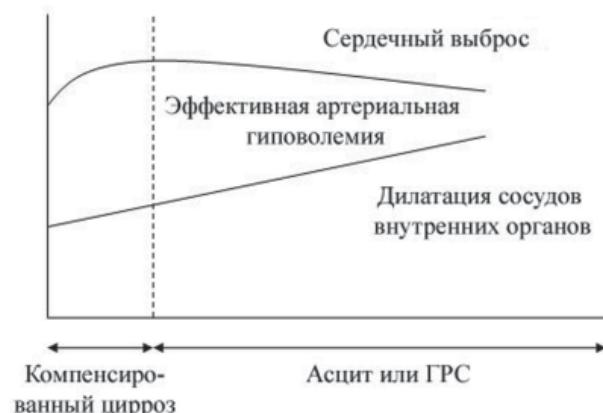
1. Наличие хронических заболеваний печени с печеночной недостаточностью и порталной гипертензией и фульминантной печеночной недостаточности.

2. Низкая СКФ (повышение сывороточного креатинина более 1,5 мг/дл или снижение клиренса креатинина менее 40 мл/мин).

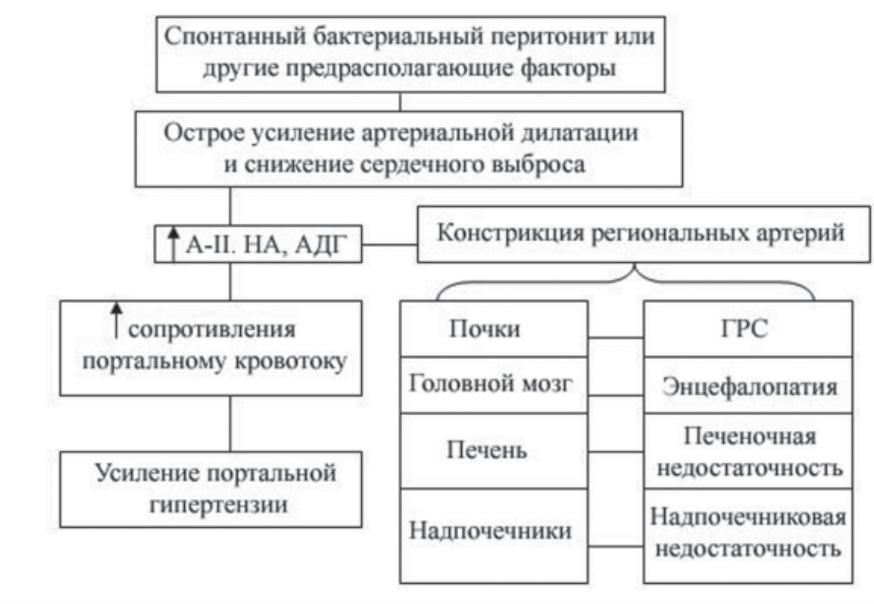
3. Отсутствие шока, инфекции и данных об использовании нефротоксических лекарств; отсутствие данных о гиповолемии, обусловленной патологией ЖКТ (неукротимая рвота или диарея) или почек (потеря жидкости более 500 г/день в течение нескольких дней у пациентов с асцитом без периферических отеков или 1000 г/день у пациентов с периферическими отеками).

4. Отсутствие улучшения функции почек (снижение уровня сывороточного креатинина до 1,5 мг/дл и менее или повышение клиренса креатинина до 40 мл/мин и более) после отмены диуретиков и введения 1,5 л изотонического раствора.

5. Протеинурия менее 500 мг/день и отсутствие ультразвуковой картины обструктивных или паренхиматозных заболеваний почек.



**Рис. 1. Модифицированная гипотеза периферической вазодилатации: снижение объема артериальной крови при циррозе происходит как вследствие прогрессирования дилатации артерий внутренних органов, так и за счет снижения сердечного выброса.**



**Рис. 2. ГРС- часть синдрома мультиорганной недостаточности.** А-II – ангиотензин II, НА – норадреналин, АДГ – антидиуретический гормон.

#### Малые критерии:

1. Снижение суточного диуреза менее 500 мл/сут.
2. Концентрация натрия в моче менее 10 мэкв/л.
3. Концентрация натрия в сыворотке менее 130 мэкв/л.
4. Осмолярность мочи больше осмолярности сыворотки (коэффициент выше 1,3).
5. Отсутствие гематурии (менее 50 эритроцитов в поле зрения).

Для постановки диагноза ГРС необходимо было наличие всех больших критериев. Малые критерии были не обязательны, но необходимы для постановки диагноза ГРС.

В последующем эти критерии были пересмотрены и в 2005 г. в Сан-Франциско предложены новые диагностические критерии ГРС при ЦП (табл. 2) [42].

Клиренс креатинина менее 40 мл/мин как один из диагностических критериев 1996 г. был исключен, поскольку ошибки при сборе мочи приводили к повышению частоты ложноположительных диагнозов ГРС. Кроме того, наличие олигурии, снижения концентрации натрия в моче и повышение ее осмолярности, продемонстрированные при остром тубулонекрозе у пациентов с ЦП и асцитом, обусловило исключение и малых диагностических критериев ГРС.

К сожалению, в настоящее время не существует специфических диагностических маркеров ГРС. Принимая во внимание функциональную природу патологии почек при ГРС, диагноз выставляется при исключении всех остальных возможных причин почечной недостаточности у пациентов с острыми или хроническими заболеваниями печени: преренальной, ренальной и постренальной почечной недостаточности, а также «псевдогепаторенального» синдрома.

