

Учредитель:

Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация

Издатель:

ООО «Издательский дом
«М-Вести»

Периодичность издания:

1 раз в 2 месяца

Тираж: 3500 экз.

Подписной индекс: 73538.

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

Информация о журнале

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

Адрес:

119992, Москва,
ул. Погодинская, д. 1, стр. 1
Кафедра пропедевтики
внутренних болезней
Московской медицинской
академии, «Российский
журнал гастроэнтерологии,
гепатологии,
колопроктологии».

Телефон: (095)248-38-23
(E-mail: good.day@ru.net)

При перепечатке ссылка
на журнал обязательна

Ответственность за
достоверность рекламных
публикаций несут
рекламодатели

**Состав редакционной коллегии
и редакционного совета журнала**

Главный редактор:

В.Т.Ивашкин

Исполнительный директор проекта:

Г.Г.Пискунов

Ответственный секретарь:

Т.Л.Лапина
(E-mail: good.day@ru.net)

Редакционная коллегия:

Е.К.Баранская
С.А.Булгаков
Г.И.Воробьев
П.Я.Григорьев
А.В.Калинин
(зам. главного редактора)
Л.Б.Лазебник
З.А.Лемешко
А.Ф.Логинов
И.В.Маев
М.В.Маевская
А.М.Ногаллер
Ю.М.Панцырев
А.И.Парфенов
Л.М.Портной
С.И.Рапопорт
В.В.Серов
Ю.В.Тельных
А.С.Трухманов
А.И.Хазанов
С.А.Черныкевич
А.А.Шептулин
(зам. главного редактора)

Редакционный совет:

С.А.Алексеенко Хабаровск
З.Г.Апросина Москва
В.М.Арутюнян Ереван
О.Я.Бабак Харьков
Э.И.Белобородова Томск
Э.Г.Григорян Ереван
А.К.Ерамишанцев Москва
Е.И.Зайцева Смоленск
А.Р.Златкина Москва
Г.Ф.Коротко Краснодар
С.А.Курилович Новосибирск
В.А.Максимов Москва
С.Н.Маммаев Махачкала
Ю.Х.Мараховский Минск
Г.А.Минасян Ереван
О.Н.Минушкин Москва
В.С.Моисеев Москва
И.А.Морозов Москва
Ю.Г.Мушина Москва
А.И.Пальцев Новосибирск
Л.К.Пархоменко Харьков
В.Д.Пасечников Ставрополь
С.Д.Подымова Москва
Т.С.Попова Москва
Л.В.Проخورова Екатеринбург
Г.В.Римарчук Москва
В.И.Симоненко Санкт-Петербург
А.В.Ткачев Ростов-на-Дону
Е.И.Ткаченко Санкт-Петербург
Е.Д.Федоров Москва
И.Л.Халиф Москва
Г.В.Цодиков Москва
А.В.Шапошников Ростов-на-Дону

Editor-in-chief:

V.T.Ivashkin

Production Manager:

G.G.Piskunov

Editorial Manager:

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

Editorial board:

Ye.K.Baranskaya
S.A.Bulgakov
G.I.Vorobiev
P.Ya.Grigoriev
A.V.Kalinin
(deputy editor-in-chief)
L.B.Lazebnik
Z.A.Lemeshko
A.F.Loginov
I.V.Mayev
M.V.Mayevskaya
A.M.Nogaller
Yu.M.Pantsyrev
A.I.Parfynov
L.M.Portnoy
S.I.Rapoport
V.V.Serov
Yu.V.Tel'nykh
A.S.Troukhmanov
A.I.Khazanov
S.A.Chernyakevich
A.A.Sheptulin
(deputy editor-in-chief)

Editorial council:

S.A.Alexeyenko Khabarovsk
Z.G.Aprosina Moscow
V.M.Arutyunyan Yerevan
O.Ya.Babak Kharkov
E.I.Byeloborodova Tomsk
E.G.Grigoryan Yerevan
A.K.Yeramishantsev Moscow
Ye.I.Zaytseva Smolensk
A.R.Zlatkina Moscow
G.F.Korot'ko Krasnodar
S.A.Kurilovich Novosibirsk
V.A.Maximov Moscow
S.N.Mammaev Machachkala
Yu.Kh.Marakhovsky Minsk
G.A.Minasyan Yerevan
O.N.Minushkin Moscow
V.S.Moiseyev Moscow
I.A.Morozov Moscow
Yu.G.Mukhina Moscow
A.I.Pal'tsev Novosibirsk
L.K.Parkhomenko Kharkov
V.D.Pasychnikov Stavropol
S.D.Podymova Moscow
T.S.Popova Moscow
L.V.Prokhorova Yekaterinburg
G.V.Rimarchuk Moscow
V.I.Simonenko Saint-Petersburg
A.V.Tkachev Rostov-on-Don
Ye.I.Tkachenko Saint-Petersburg
Ye.D.Fedorov Moscow
I.L.Khalif Moscow
G.V.Tsodikov Moscow
A.V.Shaposhnikov Rostov-on-Don

Содержание

Рекомендации по лечению гепатита С (Согласительная конференция по лечению гепатита С Париж, Франция, 27–28 февраля 2002 г.)	4
---	---

Лекции и обзоры

<i>Хазанов А.И.</i> Важная проблема современности — алкогольная болезнь печени	13
<i>Маевская М.В.</i> Основные принципы лечения гепатита В	21
<i>Сергеев П.В., Маев И.В., Гуревич К.Г., Шимановский Н.Л.</i> Антиульцерогенные свойства соединений цинка	27

Оригинальные исследования

<i>Маммаев С.Н., Лукина Е.А., Павлов Ч.С., Левина А.А., Шульпекова Ю.О., Маевская М.В., Галимова С.Ф., Ивашкин В.Т.</i> Показатели метаболизма железа и антиоксидантная активность сыворотки крови у больных хроническим вирусным гепатитом С	32
<i>Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Лапшин А.В., Павлов Ч.С., Родионова Е.Н., Шипулин Г.А., Богословская Е.В., Гуцин А.Е.</i> Опыт применения веро-рибавирин при лечении больных хроническим гепатитом С	38
<i>Бушуева Н.В., Крель П.Е., Исаева Е.И., Игнатова Т.М., Некрасова Н.П.</i> Клинико-патогенетическое значение определения РНК и антигена вируса гепатита С в ткани печени, сыворотке и мононуклеарных клетках периферической крови больных хроническим гепатитом С	42
<i>Васенко В.И., Плюснин С.В., Киселев А.В., Хазанов А.И.</i> Эффективность лечения гепатита С у молодых мужчин рефероном — отечественным интерфероном α_2	51
<i>Митрикова Л.Ц., Климова Е.А., Ющук Н.Д., Кушлинский Н.Е., Любимова Н.В.</i> Исследование показателей Fas-зависимого апоптоза в сыворотке крови больных острыми вирусными гепатитами А и В	59
<i>Пинчук Т.П., Абакумов М.М., Погодина А.Н., Попова Т.С., Васильев В.А., Азаров Я.Б.</i> Рефлюкс-эзофагит: динамика моторной функции пищевода согласно результатам эзофагоимпедансометрии	64

Обмен опытом

<i>Апросина З.Г., Абдурахманов Д.Т., Филатова А.Л., Крель П.Е.</i> Латентная инфекция вируса гепатита В при аутоиммунном гепатите: вариантная форма аутоиммунного гепатита? (Клинико-морфологическое наблюдение)	70
<i>Долинский А.Г., Кузьмичев С.Б., Ушаков И.И., Хазанов А.И.</i> Редкое проявление постхолестатического синдрома, первоначально расцененное как болезнь Крона	74
<i>Истратов В.Г., Кахаров М.А., Вишневецкий В.А., Икрамов Р.З., Мухиддинов Н.Д.</i> Газожидкостная хроматография в диагностике эхинококкоза печени	77

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

<i>Андерсен Л.П.</i> Новые виды рода <i>Helicobacter</i> у человека	81
--	----

История медицины

<i>Остапенко В.М., Апросина З.Г.</i> Вклад Е.М. Тареева в решение проблем гепатологии	85
--	----

Contents

Hepatitis C treatment consensus conference. (Treatment guidelines for hepatitis C Paris, France, 27–28 february 2002)	4
---	---

The lectures and reviews

<i>Khazanov A.I.</i> Alcoholic liver disease: Important problem of the present time	13
<i>Mayevskaya M.V.</i> Basic principles of viral hepatitis B treatment	21
<i>Sergeyev P.V., Mayev I.V., Guryevich K.G., Shimanovsky N.L.</i> Antiulcerogenic properties of Zinc medications	27

Original investigations

<i>Mamayev S.N., Lukina Ye.A., Pavlov Ch.S., Levina A.A., Shulpekova Yu.O., Mayevskaya M.V., Galimova S.F., Ivashkin V.T.</i> Iron metabolism and blood serum anti-oxidative activity in patients with chronic viral hepatitis C	32
<i>Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Lapshin A.V., Pavlov Ch.S., Rodionova Ye.N., Shipulin G.A., Bogoslovskaya Ye.V., Guschin A.Ye.</i> Application of Vero-ribavirin at treatment of chronic hepatitis C patients	38
<i>Bushuyeva N.V., Krel P.Ye., Isayeva Ye.I., Ignatova T.M., Nekrasova N.P.</i> Clinical and pathogenic significance of hepatitis C virus RNA and antigen assessment in hepatic tissue, serum and peripheral blood mononuclear cells of the chronic hepatitis C patients	42
<i>Vasenko V.I., Plusnin S.V., Kiselev A.V., Khazanov A.I.</i> Efficacy of Reaferon Russian interferon α_2 in the treatment of hepatitis C in the young adults	51
<i>Mitrikova L.Ts., Klimova Ye.A., Yuschuk N.D., Kushlinsky N.Ye., Lyubimova N.V.</i> Features of Fas-dependent apoptosis in blood serum in patients with acute viral hepatitis A and B	59
<i>Pinchuk T.P., Abakumov M.M., Pogodina A.N., Popova T.S., Vasiliev V.A., Azarov Ya.B.</i> Reflux-esophagitis: dynamics of esophageal motor function according to the data of esophageal impedance measurement	64

Exchange of experience

<i>Aprosina Z.G., Abdurakhmanov D.T., Filatova A.L., Krel P.Ye.</i> Latent hepatitis B virus infection at an autoimmune hepatitis: the alternative form of autoimmune hepatitis? (Clinical and morphological observation)	70
<i>Dolinsky A.G., Kuz'michev S.B., Usakov I.I., Khazanov A.I.</i> Rare manifestation of postcholecystectomy syndrome, mimicking Crohn's disease	74
<i>Istratov V.G., Kakharov M.A., Vishnevskiy V.A., Ikramov R.Z., Mukhiddinov N.D.</i> Gas-liquid chromatography in diagnostics of liver echinococcosis	77

National college of gastroenterologists, hepatologists

<i>Andersen L.P.</i> New species of <i>Helicobacter</i> genus in humans	81
--	----

History of medicine

<i>Ostapenko V.M., Aprosina Z.G.</i> Ye.M. Tareyev's contribution to hepatology	85
--	----

УДК [616.36-002.12:578.891]-085(063)

Рекомендации по лечению гепатита С

(Согласительная конференция по лечению гепатита С

Париж, Франция, 27 – 28 февраля 2002 г.*)

Со времени проведения во Франции в 1999 г. первой Согласительной конференции, посвященной проблемам лечения хронического гепатита С, получены новые данные о патогенезе заболевания, достигнуты значительные успехи в его лечении. Это послужило основанием для организации второй Согласительной конференции, которая состоялась 27–28 февраля 2002 г. в Париже. На конференции были рассмотрены вопросы о том, каким пациентам необходимо лечение, какие исследования им нужно проводить, какое лечение считается оптимальным, как вести наблюдение за пациентами в процессе лечения и в том случае, если его не проводят.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусное лечение, пегилированный интерферон, рибавирин.

В 1999 г. во Франции была организована первая Согласительная конференция, посвященная проблемам лечения хронического гепатита С. За период, прошедший после проведения конференции, достигнуты значительные успехи в изучении вирусологических характеристик *вируса гепатита С* (HCV), открыты ранее неизвестные факторы патогенеза и получены новые результаты исследований по оценке эффективности лечения этой инфекции. С целью оценки новых сведений и оптимизации стратегии ведения пациентов, инфицированных HCV, 27–28 февраля 2002 г. в Париже была проведена вторая Согласительная конференция, на которой обсуждались следующие 5 вопросов:

1. Каким пациентам требуется лечение?
2. Какие исследования необходимо провести перед началом лечения?
3. Какое лечение считается оптимальным?
4. Как следует вести наблюдение за пациентами во время лечения?
5. Как следует вести наблюдение за пациентами, которым лечение не проводят?

ВОПРОС 1. Каким пациентам требуется лечение?

Противовирусное лечение следует назначать только тем больным *хроническим гепатитом С*

(ХГ С), у которых в сыворотке крови обнаружена HCV РНК и диагноз подтвержден результатами гистологического исследования ткани печени.

Принимая решение о назначении лечения, нужно учитывать качество жизни и возраст пациента, сопутствующие заболевания, внепеченочные проявления HCV-инфекции, вирусологические характеристики HCV, а также желание пациента лечиться (мотивация).

1. Основные терапевтические показания

На принятие решения о назначении антивирусной терапии оказывает влияние выраженность гистологических изменений в печени. Несмотря на то что основная цель противовирусного лечения заключается в эрадикации HCV, очень важно предотвратить прогрессирование заболевания (стабилизировать или улучшить гистологическую картину и функции печени).

1.1. Больные ХГ С с умеренно выраженным и тяжелым фиброзом печени (F2 или F3)

Выраженность фиброза печени, соответствующая стадии F2 или F3 по системе METAVIR, независимо от активности воспалительного процесса в печени служит показанием к началу терапии (см. вопрос 2: 2.6. Биопсия печени).

1.2. Больные циррозом печени (F4)

Противовирусное лечение проводят больным циррозом печени (ЦП) (F4 по системе METAVIR) с целью получить стойкий вирусологический ответ, а также стабилизировать процесс в печени и предотвратить развитие осложнений, включая гепатоцеллюлярную карциному. Уменьшение риска возникновения осложнений у больных ЦП ассоциируется со стойким улучшением вирусологических или биохимических показателей.

При отсутствии вирусологического ответа после первичного курса лечения пациентам с ЦП может быть назначена поддерживающая терапия *интерфероном* (ИФН). Вопрос о ее проведении следует рассматривать только в отношении пациентов, у которых в процессе первичного курса лечения достигнут биохимический ответ (нормализация или значительное снижение активности сывороточных аминотрансфераз).

Аналогичную стратегию рекомендуется использовать при лечении пациентов с тяжелым фиброзом печени (F3 по системе METAVIR). Эффективность представленной тактики ведения больных в дальнейшем должна быть изучена в клинических исследованиях. Пациентам с декомпенсированным ЦП антивирусное лечение противопоказано.

1.3. Больные хроническим гепатитом без фиброза (F0), или с фиброзом печени легкой степени (F1) либо хроническим гепатитом С с нормальной активностью сывороточных аминотрансфераз

В настоящее время установлено, что при отсутствии таких факторов риска, как ожирение, злоупотребление алкоголем, коинфекция ВИЧ и других вирусов, вероятность прогрессирования заболевания у пациентов данной подгруппы довольно низка. Отдаленные результаты лечения пока не установлены. Рекомендуется динамическое наблюдение за больными без проведения лечения. Вопрос о назначении противовирусного лечения может рассматриваться для больных с внепеченочными проявлениями HCV-инфекции.

1.4. Пациенты, у которых возник рецидив или отсутствует ответ на противовирусную терапию

Рецидив заболевания определяется как появление HCV РНК в сыворотке крови в течение 6 мес после окончания лечения у пациентов, у которых на момент окончания терапии HCV РНК отсутствовала.

Комбинированную терапию *пегилированным ИФН* (пИФН) и рибавирином (аналогично терапии стандартным ИФН и рибавирином) назначают пациентам, у которых после проведения курса монотерапии ИФН возник рецидив заболевания.

Данные, полученные к настоящему времени, недостаточны для того, чтобы рекомендовать стандартный или пИФН при развитии рецидива после комбинированной терапии.

Пациентам с тяжелым фиброзом печени или ЦП (F3 или F4) рекомендуется поддерживающая терапия ИФН (см. выше). Данные об эффективности комбинированной терапии пИФН и рибавирином у таких пациентов пока не получены. Для пациентов, резистентных к комбинированному лечению пИФН и рибавирином, альтернативы в настоящее время нет.

1.5. Пациенты после трансплантации печени

У пациентов, которым была проведена трансплантация печени в связи с вирусным (HCV) циррозом печени или гепатоцеллюлярной карциномой, почти всегда возникает рецидив HCV-инфекции. Высокая вирусная нагрузка, развитие гепатита и интенсивная иммуносупрессивная терапия представляют собой факторы неблагоприятного прогноза; эта проблема должна быть изучена в дальнейших клинических исследованиях.

1.6. Пациенты с острой HCV-инфекцией

Идеальным считается установление диагноза на ранней стадии заболевания (в течение нескольких недель от момента инфицирования) на основании результатов определения сывороточной HCV RNA. Диагностически значимыми являются два последовательно определенных результата. В большинстве случаев своевременно начатое лечение острой инфекции позволяет предотвратить хронизацию процесса. Данная тактика применима при лечении больных, инфицированных парентеральным путем.

2. Дополнительные факторы

2.1. Хроническая алкогольная интоксикация

Полагают, что постоянное злоупотребление алкоголем провоцирует активацию репликации HCV и приводит к быстрому формированию ЦП. У лиц, злоупотребляющих алкоголем, отмечается снижение эффективности лечения и переносимости антивирусной терапии, они также часто нарушают режим лечения.

За 6 мес до начала терапии обязательно нужно попытаться уговорить пациента отказаться от употребления алкоголя или, по крайней мере, максимально уменьшить его дозу.

2.2. Употребление наркотиков

У лиц, инфицированных при внутривенном или интраназальном введении наркотических веществ, обычно наблюдается благоприятное течение заболевания. Это обусловлено, как правило, установлением диагноза и началом лечения в молодом возрас-

сте, небольшой продолжительностью заболевания, незначительными гистологическими изменениями в печени и преобладанием 3-го генотипа вируса. Однако существуют факторы, ухудшающие прогноз заболевания у лиц, принимающих наркотики: злоупотребление алкоголем, коинфекция ВИЧ или HBV, психические расстройства.

Больные и члены их семей должны получать адекватную информацию о предстоящем лечении. Редкое случайное введение наркотиков, при условии стабилизации пациента по другим показателям, не является поводом для прекращения лечения.

2.3. Психические расстройства

Лечение пациентов с психическими расстройствами показано только при тяжелых формах поражения печени. Оно может быть предпринято лишь в случае стабилизации и благоприятного прогноза психического заболевания. Обследование больного психиатром необходимо проводить как до начала, так и в процессе лечения. Пациенты, у которых существует риск развития депрессии, должны с профилактической целью принимать антидепрессанты.

2.4. Коинфекция ВИЧ

Коинфекция ВИЧ у больных с HCV-инфекцией приводит к более тяжелому поражению печени, а частота и скорость формирования цирроза при этом выше, чем у больных с моноинфекцией HCV.

У пациентов с сочетанной коинфекцией (ВИЧ+HCV) при наличии гистологических признаков тяжелого и средней тяжести процесса нередко крайне трудно определить, с какой инфекцией необходимо бороться в первую очередь.

Рассмотрим несколько вариантов.

1. Пациентам с нормальным иммунологическим статусом в том случае, если нет показаний к срочному проведению антиретровирусной терапии, в первую очередь показано лечение HCV-инфекции. В отсутствие антиретровирусного лечения эффективность антивирусной терапии (HCV) повышается. Кроме того, исключается риск нежелательного взаимодействия рибавирина с другими аналогами нуклеозидов и устраняется эффект потенцирования гепатотоксичности антиретровирусных препаратов по отношению к поврежденным клеткам печени.

2. У пациентов с коинфекцией ВИЧ, получающих антиретровирусную терапию, показания к лечению ХГ С аналогичны таковым в отсутствие коинфекции ВИЧ (используют гистологические критерии). Особое внимание уделяют сочетанию рибавирина с анти-ВИЧ-аналогами нуклеозидов.

3. Пациентам со сниженным иммунным статусом лечение HCV-инфекции не показано. Тяжелая иммунодепрессия обуславливает снижение вирусологического ответа на антивирусную терапию (HCV) и ухудшает ее переносимость.

2.5. Другие сопутствующие заболевания

Врожденные нарушения свертываемости крови (в основном это относится к больным гемофилией) не влияют на результаты лечения.

У пациентов с талассемией избыток железа, обусловленный нарушением эритропоэза и многочисленными гемотрансфузиями, негативно влияет на течение заболевания и снижает эффективность терапии ИФН. В связи с повышенным риском гемолиза применение рибавирина при лечении таких больных противопоказано.

Пациентам с нарушением функции почек, не нуждающимся в проведении гемодиализа, лечение рибавирином также противопоказано.

2.6. Детский возраст

У детей, инфицированных вертикальным путем, прогноз, как правило, благоприятный. Антивирусное лечение детям назначают редко, и показания к проведению терапии должны быть подтверждены в специализированных центрах.

2.7. Пожилой возраст

Для принятия решения о назначении терапии больным пожилого возраста необходимо наличие полной информации о всех имеющихся у них сопутствующих заболеваниях. В целом больные пожилого возраста переносят лечение хуже.

ВОПРОС 2. Какие исследования необходимо провести перед началом лечения?

После обнаружения HCV-Ab в сыворотке крови в двух последовательно выполненных тестах, произведенных с применением разных реагентов, необходимо определить количество HCV РНК в сыворотке крови. При нормальном уровне активности аминотрансфераз в сыворотке крови получение отрицательного результата исследования по выявлению HCV РНК свидетельствует о разрешении HCV-инфекции, в связи с чем проведения дальнейших исследований не требуется. В случае повышения активности трансаминаз при отрицательных результатах теста на HCV РНК необходимо установить причину данных изменений. Для определения показаний к лечению необходимо провести следующие мероприятия.