Дегидратация с уменьшением объема циркулирующей крови (ОЦК) (кровотечение, терапия диуретиками, парентез, перераспределение крови, поносы) может привести к преренальной азотемии. Необходимо помнить, что ГРС фактически является преренальной почечной патологией. Согласно критериям 1996 г., диагноз ГРС вызывал сомнения при восстановлении почечной функции после отмены диуретиков и введения 1,5 л изотонического раствора. Однако результаты ряда рандомизированных исследований показали, что у пациентов с ГРС более эффективным средством восстановления ОЦК является альбумин [13]. Поэтому в новых диагностических критериях ГРС рекомендуется производить возмещение жидкости путем в/в введения альбумина.

При исключении первичных заболеваний почек (glomerulopатии, интерстициальные, сосудистые поражения), так же, как и острого тубулонекроза, развившегося в результате сепсиса, гипоксии, шока или воздействия различных нефротоксинов, помимо клинических особенностей обнаруживают более выраженные изменения со стороны мочевого осадка. Диагноз подтверждается проведением биопсии почек.

Заболевания печени и желчных путей с наличием или без желтухи могут сопровождаться вторичным поражением почек. Вторичные заболевания почек могут различаться по степени тяжести и по прогнозу и вызывать определенные сложности при проведении дифференциального диагноза. Формы вторичного поражения почек при различных заболеваниях гепатобилиарной системы представлены в таблице 3.

Помимо клинико-лабораторных особенностей, характерных для каждого из нозологических форм заболеваний печени, при этом наблюдаются более или менее выраженные изменения мочевого осадка и различные нарушения структуры почек при гистологическом исследовании, которые не характерны для ГРС.

Одновременное поражение печени и почек при различных заболеваниях описано, как «**псевдогепаторенальный синдром**» (табл. 4). В каждом конкретном случае отмечаются различной степени выраженности повреждения печени и почек. Прогноз определяется широким диапазоном вариабельности [10].

После исключения первичных, вторичных заболеваний почек и «псевдогепаторенального» синдрома при заболеваниях печени с почечными симптомами наиболее вероятным становится диагноз ГРС.

**Таблица 2****Новые диагностические критерии гепаторенального синдрома при циррозе печени (2005)**

1. Уровень сывороточного креатинина  $>133$  ммоль/л (1,5 мг/дл).
2. Отсутствие нормализации уровня сывороточного креатинина (достижения уровня  $\leq 133$  ммоль/л) после как минимум 2-х дневной отмены диуретиков и введения альбумина; рекомендуемая доза альбумина 1 г/кг массы тела в день (до максимальной дозы - 100 г/день).
3. Отсутствие шока.
4. Отсутствие данных об использовании нефротоксических лекарств.
5. Отсутствие каких-либо паренхиматозных заболеваний почек, проявляющихся протеинурией, микрогематурией и/или соответствующей УЗ картиной.

В повседневной клинической практике для определения функциональной почечной недостаточности мы ориентируемся на показатели суточного диуреза и клиренса креатинина. L. Caregaro и соавт. сравнивали клубочковую фильтрацию почек по клиренсу инулина и клиренсу креатинина у 56 больных ЦП [8]. Клиренс инулина считается золотым стандартом для оценки СКФ. У 29 исследованных больных ЦП по клиренсу инулина СКФ составила  $106 \pm 34$  мл/мин, у 27 больных -  $56 \pm 19$  мл/мин. В 1 группе показатели клубочковой фильтрации по клиренсу креатинина соответствовали клиренсу инулина, в то время как во 2 группе, примерно у половины больных значения клубочковой фильтрации по клиренсу креатинина были превышены. Данное обстоятельство, вероятно, обусловлено канальцевой секрецией креатинина. Поэтому, авторы пришли к выводу, что результаты оценки функциональной способности почек по клиренсу креатинина у больных ЦП должны быть интерпретированы достаточно осторожно.

Одним из неинвазивных методов, позволяющим прогнозировать развитие ГРС у больных ЦП, рассматривается дуплексное допплеровское ультразвуковое исследование. При этом определяется показатель сопротивления арте-

риального русла почек. При исследовании 180 больных ЦП без азотемии оказалось, что у 76 из них данный показатель был значительно превышен, у 104 соответствовал норме. У пациентов 1 группы дисфункция почек (повышение креатинина в сыворотке более 1,5 мг/дл) развилась у 55%, ГРС - у 26%. Во 2 группе при нормальном показателе сопротивления артериального русла почек, дисфункция развилась у 6% больных, ГРС - у 1%, результаты по сравнению с 1 группой достоверны ( $p < 0,00005$ ). Таким образом, определение сопротивления артериального русла почек по данным дуплексного допплеровского ультразвукового исследования может выступать в роли раннего диагностического маркера ГРС у больных ЦП с асцитом и нормальным уровнем креатинина сыворотки крови [32, 39].

**Классификация ГРС**

В настоящее время в зависимости от тяжести клинических проявлений и прогноза выделяют 2 формы ГРС.

**1 тип** – острый, быстропрогрессирующий. Диагностика основывается на 2-х кратном увеличении концентрации креатинина сыворотки до уровня более 2,5 мг/дл, или снижении клиренса креатинина более чем на 50% до уровня менее чем 20 мл/мин в течение 2-х и менее недель.

**Таблица 3****Вторичные повреждения почек при заболеваниях гепатобилиарной системы**

## Клубочковые заболевания почек:

1. Нарушения функции почек при острых вирусных гепатитах.
2. Иммуннокомплексный нефрит при хронических вирусных гепатитах В и С.
3. Гломерулосклероз при циррозах:
  - мезангимальная форма,
  - IgA нефропатия,
  - мембранознопролиферативная форма.