1. Клиническое обследование

При сборе анамнеза следует установить возраст, пол, социальное положение, перенесенные заболевания, состояние функции щитовидной железы, неврологический и психический статус (эпилепсия, депрессия и т. п.), аутоиммунные заболевания и т. д.

Необходимо уточнить предполагаемую длительность заболевания и путь инфицирования, наркологический анамнез, сопутствующее лечение (психотропные и антигипертензивные препараты, контрацептивы, пероральные противодиабетические и гиполипидемические средства), указания на вакцинацию против вирусных гепатитов А и В.

Следует провести обследование больного с целью обнаружения внепеченочных признаков HCV-инфекции (артралгии, миалгии, кожные проявления), клинических признаков ЦП (печеночная недостаточность, портальная гипертензия). Нужно обратить внимание на такие факторы, как избыточная масса тела и злоупотребление алкоголем.

2. Принятие решения о назначении лечения

2.1. Лабораторные исследования

Лабораторные исследования включают проведение функциональных печеночных тестов (сывороточные аминотрансферазы, гамма-глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза, билирубин) и определение коагулограммы. Повышение активности сывороточных аминотрансфераз в большинстве случаев свидетельствует об активности и возможности прогрессирования заболевания и служит показанием к проведению лечения. Нормальный уровень активности аминотрансфераз, наоборот, обычно характеризует медленное течение или отсутствие прогрессирования гепатита. Исключения составляют больные с выраженной иммунодепрессией, у которых на фоне нормального уровня активности сывороточных аминотрансфераз наблюдается тяжелое поражение печени.

2.2. Определение генотипа HCV

Один из наиболее важных моментов обследования пациента — определение генотипа HCV. Результаты данного исследования влияют на выбор лечения и позволяют прогнозировать его эффективность. Так, например, у пациентов, инфицированных HCV 2-го или 3-го генотипа, продолжительность лечения меньше, а эффективность выше, чем у тех, у кого выявлены другие генотипы вируса.

2.3. Уровень HCV РНК

Уровень HCV РНК в сыворотке крови (вирусная нагрузка) не влияет на тяжесть течения заболевания, но позволяет оценить активность раннего вирусологического ответа на проводимую терапию, что особенно важно при инфицировании больных HCV 1-го генотипа.

2.4. Выявление сопутствующих заболеваний

Необходимо определить следующие показатели:

- серологические маркеры ВИЧ- и HBV-инфекций (при обнаружении ВИЧ нужно подсчитать CD4-клетки);

- уровни тиреотропного гормона, антител к анти-тиреопероксидазе;

- ANA (антинуклеарные антитела), SMA (антитела к гладким мышцам), anti-LKM 1 (антитела к печеночно-почечным микросомам 1-го типа);

- уровень креатинина и белка в моче;
- уровень глюкозы в крови и липидный профиль;

- уровень ферритина и коэффициент насыщения трансферрина железом.

2.5. УЗИ органов брюшной полости

УЗИ органов брюшной полости имеет вспомогательное значение, его проводят для оценки состояния паренхимы печени и выявления признаков портальной гипертензии.

2.6. Биопсия печени

Цель биопсии — оценка гистологических изменений в печени; обычно ее выполняют транспаритетально. Трансъюгулярная биопсия печени показана больным, у которых выявлены нарушения свертывания крови, а также пациентам, находящимся на гемодиализе.

Для того чтобы получить достоверные результаты гистологического исследования, образец ткани печени должен быть длиной не менее 10 мм и содержать не менее 6 порталных трактов. Активность воспаления (A0 — A3) и степень фиброза печени (F0 — F4) целесообразно оценивать по шкале METAVIR, так как при обследовании больных гепатитом С она более точна, чем шкала Knodell.

Показания к биопсии печени

В связи с тем что выбор метода и прогноз лечения в значительной степени определяются стадией фиброза, биопсия печени показана большинству больных гепатитом С. Однако существуют группы пациентов, лечение которых проводят независимо от результатов гистологического исследования ткани печени:

- HCV 2-го или 3-го генотипа: эффективность лечения в отсутствие отягчающих факторов (злоупотребление алкоголем, коинфекция ВИЧ, нарушение функции почек) достигает 80%;

- существование риска вертикальной передачи HCV ребенку у женщин, планирующих беременность, в связи с чем необходимо принять меры для предотвращения такой передачи или снижения опасности развития гепатита;

- криоглобулинемия (эрадикация HCV необходима для контроля за течением заболевания);

- коинфекция ВИЧ: если можно, необходимо отложить проведение антиретровирусной терапии, поскольку проведенное в первую очередь лечение HCV-инфекции снижает риск гепатотоксичности антиретровирусных средств и предупреждает нежелательное взаимодействие

препаратов, применяемых для лечения обеих инфекций;

– цирроз печени.

Общая цель лечения в указанных подгруппах больных – достижение эрадикации HCV. Следовательно, биопсию печени можно не производить.

В том случае, если в ближайшее время антивирусное лечение не планируется, то необходимости в биопсии печени нет. Это имеет значение главным образом для пациентов с декомпенсированным ЦП и лиц, у которых регистрируется стойкий нормальный уровень активности сывороточных аминотрансфераз и отсутствуют сопутствующие заболевания.

2.7. Серологические маркеры фиброза

Определение серологических маркеров фиброза печени может стать альтернативой биопсии печени, если его информативность будет подтверждена в клинических исследованиях.

2.8. Противопоказания к проведению терапии

Для определения временных или постоянных противопоказаний необходимо выполнить дополнительные исследования:

- тест на наличие беременности;
- ЭКГ для пациентов старше 50 лет и больных ишемической болезнью сердца;
- офтальмологическое исследование у пациентов, у которых имеются соответствующие факторы риска (гипертоническая болезнь и т.д.);
- оценка психического состояния (необходима при наличии психических расстройств в анамнезе).

ВОПРОС 3. Какое лечение считается оптимальным?

Лечение HCV-инфекции включает применение противовирусных и адьювантных препаратов, а также трансплантацию печени.

1. Антивирусная терапия

Современный диапазон противовирусных средств включает стандартный ИФН, пИФН, комбинации стандартного ИФН и пИФН с рибавирином. пИФН представляет собой стандартный ИФН, конъюгированный с полиэтиленгликолем. Процесс пегилирования ИФН привел к снижению скорости выведения препарата почками, увеличению периода полураспада, продолжительности циркуляции препарата в плазме крови в необходимой концентрации, что способствовало уменьшению количества требуемых инъекций до 1 раза в неделю.

1.1. Рекомендуемые схемы комбинированной терапии пИФН с рибавирином

Существуют два типа пИФН: пИФН-2а и пИФН-2b. В исследованиях, включавших более

2500 пациентов, проводили сравнительную оценку эффективности комбинаций пИФН и стандартного ИФН с рибавирином. В двух исследованиях стандартные режимы лечения сравнивали с наиболее эффективными режимами комбинированной терапии: пИФН-2b (1,5 мкг/кг в неделю) + рибавирин (800 мг в день) и пИФН-2а (180 мкг в неделю) + рибавирин (1000–1200 мг в день в зависимости от массы тела).

В первом исследовании было показано, что у пациентов, инфицированных HCV 1-го генотипа, стойкий вирусологический ответ можно прогнозировать по уровню вирусной нагрузки через 12 нед от начала лечения. На основании результатов ретроспективного анализа установлено, что стойкий вирусологический ответ у пациентов, получавших комбинированную терапию с пИФН-2b, был более выраженным при назначении рибавирина в дозе выше 10,6 мг/кг в день. Полученные данные подтвердили необходимость подбора дозы рибавирина в зависимости от массы тела. Несмотря на то что, согласно рекомендациям, принятым во Франции, длительность комбинированной терапии ИФН с рибавирином у пациентов, инфицированных HCV 2-го и 3-го генотипов, должна составлять 24 нед, лечение в обоих исследованиях проводили в течение 48 нед.

Рекомендации президиума Согласительной конференции

Оптимальными режимами терапии с применением пИФН считаются следующие:

- пИФН-2b (1,5 мкг/кг в неделю) + рибавирин (800, 1000 и 1200 мг в день при массе тела менее 65, 65–85 и более 85 кг соответственно);
- пИФН-2а (180 мкг в неделю) + рибавирин (800, 1000 и 1200 мг в день при массе тела менее 65, 65–85 и более 85 кг соответственно).

Продолжительность лечения зависит от генотипа HCV. У больных, инфицированных HCV 1-го генотипа, у которых через 12 нед от начала лечения HCV RNA в сыворотке крови отсутствует или уровень вирусной нагрузки снизился на 2 log, длительность лечения составляет 48 нед.

Пациентам, у которых выявлен HCV 2-го или 3-го генотипа, комбинированную терапию ИФН с рибавирином проводят в течение 24 нед.

HCV 4-го генотипа, как и 1-го, характеризуется низкой чувствительностью к лечению. Пациентам, инфицированным таким HCV, рекомендуется лечение в течение 48 нед. Вирусологический ответ на антивирусную терапию варьирует. Критерии эффективности лечения пока не разработаны.

Настоящие рекомендации могут быть пересмотрены или дополнены после анализа результатов исследований, целью которых является подбор оптимальной дозы пИФН и рибавирина. Эффективность пИФН-2b в дозах 1 и 1,5 мкг/кг в неделю по результатам оценки вирусологического

ответа одинакова, а увеличение дозы препарата сопровождается повышением риска развития нежелательных побочных эффектов.

Необходимо проведение клинических испытаний для оценки эффективности комбинированной терапии с применением пИФН в дозе 1 мкг/кг в неделю. Доза рибавирина (более 10,6 мг/кг в день) при использовании предлагаемого режима его приема для некоторых пациентов может оказаться избыточной, что приведет к усилению побочных эффектов в отсутствие повышения эффективности. Оптимальный выбор дозы и продолжительности лечения зависит от начальной вирусной нагрузки и генотипа HCV.

1.2. Другие терапевтические схемы

1.2.1. Монотерапия пИФН

Монотерапию можно проводить пИФН-2а в дозе 180 мкг в неделю или пИФН-2b в дозе 1 мкг/кг в неделю. Такое лечение назначают пациентам, которым противопоказан рибавирин, а также больным с талассемией. Для того чтобы добиться эрадикации вируса, лечение необходимо осуществлять в течение 48 нед. Если терапия пИФН имеет поддерживающий характер, то ее продолжительность зависит от биохимического ответа и переносимости препарата. Длительность его применения в этом случае необходимо определять в клинических исследованиях. Поддерживающая терапия необходима для снижения темпов развития фиброза печени в ответ на ее повреждение HCV.

1.2.2. Монотерапия стандартным ИФН

Монотерапию стандартным ИФН можно проводить только больным острым гепатитом С и пациентам, находящимся на гемодиализе.

1.2.2.1. Острая HCV-инфекция

При острой HCV-инфекции рекомендуется применение одной из приведенных ниже схем лечения:

- ИФН по 5 МЕ ежедневно в течение 4 нед, затем по 5 МЕ 3 раза в неделю в течение 20 нед;
- ИФН по 10 МЕ ежедневно до нормализации активности аминотрансфераз (согласно результатам исследований, это происходит на 3–6-й неделе применения препарата).

Показания – бессимптомная острая HCV-инфекция.

По мнению большинства авторов, инфицирование HCV, подтвержденное обнаружением HCV РНК в двух последовательных проведенных тестах, служит показанием к немедленному началу лечения (например, после переливания препаратов крови). Другие специалисты считают, что нужно дождаться повышения активности аминотрансфераз в сыворотке крови и только после этого проводить терапию. Однозначно определить приори-

тетный путь ведения таких больных пока нельзя. Однако, учитывая высокую вероятность спонтанного разрешения острой желтушной формы гепатита С (50%), оснований для немедленной антивирусной терапии нет. Определять HCV РНК нужно через 12 нед после манифестации желтухи, положительный результат анализа является показанием к началу лечения.

1.2.2.2. Пациенты, находящиеся на гемодиализе

Пациентам, находящимся на гемодиализе, применение пИФН и рибавирина противопоказано. Таким больным назначают лечение стандартным ИФН в дозе 3 МЕ 3 раза в неделю длительностью 6–12 мес. Вводить препарат следует после каждой процедуры гемодиализа.

1.2.3. Применение консенсус-ИФН

Этот вид лечения достаточно специфический. Его применение ограничено из-за способа введения препарата, по эффективности идентичного стандартному ИФН.

1.2.4. Монотерапия рибавирином

Лечение рибавирином можно проводить больным декомпенсированным ЦП (когда применение ИФН противопоказано) при достижении биохимического ответа.

1.2.5. Применение комбинаций других препаратов

Для пациентов, не ответивших на комбинированное лечение, или в случае отмены препаратов альтернативных схем терапии пока не разработано. Обсуждается возможность применения пИФН в комбинации с рибавирином, амантадином или микофенолатом.

2. Трансплантация печени

Больным декомпенсированным ЦП и с гепатоцеллюлярной карциномой (один узел размером меньше 5 см или 3 узла меньше 3 см каждый) необходима трансплантация печени. Реинфицирование трансплантата происходит практически всегда. Адекватная антивирусная терапия для таких пациентов пока не разработана. Установлено, что монотерапия ИФН при реинфицировании трансплантата неэффективна.

3. Дополнительные меры

3.1. Употребление алкоголя

По мнению многих авторов, злоупотребление алкоголем вызывает активацию репликации HCV, способствует формированию резистентности к антивирусной терапии и соответственно провоциру-

ет прогрессирующее гистологическое изменение в печени. Следовательно, пациентам, злоупотребляющим алкоголем, необходимо настойчиво советовать отказаться от приема алкоголя или снизить его дозу до менее чем 10 г в день.

Очень важно начать терапию алкогольной зависимости до начала лечения: противовирусную терапию у таких больных рассматривают как часть комплексного лечения. Даже в отсутствие противовирусной терапии лечение алкогольной зависимости представляется крайне важным для снижения темпов прогрессии патологического процесса в печени.

3.2. Избыточная масса тела

Избыточная масса тела — фактор риска развития стеатоза печени, что способствует более быстрому формированию фиброза. При ожирении значительно снижается эффективность проводимого лечения, поэтому пациентам необходимо рекомендовать снизить массу тела (диета).

3.3. Курение

Согласно результатам одного из исследований, курение провоцирует прогрессирующее патологическое изменение в печени. Учитывая общее неблагоприятное воздействие курения на организм в целом, жюри рекомендует пациентам с HCV-инфекцией воздержаться от курения или хотя бы уменьшить количество выкуриваемого табака.

3.4. Вакцинация

Пациентам с HCV-инфекцией рекомендуется вакцинация против гепатита В, так как прогноз больных с коинфекцией HBV значительно хуже.

3.5. Другие способы лечения

Другие способы лечения и диетотерапия неэффективны (включая флеботомию и применение урсодезоксихолевой кислоты).

ВОПРОС 4. Как следует вести наблюдение за пациентами во время лечения?

Наблюдение за пациентами в процессе лечения проводят с целью оценки его эффективности, переносимости и влияния на качество жизни. Помимо регулярных посещений врача, не реже 1 раза в месяц, пациенты нуждаются в получении информации об особенностях течения заболевания и проводимом лечении.

1. Оценка эффективности лечения

В случае отсутствия клинических проявлений заболевания эффективность лечения следует оценивать на основании биохимических, вирусологических и гистологических критериев.

1.1. Биохимический контроль

У пациентов, у которых исходно повышена активность аминотрансфераз в сыворотке крови, биохимическим критерием эффективности лечения служит ее нормализация или снижение как в период лечения, так и после его завершения. Уровень активности аминотрансфераз необходимо определять ежемесячно на фоне лечения и 1 раз в 2 мес в течение 6 мес после его окончания, в отсутствие вирусологического ответа — 1–2 раза в год.

1.2. Вирусологический контроль

Оценку вирусологического ответа (клиренс HCV РНК независимо от генотипа HCV следует проводить в момент окончания лечения и через 6 мес. HCV РНК нужно определять с помощью *полимеразной цепной реакции* (ПЦР) или аналогичным способом. О стойком вирусологическом ответе свидетельствует отсутствие HCV РНК через 6 мес после завершения лечения, что в большинстве случаев указывает на эрадикацию вируса.

Показания к количественному определению HCV РНК зависят от генотипа вируса. Так, у пациентов, у которых выявлен HCV 1-го генотипа, снижение вирусной нагрузки через 12 нед от начала терапии служит благоприятным фактором стойкого вирусологического ответа.

При наличии HCV 2-го или 3-го генотипа вероятность стойкого вирусологического ответа высока, поэтому вирусологический контроль осуществляют на момент окончания лечения (24-я неделя). Необходимости в количественном определении HCV РНК у этих пациентов через 12 мес нет.

Данные о клинической информативности количественного определения HCV РНК через 12 нед от начала лечения у пациентов, у которых установлен HCV 4-го, 5-го или 6-го генотипа, пока отсутствуют. Качественное определение HCV РНК нужно проводить через 6 мес после начала терапии.

1.3. Контроль гистологической картины

При получении стойкого вирусологического ответа биопсия печени не показана. В отсутствие вирусологического ответа биопсию проводят только в том случае, если полученные результаты могут повлиять на дальнейшую тактику ведения больных.

2. Оценка переносимости лечения

Побочные эффекты противовирусных препаратов дозозависимы и часто обратимы. При появлении нежелательных эффектов может потребоваться изменение дозы или отмена препарата.

2.1. Побочные эффекты интерферона

Побочные эффекты ИФН включают гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, головная боль

и т.п.), слабость, снижение аппетита, уменьшение массы тела, диарею, кожные проявления, алопецию, воспаление в месте инъекции. Развитие гриппоподобного синдрома можно предупредить с помощью парацетамола (не более 3 г/сут). При неэффективности парацетамола можно использовать декстропропоксифен или ибупрофен (последний препарат разрешен к применению только в отсутствие ЦП).

К тяжелым осложнениям терапии ИФН относится широкий спектр психических расстройств (от частой смены настроения до тяжелой депрессии). В каждом конкретном случае в зависимости от тяжести психического расстройства необходима консультация психиатра с целью установления возможности продолжения лечения в комбинации с приемом антидепрессантов. Кроме того, необходимо учитывать тяжесть поражения печени и наличие факторов, определяющих ответ на антивирусную терапию.

У пациентов, у которых нарушена функция щитовидной железы (гипо- и гипертиреоз), 1 раз в 3 мес необходимо определять уровень тиреотропного гормона.

У большинства больных неблагоприятное влияние ИФН на гемопоэз (нейтропения, тромбоцитопения) наблюдается в начальный период лечения, причем пИФН вызывает более выраженные изменения гемограммы, чем стандартный ИФН. Количество тромбоцитов у большинства больных нормализуется в ранние сроки само по себе, а нейтропения сохраняется на протяжении всего курса лечения.

Эти побочные реакции обычно более выражены у пациентов с исходной нейтропенией или тромбоцитопенией (особенно при циррозе), в связи с чем требуется обязательное регулярное определение показателей гемограммы — дважды в течение первого месяца лечения, затем 1 раз в месяц на протяжении всего периода лечения.

К редким осложнениям интерферонотерапии относятся интерстициальная пневмония, нарушения функций сетчатки и поражение кожи (сухость, обострение псориаза и т.д.). Беременность служит противопоказанием к интерферонотерапии.

2.2. Побочные эффекты рибавирина

Основным побочным действием рибавирина является гемолитическая анемия. Следовательно, на фоне его приема необходим регулярный контроль гемограммы. В случае развития выраженной анемии рекомендуется уменьшить дозу препарата.

Данные о применении эритропоэтина при анемии, развившейся на фоне приема рибавирина, пока отсутствуют. К другим побочным эффектам рибавирина относятся кашель, тошнота, сухость кожи, гиперурикемия. В связи с тератогенным действием рибавирина назначение его беременным противопоказано.

Обязательное условие проведения терапии рибавирином — контрацепция обоих партнеров в течение всего периода лечения, а также на протяжении 4 мес для женщин и 7 мес для мужчин после окончания терапии. Кроме того, на фоне лечения необходимо ежемесячно определять уровень хорионадотропина и 1 раз в 4 мес — концентрацию креатинина и мочевой кислоты.

2.3. Ведение пациентов с коинфекцией ВИЧ, получающих лечение ddI или d4T

У пациентов данной группы необходимо проводить мониторинг клинических (определение массы тела, липодистрофии) и лабораторных (гемограмма, уровень активности сывороточных аминотрансфераз, липаз, креатинфосфокиназы) показателей. При появлении признаков митохондриальной цитопатии (лактоацидоз) следует определить уровень лактата в сыворотке крови и, при необходимости, внести изменения в антиретровирусную терапию. У пациентов с ЦП риск возникновения лактоацидоза выше.

3. Качество жизни в период лечения

До начала лечения необходимо информировать пациента, членов его семьи и друзей о влиянии проводимой терапии на качество личной, семейной и социальной жизни. Больные нуждаются в регулярных рекомендациях по соблюдению питьевого режима, адекватной физической активности, употреблению пищи и т.п. Необходимо контролировать появление у пациента симптомов психических расстройств (особенно суицидальных мыслей), а также слабости, повышенной утомляемости. Вероятно, потребует беседа с родственниками больного о постоянных перепадах настроения и нарушении полового влечения.

В период лечения пациенты нуждаются в постоянной поддержке. Необходимо обучать их производить себе инъекции, что сделает больных более независимыми. Все клинические исследования при HCV-инфекции должны включать оценку качества жизни пациента.

ВОПРОС 5. Как следует вести наблюдение за пациентами, которым лечение не проводят?

Основная цель наблюдения за такими пациентами — обеспечение поддержки и своевременное выявление изменений в течении заболевания. Больным необходимо предоставлять информацию о заболевании и его лечении, а также давать рекомендации относительно соответствующего образа жизни. Способ наблюдения и контроля за состоянием больного зависит от активности гепатита, возраста пациента, изменений активности аминотрансфераз сыворотки крови. При обнаружении

любого повышения уровня трансаминаз необходимо провести тщательное обследование.

Наблюдение за пациентами в зависимости от активности сывороточных аминотрансфераз

1. Пациенты, у которых отмечаются минимальные гистологические изменения в печени либо они отсутствуют. Несмотря на небольшой риск прогрессирования заболевания, рекомендуется динамическое наблюдение за такими пациентами, включающее клинический осмотр и определение уровня активности аминотрансфераз не реже 1 раза в 6 мес. Биопсию печени проводят только тем больным, у которых в течение 5 лет наблюдения регистрируется повышение активности аминотрансфераз или установлены факторы, способствующие быстрому прогрессированию фиброза печени.

2. Пациенты, у которых сохраняется нормальная активность аминотрансфераз без проведения биопсии печени. Если активность аминотрансфераз остается нормальной, необходимо проводить контрольное клиническое и биохимическое обследования 1 раз в 6 мес. В случае повышения уровня активности аминотрансфераз нужно рекомендовать биопсию печени, особенно если рассматривается вопрос о назначении лечения.

3. Больные ЦП, подтвержденным и неподтвержденным результатами гистологического

исследования. Учитывая возможность декомпенсации ЦП и развития гепатоцеллюлярной карциномы, необходим регулярный контроль за состоянием больных.

Специальных протоколов ведения таких больных не существует. Для исключения развития гепатоцеллюлярной карциномы каждые 6 мес рекомендуется определять уровень α -фетопротеина и проводить УЗИ органов брюшной полости. Такое обследование чрезвычайно важно проводить при наличии факторов риска развития гепатоцеллюлярной карциномы: возраст более 50 лет, мужской пол, злоупотребление алкоголем, печеночная недостаточность, повышение уровня α -фетопротеина.

Для выявления и оценки состояния варикозно расширенных вен пищевода рекомендуется проводить эзофагогастроуденоскопию 1 раз в 4 года.

Заключение

Представленные рекомендации составляют часть программы усовершенствования и оптимизации тактики ведения больных, инфицированных HCV.

По мере получения результатов исследований некоторые рекомендации, вероятно, будут пересмотрены. Кроме того, в ближайшее время планируется проведение оценки предложенных рекомендаций с учетом экономических затрат на их соблюдение.

Hepatitis C treatment consensus conference. Treatment guidelines for hepatitis C

From time of the first Consensus conference in France, 1999, devoted to issues of treatment of chronic hepatitis C, the new data on pathogenesis of this disease were obtained and the appreciable successes in its treatment were achieved. It has formed the basis for holding of the second Consensus conference on February 27–28, 2002 in Paris. Following questions were concerned: what patients requires treatment, what investigations are necessary, what treatment is considered to be optimal, how to control the patients with or without treatment.

Key words: chronic hepatitis C, antiviral treatment, pegilated interferon, ribavirin.

УДК 616.36-004.4

Важная проблема современности — алкогольная болезнь печени*

А.И. Хазанов

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

В лекции рассмотрены такие поражения печени, как алкогольный стеатоз, алкогольный стеатогепатит, острый алкогольный гепатит, алкогольный цирроз печени и алкогольно-вирусные циррозы печени. Приведены клинические признаки, биохимические и радионуклидные маркеры хронического алкогольного заболевания печени.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, стеатогепатит, цирроз печени.

В связи с широким и все увеличивающимся распространением алкогольных заболеваний печени, нервной и сердечно-сосудистой систем, поджелудочной железы, почек нужны большие усилия в борьбе с ними [2, 3, 4, 6, 10]. Прежде всего необходима отчетливая позиция врача по вопросам употребления токсичных доз алкоголя, однако этому мешают два мифа.

Миф первый: «В России всегда пили и пили не меньше, чем теперь». В табл. 1 приведены показатели потребления алкоголя, установленные комиссией по здравоохранению Государственной думы РФ. По данным Министерства здравоохранения РФ, эта величина несколько меньше — 14 л в год [3]. К этому можно добавить, что в первые два послевоенных года (1946–1947) среднее потребление алкоголя составляло 3 л.

Миф второй: «Продажа алкоголя материально выгодна стране и обществу». В России никогда не проводили специальные исследования с целью определения экономического эффекта (положительного и отрицательного) от продажи алкогольных напитков. Между тем по инициативе парламентов США и Германии подобные исследования были выполнены.

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

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

В «Государственном докладе о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2000 г.» отмечается: «Алкогольная ситуация в стране на протяжении длительного времени весьма неблагоприятна..., среднегодовое потребление алкоголя составляет около 14 л на человека, тогда как ВОЗ оценивает ситуацию как опасную при 8 л в год». Согласно суммарным данным, в развитых странах, в которых потребление алкоголя составляет

* Лекция прочитана на восьмой Российской гастроэнтерологической неделе 21.XI.2002 г.

Таблица 1

Уровень потребления алкоголя в некоторых странах Европы (1999 г.)

Страна	Потребление этанола в литрах на одного человека в год	Примечание
Российская Федерация	15	Дополнительно 6 л из «подпольных источников»
Франция	10,8	—
Германия	10,6	—
Италия	7,7	—

10 л и более на человека в год, 11–13% населения злоупотребляют алкоголем, у 4–6% определяется алкогольная зависимость — алкоголизм (табл. 3).

К этому можно добавить, что потребление более 12 л алкоголя в год приводит к отчетливому увеличению частоты формирования генетических дефектов у населения. При такой крайне тревожной ситуации в нашей стране практически отсутствует антиалкогольная пропаганда. Возможно, частично это связано с тем, что значительная часть врачей, педагогов и журналистов недооценивают опасность избыточного употребления алкоголя и занимают по этому вопросу позицию, близкую к дружественному нейтралитету.

Остановимся на различных дозах алкоголя — относительно «безопасных» и токсичных. Действие алкоголя, включая токсическое, определяется прежде всего количеством употребленного этанола. В качестве условной единицы принято 10 мл этанола (96% спирта). Единице этанола эквивалентны: 25 мл водки, 100 мл вина, 200 мл пива. Считается, что характер алкогольного напитка имеет существенно меньшее значение, чем абсолютное количество употребленного этанола.

О *безопасных, вернее, относительно безопасных дозах алкоголя*. До 1995 г. безопасными считали усредненные ежедневные дозы алкоголя, соответствующие 30 мл этанола. При этом подчеркивалась нежелательность ежедневного употребления алкоголя и приема его натошак [18, 20, 22]. После 1995 г. безопасными ежедневными дозами считают 10–25 мл этанола в день.

Безопасных доз не существует для больных циррозом печени и с другими алкогольно-вирусными заболеваниями печени. Строго контролируется соблюдение этого требования больными, ко-

торым предстоит интерферонотерапия или трансплантация печени.

В табл. 3 представлена характеристика различных токсических уровней потребления алкоголя взрослым населением в странах, в которых потребление алкоголя составляет 10 л на человека в год. Приведенные в табл. 3 общепринятые токсичные дозы алкоголя характерны для 60% мужчин, у 30% чувствительность к алкоголю ниже, чем у большинства, у 10%, наоборот, выше.

По-видимому, генетическими особенностями объясняется тот факт, что заведомо токсичные дозы алкоголя (Пенквино I, Пенквино II) у одних больных вызывают развитие алкогольного цирроза печени (АЦП), у других — алкогольной энцефалопатии, у третьих — алкогольной миокардиопатии и т.д.

Опыт показывает, что тяжелые поражения типа кардиомио- и нефропатий развиваются при употреблении алкоголя в тех же дозах, которые вызывают АЦП, алкогольные энцефалопатии — в несколько больших, а алкогольные панкреатиты — в меньших дозах.

К важным клиническим проблемам относится развитие алкогольной энцефалопатии у больных ЦП. Так, при наблюдении за 146 больными АЦП выраженная алкогольная энцефалопатия, при которой потребовалась помощь психиатра, выявлена у 25 (17,1%). Примерно с такой же частотой диагностируют цирроз печени у пациентов психиатрических отделений с тяжелыми алкогольными энцефалопатиями. Далеко не у всех больных АЦП, особенно у больных циррозом печени класса А по Child–Pugh, психиатр выявляет алкогольную зависимость. Больному сообщаются, что у него нет алкогольной болезни печени и в «умеренных дозах» алкоголь ему не противопоказан.

Таблица 2

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

Население	75 млн человек
Годовой доход от продажи алкоголя	6 млрд немецких марок
Убытки, связанные с патогенным действием алкоголя	37 млрд немецких марок
Больные с алкогольным поражением внутренних органов	10 млн человек
Больные алкоголизмом	3 млн человек

Таблица 3

Оценка различных токсических уровней потребления алкоголя
взрослым населением

Уровень потребления алкоголя	Ежедневные дозы, г		Частота в мужской популяции, ‰
	мужчины	женщины	
Рискованный	30,5–60	20–40	11–13
Опасный	60–80	40–60	4–6
Циррогенный:			
Пенквино I*	80–160	60–110	4–6
Пенквино II	160 и более	Более 110	2–5

* Пенквино I – при длительном употреблении этанола цирроз печени развивается у 7–10% больных, Пенквино II – у 10–18%.

Такой совет больной воспринимает как индугенцию, продолжает пить так же, как пил раньше, и через несколько лет может погибнуть от пищеводного кровотечения. До алкогольной энцефалопатии такой пациент не доживает.

Переходим к рассмотрению *признаков острого повреждения печени алкоголем*. У больного, у которого заподозрено острое отравление алкоголем, уже в приемном отделении необходимо определить концентрацию алкоголя в сыворотке крови (табл. 4).

Из общеклинических признаков острого отравления алкоголем часто выявляют густо обложенный язык, тенденцию к артериальной гипертензии, тахикардии и лейкоцитозу в периферической крови.

У 80–85% обследованных отмечается значительное повышение активности глутаматдегидрогеназы, у 70–75% – аминотрансфераз. Определение уровня этих ферментов, а также амилазы в сыворотке крови следует повторять в стационаре в тех случаях, когда возникает подозрение на возможное нарушение больным режима абстиненции. При этих обстоятельствах желательнее повторное определение концентрации алкоголя в сыворотке крови.

У больных алкогольной болезнью печени (АБП) установление этиологии заболевания часто существенно затруднено. При первом расспросе не более 10–15% больных сообщают врачу об употреблении в прошлом значительных количеств алкоголя. Еще у 10–15% больных в анамнезе относительно часто отмечается ряд событий, в частности бытовые и производственные травмы, автомобильные аварии, развитие невритов, а также «беспричинные» семейные и служебные конфликты, у 10% – рвота по утрам, анорексия, расстройства сна, депрессия. В общем на основании данных анамнеза у 35–40% больных можно предположить наличие хронической интоксикации алкоголем.

Подозрение в отношении хронической АБП, пожалуй, чаще возникает при тщательном объективном обследовании. Основанием для этого служит выявление таких признаков, как контрактура Дюпюитрена; гинекомастия; телеангиэктазии на коже, чаще неяркие, которые большую диагностическую

ценность представляют у мужчин; относительно стойкая локальная гиперемия кожи лица, окружности яремной ямки, области плечевых суставов (последняя локализация наблюдается лишь при особенно выраженной алкогольной интоксикации).

Один или несколько из этих четырех признаков в разные стадии развития АБП выявляют с неодинаковой частотой: у 20–30% больных стеатозом, у 30–40% – стеатогепатитом, у 50–60% – острым гепатитом и у 60–70% больных выраженной циррозом.

Все большее значение в диагностике хронической интоксикации алкоголем у больных с гепатопатиями приобретают неспецифические биохимические и радионуклидные маркеры.

Безуглеводистый (углеводдефицитный, или десуализированный) трансферрин (десуалотрансферрин) сыворотки крови – соединение трансферрина с ацетальдегидом, которое не только имеет диагностическое значение, но также участвует в накоплении железа в печени на фоне хронической интоксикации алкоголем: выявляют у 70–90% лиц, употребляющих алкоголь (60 г этанола и более в день в течение 1 нед).

Ацетальдегидмодифицированный гемоглобин обнаруживают у 70–80% лиц, злоупотребляющих алкоголем.

Таблица 4

Концентрация алкоголя
в сыворотке крови при различных состояниях

Состояние	Концентрация алкоголя, ‰
Отсутствие интоксикации	До 0,3
Незначительное влияние	0,3–0,5
Легкое опьянение	0,5–1,5
Опьянение средней степени	1,5–2,5
Тяжелое опьянение	2,5–3
Алкогольное отравление с возможным летальным исходом	3–5
Алкогольное отравление с летальным исходом	Выше 5

Уровень *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП) в сыворотке крови повышается у 70–80% лиц, употребляющих более 50 г этанола в день. «Алкогольная направленность» результатов определения ГГТП увеличивается при одновременном повышении концентрации триглицеридов и холестерина в сыворотке крови. У женщин диагностическое значение ГГТП менее определено.

Содержание *иммуноглобулина А (IgA)* в сыворотке крови повышается у 60–70% лиц, длительно употребляющих алкоголь в токсичных дозах.

У 65–75% больных алкогольными стеатозом и стеатогепатитом с помощью радионуклидной гепатографии выявляют укорочение периода полураспада. Такие гиперфункциональные состояния обозначают как синдром раздраженной печени. У части больных этой группы обнаруживают повышение активности холинэстеразы. Однако подобные результаты регистрируют также при неалкогольных стеатогепатитах. У больных острым алкогольным гепатитом и циррозом печени период полураспада, как правило, удлинен.

Все более важной проблемой становится обнаружение вирусов гепатита у больных с алкогольными гепатопатиями [5, 8, 19]. Вирусы гепатитов В и С выявляют у 12–20% лиц, злоупотребляющих алкоголем, проживающих в Москве, тогда как в популяции – у 1,5–2,0%.

У лиц с бессимптомной вирусемией (HBsAg или anti-HCV) систематический прием алкоголя даже в нетоксичных дозах часто приводит к развитию поражения печени.

HBV+алкоголь. У лиц, злоупотребляющих алкоголем, нередко выявляют только anti-HBcore. При проведении специальных исследований HBsAg обнаруживают у 30% этих лиц, а HBV DNA – у 50%. Уровень вирусемии при отсутствии HBsAg низкий.

HCV+алкоголь. Стеатоз печени вызывается как алкоголем, так и HCV. У значительной части больных anti-HCV отсутствует при наличии HCV RNA.

У некоторых больных невозможно точно установить, что играет основную роль в развитии поражения печени – алкоголь или вирус гепатита.

В этих случаях считают, что оба этиологических фактора равноценны.

Алкогольный стеатоз (жировая дистрофия печени)

Стеатоз печени относительно малосимптомное заболевание, редко являющееся поводом для госпитализации [1]. Однако еще в середине 50-х годов прошлого столетия Е.М. Тареев отмечал, что у этих больных чаще, чем в популяции, наблюдаются тромбозомболические осложнения и внезапная смерть.

За последние десятилетия заболеваемость стеатозом печени существенно увеличилась. В середине XX в. он наблюдался в среднем у 6–8% городского населения развитых стран, а в конце века – у 15–20%, может развиваться уже при рискованном потреблении алкоголя (табл. 5).

По данным S. Bellentano и С. Tiribelli (2000), при обследовании 6917 человек в Северной Италии жировая печень была обнаружена в контрольной группе у 16%, среди «тяжело пьющих» – у 46%, «ожирелых» – у 76%, «тяжело пьющих и ожирелых» – у 94%.

Алкогольный стеатоз протекает с небольшим количеством симптомов, лишь у части больных отмечаются умеренные боли в правом подреберье, которые иногда усиливаются через 1–2 дня после употребления больших доз алкоголя. Также у части больных определяется увеличение печени, край ее гладкий, безболезненный, несколько повышенной плотности. Селезенка у большинства больных не увеличена. Признаки хронической алкогольной интоксикации (контрактура Дююитрена и др.) определяются лишь у 20–30% больных. После алкогольных эксцессов обычно отмечается кратковременное повышение активности aminotransferаз. При радионуклидной гепатографии часто определяют ускоренное очищение печени – синдром раздраженной печени, при УЗИ – гиперэхогенность. При пункционной биопсии печени, как правило, определяется картина крупнокапельной жировой дистрофии без некрозов и воспалительных инфильтратов.

Больным рекомендуется режим абстиненции. Согласно данным нескольких врачей, лечивших большие группы таких больных, в отдаленные сроки у 30% из них определяется отчетливое прогрессирование заболевания, у 60% – относительно стабильная картина болезни, у 10% – обратное развитие процесса.

Алкогольный стеатогепатит

С момента создания Лос-Анджелесской классификации хронических гепатитов (1994 г.) в ней образовался большой пробел в связи с исключением из классификации большой группы хронических активных заболеваний печени, часть из которых служит причиной развития цирроза пе-

Таблица 5

Алкогольная болезнь печени

Уровень ежедневного потребления алкоголя	Характер алкогольной болезни
Преимущественно рискованный	Жировая дистрофия (стеатоз) печени
Преимущественно опасный	Стеатогепатит
Преимущественно Пенквино I и Пенквино II	Цирроз печени *

* Острый алкогольный гепатит чаще возникает при ежедневном потреблении этанола на уровне Пенквино II.

Таблица 6

Частота выявления острого алкогольного и острого вирусного гепатитов у больных, находившихся в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко в 1993–2000 гг.

Заболевание	Всего больных		Из них умерли		Примечание
	абс. число	%	абс. число	%	
ОВГ	517	100	11	2,1	Среди 42 больных ОВГ ни А ни С умерло 4 (9,5%)
ОАГ	127	100	24	18,9	

чени у 30–50% больных. Эти заболевания позднее были обозначены как алкогольные и неалкогольные стеатогепатиты (см. табл. 5). По существу они близки к стеатозу печени с мезенхимальной реакцией, которую с конца 50-х годов прошлого века выделили Н. Thaler [23] и др.

S. Bellentano и С. Tiribelli (2000) у 30% больных с ожирением наблюдали неалкогольный стеатогепатит, у 40% «тяжело пьющих» и 70% «тяжело пьющих и ожирелых» диагностировали алкогольный стеатогепатит. Считается, что в развитых странах соотношение частоты алкогольного и неалкогольного стеатогепатита примерно 2,5–3:1.

Заболевание чаще выявляют у лиц старше 40–45 лет. У части больных отмечаются тупые боли в правом подреберье, повышенная утомляемость, нередко определяется гепатомегалия, реже — спленомегалия, выявляется повышение активности аминотрансфераз, реже — ГГП, а также увеличение содержания триглицеридов и холестерина. У многих больных при проведении радионуклидной гепатографии определяется картина раздраженной печени. При установлении окончательного диагноза лучше основываться на результатах пункционной биопсии.

J. Ludwig (2000) выделяют три основные формы заболевания.

1. Макровезикулярная жировая печень без фиброза с минимальными воспалительными изменениями. Характерно непрогрессирующее течение болезни.

2. Макровезикулярная жировая печень с умеренно выраженными центролобулярными воспалительными инфильтратами, в 3-й зоне — умеренно выраженный фиброз. Характерно медленное прогрессирование болезни. В части случаев развивается цирроз.

3. Жировая печень с субмассивными центрально-центрально-мостовидными некрозами и воспалительными инфильтратами. Это сравнительно редко наблюдающееся заболевание может привести к смерти в течение нескольких месяцев.

К данным J. Ludwig можно добавить, что последний вариант развития чаще наблюдается в результате запоя. К летальному исходу сравнительно быстро (в течение нескольких недель) приводят особенно длительные запои.

В последнее десятилетие чаще, чем раньше, наблюдаются алкогольные стеатогепатиты со стойкой неконъюгированной гипербилирубинемией. При наблюдении в течение 4–5 лет у части больных отмечается развитие цирроза печени с портальной гипертензией (расширение вен пищевода).

Острый алкогольный гепатит

Острый алкогольный гепатит (ОАГ) — нередко тяжело протекающее заболевание — занимает одно из главных мест среди алкогольных болезней печени. В повседневной врачебной практике ему часто уделяют недостаточно внимания и ошибочно рассматривают как вирусный гепатит «неуточненной этиологии» или ни А ни С. Между тем о большом значении этого заболевания свидетельствует высокая частота летальных исходов у больных ОАГ в стационаре. Согласно данным, полученным нами совместно с С.Г. Пехташевым и С.В. Пономаревым (2000, 2001), в стационаре в период с 1993 по 2000 г. острый вирусный гепатит (ОВГ) наблюдался в 2,5 раза чаще ОАГ (табл. 6), но число летальных исходов при ОАГ было в 2,2 раза больше, чем при ОВГ [7, 14].

ОАГ, как правило, развивается на фоне хронического заболевания печени, чаще всего цирроза, обычно после запоя. Наряду с поражением печени при ОАГ наблюдаются заболевания других органов и систем, в первую очередь энцефалопатии и периферические невропатии, а также миокардиопатии, нефропатии, поражения поджелудочной железы. Существенно чаще, чем при ОВГ, регистрируется ДВС-синдром. Нередко наблюдается развитие инфекционных осложнений, в первую очередь спонтанного бактериального перитонита. Чем тяжелее течение ОАГ, тем выраженнее внепеченочные поражения.