## Канальцевые заболевания почек:

1. Почечный канальцевый ацидоз:
  - дистальная форма (тип 1),
  - дистальная и проксимальная форма (тип 2).
2. Острый канальцевый некроз (острая почечная недостаточность).
3. Билиарный нефроз.

Таблица 4

**Заболевания, при которых одновременно поражаются печень и почки  
«псевдогепаторенальный» синдром)**

1. Врожденные нарушения -поликистоз печени и почек -врожденный фиброз печени 2. Метаболические заболевания -гемохроматоз -сахарный диабет -острая интермиттирующая порфирия -амилоидоз -экклампсия -синдром Рея -гликогеноз 1 типа -тирозинемия -болезнь Вильсона 3. Системные заболевания -ревматоидный артрит -системная красная волчанка -саркоидоз 4. Инфекции -лептоспироз -желтая лихорадка -малярия -болезнь легионеров -сепсис -вирусные гепатиты	5. Циркуляторные нарушения -шок -сердечная недостаточность 6. Интоксикации -гипертермия -микотоксины -змеиный яд -химические -тетрахлорид углерода -сульфат меди -хром, свинец, -метанол, трихлорэтилен -эндотоксины 7. Медикаменты -галотан -сульфаниламиды -парацетамол -тетрациклины -ипрониазид 8. Опухоли -гипернефротома -метастазы 9. Экспериментальная модель -недостаточность холина
--	--

ГРС 1 типа часто встречается при ЦП алкогольной этиологии с острым алкогольным гепатитом, фульминантной печеночной недостаточностью, а также при декомпенсации цирроза другой этиологии. В половине случаев симптомы ГРС 1 типа развиваются спонтанно, в 15-30% при наличии спонтанного бактериального перитонита (СБП), 10-15% – после парacentеза с эвакуацией значительного количества жидкости без соответствующей компенсации альбумином, а также после эпизода желудочно-кишечного кровотечения и оперативного вмешательства. Прогноз ГРС 1 типа достаточно серьезный, смертность в течение 2-х недель достигает 80% [17].

**При 2-м** типе ГРС наблюдается постепенное в течение нескольких месяцев снижение функции почек, что проявляется повышением сывороточного креатинина от 1,5 до 2,5 мг/дл. Основной клинический синдром при ГРС 2 типа – рефрактерный асцит. Прогноз несколько лучше, чем у больных с ГРС 1 типа, но хуже, чем в общей популяции больных ЦП с асцитом [4].

#### Лечение ГРС

Терапевтические возможности лечения ГРС ограничены в связи с потерей функции двух жизненно важных органов, печени и почек. Идеальной мишенью для терапии является улучшение функции печени, поскольку значительное восстановление пораженной печени всегда приводит к обратному развитию ГРС. Даже если имеется хоть малейший шанс восстановить функцию печени посредством: 1) оптимального питания; 2) заместительной терапии (мультивитаминами,

микроэлементами, аминокислотами с разветвленной цепью, эссенциальными фосфолипидами и т.д.) и 3) поддерживающей программы (снижение эндотоксинемии с помощью лактулозы, влияние на синтез мочевины орнитин аспартатом и т.д.), а также других мероприятий, он оправдан в тяжелых случаях заболевания.

Терапевтическая тактика при ГРС 1-го и 2-го типов может существенно отличаться ввиду различий в патогенезе, прогнозе и в тяжести клинических проявлений.

#### Лечение ГРС 1-го типа

**Вазоконструкторы и альбумин.** Чрезвычайно действенным при лечении ГРС 1-го типа является в/в введение вазоконструкторов (вазопрессина, орнипрессина, терлипрессина, норадреналина) или комбинация перорального мидодрина ( $\alpha$ -агониста) и в/в или п/к введения октреотида (синтетический аналог соматостатина) в течение 1-3 недель. По данным французского ретроспективного исследования у 99 пациентов с 1-м типом ГРС, получавших терапию терлипрессином (все) и альбумином (70%) в 58% случаев наблюдалось улучшение почечной функции, а выживаемость составила 40% к первому месяцу и 22% к третьему месяцу [36]. 13-ти пациентам удалось провести трансплантацию печени (ТП).

В двух пилотных исследованиях было показано, что обратное развитие 1-го типа ГРС в группе пациентов, получавших только терлипрессин, было значительно ниже, чем в группе пациентов, получавших комбинацию терлипрессина с альбумином [13,15]. Полагают, что положительный эф-

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

фект альбумина связан не только с его способностью повышать ОЦК, но также с его прямым вазоконстрикторным действием.

Недавно завершились рандомизированные контролируемые исследования, сравнившие эффективность использования альбумина и альбумина с терлипрессином при лечении больных с ГРС 1-го типа. Применение терлипрессина и альбумина способствовало обратному развитию ГРС 1-го типа в 44% случаев, использование только альбумина - в 9% ( $p=0,017$ ) [34]. В другом исследовании при комбинированной терапии терлипрессином и альбумином обратное развитие ГРС 1-го типа наблюдалось у 34%, при лечении альбумином и плацебо - у 13% больных ( $p=0,008$ ) [43].

Выживаемость больных через 3 месяца по результатам первого исследования составляла 27% и 19%, второго исследования - 48% в обеих группах. Независимыми факторами, определяющими выживаемость, явились реакция на лечение, степень и стадия цирроза по классификации MELD  $\leq 27$  ( $p=0,003$  и  $p=0,002$  соответственно) [34, 43].

Таким образом, вазоконстрикторы в сочетании с в/в введением альбумина могут быть рекомендованы для лечения ГРС 1-го типа.