Больной обычно скрывает свое пристрастие к алкоголю. Если же все-таки упомянет об употреблении алкоголя, то укажет его количество, которое в 4–5 раз меньше реального, поэтому необходимо провести тщательное обследование для выявления признаков острой и хронической интоксикации алкоголем. В первую очередь это касается определения концентрации алкоголя в сыворотке крови, а также неспецифических маркеров (см. выше). Установление этиологии забо-

Таблица 7

Роль алкоголя в развитии цирроза печени у больных,
находившихся в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко

Период наблюдения, годы	Больные с циррозом печени		В том числе алкогольной этиологии		Потребление алкоголя на человека в год
	абс. число	%	абс. число	%	
1946–1958	183	100	37	20,2	3 л (1946–1947 гг.)
1959–1970	334	100	116	34,7	
1972–1984	584	100	208	35,6	
1992–1995	284	100	110	38,7	
1996–2000	335	100	139	41,5	
Всего больных	1720	100	610	35,5	15 л+6 л из «подпольных источников»

Таблица 8

Этиологические факторы (в развернутом изложении), вызвавшие развитие цирроза печени в 1996 – 2000 гг. (данные ГВКГ им. Н.Н. Бурденко)

Этиологический фактор	Всего больных	
	абс. число	%
HCV	64	19,1
HCV+HBV	14	4,2
HCV+алкоголь	31	9,2
HBV	39	11,6
HBV+HDV	11	3,3
HBV+алкоголь	10	3,0
Алкоголь	119	35,5
Аутоиммунный	10	3,0
Первичный билиарный цирроз	9	2,7
Вторичный билиарный цирроз	6	1,8
Болезнь Вильсона–Коновалова	1	0,3
Синдром Бадда–Киари	1	0,3
Флебопортальный	1	0,3
Идиопатический	19	5,7
Итого ...	335	100

Таблица 9

Летальность среди больных циррозом различной этиологии при продолжительности наблюдения 3,5 года (данные ГВКГ им. Н.Н. Бурденко)

Этиологический фактор	Всего больных		Из них умерли	
	абс. число	%	абс. число	%
HBV+алкоголь	5	100	5	100
HBV+HDV	7	100	6	85,6
HCV+алкоголь	13	100	10	77,0
HCV+HBV	13	100	7	53,7
HBV	40	100	17	42,5
Алкоголь	77	100	30	38,9
HCV	22	100	6	27,1
Первичный билиарный цирроз	15	100	2	13,2
Итого ...	192	100	83	43,1

левания в этих случаях особенно важно, поскольку у больных ОВГ в первые дни после госпитализации возможно развитие тяжелого абстинентного синдрома.

Легко протекающий и средней тяжести ОАГ по клинической картине схож с ОВГ. Отличительным признаком, кроме проявлений острой и хронической интоксикации алкоголем, служит тенденция к развитию гепатомегалии, лейкоцитоза, гиперлипидемии, гиперурикемии. Нередко активность ГГТП выше активности АсАТ.

При тяжелых формах ОАГ наряду с ранее указанными признаками определяются снижение активности холинэстеразы, уменьшение содержания альбумина, протромбинового индекса, увеличение тромбинового времени и АЧТВ, а также повышение уровня IgA. Наиболее тяжелые, прогностически неблагоприятные признаки:

- яркая желтуха, уровень билирубина в сыворотке крови выше 200–300 мкмоль/л;
- энцефалопатия (как гепатогенная, так и синдром Гайя–Вернике и абстинентные нарушения), наблюдающаяся у 90% больных этой группы;
- асцит разной степени выраженности (у 75–85% больных);
- ДВС-синдром, нередко тяжелый (у 70–80% больных);
- проявления умеренно выраженной печеночной недостаточности (у большинства больных).

Алкогольный цирроз печени

АЦП развивается при длительном (10 лет и более) употреблении алкоголя в дозах Пенквино I или Пенквино II [9, 12]. При многолетнем наблюдении в крупном московском стационаре установлено, что частота развития АЦП в среднем равнялась 35,5%, но за 55 лет число больных, госпитализированных по поводу АЦП, увеличилось в 7 раз (табл. 7), что в общем совпадает с темпами роста потребления алкоголя в стране за это время. Увеличение числа больных АЦП относится, пожалуй, к самым тревожным показателям, характеризующим АБП.

К этому можно добавить, что в последнее время впервые за много лет мы стали выявлять АЦП в терминальных стадиях у юношей в возрасте 19 лет. Лица, начавшие пить в 11–12 лет, «проделяют путь» от жировой печени до цирроза класса С по Chlid–Pugh в 3–5 раз быстрее, чем те, кто начали пить в 20–30 лет.

Все большее внимание привлекают алкогольно-вирусные циррозы (табл. 8). Этиологию этих заболеваний стало возможным определять с момента появления маркеров вируса гепатита В. На особую опасность этих циррозов мы обратили внимание в 1988 г. [12]. В настоящее время отрицательное влияние друг на друга алкоголя и ви-

русов гепатита общепризнано. Алкогольно-вирусные формы относятся к наиболее быстро прогрессирующим вариантам заболевания, у больных этой группы наиболее часто развивается первичный рак печени, характеризующийся особенно высокой летальностью. Данные, полученные нами совместно с Н.Н. Некрасовой, представлены в табл. 9. В отдельной группе больных вирусными циррозами (НСV-цирроз у 64 больных, HBV-цирроз – у 39) был тщательно изучен алкогольный анамнез [11]. Установлено, что 28,4% больных НCV-циррозом и 13,5% HBV-циррозом употребляют алкоголь в токсичных дозах.

В заключение следует остановиться на проблеме преодоления невнимания к хроническим и острым заболеваниям печени алкогольной этиологии. Это касается как моно-, так и полиэтиологических (алкогольно-вирусных и вирусно-алкогольных) гепатопатий. Пока этиология большей части алкогольных и алкогольно-вирусных (их алкогольный компонент) гепатопатий в широкой практике остается неуточненной.

Важнейшая проблема – уменьшение потребления алкоголя населением. Как было показано, за полвека оно значительно выросло. Единственное светлое пятно на этом мрачном фоне – период с 1985 по 1989 г. (особенно 1986–1987 гг.), когда было введено ограничение на продажу алкоголя. Шумное осуждение в печати «топорных» методов проведения этой кампании как бы перечеркивает ее результаты, на самом же деле о ее результатах никогда не говорят, а они впечатляют. Количество летальных исходов при циррозах печени в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко в этот период уменьшилось более чем в 2 раза [13]. После возобновления свободной продажи алкоголя оно быстро вернулось к прежнему уровню и даже превзошло его. Такая закономерность характерна не только для Москвы. Аналогичные или схожие результаты применения ограничительных мер в сфере продажи алкоголя наблюдались в США [17], Франции [13, 20], Финляндии [21].

Однако не только эти показатели заслуживают внимания. Средняя продолжительность жизни мужчин с 61,7 года (1984 г.) увеличилась до 64,9 года (1987), т.е. на 3,2 года. Увеличение продолжительности жизни произошло также благодаря снижению смертности от несчастных случаев, отравлений, травм, а также от заболеваний сердечно-сосудистой системы и органов дыхания. Все эти успехи к 1992 г. ушли в прошлое.

Необходимы общепринятые в мире разумные ограничения на продажу алкоголя и просветительная работа с целью разъяснения опасности токсичных доз алкоголя.

Список литературы

1. Буеверов А.О. Алкогольная болезнь печени // Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: Издательский дом «М-Вести», 2002. — С. 102–112.
2. Герасименко Н.Ф. Здоровое население как фактор обеспечения национальной безопасности России // Рос. мед. вестн. — 1997. — № 3. — С. 5–14.
3. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2000 г. (Министерство здравоохранения РФ, РАМН). — М.: ГЭОТАР-Медцина, — 2001.
4. Ивашкин В.Т. Проблемы отечественной гастроэнтерологии решать нам // Рос. мед. вестн. — 1999. — № 2. — С. 5–12.
5. Игнатова Т.М. Естественное течение хронической НСV-инфекции // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — № 2.
6. Калинин А.В. Алкогольная болезнь печени // Клинические лекции по гастроэнтерологии и гепатологии / Под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. — М., 2003. — С. 171–202.
7. Пехташев С.Г., Васильев А.П., Ардашев В.Н. и др. К вопросу о клинических особенностях тяжелых форм острого алкогольного гепатита // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — № 2. — С. 61–66.
8. Танащук Е.Л. Хронические заболевания печени у лиц, злоупотребляющих алкоголем, инфицированных вирусом гепатита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999.
9. Хазанов А.И. Из полувекового опыта наблюдения за больными циррозом печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998. — Т. 8, № 2. — С. 50–56.
10. Хазанов А.И. Современные проблемы вирусных и алкогольных болезней печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — № 2. — С. 6–15.
11. Хазанов А.И., Васильев А.П., Пехташев С.Г. О дополнительных повреждающих факторах в развитии вирусных циррозов печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2001. — № 1 (Прилож. 12). — С. 29.
12. Хазанов А.И., Ивлев А.С., Семенов П.Н. Алкогольный цирроз печени // Клин. мед. — 1988. — № 2. — С. 133–136.
13. Хазанов А.И., Васильев А.П., Родион Ю.А. и др. Исходы острого вирусного гепатита, цирроза печени и цирроза-рака печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1995. — № 2. — С. 10–14.
14. Хазанов А.И., Пономарев С.В., Кубенский Е.Н. и др. Этиологические профили, диагностика и исходы острых вирусных гепатитов у больных, леченных стационарно в последние 20 лет // Рос. мед. вестн. — 2000. — Т. 5, № 2. — С. 251–253.
15. Collover S., Doerenberg D., Grant B. Trends in Mortality from cirrhosis and alcoholism — United States 1945–1983 // J. A.M.A. — 1986. — Vol. 256, N 4. — P. 3337–3338.
16. Coppere Y., Augier S.C. Evolution de la Mortalite par Cirrhose en France ente 1925 et 1982 // Gastroent. Clin. Biol. — 1986. — Vol. 10, N 6–7. — P. 467–474.
17. Klatskin G. Alcohol and its relation to liver Damage // Gastroenterology. — 1961. — Vol. 41. — P. 443–449.
18. Lieber Ch.S. Alcoholic Liver Disease: new treatments // J. Hepatology. — 2000. — Vol. 32. (Suppl.). — P. 113–128.
19. Ostapovicz G., Watson K.Y., Lacarnini J.A. Role of alcohol in the progression of liver disease caused by C virus infection // Hepatologie. — 1998. — Vol. 27. — P. 1717–1722.
20. Penguignot G. Die Roll des alcohols bei der Aetiologie von leber zirrrosen Frankreich // Münch. med. Wschr. — 1961. — Bd 103. — S. 1464–1471.
21. Savolainen V.T., Penttila A., Karhunen P.J. Delayed increases in liver cirrhosis mortality and frequency of alcoholic following an increament and redistribution of alcohol consumption in covering 8533 asses in 1986–1988 // Alcoholism Clin. Exper. Res. — 1992. — Vol. 16. — P. 661–664.
22. Seitz H.K., Lieber Ch.S, Simonovski U.A. Alcohol // Hr-s G.A. Barta. —Heidelberg, 2000. — P. 606.
23. Thaler H. Zur Atiologie der Leberzirrhosen // Therapiewoche. — 1976. — Bd 26, H. 5. — S. 607–614.

Alcoholic liver disease: Important problem of the present time

Khazanov A.I.

Following liver pathology is considered in the lecture: alcoholic steatosis, alcoholic steatohepatitis, acute alcoholic hepatitis, alcoholic liver cirrhosis and combined alcoholic and viral liver cirrhoses. The clinical sings, biochemical and radionuclide markers of chronic alcoholic liver disease are presented.

Key words: alcoholic liver illness, steatohepatitis, liver cirrhosis.

УДК [616.36-002.12:578.891]-085(063)

Основные принципы лечения гепатита В*

М.В. Маевская

(Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ММА им. И.М. Сеченова)

В статье изложены принципы ведения и лечения больных хроническим гепатитом В, разработанные Национальным институтом здоровья (США) в 2000 г. и участниками конференции по гепатиту В, которая состоялась в Женеве (Швейцария) в сентябре 2002 г. В настоящее время в лечении хронического гепатита В используют два основных агента: интерферон α и ламивудин, дозы препаратов и длительность лечения определяются особенностями вируса и хозяина.

Ключевые слова: хронический гепатит В, лечение, интерферон α , ламивудин.

Хронический гепатит В — одна из важнейших клинических проблем. Серологические маркеры хронической инфекции вирусом гепатита В (HBV) определяются приблизительно у 350 млн человек во всем мире. В наиболее развитых странах (государства Северной и Западной Европы) распространенность хронической HBV-инфекции составляет менее 1%. Россия относится к странам со средней распространенностью HBV (~7%) [1, 2]. В основном инфицируются лица молодого возраста из групп повышенного риска: наркоманы, гомосексуалисты, те, кто ведет беспорядочную половую жизнь, а также работники системы здравоохранения. Каждый год во всем мире более 1 млн человек умирают от хронических заболеваний печени, связанных с HBV, включая цирроз и гепатоцеллюлярную карциному.

Лечение хронического гепатита В

Принципы ведения и лечения больных хроническим гепатитом В (ХГ В) разработаны Национальным институтом здоровья (США) в 2000 г., консенсус — конференцией по гепатиту В, которая состоялась в Женеве (Швейцария) в сентябре 2002 г.

Основные цели лечения ХГ В — достижение стойкого подавления репликации HBV и ремиссии заболевания печени.

В качестве **критериев эффективности**

лечения используют следующие показатели:

- нормализацию уровня аланиновой трансминазы (АлАТ);
- исчезновение HBV DNA и HBeAg (с формированием HBeAb или без него);
- улучшение гистологической картины ткани печени.

В настоящее время в лечении ХГ В используют два основных агента: интерферон α и ламивудин.

Интерферон α

Интерферон α (ИФНа) применяют при лечении больных ХГ В с 1980 г. и относят его к препаратам выбора. Мета-анализ результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ) доказал его эффективность, которая проявляется в нормализации уровня трансаминаз (в частности, АлАТ) в сыворотке крови и клиренсе из крови HBeAg и HBV DNA в 25–40% случаев. Точных данных относительно способности ИФНа улучшать гистологическую картину ткани печени нет, что может быть обусловлено длительным и медленным естественным течением заболевания, относительно небольшой продолжительностью курсов ИФН-терапии, включением в исследования больных без выраженного фиброза или цирроза пече-

* По материалам Рабочей группы по ведению больных гепатитом В Национального института здоровья (США, 2000 г.) и Согласительной конференции по гепатиту В (Женева, Швейцария, 2002 г.)

ни. Вследствие этого очень трудно оценить эффект прямого действия ИФНа в плане профилактики развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [3].

ИФНа в лечении HBeAg-положительных больных

1. *Больные с постоянным или периодически повышающимся уровнем АлАТ.* Мета-анализ результатов 15 РКИ, включавших 837 взрослых больных, показал достоверно более высокую частоту вирусологического ответа на фоне ИФН-терапии, чем в контрольной группе (больные, которым не проводили лечения). При 12–24-недельном курсе лечения исчезновение HBeAg зафиксировано у 33% больных, в контрольной группе – только у 12%; различие с контролем по HBeAg-сероконверсии составило 18%, а по нормализации и активности АлАТ – 23%.

Высокий уровень АлАТ и низкий уровень вирусной нагрузки (HBV DNA) до лечения относятся к наиболее важным прогностическим факторам хорошего ответа на ИФН-терапию.

2. *Больные с нормальным уровнем АлАТ.* Нормальный уровень АлАТ чаще наблюдается у детей и молодых взрослых при перинатальном пути инфицирования. Достичь вирусологического ответа в такой ситуации удается только у 10% больных. Для повышения эффективности лечения можно провести индукционную терапию кортикостероидами, отмена которых провоцирует повышение уровня АлАТ, что связано с модификацией иммунного ответа хозяина. Введение ИФНа начинают через 2–4 нед после прекращения приема кортикостероидов, что позволяет повысить частоту вирусологического ответа до 47,9% [3].

Оптимальные дозы ИФНа в лечении HBeAg-положительных больных составляют 9–10 МЕ 3 раза в неделю в течение 4–6 мес.

Основные результаты ИФН-терапии HBeAg-положительных больных:

- достоверное повышение клиренса HBeAg и HBV DNA в сравнении с контрольной группой (больные без противовирусного лечения);
- достоверное повышение клиренса HBsAg у леченых больных в сравнении с нелечеными;
- ИФН-терапия помогает предупредить или отсрочить декомпенсацию заболевания и смерть больного от поражения печени, однако для доказательства этого факта нужны более длительные и масштабные исследования [2].

ИФНа в лечении детей

Эффективность ИФНа у детей подобна таковой у взрослых. Среди детей, у которых уровень АлАТ был повышен, клиренс HBeAg наблюдался у 30% в сравнении с аналогичным показателем в контрольной группе. Если исходный уровень АлАТ был нормальным, то клиренс HBeAg наблюдался только у 10% больных. Побочные эффекты подобны таковым у взрослых.

ИФНа в лечении HBeAg-негативных больных

Особенность этих пациентов заключается в отсутствии у них HBeAg при позитивных тестах на HBsAg и HBV DNA, что связано с мутацией вируса в *pre-core*-регионе, которая препятствует продукции HBeAg. Следовательно, у этой категории больных исчезновение HBeAg или его сероконверсия не могут служить критериями эффективности лечения. В такой ситуации необходимо ориентироваться на исчезновение HBV DNA и нормализацию уровня АлАТ. Данные, приведенные в публикациях последних лет, свидетельствуют, что мутантный тип вируса распространен повсеместно [2].

Анализ эффективности ИФН-терапии HBeAg-негативных больных сложен из-за гетерогенности вируса и разных дизайнов исследований. Результаты четырех РКИ, включавших 86 больных, леченных ИФНа, и 84 человека, входивших в контрольную группу (пациенты, не получавшие лечения), показали, что на момент окончания лечения эффективность ИФНа равнялась 38–90%, в то время как в контрольной группе она составила только 0–37%. В течение последующих 12 мес наблюдения частота стойкого ответа варьировала от 10 до 47% и в среднем составляла 24% среди леченых пациентов, а в контрольной группе ответ отсутствовал у всех больных.

Прогноз лечения HBeAg-негативных пациентов зависит только от его длительности: 12-месячный курс лечения ассоциируется с увеличением частоты стойкого положительного ответа в 2 раза по сравнению с этим показателем при продолжительности курса лечения 6 мес [3].

Основная проблема связана с тем, что почти у половины HBeAg-негативных пациентов после окончания лечения возникает рецидив заболевания. Тем не менее стойкий ответ может быть достигнут у 15–25% больных, у 15–30% которых в последующем происходит клиренс HBsAg.

Больные, у которых не получен ответ на ИФН-терапию

В большинстве исследований показано, что повторный курс ИФН-терапии приводит к положительному ответу на лечение в очень небольшом числе случаев.

Лечение HBV-DNA-положительных больных циррозом печени

Больным компенсированным циррозом печени лечение проводят обычными дозами ИФНа, при декомпенсированном циррозе использование даже небольших доз (3 МЕ) препарата может обусловить развитие бактериальных инфекций, печеночной недостаточности и других осложнений.

Пегилированный ИФН в лечении больных хроническим гепатитом В

Хорошо известно, что применение пегилированного ИФН (пИФН) повышает эффективность лечения ХГ С, что дает основание для его применения при ХГ В. В Азиатско-Тихоокеанском регионе, где проживают более половины всех больных ХГ В, было выполнено клиническое исследование с целью проведения сравнительной оценки эффективности пИФН α -2а в трех дозах и стандартного ИФН α . Продолжительность курса лечения составила 6 мес. Результаты показали, что эффективность лечения пИФН α -2а в дозе 180 мкг 1 раз в неделю в течение 6 мес была в 2 раза выше эффективности терапии стандартным ИФН.

В настоящее время проводят сравнительные исследования эффективности лечения пИФН α -2а по 180 мкг 1 раз в неделю, ламивудином в дозе 100 мг/сут и их комбинацией у больных ХГ В [2].

Ламивудин

Ламивудин (зеффикс) — аналог цитозина, который фосфорилируется в трифосфат (ЗТС-ТР). ЗТС-ТР обладает способностью встраиваться в растущую цепь ДНК вируса, вызывая ее прерывание. Это происходит как во время обратной транскрипции первой, так и синтеза второй цепочки ДНК.

В настоящее время доказана эффективность ламивудина в лечении больных разных групп.

Ламивудин в лечении HBeAg-позитивных больных

К настоящему времени получены результаты трех клинических исследований, проведенных с целью оценки эффективности ламивудина в общей сложности у 731 HBeAg-позитивного больного. Никому из этих больных ранее не проводили противовирусную терапию. Продолжительность курса лечения составила 12 мес. HBeAg-сероконверсия и исчезновение HBV DNA зафиксированы в 16–18% случаев в сравнении с 4–6% в контрольных группах (больные, не получавшие лечения). Улучшение гистологической картины ткани печени (снижение некровоспалительной активности более чем на 2 балла) наблюдалось у 49–56% леченых больных по сравнению с 23–25% в контрольных группах. Результаты мультицентрового исследования, проведенного в Азии, свидетельствуют, что частота HBeAg-сероконверсии повышается при увеличении длительности лечения: 17% при лечении ламивудином в течение 1 года, 27, 33 и 47% при лечении в течение 2, 3 и 4 лет соответственно [3].

Наиболее важным прогностическим фактором положительного ответа на лечение считается исходный уровень АлАТ, превышающий таковой в норме в 5 раз.

Результаты обследования 406 пациентов, полу-

чавших ламивудином в дозе 100 мг/сут в течение 1 года, показали, что HBeAg-сероконверсия произошла у 2% больных с исходно нормальным уровнем АлАТ, у 9% больных, у которых исходный уровень АлАТ превышал норму в 1–2 раза, у 21% больных при уровне АлАТ, в 2–5 раз превышавшем нормальный, и у 47% больных, у которых уровень АлАТ был выше нормы более чем в 5 раз. Соответствующие показатели в группе больных (196), получавших плацебо, составили 0; 5; 11 и 14% соответственно.

Результаты курса лечения ламивудином продолжительностью 1 год пациентов с исходным уровнем АлАТ, превышавшим норму менее чем в 2 раза, свидетельствуют, что частота HBeAg-сероконверсии составляет менее 10%.

Подобная эффективность характерна как для европейцев, так и для представителей монголоидной расы («азиатское» исследование) [2].