Данные небольших рандомизированных контролируемых исследований пациентов с 1-м и 2-м типом ГРС показали, что не менее эффективным и безопасным вазоконстриктором, чем терлипрессин является норадреналин [2]. Однако, поскольку накоплен гораздо более богатый опыт использования терлипрессина, именно он должен быть рассмотрен в качестве препарата выбора для лечения ГРС 1-го типа.

Доза терлипрессина должна постепенно повышаться, начиная с 0,5 до 1 мг каждые 4-6 часов. Если уровень креатинина не снижается более чем на 30% в течение 3-х дней, доза должна быть удвоена. Максимальная доза терлипрессина не определена, однако полагают, что если пациент не ответил на дозу 12 мг в день, то дальнейшее увеличение дозы бесполезно. Введение альбумина начинают с дозы 1 г/кг массы тела, доводя до дозы 20-40 г/день. Рекомендуется также проводить параллельное мониторирование ЦВД. Лечение пациентов, ответивших на терапию, должно продолжаться до тех пор, пока не нормализуется уровень креатинина (<1,5 мг/дл).

**Система МАРС (альбуминопосредованная гемофильтрация).** Были опубликованы результаты трех pilotных исследований, целью которых было оценить влияние применения системы МАРС на течение ГРС 1-го типа [9, 27, 35]. Поскольку при проведении этого вида гемофильтрации не измерялась СКФ, определить действие МАРС на почечную функцию было невозможно. Снижение концентрации креатинина, наблюдавшееся во всех случаях, могло быть обусловлено диализом. Однако были обнаружены очевидные положительные эффекты на системную гемодинамику и течение печеночной энцефалопатии. Выживаемость после первого и после третьего

месяца терапии МАРС составила 41% и 34% соответственно.

**Трансьюгуральное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (TIPS).** Результаты проведения TIPS при 1-м типе ГРС были оценены в трех pilotных исследованиях [7, 24, 52]. В первом исследовании TIPS было проведено 14 пациентам с ГРС 1-го типа, которым не могла быть проведена ТП [7]. При этом установлено, что 3-х, 6-ти и 12-ти месячная выживаемость составила 64%, 50% и 20% соответственно. Во втором исследовании у 7 пациентов с 1 типом ГРС отмечалось значительное снижение уровня сывороточного креатинина у шести и обратное развитие ГРС у четырех пациентов [24]. У пятерых развился эпизод печеночной энцефалопатии. После первого месяца выжили пять пациентов, после 3-х месяцев только двое. Третье же исследование включило 14 пациентов с 1-м типом ГРС, получивших терапию вазоконстрикторами и альбумином [52]. Из десяти пациентов, у которых наблюдалось обратное развитие ГРС, пятерым было проведено TIPS. Во всех случаях наблюдалось восстановление СКФ, пациенты в течение последующих 6-30 месяцев были живы. Таким образом, TIPS, являющееся эффективным методом нормализации сывороточного креатинина у пациентов с ЦП и тяжелой азотемией, можно рассматривать как альтернативу применению вазоконстрикторов при ГРС 1-го типа.

**Ортоптическая трансплантация печени.** ТП является терапией выбора для всех пациентов с тяжелым циррозом, в том числе и для тех, у которых развился ГРС. Необходимо помнить, что сразу после трансплантации может наблюдаться дальнейшее нарастание дисфункции почек и многим пациентам может понадобиться проведение гемодиализа (35% пациентам с ГРС и 5% пациентам без него) [20]. Однако через 48-96 часов после операции СКФ начинает расти, достигая к 1-2 месяцу уровня 30-40 мл/мин. Гемодинамические и нейрогуморальные сдвиги, ассоциированные с ГРС, проходят в течение 1-го месяца после операции, и у пациентов восстанавливается нормальная экскреция натрия и воды. Несомненно, у пациентов с ГРС, перенесших ТП, развивается больше осложнений в послеоперационном периоде, они проводят больше дней в блоке интенсивной терапии, для них характерна более высокая внутрибольничная смертность при сравнении с пациентами без ГРС. Однако 3-х летняя выживаемость у этих больных составляет около 60%, что не намного меньше, чем у пациентов без ГРС (70-80%) [19].

Основной проблемой проведения ТП пациентам с 1-м типом ГРС является то, что в связи с высокой смертностью большинство пациентов не доживают до этой процедуры, несмотря на то, что данная категория больных находится в первой строке листа ожидания для проведения ТП. Однако рекомендованное в последние годы активное лечение альбумином и вазоконстрикторами значительно повышает выживаемость этих пациентов, что позволяет провести им ТП.

**Лечение ГРС 2-го типа**

Пациентам 2-го типа ГРС в большинстве случаев может быть проведена ТП. Основной проблемой при лечении ГРС 2-го типа является рефрактерный асцит.

**Вазоконстрикторы и альбумин.** В настоящее время нет ясного представления о роли вазоконстрикторов в терапии ГРС 2-го типа. В pilotных исследованиях была показана эффективность сочетания терлипрессина и альбумина для лечения 2-го типа ГРС. В большинстве случаев при прекращении терапии отмечалось обратное развитие синдрома [48]. Считается, что именно такая высокая частота эпизодов повторного развития ГРС 2-го типа делает применение вазоконстрикторов при этом типе ГРС менее эффективным, чем при ГРС 1-го типа.

**TIPS.** Было проведено всего два pilotных исследования, оценивших значение TIPS в лечении именно ГРС 2-го типа [3, 7]. Оба исследования продемонстрировали снижение уровня креатинина, повышение клиренса креатинина, а также значительное улучшение в контроле асцита у большинства пациентов при применении TIPS. Однако недостаточное количество данных обсложнениях и выживаемости при использовании этого метода терапии пока не позволяет рекомендовать его к широкому применению для лечения рефрактерного асцита и ГРС 2-го типа.