Ламивудин в лечении детей

Опыт лечения ламивудином детей пока небольшой. Одно контролируемое исследование включало 286 детей в возрасте от 2 до 17 лет, уровень АлАТ у которых превышал таковой в норме в 1,3 раза. Дети были рандомизированы по принципу 2:1 в группу леченых ламивудином (3 мг/кг в день, у некоторых пациентов дневная доза составляла 100 мг) и группу получавших плацебо. Продолжительность курса лечения составила 52 нед. Предварительные результаты исследования показали, что HBeAg-сероконверсия достоверно чаще происходила в группе леченых детей по сравнению с получавшими плацебо: 23 и 13% соответственно. Как и у взрослых больных, хорошим прогностическим фактором служил исходно высокий уровень АлАТ. Частота HBeAg-сероконверсии у детей с уровнем АлАТ, превышавшим таковой в норме более чем в 2 раза, составила 34 и 16% соответственно. Эффективность и безопасность лечения ламивудином детей не вызывает сомнения. Однако необходимо помнить о риске развития ламивудинрезистентных HBV-мутантов, частота возникновения которых в этом исследовании составила 18% [3].

Ламивудин в лечении HBeAg-негативных больных

Ламивудин эффективен в лечении больных HBeAg-негативным ХГ В: он подавляет репликацию вируса, приводит к нормализации уровня трансаминаз в сыворотке крови и улучшению гистологической картины ткани печени даже в отсутствие эрадикации HBV. Необходимо проведение курсов лечения большей продолжительности, чем 1 год. Первоначальные результаты оценки эффективности ламивудина основаны на анализе лечения 1200 больных HBeAg-негативным ХГ В. Большое число пациентов было включено в многочисленные неконтролируемые открытые ис-

следования, при этом не всегда проводили разграничение HBeAg-положительных и HBeAg-отрицательных больных. Длительность периода наблюдения по окончании курса лечения в разных исследованиях колебалась от 4 до 24 мес.

В целом полный ответ наблюдался у 76–96% больных, леченных в течение 6–12 мес. Частичный вирусологический и биохимический ответ зафиксирован у 65–90 и 60–96% больных соответственно. В двух исследованиях проводили сравнительную оценку эффективности ламивудина у HBeAg-отрицательных и HBeAg-положительных больных. Установлено, что на момент окончания лечения полный ответ наблюдался у 75–79% HBeAg-отрицательных пациентов и 28,5–45% HBeAg-положительных больных. В рандомизированном плацебоконтролируемом двойном слепом интернациональном исследовании полный ответ после 24 нед лечения ламивудином отмечен у 63% больных в сравнении с 6% в группе больных, получавших плацебо. К 52-й неделе лечения улучшение гистологической картины ткани печени произошло у 60% пациентов [Tassopoulos N.C. et al., 2000]. Подобные результаты приводят и другие исследователи [Suzuki Y. et al., 1999; Santantonio T. et al., 2000; Scotto G. et al., 2000]. Несмотря на эти многообещающие результаты, отмена ламивудина приводит к возобновлению репликации HBV и рецидиву ХГВ.

В трех исследованиях [N.C. Tassopoulos, T. Santantonio, C. Donada] среди пациентов, у которых получен полный ответ на момент окончания лечения, только у 11; 20 и 13% больных соответственно он сохранялся в течение 24 мес наблюдения. Однако ни у кого из леченых пациентов не отмечено исчезновения HBsAg.

Проведенные исследования показывают несомненную эффективность ламивудина, что позволяет осуществлять биохимический и гистологический контроль за течением заболевания. Однако в связи с невозможностью эрадикации инфекции у больных возникают рецидивы вирусемии и возобновляется воспалительный процесс в печени. Следовательно, необходимо модифицировать методику лечения. Согласно результатам исследований, проведенных с целью оценки эффективности длительного применения ламивудина [S.J. Hadziyannis и соавт., A.S. Lok и соавт., Paganin и соавт., M. Buti и соавт.], приблизительно у 30% больных наблюдается полный вирусологический и биохимический ответ после проведения терапии в течение 3 лет с небольшим числом рецидивов в результате реактивации заболевания. При развитии YMDD-мутаций у этих больных рецидив заболевания развивается медленно, а его течение достаточно мягкое.

Больные, у которых не получен ответ на лечение ИФН α

В мультицентровом исследовании E. Schiff и соавт. (1998) проводили лечение 238 больных, у

которых отсутствовал ответ на лечение ИФН α . Они были рандомизированы в следующие группы в зависимости от методики лечения: 1) ламивудин по 100 мг/сут в течение 52 нед; 2) ламивудин в дозе 100 мг/сут в течение 8 нед, затем комбинация ламивудина в той же дозе с ИФН α в стандартной дозе (см. выше); 3) без лечения.

У пациентов первой группы (монотерапия ламивудином в течение 52 нед) отмечен самый высокий процент сероконверсии (18) по сравнению с 12 и 13% в других группах соответственно. Однако эти различия недостоверны.

На основании результатов данного исследования можно предположить, что у пациентов, у которых не получен ответ на лечение ИФН α , наблюдается реакция на монотерапию ламивудином, подобная таковой у ранее нелеченных пациентов. Лечение с использованием комбинации ИФН α и ламивудина не имеет преимуществ по сравнению с монотерапией ламивудином.

Ламивудин в лечении HBeAg-положительных больных циррозом печени

Результаты оценки эффективности ламивудина у больных декомпенсированным циррозом печени (ЦП) свидетельствуют о его хорошей переносимости и клиническом улучшении течения заболевания у многих пациентов. Однако вопрос об оптимальных прогностических критериях успешного лечения больных этой категории и времени его начала окончательно не решен. В исследование, проведенное J.P. Villeneuve соавт. (2000), были включены 35 пациентов: 10 больных ЦП класса С по Child–Pugh и 25 больных с ЦП класса В. Положительным ответом на лечение считали уменьшение тяжести цирроза по шкале Child–Pugh более чем на 2 балла. У 22 из 23 больных удалось добиться положительного эффекта от лечения ламивудином. У всех этих пациентов длительность курса лечения была не менее 6 мес. Однако у 7 пациентов отмечено прогрессирование заболевания, в связи с чем возникла необходимость в трансплантации печени; 5 человек умерли в течение 6 мес лечения.

Побочные действия ламивудина

В целом больные очень хорошо переносят ламивудин. Побочные реакции, включая умеренное (в 2–3 раза) повышение уровня АлАТ, наблюдаются редко.

Резистентность к ламивудину

Резистентность к ламивудину наиболее часто связана с мутацией в последовательности YMDD-гена HBV-DNA-полимеразы, возникающей на фоне лечения. Клинический признак резистентности к ламивудину — вновь появление HBV DNA в сыворотке крови, что может сопровождаться возобновлением биохимической активности, а иногда декомпенсацией заболевания.

Рекомендации по лечению хронического гепатита В

HBeAg	HBV DNA	АлАТ	Лечебная тактика
+	+	<2N	Низкая эффективность лечения ИНФа и ламивудином. Пациенты должны находиться под наблюдением, при повышении уровня АлАТ рассматривается вопрос о лечении
+	+	>2N	Лечение ИНФа или ламивудином. Предпочтение отдают ламивудину в случае наличия противопоказаний к применению ИНФа или отсутствия ответа на лечение ИНФа
-	+	>2N	Длительные курсы лечения ИНФа и ламивудином
-	-	<2N	Лечение не требуется
+/-	+	Цирроз	<i>Компенсированный</i> : ИНФа (строгий мониторинг состояния больного) или ламивудин <i>Декомпенсированный</i> : лечение ламивудином, трансплантация печени
+/-	-	Цирроз	<i>Компенсированный</i> : наблюдение <i>Декомпенсированный</i> : трансплантация печени

Режим дозирования ламивудина

Для взрослых с нормальной функцией почек (клиренс креатинина более 50 мл/мин) без коинфекции ВИЧ рекомендуемая доза ламивудина составляет 100 мг в день перорально. Детям ламивудин назначают из расчета 3 мг на 1 кг массы тела в день, максимальная доза не должна быть более 100 мг в день. При лечении больных с почечной недостаточностью дозу препарата необходимо уменьшить. Пациентам с ВИЧ-инфекцией ламивудин назначают по 150 мг 2 раза в день в сочетании с другими антиретровирусными агентами.

Продолжительность курса лечения ламивудином составляет 1 год. Более короткие курсы ассоциируются с более низкой частотой HBeAg-сероконверсии. По завершении годичного курса лечение может быть прервано в том случае, если длительно сохраняется HBeAg-сероконверсия, а именно: в течение 2–3 мес при повторных исследованиях крови не определяется HBeAg, выявляются HBeAb, отсутствует HBV DNA. Частота стойкого ответа в этом случае предположительно составляет 70–80%. Тем пациентам, у которых не достигнута HBeAg-сероконверсия, лечение можно продолжать более 1 года, но необходимо помнить о возможности развития резистентных мутантов. Лечение может быть продолжено также у пациентов, у которых возник рецидив инфекции в связи с образованием ламивудинрезистентных мутантов. В этом случае лечение может быть настолько длительным, насколько это необходимо в соответствии с состоянием пациента. Решение о продолжительности лечения принимают индивидуально, основываясь на клиническом течении заболевания у конкретного больного, уровнях АлАТ и HBV DNA. Если в результате развития ламивудинрезистентных мутантов состояние больного ухудшается, то прием ламивудина прекращают, а пациента включают в клинические исследования, проводимые с целью оценки эффективности лечения ХГ В другими аналогами нуклеозидов, например адефовиром дипивоксилом или энтековиром. По завершении курса

лечения ламивудином даже при сформировавшейся HBeAg-сероконверсии может возникнуть обострение гепатита. Чаще это происходит в течение 1-го года после окончания лечения (в среднем через 4 мес). Следовательно, после окончания годичного курса лечения ламивудином пациенты должны находиться под наблюдением врача еще в течение 1 года.

Комбинированное лечение

Комбинированное лечение обуславливает дополнительный или синергический эффект, что позволяет уменьшить или отсрочить развитие лекарственной резистентности, а иногда избежать ее. Недостатки комбинированной терапии заключаются в увеличении стоимости лечения, потенциальной токсичности и взаимодействии лекарственных средств.

ИНФа и ламивудин

Эффективность комбинации ИНФа с ламивудином оценивали в двух исследованиях. В одном из них 226 пациентов, ранее не получавших лечение, были рандомизированы в следующие группы: первая — монотерапия ламивудином в течение 52 нед, вторая — монотерапия ИНФа в течение 16 нед, третья — ламивудин в течение 8 нед с последующим назначением ИНФа с ламивудином на 16 нед. К концу 52-й недели HBeAg-сероконверсия установлена у 18, 19 и 29% больных соответственно в группах больных, которым проводили монотерапию ламивудином, монотерапию ИНФа и комбинированное лечение ИНФа с ламивудином. Эти результаты свидетельствуют о том, что эффективность курса лечения ламивудином продолжительностью 1 год аналогична эффективности 16-недельного курса лечения ИНФа, а комбинация этих двух препаратов не приводит к статистически значимому улучшению результатов лечения. Суммируя результаты других завершенных и продолжающихся исследований по изучению эффективности этой комбинации, можно сделать заключение, что в настоящее время комби-

нированное лечение ИФН α и ламивудином пока не следует рекомендовать для внедрения в широкую клиническую практику, его можно проводить только в рамках клинических испытаний [3].

Другие противовирусные агенты

Адефовир дипивоксил представляет собой биодоступный продукт адефовира для приема внутрь, относится к группе аналогов нуклеозидов и является аналогом аденозина монофосфата.

Эффективность адефовира дипивоксила оценивали в следующих клинических ситуациях: 1) при компенсированных заболеваниях печени с признаками репликации HBV; 2) в отсутствие эффекта от лечения ламивудином (в том числе после трансплантации печени); 3) в условиях печеночной декомпенсации и при коинфекции ВИЧ.

Завершено два плацебоконтролируемых исследования по оценке эффективности этого препарата как у HBeAg-положительных, так и у HBeAg-негативных больных. В настоящее время продолжается открытое исследование, в котором оценивают эффективность адефовира дипивоксила у больных, резистентных к ламивудину, после трансплантации печени.

Лечение адефовиром дипивоксидом в дозах 10 и 30 мг/сут приводит к достоверному улучшению гистологической картины ткани печени у HBeAg-положительных больных в отличие от больных, получавших плацебо (53, 59 и 25% соответственно). Частота снижения уровня HBV DNA, скорости HBeAg-сероконверсии, нормализации уровня АлАТ значительно выше в группах леченых больных, чем в группе получавших плацебо. Подобная эффективность препарата наблюдается и при лечении HBeAg-негативных больных.

Дозу препарата 10 мг/сут больные переносят хорошо, в то время как дозу 30 мг/сут применять не рекомендуется, поскольку в этом случае развивается нефротоксичность — основное побочное действие препарата. Очень важным качеством

адефовира дипивоксила является его способность подавлять репликацию HBV DNA у ламивудин-резистентных мутантов [3].

Энтековир — карбоксилированный аналог гуанозина, селективно подавляет все функции HBV-полимеразы, препятствует праймингу и образованию как негативной, так и позитивной цепочки ДНК.

Проведено двойное слепое рандомизированное клиническое исследование с целью оценки эффективности разных доз энтековира у HBeAg-положительных (121), HBeAg-негативных (60) и ламивудин-резистентных (31) больных. Три дозы препарата (0,1, 0,5 и 1 мг/сут) сравнивали между собой и стандартной дозой ламивудина 100 мг/сут. Исчезновение HBV DNA достигнуто почти у 75% больных, получавших энтековир в дозе 1 мг/сут, и у 50% больных — в дозе 0,5 мг/сут. Эффективность малой дозы (0,1 мг/сут) энтековира и стандартной дозы ламивудина оказалась ниже. Продолжительность курса лечения составила 24 нед. Все дозы энтековира больные переносили хорошо. В ближайшее время ожидают результаты 48-недельного курса лечения [2].

Заключение

Все аналоги нуклеозидов конкурентно взаимодействуют с естественными трифосфатами за инкорпорацию в вирусную ДНК посредством ДНК-полимеразы, они прекращают удлинение цепочки ДНК и соответственно — вирусную репликацию. Однако никто из них не способен привести к клиренсу циркулярной ковалентно связанной ДНК. Клиренс этой формы ДНК можно добиться только посредством не прямой гибели самой инфицированной клетки. Комбинация высокой скорости репликации HBV с медленной гибелью инфицированных гепатоцитов предполагает проведение длительных курсов антивирусной терапии. Рекомендации по лечению больных ХГ В обобщены в таблице.

Открытие новых антивирусных препаратов позволяет надеяться на возможность победы над HBV-инфекцией в скором будущем.

Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: «Издательский дом «М-Вести», 2002. — С. 59.
2. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13–14 September. — Geneva (Switzerland), 2002.
3. Lock A., McMahon B. Chronic Hepatitis B // Hepatology. — 2001. — Vol. 34, N 6. — P. 1225–1241.

Basic principles of viral hepatitis B treatment

Mayevskaya M.V.

Article represents the principles of management and treatment of chronic hepatitis B patients, developed by National institute of health (USA) in the year 2000 and by participants of conference on hepatitis B in Geneva (Switzerland) in September, 2002. Now in treatment of chronic hepatitis B two basic medications are used: interferon α and lamivudine, the doses of drugs and duration of treatment are determined by properties of virus and host.

Key words: chronic hepatitis B, treatment, interferon α , lamivudine.

УДК 615.243.4:546.47

Антиульцерогенные свойства соединений цинка

П.В. Сергеев¹, И.В. Маев², К.Г. Гуревич³, Н.Л. Шимановский¹

(¹Кафедра фармакологии и радиобиологии медико-биологического факультета Российского государственного медицинского университета, ²Кафедра пропедевтики внутренних болезней, ³Кафедра патофизиологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета)

В экспериментах на животных показано, что цинк оказывает антиульцерогенное действие. Развитие язвенного процесса сопровождается снижением концентрации цинка в плазме крови. Цинкдефицитная диета способствует развитию язвенных поражений желудочно-кишечного тракта. Назначение препаратов цинка позволяет предотвратить индуцированную ulcerацию как в остром, так и в хроническом эксперименте. Обсуждаются механизмы действия цинка.

Ключевые слова: антиульцерогенное действие, цинк.

Цинк — микроэлемент, необходимый для нормальной функции организма. Данные о жизненной необходимости цинка для человека получены не более 35 лет назад.

При недостатке цинка извращаются вкус и обоняние, ухудшается память, повреждается нормальное созревание сперматозоидов, развивается акродерматоз [1].

В организме человека содержится 1,4–2,3 г цинка, из них только 2% приходится на цинк плазмы крови, а 98% — на внутриклеточный цинк. Суточная потребность в цинке составляет примерно 5 мг для новорожденных, 10 мг — для детей в возрасте от 1 года до 10 лет, 15 мг — для мужчин старше 11 лет, 12 мг — для женщин в возрасте 11–50 лет, 15 мг — для лиц старше 50 лет, 19 мг — при беременности, 18 мг — при кормлении грудью.

Цинк содержится в ограниченном числе продуктов, представленных в табл. 1.

Наиболее богаты цинком продукты, получаемые из кукурузы. Однако биодоступность цинка из этих продуктов чрезвычайно низкая. Более высокая биодоступность цинка из экзотических морепродуктов и говядины [6].

Биодоступность цинка из различных продуктов питания практически не изучена, поэтому основным источником его восполнения при дефиците в организме являются минеральные добавки, входящие в состав различных лекарственных средств: в частности комплексных витаминно-

минеральных препаратов, и препараты, содержащие цинк в качестве основного действующего вещества (табл. 2).

Комплексные витаминно-минеральные препараты используют для восполнения не только цинка, но и других микроэлементов, а также витаминов. Препараты, содержащие цинк в качестве основного действующего вещества, применяют местно и перорально в тех случаях, когда наблюдается изолированный дефицит цинка. При этом препараты, содержащие около 10% суточной нормы потребления цинка, используют для профилактики дефицита цинка, а препараты, содержащие 100% суточной нормы цинка, — для лечения цинкдефицитных состояний.

При местном применении препараты цинка оказывают противовоспалительное, бактериостатическое и ранозаживляющее действие [6, 7].

Цинк всасывается в тонкой кишке и выделяется в основном с калом. Дефицит цинка развивается при недостаточном поступлении его с пищей, интенсивном выведении из организма (сильный понос, рвота, полиурия, некоторые хронические болезни почек). Избыток цинка наблюдается при повышенном потреблении микроэлемента (например, при интенсивном размножении ряда микроорганизмов, в том числе вирусов), а также при алкоголизме, мальабсорбции.

При протеинурии также может отмечаться существенная потеря цинка. Недостаток цинка часто наблюдается при серповидно-клеточной

Таблица 1
Содержание цинка
в некоторых продуктах питания, мг

Продукты	В 1 г продукта
Арахис	40
Гречневая крупа	20
Грибы	5
Кукурузный крахмал	440
Кукурузное масло	100
Мидии	50
Мясо говядины	40
Мясо птицы	25
Соя	25
Сыры твердые	40
Фасоль	10
Яичный белок	180
Яйцо цельное, яичный порошок	7

анемии, однако неизвестно, связан он с патогенезом болезни или нет [4].

В сыворотке крови цинк находится в виде комплексов с альбуминами, α_2 -макроглобулинами, трансферрином, аминокислотами цистеином и гистидином.

В клетках организма транспорт цинка осуществляется при участии металлотионеинов. Цинк входит в состав ряда ферментов: щелочной фосфатазы, карбоксипептидазы А и В, ряда дегидрогеназ, аминопептидаз, ангидраз, супероксиддисмутазы и др.

Благодаря цинку инсулин накапливается в β -клетках поджелудочной железы. Цинк входит в состав эстрогеновых и ряда других рецепторов. Без него невозможна правильная репликация ДНК и РНК. Цинк является основным микроэлементом, регулирующим активность функции им-

мунной системы [24].

До недавнего времени препараты цинка применяли преимущественно местно в качестве антисептических средств. В последние годы область применения цинка расширилась, его стали использовать для модуляции функции иммунной системы, лечения пролежней, трофических язв, перхоти, диареи [2].

Появляется все больше публикаций, посвященных вопросу антиульцерогенного действия цинка, в развитии которого имеет значение как местное действие микроэлемента (стимуляция регенерации тканей), так и системное (влияние на нейроэндокринную и иммунную системы).

В экспериментах на животных показано, что цинкдефицитная диета способствует развитию язвенных поражений слизистых оболочек желудка и кишечника. E. Mengheli и соавт. (1999) [23] назначали крысам диету, содержащую 1, 20 или 40 мг/кг цинка в день, в течение 10 дней. У животных, получавших 1 мг/кг цинка, были обнаружены многочисленные язвенные поражения, а также воспалительные изменения в желудке, двенадцатиперстной и тонкой кишке. У крыс, получавших 20 мг/кг цинка, были найдены единичные воспалительные инфильтраты в слизистой оболочке тонкой кишки. Кишечник крыс, получавших 40 мг/кг цинка, не был изменен [23].

Интересно, что антиульцерогенные свойства цинка проявляются не только в остром, но и в хроническом эксперименте. Например, при длительном назначении индометацина (3 мг/кг) или диклофенака (5 мг/кг) крысам в качестве побочного эффекта развивались язвенные поражения желудка. Одновременное назначение цинка в дозе 5 мг/кг в течение 7 дней позволяло полностью редуцировать ульцерогенный эффект индометацина и существенно снизить его у диклофенака [9].

Таблица 2

Лекарственные препараты, содержащие цинк*

Название препарата		Содержание цинка
международное	торговое	
<i>Препараты для местного применения</i>		
Гиалуронат цинка	Куриозин	2,05 мг в 1 мл раствора
Пиритнон цинка	Скин-каб	2 мг в 1 мл
Цинка оксид	Деситин	0,4 г в 1 г мази
	Цинковая мазь	1 г в 10 г мази
	Цинковая паста	1 г в 3 г пасты
<i>Препараты для перорального применения</i>		
Цинка аспарат	Оксирич	50 мг в 1 таблетке
Цинка сульфат	Цинкит	3 или 10 мг в 1 таблетке или 1 драже
	Цинктерал	45 мг в 1 таблетке
	Диацин	10 или 20 мг в 1 таблетке

* Цинк также содержится в некоторых препаратах инсулина. Это необходимо учитывать, чтобы избежать гиперцинкемии у больных сахарным диабетом 1-го типа.