**Профилактика ГРС**

Профилактические мероприятия при ГРС являются жизненно важными. Надо помнить, что у больных с ЦП чрезвычайно чувствителен водный баланс. Причиной ГРС в большинстве случаев является ятrogenное вмешательство в водный баланс (агрессивная терапия диуретиками, неправильное удаление асцитической жидкости, чрезмерное ограничение жидкости). Необходимо избегать приема лекарственных средств, которые ухудшают функцию почек (аминогликозиды, НПВП), и всех мероприятий, которые могут привести к снижению ОЦК. При лечении асцита требуется разумное использование диуретиков. Необходимо помнить, что приблизительно в 20% случаев диуретики могут индуцировать повреждение почек у больных ЦП с асцитом. Кроме того, рекомендуется использование 20% альбумина (1-1,5 г/кг) 1-3 дня и после значительного парacentеза (8 г альбумина на 1 л асцитической жидкости). Мероприятия по профилактике и лечению печеночной энцефалопатии также значительно уменьшают риск возникновения ГРС [18, 45].

В одном контролируемом рандомизированном исследовании пациентам с ЦП проводилась первичная профилактика СБП, наиболее часто приводящего к развитию ГРС 1-го типа длительным пероральным приемом норфлоксацина [14]. Отмечено значительное снижение вероятности развития СБП (7% против 61% при приеме плацебо) и ГРС 1-го типа (28% против 41%) в течение года. В том же исследовании при развитии СБП пациентам в/в вводился альбумин в дозе 1,5 мг/кг в день постановки диагноза и 1 г/кг через 48 часов, и лишь в одном случае развился ГРС

1-го типа, ассоциированный с СБП.

Интерес представляют результаты исследования, в котором пациентам с тяжелым острым алкогольным гепатитом с прогнозическим показателем Маддрея  $\geq 32$  назначался ингибитор фактора некроза опухоли пентоксифиллин (в дозе 400 мг в день), что привело к снижению частоты возникновения ГРС (8% в группе пентоксифиллина против 35% в группе плацебо) и внутрибольничной смертности (24% против 46% соответственно) [1].

Таким образом, проведение адекватных профилактических мероприятий при наличии патологии печени и состояний, предрасполагающих к развитию ГРС, может значительно снизить частоту развития этого тяжелого осложнения.

---

**Литература**

1. Akriviadis, E. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial / E. Akriviadis, R. Botla, W. Briggs [et al.] // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 119. – P. 1637-1648.
2. Alessandria, C. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study / C. Alessandria, A. Ottobrelli, W. Debernardi-Venon [et al.] // J. Hepatol. – 2007. – Vol. 47. – P. 499-505.
3. Alessandria, C. Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2 / C. Alessandria, W.D. Venon, A. Marzano [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2002. – Vol. 14. – P. 1363-1368.
4. Arroyo, V. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and HRS in cirrhosis / V. Arroyo, P. Gines, A.L. Gerbes [et al.] // Hepatology. – 1996. - Vol. 23. - P. 164-176.
5. Bendtsen, F. Increased circulating calcitonin gene-related peptide (CGRP) in cirrhosis / F. Bendtsen, S. Schifter, J.H. Henriksen // J. Hepatol. – 1991. – Vol. 12. – P. 118-123.
6. Benoit, J.N. Splanchnic hemodynamics in chronic portal hypertension / J.N. Benoit, D.N. Granger // Semin. Liver Dis. – 1986. – Vol. 6. – P. 287-298.
7. Bremsing, K.A. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study / K.A. Bremsing, J. Textor, J. Perz [et al.] // Gut. – 2000. – Vol. 47. – P. 166-167.
8. Caregaro, L. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis / L. Caregaro, F. Menon, P. Angeli [et al.] // Arch. Intern. Med. - 1994. -Vol. 154. - P. 201-205.
9. Catalina, M.V. Hepatic and systemic haemodynamic changes after MARS in patients with acute or chronic liver failure / M.V. Catalina, J. Barrio, F. Anaya [et al.] // Liver Int. – 2003. – Vol.