Пероральное введение крысам сульфата цинка (50 или 150 мг/кг в сутки) в течение 5 дней значительно снижало число и площадь поражений двенадцатиперстной кишки, вызываемых цистеамином. В то же время цинк в дозе 15 мг/кг в сутки в течение 5 дней или 50 мг/кг однократно был неэффективен в этом отношении. Кроме того, сульфат цинка (50 или 150 мкг/кг в сутки перорально в течение 7 дней) дозозависимо уменьшал способность уксусной кислоты вызывать язвенные поражения в желудке и двенадцатиперстной кишке [8].

Аналогичные результаты получили В. Grosot и соавт. [29]. Они показали, что индукция цистеамином язвы двенадцатиперстной кишки сопровождалась заметным снижением уровня цинка в сыворотке, а пероральное введение животным сульфата цинка (20, 40 или 80 мг/кг) за 1 ч до воздействия цистеамина ингибировало развитие язв в зависимости от дозы. В то же время внутрибрюшинное введение сульфата цинка (80 мг/кг) не предотвращало поражения цистеамином двенадцатиперстной кишки.

В экспериментах *in vivo* доказано, что цинк может не только предотвращать развитие ulcerогенных изменений, но и оказывать заживляющее действие на язвенный процесс.

В исследовании на крысах введение соляной кислоты вызывало язвенные поражения желудка. После этого животным назначали цинкдефицитную диету или диету с нормальным содержанием цинка. Через 4 дня у крыс, находившихся на цинкдефицитной диете, увеличивалась степень выраженности язвенного поражения слизистой оболочки желудка. У крыс, получавших пищу с нормальным содержанием цинка, наблюдалась пролиферация клеток по краям язв и снижалась площадь язвенного поражения слизистой оболочки желудка [33].

В сходном исследовании после индуцированной соляной кислотой ulcerации желудка крысам в течение 15 дней назначали 30 или 60 мг/кг хлорид цинка в день в качестве монотерапии или в сочетании с 11,4 мг циметидина. Показано, что эффекты цинка имеют дозозависимый характер. В дозе 60 мг/кг антиulcerогенное действие цинка не отличалось от такового циметидина. Цинк подавлял синтез соляной кислоты и не влиял на биосинтез гастрина, тогда как циметидин снижал продукцию как соляной кислоты, так и гастрина.

Сочетание 60 мг/кг цинка и 11,4 мг циметидина оказалось наиболее эффективным при лечении язвенных поражений желудка: эффективность терапии была на 25% выше монотерапии циметидином [18].

Цинк может играть профилактическую роль, защищая слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта от ulcerогенного действия ряда веществ. Так, одновременное назначение сульфа-

та цинка с ulcerогенным препаратом (индометацином) предотвращало развитие язвенных поражений кишечника у крыс [19].

Применение глюконата цинка одновременно с рядом нестероидных противовоспалительных препаратов также защищало слизистую оболочку желудка от повреждения [11].

Сходные результаты были получены при моделировании цистамининдуцированной [8, 29] и этанолинуцированной [30, 31] ulcerации. Установлено, что добавление цинка к антигистаминному препарату диазолину (0,2 г диазолина и 0,01 г сульфат цинка) позволяет не только полностью редуцировать побочное ulcerогенное действие диазолина, но и защитить слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта при моделировании ее повреждения этанолом и индометацином [7].

Известно, что нестероидные противовоспалительные препараты оказывают ulcerогенное действие вследствие подавления биосинтеза простагландина E_2 ($ПГЕ_2$) в желудке. В эксперименте на крысах доказано, что цинк восстанавливает биосинтез $ПГЕ_2$ в желудке при его ингибировании диклофенаком [14]. Нормализация биосинтеза $ПГЕ_2$ может быть одним из механизмов антиulcerогенного действия цинка.

Поскольку под влиянием $ПГЕ_2$ возрастает синтез слизи, защищающей слизистую оболочку желудка от повреждающего действия соляной кислоты, следует ожидать увеличения продукции слизи под влиянием цинка. Действительно, стимулирующее влияние цинка на продукцию слизи установлено в экспериментах. У крыс язвенные поражения вызывали этанолом или аспирином. Применение цинка цексамата перед введением ulcerогенных препаратов способствовало уменьшению площади язвенных поражений и увеличению выработки слизи в желудке [13].

Цинк в виде глюконата (10 мг/кг в сутки перорально в течение 3 дней) также защищал желудок от развития язв, вызываемых алкоголем или нестероидными противовоспалительными средствами. Защитное действие цинка сопровождалось не только увеличением образования слизи и содержания в ней гексозамина, но и уменьшением кислотной секреции в желудке крыс [11].

Согласно данным Y. Fujii и соавт. [16], защитное действие цинка от ulcerогенного эффекта индометацина обусловлено ингибированием процесса апоптоза клеток слизистой оболочки желудка. На культуре клеток слизистой оболочки желудка крыс RGM1 они установили, что индометацин вызывает активацию капсазы-3, а цинк сам по себе, так и в комплексе с L-карнозином ингибирует способность индометацина вызывать апоптоз по такому пути, как митохондриальный цитохром C – капсаза-3.

Антиапоптотическую активность цинка подтвердили также M. Ishido и соавт. [17], которые

обнаружили стимуляцию цинком синтеза ДНК, а также А. Szuster-Citsielska и соавт. [27].

Если язвенное поражение желудочно-кишечного тракта вызвано *Helicobacter pylori*, то антиульцерогенное действие цинка может быть связано с высокой концентрацией цинка, токсичной для этого микроорганизма [24].

Показано, что соединения цинка обладают противогеликобактерной активностью [3]. Заметим, что у *H. pylori*-позитивных пациентов даже при повышенном потреблении цинка с пищей содержание этого микроэлемента в крови не отличается от такового у *H. pylori*-негативных лиц [28], что может свидетельствовать о необходимости цинка для процессов нормальной жизнедеятельности *H. pylori*. Механизм данного антимикробного эффекта цинка, возможно, связан с его способностью стабилизировать конформацию антимикробного пептида гистатина-5, который присутствует в слюне и только в присутствии цинка способен лизировать микроорганизмы [22].

Известно, что язвенные поражения слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта могут быть связаны не только с действием ульцерогенных веществ, но и с гиперактивацией процессов перекисного окисления липидов мембран эпителиальных клеток. Доказано, что ацесамат цинка оказывает антиульцерогенное действие. Данное соединение также ингибирует процессы перекисного окисления липидов.

Действительно, ацесамат цинка на 60% уменьшал размер ульцерогенного поражения слизистой оболочки желудка, индуцированного соляной кислотой [25]. Вероятно, ульцерация при гиперактивации процессов перекисного окисления липидов связана с тем, что окислительный стресс уменьшает сродство цинка к металлотioneину [10, 21].

Как известно, стабильность лизосомальных мембран имеет важное значение в развитии воспалительных процессов, в частности эрозивных поражений слизистой оболочки желудка. Цинк защищает ее от различных патогенных воздействий. Обнаружено, что у здоровых лиц общая активность лизосомальных ферментов слизистой оболочки желудка составляет $8,45 \pm 1,49$ МЕ/мг, у больных с эрозивными гастропатиями — $18,37 \pm 4,52$ МЕ/мг.

По данным L.E. Rodrigues и соавт. (1998), после приема этими больными сульфата цинка по 100 мг 2 раза в день в течение 2 нед активность лизосомальных ферментов снижалась до $5,49 \pm 1,02$ МЕ/мг [26]. Можно полагать, что

цинк, способствуя стабилизации лизосомальных мембран, обуславливает терапевтический эффект при эрозивных гастропатиях.

Другой механизм действия цинка может быть связан с потенцированием энергетического обмена в клетках желудочно-кишечного тракта. Показано, что под влиянием цинка увеличивается кровенаполнение капилляров слизистых оболочек, возрастают биосинтез РНК и содержание АТФ в клетках слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [12].

Изменение содержания цинка в плазме крови наблюдается при развитии язвенного процесса. Например, у пациентов с неспецифическим язвенным колитом уровень этого микроэлемента в крови оказался ниже, чем у здоровых доноров. Степень снижения соответствовала выраженности язвенного поражения [15].

Несмотря на то что в экспериментах на животных ряд микроэлементов (селен, медь, цинк и др.) оказывал антиульцерогенное действие, только цинк был эффективен при лечении больных с язвенными поражениями слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [20]. Так, 117 больным неспецифическим язвенным колитом назначали цинк в качестве монотерапии. Через 2 нед у них уменьшилась выраженность воспалительного процесса, начали заживать язвы. Плацебо не давало подобного эффекта [25].

Таким образом, приведенные сведения свидетельствуют о способности цинка оказывать лечебное и профилактическое действие при язвообразовании. В механизмах цитопротективного действия цинка на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта может участвовать множество факторов (перекисное окисление липидов, активность лизосомальных ферментов, процессы апоптоза, биосинтеза нуклеиновых кислот, простагландинов), но пока не удалось установить, какой из них является ключевым.

Вместе с тем можно считать, что антиульцерогенный эффект ионов цинка доказан, что, несомненно, имеет практическое значение.

Надеемся, что настоящая публикация привлечет внимание исследователей и практических врачей к проблеме антиульцерогенных эффектов цинка и будет способствовать проведению новых исследований по выяснению механизмов действия этого микроэлемента и разработке новых цинксо-держущих препаратов, оказывающих цитопротекторное и антиульцерогенное действие, которые могли бы быть применены в гастроэнтерологической практике.

Список литературы

1. Бжозовски Р., Таталай М., Марциновска-Суховерска Э., Интеревич А. Клиническое значение наруше-

ний в обмене цинка // Новости фармации и мед. — 1995. — № 3. — С. 40–44.

2. Гуревич К.Г. Нарушения обмена микроэлементов и их коррекция // Фарматека. — 2001. — № 3. — С. 45–53.

3. *Матсукура Т., Танака Х.* Применение комплекса L-карнозина с цинком в медицине // Биохимия. — 2000. — Т. 65, № 7. — С. 961–968.
4. *Подколзин А.А., Донцов В.И.* Иммуитет и микроэлементы. — М.: Медицина, 1994. — 146 с.
5. *Сергеев П.В., Каминка М.Э., Шимановский Н.Л., Гуревич К.Г.* Сравнительное изучение нового отечественного препарата диацина // Тез. VIII национального конгресса «Человек и лекарство». Москва, 2–6 апреля 2001 г. — М., 2001. — С. 617.
6. *Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Гуревич К.Г.* Роль цинка в нормальном функционировании иммунной системы // Аллергия, астма и клин. иммунол. — 2000. — № 12. — С. 19–23.
7. *Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Гуревич К.Г.* Цинксодержащие препараты как модуляторы иммунной системы // Междунар. мед. журн. — 2000. — № 4. — С. 99–102.
8. *Трапков В.А., Гобеджашвили О.Д., Ерзикиан К.Л.* Антульцерогенная активность сульфата цинка в моделях острой улцерогенации двенадцатиперстной кишки крыс // Эксперимент. клин. фармакол. — 1996. — Т. 59, № 6. — С. 26–28.
9. *Abou-Mohamed G., el-Kashef H.A., Salem H.A., Elmazar M.M.* Effect of zinc on the anti-inflammatory and ulcerogenic activity indometacin and diclofenac // Pharmacology. — 1995. — Vol. 50, N 4. — P. 266–272.
10. *Andrews G.K.* Regulation of metallothionein gene expression by oxidative stress and metal ions // Biochem. Pharmacol. — 2000. — Vol. 59. — P. 95–104.
11. *Bandyopadhyay B., Bandyopadhyay S.K.* Protective effect of zinc gluconate on chemically induced gastritis // Indian J. Med. Res. — 1997. — Vol. 106. — P. 27–32.
12. *Barbarino F., Toganel E., Brilinschi C.* Protective effect of zinc acexamate on experimental gastric ulcer, histochemical study // Methods Find Exp. Clin. Pharmacol. — 1992. — Vol. 14, N 9. — P. 685–694.
13. *Bravo M.L., Escolar G., Navarro C.* et al. Morphological study of gastric lesions developing in the rat ulcerus several damaging conditions: modifications induced by pretreatment with zinc acexamate // Scanning Microsc. — 1992. — Vol. 6, N 3. — P. 855–862.
14. *Bulbena O., Escolar G., Navarro C.* et al. Gastroprotective effect of zinc acexamate against damage induce nonsteroidal antiinflammatory drugs. A morphological study // Dig. Dis. Sci. — 1993. — Vol. 38, N 4. — P. 730–739.
15. *Dalekos G.N., Ringstad J., Savaidis I.* et al. Zinc, copper and immunological markers in the circulation on nourished patients with ulcerative colitis // Europ. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1998. — Vol. 10, N 4. — P. 331–337.
16. *Fuji Y., Matsura T., Kai M.* et al. Protection by polaprezine, an anti-ulcer drug, against indometacin-induced apoptosis in rat gastric mucosal cells // Jap. J. Pharmacol. — 2000. — Vol. 84. — P. 63–70.
17. *Ishido M., Suzuki T., Adachi T., Kunimoto M.* Zinc stimulates DNA synthesis during its antiapoptotic action independently with increments of an antiapoptotic protein, Bcl-2, in protein Kidney LLC-PK(1) cells // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1999. — Vol. 290. — P. 923–928.
18. *Ito M., Inaguma K., Suzuki Y.* et al. Healing-promoting action of the zinc-cimetidine complex on a induced gastric ulcers in rats // Jap. J. Pharmacol. — 1995. — Vol. 68, N 3. — P. 287–295.
19. *Joseph R.M., Varela V., Kanji V.K.* et al. Protective effects of zinc in indomethacin-induced gastric mucine injury: evidence for a dual mechanism involving lipid peroxid nitric oxide // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1999. — Vol. 13, N 2. — P. 203–208.
20. *Lapenna D., Cucurullo F.* Gastroprotective effect of zinc // Dig. Dis. Sci. — 1994. — Vol. 39, N 9. — P. 1882–1884.
21. *Maret W.* The function of zinc metallothionein a link between cellular zinc and redox state // J. Nutr. — 2000. — Vol. 130, suppl. 5S. — P. 1455S–1448S.
22. *Melino S., Rufini S., Sette M.* et al. Zn(2+) ions selectively induce antimicrobial salivary peptide histatin-5 to fuse negatively charged vesicles // Biochemistry. — 1999. — Vol. 38. — P. 9626–9633.
23. *Mengheri E., Nobili F., Vignolini F.* et al. Bifidobacterium animals protects intestine from damage and zinc deficiency in rats // J. Nutr. — 1999. — Vol. 129, N 12. — P. 2251–2257.
24. *Prasad A.S.* Zinc and immunity // Mol. Cell. Biochem. — 1998. — Vol. 188, N 1–2. — P. 63–69.
25. *Ringstad J., Kildebo S., Thomassen Y.* Serum selenium, copper, and zinc concentrations in Crohn's and ulcerative colitis // Scand. J. Gastroenterol. — 1993. — Vol. 28, N 7. — P. 605–608.
26. *Rodrigues L.E., Paes I.B., Jacobina H.* Role of lysosomes on human ulcerogenic gastropathies. Effect of zinc ion on the lysosomal stability // Arq. Gastroenterol. — 1998. — Vol. 35. — P. 247–261.
27. *Szuster-Citsielska A., Stachura A., Stowinska M.* et al. The inhibitory effect of zinc on cadmium-induced cell apoptosis and reactive oxygen species (ROS) production in cell cultures // Toxicology. — 2000. — Vol. 145. — P. 159–171.
28. *Toyonagava A., Okamatsu H., Sasaki K.* et al. Epidemiological study of food intake and *Helicobacter pylori* infection // Kurume Med. — 2000. — Vol. 47. — P. 25–30.
29. *Troskot B., Simicevic V.N., Dodig M.* et al. The protective effect of zinc sulphate pretreatment against duodenal ulcers in the rat // Biometals. — 1997. — Vol. 10, N 4. — P. 325–329.
30. *Troskot B., Simicevic V.N., Dodig M.* et al. Endogenous zinc concentrations in cysteamine-induced duodenos in the rat // Biometals. — 1996. — Vol. 9, N 4. — P. 371–375.
31. *Troskot B., Simicevic V.N., Dodig M.* et al. The dynamics of endogenous zinc in different animals models gastroduodenal ulceration // Acta Med. Croatica. — 1996. — Vol. 50, N 4–5. — P. 193–197.
32. *Tsutsui Y., Nakamura Y., Yamaguchi S.* et al. Effects of zinc acexamate (NAS-501) on superoxide radicals a peroxidation of rat gastric mucosa // Pharmacology. — 1999. — Vol. 58, N 4. — P. 209–219.
33. *Watanabe T., Arakawa T., Fukuda T.* et al. Zinc deficiency delays gastric ulcer healing in rats // Dig. Dis. Sci. — 1995. — Vol. 40, N 6. — P. 1340–1344.

Antilcerogenic properties of Zinc medications

Sergeyev P.V., Mayev I.V., Guryevich K.G., Shimanovsky N.L.

In animal experiments it was shown, that Zinc has antilcerogenic effect. Development of the ulcerative process is accompanied by decrease of Zinc concentration in blood serum. The zinc-deficient diet promotes development of gastro-intestinal ulcers. Prescription of Zinc preparations allow to prevent secondary ulceration both in acute and in chronic experiment. Mechanisms of Zinc effect are discussed.

Key words: antilcerogenic effect, Zinc.

УДК [616.36-002.12:578.891]-07:616.152.72-074

Показатели метаболизма железа и антиоксидантная активность сыворотки крови у больных хроническим вирусным гепатитом С

С.Н. Маммаев¹, Е.А. Лукина², Ч.С. Павлов¹, А.А. Левина¹,
Ю.О. Шульпекова¹, М.В. Маевская¹, С.Ф. Галимова¹, В.Т. Ивашкин¹

*(¹ Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии
Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, ² Гематологический научный центр РАМН)*

Авторами изучены состояние метаболизма железа и антиоксидантная активность сыворотки крови у 78 больных хроническим вирусным гепатитом С. У 44% больных установлены лабораторные признаки перегрузки железом: повышение уровней железа и ферритина в сыворотке крови и коэффициента насыщения трансферрина железом в сочетании со снижением уровня трансферрина. У 24% больных имела место гиперферритинемия при нормальном уровне железа в сыворотке крови и изменявшихся общей железосвязывающей способности, коэффициенте насыщения трансферрина железом и уровне трансферрина. Наиболее выраженные нарушения метаболизма железа, соответствующие признакам перегрузки им, отмечены у больных хроническим вирусным гепатитом С: при повышении активности трансаминаз в сыворотке крови, индексе гистологической активности 4–8 баллов, умеренно выраженном и тяжелом фиброзе. У 74% больных хроническим вирусным гепатитом С средний уровень антиоксидантной активности сыворотки крови был значительно снижен по сравнению с этим показателем в контрольной группе. На фоне эффективного лечения больных хроническим вирусным гепатитом С препаратами интерферона альфа отмечено уменьшение выраженности признаков перегрузки железом и повышение антиоксидантной активности сыворотки крови, что позволяет предположить наличие патогенетической связи между вирусной инфекцией и нарушениями метаболизма железа.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, синдром перегрузки железом, антиоксидантная активность, интерферонотерапия.

Железо является одним из важных компонентов практически всех живых систем. В организме человека содержится около 3–5 г железа, в основном в виде гемоглобина (58%), миоглобина (9%) и железосвязывающих белков сыворотки крови (30%).

Уровень железа в организме человека регулируется путем абсорбции его в кишечнике и эри-

тропоэтической активностью костного мозга. В норме транспорт железа определяется уровнем сывороточного трансферрина, который примерно на 30% насыщен железом и поддерживает взаимосвязь между абсорбцией, хранением и утилизацией железа. Железо сохраняется внутри клеток в виде ферритина и гемосидерина.

В клинической практике на-

иболее часто наблюдаются железodefицитные состояния, но не менее важная проблема — синдром перегрузки железом, основными причинами которой являются: 1) семейные или врожденные формы гемохроматоза; 2) повышенная абсорбция железа, связанная с повышенной эритропоэтической активностью костного мозга (β -талассемия — «большая»

Показатели обмена железа у больных ХВГ С, $x \pm m$

Группа обследованных	Ферритин, мкг/л	Железо, мкмоль/л	ОЖСС, мкмоль/л	НТЖ, %	Трансферрин, г/л
Больные ХВГ С ($n=78$)	1282,9±217	31,5±2,6	80,9±2,6	39,8±1,3	2,4±0,02
Контрольная группа ($n=35$)	296,9±34,3	18,3±1,2	82,7±2,8	28,4±0,9	2,6±0,04
p	<0,01	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05

форма, сидеробластная анемия); 3) трансфузионная перегрузка железом (β -талассемия – «большая» и промежуточная формы, гемоглобинопатия Н, конституциональные гипо- и апластические анемии, хронический гемодиализ и др.); 4) пищевая перегрузка железом; 5) хронические заболевания печени (гепатит С, алкогольная болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит).

Избыток железа приводит к повышению концентрации железосвязывающих белков (ферритин, гемосидерин). Не связанное с трансферрином железо, железо в низкомолекулярных формах и железо, мобилизуемое из ферритина, может инициировать свободнорадикальные реакции, так как оно является катализатором окислительных процессов на уровне биологических молекул, включая ДНК, липиды и сахара [18, 20].

Генез выраженных нарушений метаболизма железа, наблюдаемых при хроническом вирусном гепатите С (ХВГ С), не до конца ясен: имеется ли первичное увеличение содержания железа в печени, которое затем усугубляет вторичное поражение печени, индуцированное вирусом, или же, наоборот, речь идет о первичной гепатопатии, обусловленной вирусом, с последующим увеличением накопления железа в ткани печени.

Цель исследования – оценить состояние метаболизма железа и антиоксидантной активности (АОА) сыворотки крови у больных ХВГ С на фоне лечения интерфероном альфа (ИФН α).

Материал и методы исследования

Исследования проведены у 78 больных (49 мужчин, 29 женщин) ХВГ С в возрасте от 17 до 57 лет (средний возраст 37,5±6,3 года). Контрольную группу составили 35 здоровых добровольцев из числа студентов и ординаторов ММА им. И.М. Сеченова (средний возраст 30,5±7,8 года).

Диагноз ХВГ С устанавливали на основании результатов клинического обследования и общепринятых лабораторно-инструментальных исследований. Маркеры HCV в сыворотке крови выявляли иммуноферментным методом. У всех больных определяли HCV RNA в крови с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Морфологическое исследование биоптатов печени проведено у 65 (83%) больным ХВГ С с определением индекса гистологической активности по Knodell и степени фиброза по Desmet. Для характеристики состояния обмена железа определяли общую железосвязывающую способность сыворотки крови (ОЖСС) и уровень в ней железа [2], ферритина [3] и трансферрина [4]. АОА сыворотки крови оценивали по скорости накопления малонового диальдегида в липидах под действием окислителя Fe³⁺ в зависимости от количества сыворотки.

Противовирусная терапия ИФН α (интрон А или реаферон) в дозе 3 млн ЕД 3 раза в неделю была проведена 25 больным ХВГ С. Показатели метаболизма железа и АОА сыворотки крови определяли до лечения и после 48-недельного курса интерферонотерапии.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием критерия t Стьюдента и корреляционного анализа по Пирсону. Полученные результаты анализировали также с помощью статистической программы Excel.

Результаты исследования и их обсуждение

При вирусологическом исследовании у 55 (70%) больных ХВГ С выявлена HCV RNA, у 5 (6%) больных не обнаружены антитела к HCV.

Больные в основном предъявляли жалобы на вялость, слабость, быструю утомляемость, снижение трудоспособности. При объективном (физикальном или ультразвуковом) исследовании у всех больных выявлена незначительная или умеренно выраженная гепатомегалия, как правило, без увеличения селезенки. Активность сывороточных трансаминаз была практически нормальной ($\leq 1,5$ нормы) у 37 (47,4%) больных, незначительно повышенной (1,5–3 нормы) у 16 (20,5%) и умеренно повышенной (3,5–5 норм) у 25 (32,1%) больных.

При гистологическом исследовании биоптатов печени у 77% больных выявлена картина гепатита с минимальной и слабовыраженной активностью воспалительного процесса (1–8 баллов по Knodell), у 23% – с умеренно выраженной активностью (9–12 баллов). У 10 (15%) больных ХВГ С признаки фиброза отсутствовали, у 42 (65%) – обнаружен слабый и умеренно выраженный фиброз (1–2 балла), у 13 (20%) – тяжелый фиброз (3 балла).

При оценке показателей метаболизма железа у больных ХВГ С повышение уровня ферритина установлено у 49 (63%), железа — у 47 (60%), коэффициента насыщения трансферрина железом (НТЖ) — у 42 (54%), ОЖСС — у 36 (46%). Концентрация трансферрина в сыворотке крови была снижена у 34 (43%) больных ХВГ С. Уровни ферритина, железа в сыворотке крови и НТЖ достоверно ($p < 0,05$) отличались от соответствующих показателей в контрольной группе (см. таблицу).

Подробный анализ показателей обмена железа позволил установить основные типы нарушений метаболизма железа у больных ХВГ С. У 34 (44%) из них наблюдались лабораторные признаки перегрузки железом: повышенные концентрации железа, ферритина в сыворотке крови, НТЖ в сочетании со сниженным уровнем трансферрина. У 19 (24%) больных выявлена гиперферритинемия при нормальном уровне железа в сыворотке крови и изменяющихся показателях ОЖСС, НТЖ и трансферрина. У 18 (23%) больных ХВГ С показатели метаболизма железа находи-

лись в пределах нормальных значений, лишь у 7 (9%) пациентов обнаружены концентрации железа, ферритина в сыворотке крови и НТЖ, характерные для железодефицитного состояния.

Сравнительный анализ показателей метаболизма железа у больных ХВГ С, у которых были выявлены или отсутствовали маркеры репликации HCV (с наличием или отсутствием HCV RNA в сыворотке крови), представлен на рис. 1. У больных ХВГ С без маркеров репликации обнаружен более низкий уровень ферритина, железа в сыворотке крови и НТЖ по сравнению с соответствующими показателями у пациентов, у которых в сыворотке крови присутствовала HCV RNA. Однако достоверных различий в содержании ферритина, железа в сыворотке крови и НТЖ в сравниваемых группах не выявлено ($p > 0,05$).

При сопоставлении показателей метаболизма железа с содержанием цитолитических ферментов у больных ХВГ С установлена статистически значимая прямая связь уровня сывороточного ферритина, с одной

стороны, и концентрации АлАТ, АсАТ — с другой ($r = 0,53$ и $r = 0,57$ соответственно), концентрации железа в сыворотке крови и уровня АлАТ ($r = 0,49$).

При сравнительном анализе параметров метаболизма железа и морфологических показателей по результатам биопсии печени установлены следующие достоверные прямые связи: уровня ферритина и железа в сыворотке крови, с одной стороны, и индекса гистологической активности, с другой ($r = 0,68$ и $r = 0,57$ соответственно), концентрации железа в сыворотке крови и коэффициента НТЖ, с одной стороны, и индекса фиброза, с другой ($r = 0,68$ и $r = 0,61$ соответственно).

Результаты изучения АОА сыворотки крови свидетельствовали, что у 58 (74%) больных ХВГ С данный показатель был снижен по сравнению с таковым в контрольной группе. Среднее значение АОА у пациентов с ХВГ С составило $1,1 \pm 0,02$ усл. ед., что достоверно ($p < 0,05$) ниже контрольного показателя ($1,7 \pm 0,2$ усл. ед.).

Корреляционной зависимости АОА от показателей метаболизма железа у обследованных больных ХВГ С не установлено, хотя отмечена тенденция к обратной связи с уровнями ферритина и железа в сыворотке крови ($r = -0,36$ и $r = -0,41$ соответственно, значения статистически недостоверны).

В процессе лечения 14 больных ХВГ С в разные сроки были исключены из исследования вследствие нарушения режима лечения (1 больной), развития осложнений в виде выраженного депрессивного синдрома (1), обострения субклинически протекавшего аутоиммунного тиреоидита (1), отсутствия первичного ответа на лечение (2), рецидива инфекции на фоне проводимой терапии через 24–30 нед от начала лечения (9). У 11 пациентов, продолживших лечение, наблюдалась положительная динамика клинико- лабора-

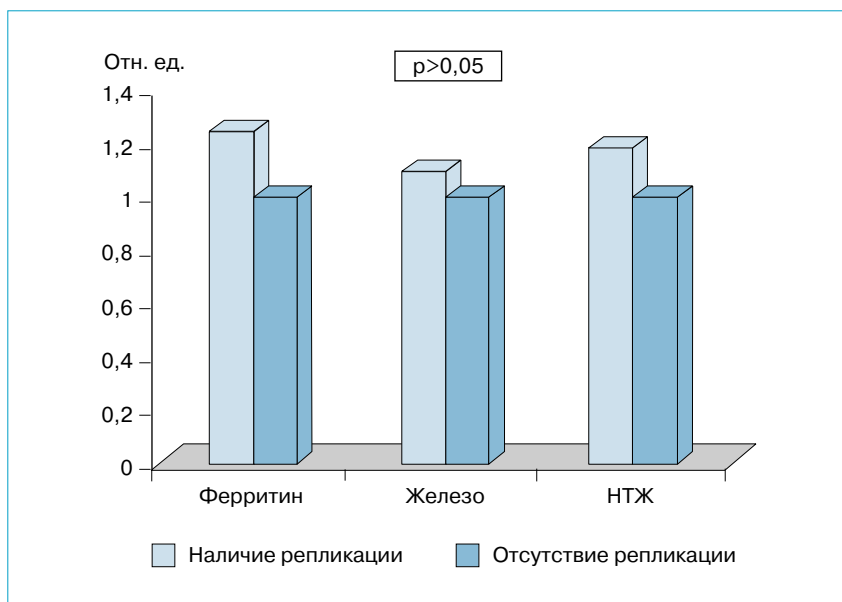


Рис. 1. Содержание ферритина, железа в сыворотке крови и НТЖ у больных ХВГ С, у которых наблюдалась ($n = 70$) или отсутствовала ($n = 8$) репликация HCV в сыворотке крови

торных показателей, свидетельствующая об эффективности проводимой терапии: исчезновение или уменьшение выраженности астенических явлений (у 73 и 27% больных соответственно), нормализация активности сывороточных трансаминаз, элиминация HCV RNA.

Спустя 48 нед лечения у больных ХВГ С содержание ферритина в сыворотке крови и коэффициент НТЖ снизились и достоверно не отличались от соответствующих показателей в контрольной группе ($p>0,05$). Уровни сывороточного железа, трансферрина и ОЖСС в обеих группах также существенно не различались ($p>0,05$).

АОА сыворотки крови за 48 нед противовирусной терапии достоверно повысилась по сравнению с показателем до начала лечения ($p<0,05$) (рис. 2).

В последние годы большое внимание уделяется изучению роли системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ) в метаболизме металлов, в том числе железа. Участие МФ в поддержании постоянного уровня железа в организме заключается в том, что они обеспечивают рециркуляцию железа, катаболизм состарившихся эритроцитов, освобождение железа из гемоглобина и хранение основных фондов запасного железа в виде ферритина [9, 14]. Способность к синтезу трансферрина и ферритина во внеклеточное пространство выявлена у макрофагов и в значительно меньшей степени – у активированных Т-лимфоцитов [5, 13].

Согласно результатам проведенного нами исследования, у больных ХВГ С выявлены выраженные нарушения метаболизма железа, соответствующие лабораторным признакам перегрузки им. Полученные нами данные согласуются с результатами исследований других авторов, которые установили, что более чем у половины больных ХВГ С имеются признаки перегрузки железом [6, 12]. Нарушения ме-

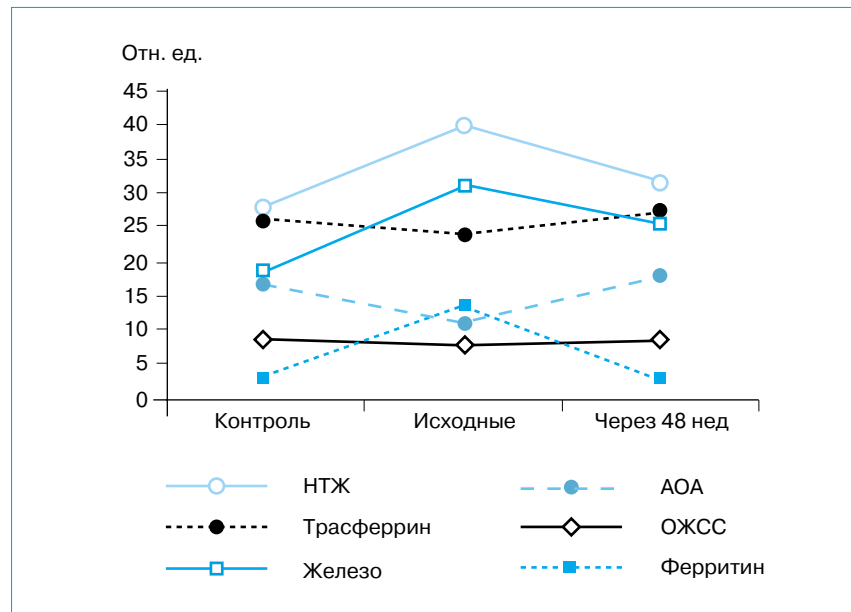


Рис. 2. Показатели метаболизма железа и АОА сыворотки крови у больных ХВГ С в процессе интерферонотерапии

таболизма железа у больных ХВГ С не до конца понятны, вероятно, они могут отражать особенности взаимодействия HCV с клетками СМФ. Можно предположить, что HCV в большей степени вмешивается в процессы межклеточного взаимодействия и обладает выраженным тропизмом к клеткам СМФ.

В качестве возможных причин стойкой гиперсидеринемии у больных ХВГ С можно рассматривать повышенное всасывание железа в кишечнике, что характерно для первичного (врожденного) гемохроматоза. Однако при морфологическом анализе биоптатов печени у больных ХВГ С с признаками перегрузки железом значительных отложений его в гепатоцитах не выявлено [8], что необходимо для подтверждения диагноза первичного гемохроматоза.

Полученные нами данные о наличии прямой связи концентрации ферритина и железа в сыворотке крови и активности воспалительного процесса в печени (по результатам биохимического и морфологического исследований) подтверждают установленные в предыдущих исследованиях данные об их способнос-

ти индуцировать процессы перекисного окисления липидов, что сопровождается повреждением мембраны гепатоцитов [1, 19].

Повреждающему воздействию токсичных гидроперекисей липидов в здоровом организме противостоит мощная антиоксидантная система [1]. Печень имеет защитные антиоксидантные системы, которые препятствуют эффектам окислительного стресса. Глутатионпероксидаза, каталаза и супероксиддисмутаза определяют устойчивость гепатоцитов к действию свободных радикалов в разных зонах долек печени [17].

Низкая АОА сыворотки крови у обследованных нами больных ХВГ С, по-видимому, свидетельствует о сдвиге в окислительно-восстановительном равновесии в сторону преобладания процессов свободнорадикального окисления в печени.

В литературе имеются противоречивые данные о наличии причинно-следственной связи между увеличением содержания железа и разрастанием фиброзной ткани в органах [10, 11]. Печень является своего рода «депо» избытка железа при состояниях, сопровождающихся

перегрузкой им. Повышенная концентрация железа в ткани печени может привести к повреждению ее клеток, развитию фиброза и цирроза [21].

Результаты проведенных нами исследований согласуются с данными литературы о том, что повышенная концентрация железа в сыворотке крови у больных ХВГ ассоциируется с усиленным образованием фиброзной ткани в печени. Стимуляция фиброзного процесса в печени может реализовываться посредством ряда механизмов: способности ионов железа катализировать окисление липидов с образованием свободных радикалов кислорода, прямого повреждения генетического аппарата гепатоцита свободными радикалами, стимуляции HCV клеток СМФ с секрецией цитокинов, обладающих пролиферативными и фиброгенными свойствами [7, 16]. Данные механизмы опосредованы активацией звездчатых клеток Ито — основного источника образования внеклеточного матрикса в печени [21].

На фоне эффективной 48-недельной терапии ИФН α у больных ХВГ С установлено уменьшение выраженности признаков перегрузки железом и повышение АОА сыворотки крови. Динамика показателей метаболизма железа и АОА в процессе эффективного противовирусного лечения ИФН α свидетельствует о наличии причинно-следственной связи между вирусной инфекцией и нарушениями обмена железа, изменением антиоксидантного потенциала и может служить дополнительным критерием контроля за эффективностью патогенетической терапии больных ХВГ С.

Выводы

1. У 44% больных хроническим вирусным гепатитом С выявлены лабораторные признаки перегрузки железом, у 24% больных имела место гиперферритинемия при нормальном уровне железа в сыворотке крови и изменявшихся коэффициенты насыщения трансферрина

железом, общей железосвязывающей способности и уровне трансферрина.

2. Наиболее выраженные нарушения метаболизма железа, соответствующие лабораторным критериям перегрузки железом, наблюдались у больных хроническим вирусным гепатитом С при повышенном уровне трансаминаз в сыворотке крови, индексе гистологической активности, равном 4–8 баллов, умеренно выраженном и тяжелом фиброзе.

3. У 74% больных хроническим вирусным гепатитом С установлен низкий уровень антиоксидантной активности сыворотки крови.

4. Эффективное лечение больных хроническим вирусным гепатитом С интерфероном альфа сопровождается уменьшением выраженности признаков перегрузки железом и повышением антиоксидантной активности сыворотки крови, что позволяет предположить наличие патогенетической связи между вирусной инфекцией и нарушениями метаболизма железа.

Список литературы

1. *Абрамова Ж.И., Оксенгендлер Г.И.* Человек и противовоспалительные вещества. — Л.: Наука, 1985. — 230 с.
2. *Андреева А.П., Левина А.А., Цибульская М.М.* Обмен железа при предлейкозных дизэритропоэзах // Гематол., трансфузиол. — 1986. — № 1. — С. 6–11.
3. *Левина А.А., Андреева А.П., Замчий Р.А.* и др. Определение концентрации ферритина в сыворотке крови // Гематол., трансфузиол. — 1984. — № 5. — С. 57–58.
4. *Левина А.А., Андреева А.П., Замчий Р.А.* и др. Количественное определение трансферрина и гаптоглобина иммунохимическим методом радиальной диффузии в агаре // Пробл. гематол. — 1982. — № 4. — С. 50–52.
5. *Лукина Е.А.* Характеристика гемопоза при опухолевых и реактивных пролиферациях моноцитов/макрофагов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1995. — 47 с.
6. *Майер К.-П.* Гепатит и последствия гепатита: Пер. с нем. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999. — 197 с.
7. *Маммаев С.Н., Шутько-ва Ю.О., Левина А.А.* и др. Содержание провоспалительных цитокинов и факторов роста в сыворотке крови больных хроническими вирусными гепатитами и циррозом печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2000. — Т. 10, № 5. — С. 30–34.
8. *Павлов Ч.* Метаболизм железа у больных хроническими вирусными гепатитами: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000. — 133 с.
9. *Петров В.Н.* Физиология и патология обмена железа. — Л.: Наука, 1982. — 213 с.
10. *Adams P.C., Kertesz A.E., Valberg L.S.* Clinical presentation of hemochromatosis: a changing scene // Amer. J. Med. — 1991. — Vol. 90. — P. 445–449.
11. *Bassett M.L., Halliday J.W., Powell L.W.* Value of hepatic iron measurements in early hemochromatosis and determination of the critical iron level associated with fibrosis // Hepatology. — 1986. — Vol. 6. — P. 24–29.
12. *Di Bisceglie A.M., Axtotis C.A., Hoofiage J.H.* et al. Measurement of iron status in patients with chronic hepatitis // Gastroenterology. — 1992. — Vol. 102. — P. 2108.
13. *Isumi T., Muroi K., Sasaki R.* et al. The significance of serum IL-6 levels on the prognosis of B-cell type Non-Hodgkins lymphoma // Brit. J. Heamatol. — 1998. — Vol. 102. — P. 128.
14. *Fenaux P.* Myelodysplastic syndrome // Hematol. Celltherapy. — 1996. — Vol. 38. — N 5. — P. 381–391.
15. *Kanner J., Doll L.* Ferritin in turkey muscle tissue a source of catalytic iron ions for lipid peroxidation // J. Agr. Food Chem. — 1991. — Vol. 39, N 2. — P. 247–249.
16. *Kowdley K.V., Tavill A.S.* Hemochromatosis in liver disease / Ed. S. Lawrence. — Hong Kong: Friedman&Emmet B. Keffe, Harcourt Brace and Co., 1988. — P. 232.
17. *Losser M.-R., Payen D.* Mechanism of liver damage // Seminars liver dis. — 1996. — Vol. 16. — P. 357–367.
18. *Marx J.J.M., van Asbeck B.S.* Use of iron chelators in preventing hydroxyl radical damage: adult respiratory distress syndrome as an experimental model for the pathophysiology and treatment of oxygen-radical-mediated tissue damage

- // Acta haemat. (Basel). — 1996. — Vol. 95. — P. 49–62.
19. *Monteiro H.P., Winterbourn C.C.* The superoxide-dependent transfer of iron from ferritin to transferrin and lactoferrin // Biochem. J. — 1998. — Vol. 226. — P. 923–928.
20. *O'Connell M.J., Hallivell B., Moorhous C.P.* et al. Formation of hydroxyl radicals in the presence of ferritin and haemosiderin. Is haemosiderin formation a biological protective mechanism? // Biochem. J. — 1986. — Vol. 234. — P. 727–731.
21. *Pietrangelo A.* Iron, oxidative stress and liver fibrogenesis // J. Hepatol. — 1998. — Vol. 28. — P. 8–13.

Iron metabolism and blood serum anti-oxidative activity in patients with chronic viral hepatitis C

Mammayev S.N., Lukina Ye.A., Pavlov Ch.S., Levina A.A., Shulpekova Yu.O., Mayevskaya M.V., Galimova S.F., Ivashkin V.T.

The authors investigated state of iron metabolism and blood serum anti-oxidative activity in 78 chronic viral hepatitis C patients. In 44% of the patients laboratory signs of iron overload were found: elevation of iron and ferritin levels in blood serum and transferrin saturation coefficient in combination to decrease of transferrin level. In 24% of the patients ferritin level was above normal values while serum iron was at normal level, change in total iron-binding capacity, transferrin saturation and transferrin level. The most pronounced violations of iron overload, was marked in chronic viral hepatitis C patients: at elevation of blood serum transaminases, 4–8 score of histological activity index, moderate and severe fibrosis degree. In 74% of the patients with chronic viral hepatitis C average level of anti-oxidative activity of a blood serum was considerably reduced in comparison to this parameter in the control group. At effective treatment of the patients with chronic viral hepatitis C by interferon alpha preparations decrease of tags of iron overload and elevation of anti-oxidative activity of blood serum was detected, that allows to assume presence of pathogenetic link between viral infection and violations of iron metabolism.

Key words: chronic viral hepatitis C, iron overload syndrome, anti-oxidative activity, inter-feron-therapy.

УДК [616.36-002.12:578.891]-085.281.8:615.339

Опыт применения веро-рибавирина при лечении больных хроническим гепатитом С

В.Т. Ивашкин¹, М.В. Маевская¹, А.В. Лапшин¹, Ч.С. Павлов¹,
Е.Н. Родионова², Г.А. Шипулин², Е.В. Богословская², А.Е. Гуцин²

*(¹Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко
ММА им. И.М. Сеченова, ²ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ)*

Наиболее эффективно комбинированное лечение гепатита С двумя препаратами: интерфероном альфа и рибавирином. Высокая стоимость противовирусного лечения создает большие проблемы для пациентов. Целью нашего исследования было изучение эффективности, безопасности и переносимости отечественного препарата «Веро-рибавирин» в комбинации с интерфероном альфа у 20 больных хроническим гепатитом С.