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

23. – P. 39-43.
10. Conn, H.O. A rational approach to the hepatorenal syndrome / H.O. Conn // Gastroenterology. – 1973. – Vol. 65. – P. 321-340.
11. Epstein, M. Renal prostaglandins and the control of renal dysfunction in liver disease / M. Epstein // Am. J. Med. - 1986. – Vol. 80. – P. 46-61.
12. Fernandez, J. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: effect of treatment with hydrocortisone on survival / J. Fernandez, A. Escorsell, M. Zabalza [et al.] // Hepatology. – 2006. – Vol. 44. – P. 1288-1295.
13. Fernandez, J. A randomized unblinded pilots study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis / J. Fernandez, J. Monteagudo, X. Bargall [et al.] // Hepatology. – 2005. – Vol. 42. – P. 627-634.
14. Fernandez, J. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis / J. Fernandez, M. Nasava, R. Planas [et al.] // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 133. – P. 818-824.
15. Fernandez, J. Effect of intravenous albumin on systemic and hepatic hemodynamics and vasoactive neurohormonal systems in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis / J. Fernandez, M. Navasa, J.C. Garcia-Pagan // J. Hepatol. – 2004. – Vol. 41. – P. 384-390.
16. Fernandez-Seara, J. Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure / J. Fernandez-Seara, J. Prieto, J. Quiroga [et al.] // Gastroenterology. – 1989. - Vol. 97. – P. 1304-1312.
17. Gines, A. Incidence, predictive factors. and prognosis of hepatorenal syndrome in cirrhosis / A. Gines, A. Escorsell, P. Gines [et al.] // Gastroenterology. – 1993. – Vol. 105. – P. 229-236.
18. Gines P. Is there still a need for albumin infusions to treat patients with liver disease? / P. Gines, V. Arroyo // Gut. – 2000. – Vol. 46. – P. 588-590.
19. Gonwa, T.A. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation / T.A. Gonwa, C.B. Klintmalm, M. Levy [et al.] // Transplantation. – 1995. – Vol. 59. – P. 361- 365.
20. Gonwa, T.A. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patient with and without hepatorenal syndrome- experience in 300 patients / T.A. Gonwa, C.A. Morris, R.M. Goldstain [et al.] // Transplantation. – 1991. - Vol. 51. – P. 428-430.
21. Goyal, R.K. Mechanisms of disease: the enteric nervous system / R.K. Goyal, I. Hirano // N. Engl. J. Med. – 1996. - Vol. 334. – P. 1106-1115.
22. Guarner F, Guarner C., Prieto J., et al. Increased synthesis of systemic prostacyclin in cirrhotic patients / F. Guarner, C. Guarner, J. Prieto [et al.] // Gastroenterology. – 1996. – Vol. 90. – P. 687-694.
23. Guevara, M. Increased cerebrovascular resistance in cirrhotic patients with ascites / M. Guevara, C. Bru, P. Gines [et al.] // Hepatology. – 1988. – Vol. 28. – P. 39-44.
24. Guevara, M. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems / M. Guevara, P. Gines, J.C. Bandi [et al.] // Hepatology. – 1998. – Vol. 28. – P. 416-422.
25. Gupta, S. Calcitonin gene-related peptide in hepatorenal syndrome: a possible mediator of peripheral vasodilatation / S. Gupta, T.R. Morgan, G.S. Gordan // J. Clin. Gastroenterol. – 1992. – Vol. 14. – P. 122-126.
26. Helwig F.C., Schutz C.B. A liver kidney syndrome. Clinical pathological and experimental studies / F.C. Helwig, C.B. Schutz // Surg. Gynecol. Obstetr. – 1932. - Vol. 55.- P. 570-580.
27. Jalan, R. Extracorporeal liver support with molecular absorbents recirculating system in patients with severe acute alcoholic hepatitis / R. Jalan, S. Sen, C. Steiner [et al.] // J. Hepatol. – 2003. – Vol. 38. – P. 24-31.
28. Lebrec, D. Splanchnic hemodynamic factors in cirrhosis with refractory ascites / D. Lebrec, B. Kotelanski, J.N. Cohn // J. Lab. Clin. Med. – 1979. – Vol. 93. – P. 301-309.
29. Lee, S.S. Cardiac dysfunction in spontaneous bacterial peritonitis: a manifestation of cirrhotic cardiomyopathy / S.S. Lee // Hepatology. – 2003. – Vol. 38. – P. 1089-1091.
30. Ma, Z. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter / Z. Ma, S.S. Lee // Hepatology. – 1996. –Vol. 24. – P. 451-459.
31. Maroto, A. Brachial and femoral artery blood-flow in cirrhosis: relationship to kidney dysfunction / A. Maroto, A. Gines, V. Arroyo [et al.] // Hepatology. – 1993. - Vol. 17. – P. 788-793.
32. Maroto, A. Diagnosis of functional kidney failure of cirrhosis with Doppler sonography: prognostic value of resistive index / A. Maroto, A. Gines, J. Salo [et al.] // Hepatology. – 1994. – Vol. 20. – P. 839-844.
33. Martin, P.Y. Nitric oxide as mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis / P.Y. Martin, P. Gines, R.W. Schrier // N. Eng. J. Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 533-541.
34. Martin-Llahi, M. Randomized, comparative study of terlipressin and albumin vs albumin alone in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome / M. Martin-Llahi, M.N. Pepin, G. Guevara [et al.] // J. Hepatol. – 2007. – Vol. 46. – P. 82A.
35. Mitzner, S.R. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial / S.R. Mitzner, J. Stange, S. Klammt [et al.] // Liver Transpl. – 2000. – Vol. 6. – P. 276-286.
36. Moreau, R. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study / R. Moreau, F. Durand, T. Poynard [et al.] // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 122. – P. 923-930.
37. Nunnenbruch, Wh. Das hepatorenal Syndrom / Wh. Nunnenbruch // Verh. Dtsch. Inn. Med. - 1939. - Vol. 51. - P. 341-358.
38. Papadakis, M.A. Unpredictability of clinical eval-

- uation of renal function in cirrhosis: prospective study / M.A. Papadakis, A.I. Arieff // Am. J. Med. – 1987. – Vol. 82. – P. 945-952.
39. Platt, J.F. Renal duplex Doppler ultrasonography: A noninvasive predictor of kidney dysfunction and hepatorenal failure in liver disease / J.F. Platt, J.H. Elis, J.M. Rubin [et al.] // Hepatology. – 1994. – Vol. 20. – P. 362-369.
40. Ruiz-del-Arbol, L. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis / L. Ruiz-del-Arbol, A. Monescillo, C. Arocena [et al.] // Hepatology. – 2005. – Vol. 42. – P. 439-447.
41. Ruiz-del-Arbol, L. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis / L. Ruiz-del-Arbol, J. Uman, J. Fernandez [et al.] // Hepatology. – 2003. – Vol. 38. – P. 1210-1218.
42. Salerno, F. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis / F. Salerno, A. Gerbes, P. Gines, F. Wong, V. Arroyo // Gut. – 2007. – Vol. 56. – P. 1310-1318.
43. Sanyal, A.J. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome / A.J. Sanyal, T. Boyer, G. Garcia-Tsao // Hepatology. – 2007. – Vol. 44. – P. 694A.
44. Sherman, D.S. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls / D.S. Sherman, D.N. Fish, I. Teitelbaum // Am. J. Kidney Dis. – 2003. – Vol. 41. – P. 269-278.
45. Sort, P. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis / P. Sort, M. Navasa, V. Arroyo [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341. – P. 403-409.
46. Tristani, F.E. Systemic and renal hemodynamics in oliguric hepatic failure: effect of volume expansion / F.E. Tristani, J.N. Cohn // J. Clin. Invest. – 1967. – Vol. 46. – P. 1894-1906.
47. Tsai, M.H. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock / M.H. Tsai, Y.S. Peng, Y.C. Chen [et al.] // Hepatology. – 2006. – Vol. 43. – P. 673-681.
48. Uriz, J. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome / J. Uriz, A. Gardenas, P. Sort [et al.] // J. Hepatol. – 2000. – Vol. 33. – P. 43-48.
49. Vorobioff, J. Hyperdynamic circulation in portal-hypertensive rat model: a primary factor for maintains of chronic portal-hypertension / J. Vorobioff, J.E. Bredfeldt, R.J. Groszmann // Am. J. Physiol. – 1983. – Vol. 244. – P. G52-G57.
50. Vorobioff, J. Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats / J. Vorobioff, J.E. Bredfeldt, R.J. Groszmann // Gastroenterology. – 1984. – Vol. 87. – P. 1120-1126.
51. Wiest, R. Nitric oxide and portal hypertension: its role in the regulation of intrahepatic and splanchnic vascular resistance / R. Wiest, R.J. Groszmann // Semin Liver Dis. – 1999. – Vol. 19. – P. 411-426.
52. Wong, F. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome / F. Wong, L. Pantea, K. Shinderman // Hepatology. – 2004. – Vol. 40. – P. 55-64.

## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ

Журнал «Медицинский вестник Северного Кавказа» принимает к публикации статьи по всем медицинским специальностям.

В журнале публикуются передовые статьи, оригинальные исследования (в разделах «Клинические исследования», «Социальная медицина и организация здравоохранения», «Лабораторные и экспериментальные исследования», «Фармация и фармакология»), обзоры, лекции (в разделе «В помощь практическому врачу»), клинические наблюдения (заметки из практики), информационные материалы, рецензии, письма в редакцию. Представляется место для публикаций молодых ученых (страница молодогоченного), дискуссий, публикаций по истории медицины, кратких сообщений, юбилеев. Все материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. Рецензирование статей анонимное.

Статья, набранная в текстовом редакторе Word, шрифт Times New Roman, 14, межстрочный интервал 1,5 (в таблицах межстрочный интервал 1), форматирование по ширине, **без переносов** и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером А4, левое поле 30 мм, остальные - 20 мм. Стиль статьи должен быть ясным, лаконичным.

**Рукопись оригинальной статьи должна включать:** 1) УДК; 2) название статьи (заглавными буквами); 3) инициалы и фамилию автора (ов); 4) наименование учреждения, где выполнена работа, город; 5) введение; 6) материал и методы; 7) результаты и обсуждение (возможно разделение на «Результаты» и «Обсуждение»); 8) заключение (выводы); 9) таблицы, рисунки; 10) подписи к рисункам; 11) список литературы; 12) резюме; 13) ключевые слова. Пункты 2-5 помещаются через пробел между ними.

**Текст.** Во введении обязательна формулировка цели исследования с полным ответом на вопрос: что необходимо изучить (оценить), у каких лиц (больных), каким методом. В разделе «Материал и методы» обязательно указывать методы статистической обработки. При изложении результатов исключить дублирование данных, приведенных в таблицах, ограничиваясь упоминанием наиболее важных. При обсуждении новые и важные аспекты своего исследования сопоставлять с данными других исследователей, не дублируя сведения из введения и данные раздела «Результаты». Обязательна расшифровка аббревиатур при первом упоминании слова в тексте. Не следует применять сокращения в названиях статьи. В написании числовых значений десятые доли отделяются от целого числа запятой, а не точкой.

**Таблицы, рисунки (иллюстрации).** Каждая таблица печатается на **отдельной странице в формате RTF**, должна иметь название и порядковый номер (в верхней части таблицы). В сносках указывать статистические методы оценки вариабельности данных и достоверности различий. Место в тексте, где должна быть помещена таблица или рисунок, обозначается на поле слева квадратом с указанием в нем номера таблицы или рисунка. Количество таблиц и рисунков в статье обычно в сумме не должно быть более 3. Данные рисунков не должны повторять материалы таблиц. Иллюстрации (черно-белые) представляются в 2-х экземплярах (с обязательной подписью и указанием номера рисунка) в электронном виде приложением отдельными файлами в формате TIFF (расширение для PC - \*.tif) или JPEG с минимальной компрессией (расширение \*.jpg) в натуральную величину с расширением 300 ppi (точек на дюйм). Рисунки в виде внедренных в Word'95/97 файлов не принимаются!

**Список литературы** печатается **на отдельном листе (листах)** через 1,5 интервала. Все цитируемые работы помещаются по алфавиту: вначале на русском, затем на иностранных языках. Количество литературных источников не должно превышать 20 для оригинальных статей и 50 - для обзоров. Допускается (за исключением особых случаев) цитирование литературы только последних 5-7 лет выпуска, не рекомендуется цитировать диссертации (только авторефераты). Библиография должна быть открытой (с полным цитированием работы, в том числе ее названия). Библиографическое описание источника должно проводиться в строгом соответствии с ГОСТ 7.1 - 2003. (Статьи журналов: Иванов, А.О. Дисплазия соединительной ткани у детей / А.О. Иванов, С.Н. Шальнова // Вопросы современной педиатрии. - 2003. - № 5. - С. 61-67. Статьи из сборников: Иванов, Л.О. К вопросу о возрастном развитии

**Вложите в конверт с частью почтовую открытку для извещения о принятии материала к публикации, на которой укажите Ваш адрес, фамилию, имя отчество. На обороте открытки укажите название статьи и фамилии авторов. Оплата производится после извещения о публикации. Ксерокопию квитанции об оплате отправьте в редакцию журнала. Наши реквизиты. Наименование получателя платежа: Отделение по г. Ставрополю УФК по Ставропольскому краю, ГОУ ВПО СтГМА Росздрава/с 06061162310; ИНН 2633003556; КПП 263501001; р/с 405 0381 000 000 1000 132; БИК 040702001. Банк получателя: ГРКЦ ГУ Банка России по Ставропольскому краю, г. Ставрополь. Наименование платежа: (06130201010010000130) Оплата за издание научно-методической продукции п. 4 Разрешения № 84 от 15.04.2005г.**

**Подписной индекс журнала «Медицинский вестник Северного Кавказа» 31684 в каталоге Межрегионального агентства подписки «Почта России».**

**Журнал зарегистрирован в НЭБ (Научной электронной библиотеке) г. Москва в базе данных РИНЦ (Российского индекса научного цитирования).**

Отпечатано в типографии ООО «Бюро Новостей», 355002, г. Ставрополь, ул. Лермонтова, 191/43  
Сдано в печать 25.06.2009 г. Формат 60 x 84 1/8. Гарнитура Pragmatica.  
Печать офсетная. Бумага мелованная. Заказ № 287 а

сосудов / Л.О. Иванов // Сб. научн. тр. / Актуальные проблемы морфологии. - Краснодарск, 2005. - С. 45-46. Гордеев, В.А. Кровеносное русло сердца / В.А. Гордеев. - Ярославль, 1997. - 150 с.)

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках.

Резюме на русском языке (для последующего перевода на английский) объемом не более 200 слов печатается на отдельной странице и включает название статьи, фамилии и инициалы авторов, цель исследования, материал и методы, результаты, заключение. На этой же странице помещаются ключевые слова (не более 8).

Объем оригинальной статьи, как правило, должен составлять 6 - 8 страниц, клинических наблюдений (заметок из практики) - 3 - 4 страницы, обзоров и лекций - 10-12 страниц (без таблиц, рисунков, списка литературы и резюме), кратких сообщений (публикация приоритетной научной информации) - 1 - 2 страницы.

В разделе «Страница молодогоченного» помещаются материалы авторов в возрасте до 30 лет (без соавторов), не имеющих ученой степени (в случае высокого научного уровня представляемых работ).

В редакцию направляется 2 экземпляра статьи и ее вариант (подписанный) на магнитном носителе с названием файла по фамилии первого автора. Файлы на магнитном носителе предоставляются на диске 3,5" (1,44 M) или CD-диске (CD-RW, DVD) только в формате RTF. Во избежание не раскрытия файла желательно на диске сделать директорию «COP1» и записать статью вместе с резюме повторно. К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором выполнена работа (за исключением сотрудников СтГМА). На первой странице одного из распечатанных экземпляров должна быть виза «в печать» и подпись руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На этом же экземпляре статьи (в конце текста, перед списком литературы) должны быть подписи всех авторов, адрес, номер телефона, факсы и адрес электронной почты одного из них, ответственного за контакты с редакцией. Без электронной версии рукописи и электронного адреса ответственного автора материалы не рассматриваются.

Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, гарантию авторами прав на оригинальность информации, соблюдение общепринятых правовых норм в исследовательском процессе и согласие на передачу всех прав на издание и переводы статьи редакции журнала «Медицинский вестник Северного Кавказа».

Статьи должны быть тщательно отредактированы и выверены автором. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать присланные статьи. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или уже представленных на рассмотрение в другие редакции. Авторы статей, оформленных не в соответствии с указанными правилами, а также не принятых к публикации извещаются. Рукописи не возвращаются. Авторам опубликованных работ высылается экземпляр журнала.

Статьи принимаются к публикации только при наличии одной внутренней рецензии для иностранных авторов и одной внешней рецензии для публикаций из г. Ставрополя.

Публикации в журнале платные, составляют 100 рублей за каждую полную (неполную) страницу текста формата А4. Публикации материалов в странице молодогоченного осуществляются бесплатно. На страницах журнала предполагается размещение рекламы о медицинских и оздоровительных организациях, сведения о лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники.

Статьи с электронным носителем направлять по адресу: 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310, Медицинская академия, редакция журнала «Медицинский вестник Северного Кавказа». Контактные телефоны: (8652) 35-25-14 (научная часть). Факс: (8652) 35-25-14. E-mail: medvestnik@stgma.ru. Ответственный секретарь редакции профессор Коробкеев Александр Анатольевич.

Тел.: (8652) 35-32-29.

По вопросам размещения рекламы и приобретения журнала обращаться к ответственному редактору Засухиной Татьяне Андреевне.

Тел.: (8652) 35-32-29.

ISSN 2073-8137



9 772073 813269 >