Ключевые слова: хронический гепатит С, лечение, веро-рибавирин, эффективность, интерферон α .

В течение последних 10 лет ученые во всем мире активно изучают вирус гепатита С (HCV), что очень актуально и для нашей страны. Заболеваемость гепатитом С повышается, инфицируются преимущественно молодые люди [2], у части из которых без адекватного лечения к зрелому возрасту сформируется цирроз печени, в связи с чем потребуются большие материальные затраты на оказание им медицинской помощи и социальной поддержки.

Наиболее эффективно комбинированное лечение гепатита С двумя препаратами: интерфероном α (ИФН α) и рибавирином [1, 3].

Высокая стоимость противовирусного лечения создает большие проблемы для пациентов, поэтому особенно важны разработка и внедрение отечественных препаратов.

Целью проведенного нами исследования было изучение эффективности, безопасности и переносимости отечественного препарата «Веро-рибавирин» («Верофарм», Россия) в комбинации с ИФН α при лечении больных хроническим гепатитом С.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 20 (13 мужчин, 7 женщин) больных хроническим гепатитом С (ХГ С), ранее не получавших противовирусного лечения, в возрасте от 19 до 64 лет (средний возраст $38,45 \pm 13,68$ года). Диагноз ХГ С был установлен на основании результатов вирусологического исследования (позитивные тесты на антитела к HCV посредством иммуноферментного анализа и на HCV RNA с помощью полимеразной цепной реакции на этапе скрининга и за

6 мес до включения в исследование), гистологического исследования ткани печени с определением индекса гистологической активности по Knodell и степени фиброза по Desmet у большей части больных, изменений биохимических показателей (повышение уровня АлАТ более чем в 1,5 раза от верхнего предела нормы при скрининге и в течение последнего месяца до включения в исследование). Повторные биопсии печени по окончании курса лечения не производили. На этапе скрининга у больных определяли вирусную нагрузку и генотип HCV.

В исследование не включали больных, которым проводили противовирусную или иммуномодулирующую терапию за 6 мес или меньше до него; больных декомпенсированным циррозом печени, с сопутствующей инфекцией вирусом гепатитов А, В, D или ВИЧ, поражениями

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование

Признак	Показатель
Возраст, годы	38,45±13,68
Мужчины	13 (65)
Женщины	7 (35)
Масса тела, кг	78,0±14,1
Средний уровень АлАТ, МЕ	96,05±14,26
Генотип HCV:	
1a+b	13 (65)
2a	2 (10)
3a	5 (25)
Вирусная нагрузка HCV (n=19):	
низкая (менее 2 млн копий вируса в 1 мл)	4 (21)
высокая (более 2 млн копий вируса в 1 мл)	15 (79)
Морфологическое исследование (n=15):	
индекс гистологической активности по Knodell:	
низкая	8 (53)
умеренная	6 (40)
высокая	1 (7)
степень фиброза по Desmet:	
слабая	11 (73)
умеренная	3 (20)
выраженная	1 (7)

П р и м е ч а н и е. В скобках — показатель в процентах.

печени другой этиологии, тяжелыми поражениями сердечно-сосудистой системы, почек, других органов и систем; беременных и лиц, неспособных соблюдать контрацепцию в течение периода лечения и последующего наблюдения; пациентов с тяжелыми расстройствами психики и нервной системы; больных с анемией или исходно повышенным риском ее развития.

Схема лечения. Всем больным назначали ИФН α в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю подкожно и веро-рибавирин по 1000–1200 мг/сут в зависимости от массы тела. С учетом рекомендаций Согласительной конференции по ведению и лечению больных гепатитом С Европейской ассоциации по изучению печени (Париж, 1999 г.) длительность курса лечения определяли следующим образом: генотип 1 с исходно высокой вирусной нагрузкой (более 2 млн копий в 1 мл) — 48 нед, генотип 1 с исходно низкой вирусной нагрузкой (менее 2 млн копий в 1 мл) — 24 нед, генотипы 2 и 3 — 24 нед. При условии положительного теста на HCV RNA через 24 нед от начала лечения противовирусную терапию прерывали. Согласно последнему пересмотру Соглашения по лечению и ведению больных гепатитом С (Париж, 2002 г., Бостон, 2002 г.), большое значение придается раннему вирусологическому ответу (через 12 нед от начала лечения) как важному прогностическому критерию эффективности лечения, поэтому на данном сроке мы анализировали вирусологический ответ и сопоставляли с ним биохимический.

В зависимости от исходной вирусной нагрузки и генотипа HCV пациенты были распределены следующим образом:

группа А — 5 больных с генотипом 3a и 2 больных с генотипом 2a, период лечения: 24 нед, период наблюдения после лечения: 24 нед;

группа В — одной больной с генотипом 1 и исходно низкой

вирусной нагрузкой, период лечения: 24 нед, период наблюдения после лечения: 24 нед;

группа С — 12 больных с генотипом 1 и исходно высокой вирусной нагрузкой, период лечения: 48 нед, период наблюдения после лечения: 24 нед.

График обследования больных. Обследование больных перед лечением включало физикальный осмотр, лабораторные исследования (клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, биохимический анализ крови, определение протромбинового индекса, маркеров вирусов А, В, С, D, уровня тиреотропного гормона, анализ мочи, для женщин — экспресс-тест на беременность), инструментальные исследования (ЭКГ, УЗИ печени и других органов брюшной полости), гистологическое исследование ткани печени (у 15 больных). В процессе лечения клинический и биохимический анализы крови проводили каж-

дые 2 нед в течение 1-го месяца, далее — через 1 мес со 2-го по 6-й месяц лечения, после чего — 1 раз в 2 мес. Уровень тиреотропного гормона определяли каждые 3 мес. Анализ мочи выполняли по показаниям. Вирусологический контроль HCV проводили через 3 и 6 мес лечения, а также был запланирован на момент окончания лечения и через 6 мес периода наблюдения.

Критерии оценки эффективности лечения:

- биохимический ответ (нормализация уровня АлАТ) на момент окончания лечения;
- стойкий биохимический ответ (сохранение нормального уровня АлАТ к концу периода наблюдения);
- вирусологический ответ (отрицательный тест на HCV RNA) на момент окончания лечения;
- стойкий вирусологический ответ (отрицательный тест на HCV RNA к концу периода наблюдения);

Таблица 2

Частота возникновения
нежелательных явлений на фоне лечения

Нежелательные явления	Количество больных	
	абс. число	%
Гриппоподобный синдром	20	100
Снижение настроения	4	20
Выпадение волос	4	20
Зуд кожи	1	5
Изменения на ЭКГ	1	5
Диспепсия (тошнота)	2	10

- полный ответ (нормализация уровня АлАТ и отрицательный тест на HCV RNA) на момент окончания лечения;

- стойкий полный ответ (нормализация уровня АлАТ и отрицательный тест на HCV RNA к концу периода наблюдения).

Характеристика больных представлена в табл. 1.

Результаты исследования и их обсуждение

В настоящее время лечение продолжают 12 больных, у 4 из них его длительность превышает 6 мес. Из исследования вышло 6 больных по следующим причинам: лечение 1 больного прекращено через 12 нед из-за невыполнения программы, 5 больных – через 24 нед вследствие сохра-

нения в крови HCV RNA. Двое больных полностью завершили курс лечения в соответствии с намеченной программой.

Таким образом, можно проанализировать результаты лечения с использованием комбинации ИНФа и веро-рибавирин у всех 20 включенных в исследование больных через 12 нед от начала противовирусной терапии, у 11 больных – через 24 нед.

Через 12 нед лечения у всех 20 больных отмечалась положительная динамика: у 16 (80%) полностью нормализовался уровень АлАТ, у 4 (20%) отмечено его снижение. При анализе раннего биохимического ответа в зависимости от генотипа HCV установлено, что при 1-м генотипе нормализация уровня АлАТ произошла у 9 (69%) больных, а при 2-м и

3-м генотипах – у всех 7 (100%). При оценке раннего вирусологического ответа выявлено, что элиминация HCV RNA произошла у 11 (55%) больных: с 1-м генотипом у 4 (31%), со 2-м и 3-м генотипами у всех 7 (рис. 1).

Одиннадцать больных завершили 24-недельный курс лечения. К этому сроку у 8 (73%) из них полностью нормализовался уровень АлАТ, у 3 (27%) отмечено снижение этого показателя. Отрицательный тест на HCV RNA зафиксирован в 6 (55%) случаях. Среди больных с 1-м генотипом HCV (8 из 11) нормализация уровня АлАТ установлена у 5 (63%), исчезновение HCV RNA – у 3 (38%). У 3 из 11 больных был не-1-й генотип HCV, у всех наблюдался биохимический и вирусологический ответ к 24-й неделе лечения (рис. 2).

Больные хорошо переносили лечение. Данные о частоте ожидаемых нежелательных явлений приведены в табл. 2. Гриппоподобный синдром различной степени выраженности с повышением температуры тела до фебрильной отмечался у всех пациентов после первых инъекций ИНФа. Двое больных предъявляли жалобы на умеренный зуд кожи, который разрешился при местном применении кортикостероидных

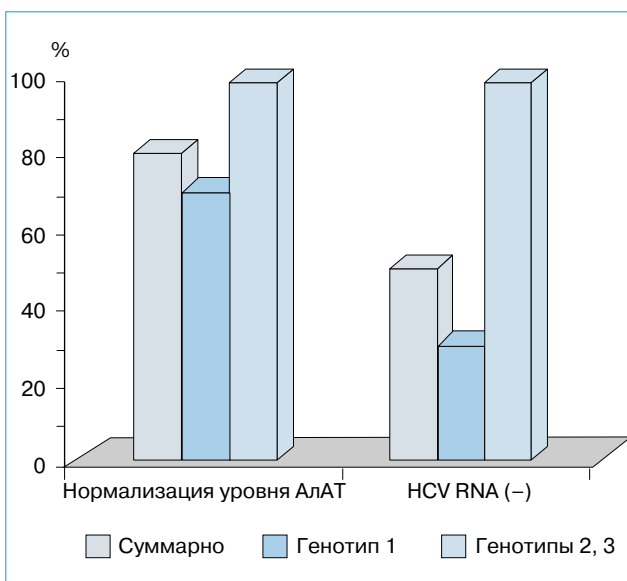


Рис. 1. Динамика уровня АлАТ и HCV RNA у больных через 12 нед лечения

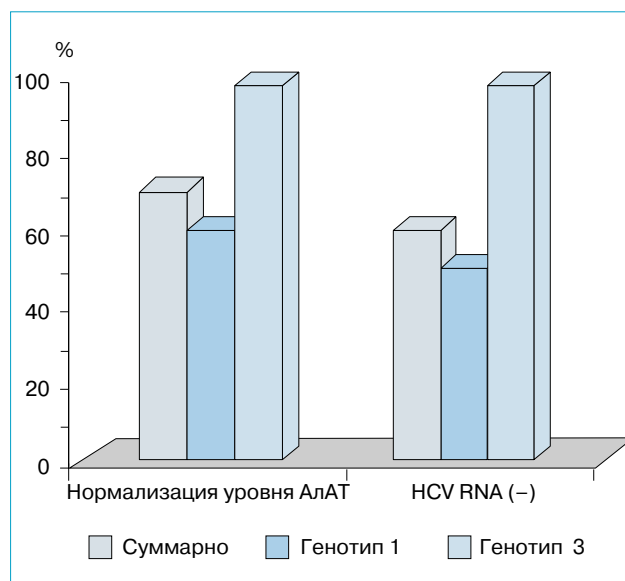


Рис. 2. Динамика уровня АлАТ и HCV RNA у больных через 24 нед лечения

Таблица 3

Гематологические показатели на фоне лечения

Показатель	До лечения	После лечения		
		через 4 нед	через 12 нед	через 24 нед
Гемоглобин, г/л	149,9±13,68	124,65±20,34	126,25±19,66	123,9±19,58
Эритроциты, •10 ¹² /л	4,83±0,49	4,1±0,72	4,1±0,15	4,0±0,76
Лейкоциты, •10 ⁹ /л	6,09±1,42	4,6±1,69	4,98±1,69	4,97±1,74
Тромбоциты, •10 ⁹ /л	204,75±62,3	181,15±62,63	195,08±68,34	191,52±54,33

мазей. У одного больного на 16-й неделе лечения выявлена безболевая транзиторная ишемия миокарда, в связи с чем была проведена антиангинальная терапия (нитраты, предуктал). Веро-рибавирин был отменен на 1 нед, а затем назначен вновь в исходной дозе. При оценке указанного нежелательного явления по шкале НАРАНЖО (1981) связь с приемом препарата расценена как сомнительная. У 4 (20%) больных отмечалось снижение настроения, 2 из них были назначены психотропные препараты (амитриптилин, коаксил).

При оценке гематологических показателей на фоне лечения наиболее часто отмечалось развитие клинически незначимой нормохромной анемии (8 больных). У 3 больных веро-рибавирин отменяли на 1 нед из-за снижения уровня гемоглобина в крови (ниже 100 г/л), после нормализации показателя возобновляли ле-

чение в исходном режиме. Основные гематологические показатели у больных на фоне лечения приведены в табл. 3.

В настоящее время исследование продолжается. Завершили полный курс лечения только 2 пациента с исходно не-1-м генотипом и низкой вирусной нагрузкой. У них зафиксирован полный ответ на момент окончания лечения. Наблюдение с последующей оценкой стойкого ответа продолжается.

Эффективность лечения ИФН α и веро-рибавирином в оцениваемых временных интервалах сопоставима с таковой согласно результатам международных исследований и применению комбинаций ИФН α . Вирусологический ответ у пациентов с не-1-м генотипом HCV намного выше, чем у пациентов, у которых выявлен 1-й генотип. При терапии комбинацией ИФН α с рибавирином биохими-

ческий ответ на момент окончания лечения зафиксирован у 66%, вирусологический – у 44% больных (P. Marcellin, 8th UEGW, Brussels, 2000), в нашем исследовании – у 73 и 55% соответственно. Частота ожидаемых побочных явлений аналогична установленной в международных исследованиях.

Заключение

Полученные данные мы оцениваем как предварительные, они будут дополнены по завершении лечения и последующего наблюдения за всеми пациентами. Вместе с тем с учетом большого опыта нашей клиники мы рассматриваем применение комбинации интерферона α с веро-рибавирином при лечении больных вирусным гепатитом С как вполне обоснованное и экономически более доступное.

Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: «Издательский дом «М-Вести», 2002. – С. 85–90.
2. Шахгильдян И.В. Современная эпидемиологическая характеристика гепатитов В и С в Российской Федерации // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. – 1999. – Т. III, № 7. – С. 9–16.
3. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Consensus Statement // J. Hepatol. – 1999. – Vol. 339. – P. 956–961.

Application of Vero-ribavirin at treatment of chronic hepatitis C patients

Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Lapshin A.V., Pavlov Ch.S., Rodionova Ye.N., Shipulin G.A., Bogoslovskaya Ye.V., Guschin A.Ye.

During the last 10 years scientists actively study hepatitis C virus. Combined treatment of hepatitis C by two drugs: interferon-alpha and ribavirin is most effective. High cost of antiviral treatment possesses significant problems for patients. The purpose of our research was to assess efficacy, safety and tolerability of the Russian medication «Vero-ribavirin» in combination to interferon α in 20 chronic hepatitis C patients.

Key words: chronic hepatitis C, treatment, Vero-ribavirin, efficacy, interferon α .

УДК [616.36-002.12:578.891]-092:612.017.1

Клинико-патогенетическое значение определения РНК и антигена вируса гепатита С в ткани печени, сыворотке и мононуклеарных клетках периферической крови больных хроническим гепатитом С

Н.В. Бушуева, П.Е. Крель, Е.И. Исаева, Т.М. Игнатова, Н.П. Некрасова

(Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Академическая группа акад. РАМН В.В. Серова, НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского)

У 98 больных хроническим гепатитом С (ХГ С) определяли наличие РНК («nested»-RT PCR) и количество антигена вируса гепатита С (HCV) (реакция гемагглютинации) в ткани печени, периферических мононуклеарных клетках и сыворотке крови. РНК и антиген HCV выявлены в ткани печени у 89–95% больных, в периферических мононуклеарных клетках – у 84–85%, в сыворотке крови – у 79–88% больных соответственно. В отсутствие антигена и HCV РНК в сыворотке крови у 12–20% больных указанные маркеры вируса обнаруживали в ткани печени и/или периферических мононуклеарных клетках. HCV РНК в сыворотке крови чаще отсутствовали у больных циррозом печени, а также у лиц с хронической HCV-инфекцией с высоким уровнем IgG. Не выявлено связи количества HCV в ткани печени, периферических мононуклеарных клетках и сыворотке крови со степенью активности и стадией ХГ С, определенными по результатам морфологического исследования ткани печени. Отмечены различия в характере течения ХГ С у больных с низким и высоким содержанием HCV в ткани печени и сыворотке крови.

Ключевые слова: хронический гепатит С, HCV РНК, антиген HCV, ткань печени, периферические мононуклеарные клетки, субпопуляции лимфоцитов.

В течение 13 лет, прошедших с момента идентификации вируса гепатита С (HCV), изменилось представление о нем как об исключительно гепатотропном вирусе, установлена возможность проявления его лимфотропных свойств [3, 6, 13, 18, 23, 27, 28], показано, что на основании результатов изучения распределения вируса в различных средах организма можно уточнить особенности

патогенеза и течения хронической HCV-инфекции, решить проблемы ее диагностики и лечения. Так, уточнение активности хронической HCV-инфекции затруднительно у больных с низким уровнем виремии. Показано, что в случае развития криоглобулинемии и гипергаммаглобулинемии, а также у части больных циррозом печени (ЦП) и с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) HCV РНК в

сыворотке выявить не удастся [11, 16]. Ведется активный поиск новых методик, применение которых в комбинации с широко используемыми в клинической практике вариантами полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволит усовершенствовать диагностику хронической HCV-инфекции [4, 10, 12, 19].

Цель проведенного нами исследования – уточнение частоты инфицирования HCV пече-

ни, периферических мононуклеарных клеток (ПМК) и сыворотки крови больных хроническим гепатитом С (ХГ С), количественный анализ распределения вируса в этих средах с оценкой клинического и патогенетического значения полученных данных.

Материал и методы исследования

Обследованы 98 больных ХГ С, никогда ранее не получавших лечения противовирусными препаратами. Диагноз ХГ С установлен на основании выявления антител к HCV, как минимум, однократных положительных результатов исследования HCV РНК в сыворотке крови и данных, полученных при морфологическом исследовании, которые свидетельствовали о хроническом воспалительном процессе в печени [2]. Морфологическое исследование биоптатов печени (n=96) проводили в сочетании с определением индекса гистологической активности (ИГА) и гистологического индекса склероза (ГИС) по шкале Knodell [17]. Мужчины и женщины были представлены в группе равнозначно (54 и 46%), однако различались по возрасту: средний возраст мужчин составлял 30,5 (16–68) года, женщин – 37,3 (16–71). Предполагаемая давность инфицирования, определяемая периодом времени с момента появления хотя бы одного фактора риска, а в их отсутствие – указанием на перенесенный острый вирусный гепатит С, составляла 6,3 (0,5–30) года. У 35% больных определить время инфицирования не представлялось возможным.

У 85,7% больных уровень аламинотрансферазы (АлАТ) в сыворотке крови не превышал 5 норм, у 81,6% уровень аспаргиновой трансаминазы (АсАТ) был не более 3 норм. У 11% больных постоянно отмечались нормальные уровни трансаминаз в сыворотке крови.

Антителы к маркерам вируса гепатита В (HBV) в отсутствие антигенов HBV и HBV ДНК обнаружены у 47,3% больных. Употребление алкогольных напитков (не более 40 г/сут чистого этанола) на момент исследования не отрицали 14,3% больных.

Расширенное вирусологическое исследование с целью выявления маркеров HCV в биоптате печени, сыворотке крови, ПМК и предварительно выделенных фракциях лимфоцитов периферической крови (Т-, В-, CD4+- и CD8+-лимфоцитов) осуществляли с использованием «гнездовой» ПЦР с этапом обратной транскрипции («nested»-RT PCR), чувствительность которой составляла 50–100 копий в 1 мл. Одновременно количество HCV оценивали в реакции гемагглютинации (РГА) с гусиными эритроцитами по методу, разработанному в НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского [1]. Метод основан на способности частиц HCV, экспонирующих на своей поверхности соот-

ветствующий антиген, гемагглютинировать гусиные эритроциты. Генотип вируса («АмплиСенс HCV-Генотип», ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ) определен у 25 больных: у 50% – 3а, у 37% – 1b, у 7,7% – 1а, у 3,8% – 2а, у 3,8% – 1b+3а.

При проведении морфологического исследования биоптатов установлены: ИГА до 8 баллов – у 80,9% больных, 8–14 баллов – у 19,1%, слабая или умеренная выраженность фиброза (средний ГИС=1,57), число больных ЦП или с признаками его формирования – 9,2% (9) и 16,3% (16) соответственно (табл. 1).

Связи наличия HCV РНК и количества антигена HCV с основными клинико-морфологическими и лабораторными данными устанавливали с помощью монофакторного анализа с использованием корреляционного анализа по Пирсону, критерия t Стьюдента, регрессионного анализа. Независимое значение отдельных факторов риска опре-

Таблица 1

Результаты морфологического исследования ткани печени у больных ХГ С

Морфологический признак	Степень выраженности, баллы/наличие	Больные ХГ С, %
Перипортальные изменения	0	47,9
	1	38,8
	3	7,1
	4	3,06
Внутридольковые изменения	0	10,2
	1	55,1
	3	23,5
	4	4,1
Лимфоидная инфильтрация в портальных трактах	0	3,0
	1	20,4
	3	56
	4	17,3
Стеатоз	Есть	36,8
Лимфоидные фолликулы	Есть	47,4
Поражение желчных протоков	Есть	25,3
Гранулы железа	Есть	6,4
ГИС	1	74,5
	3	16,3
	4	9,2

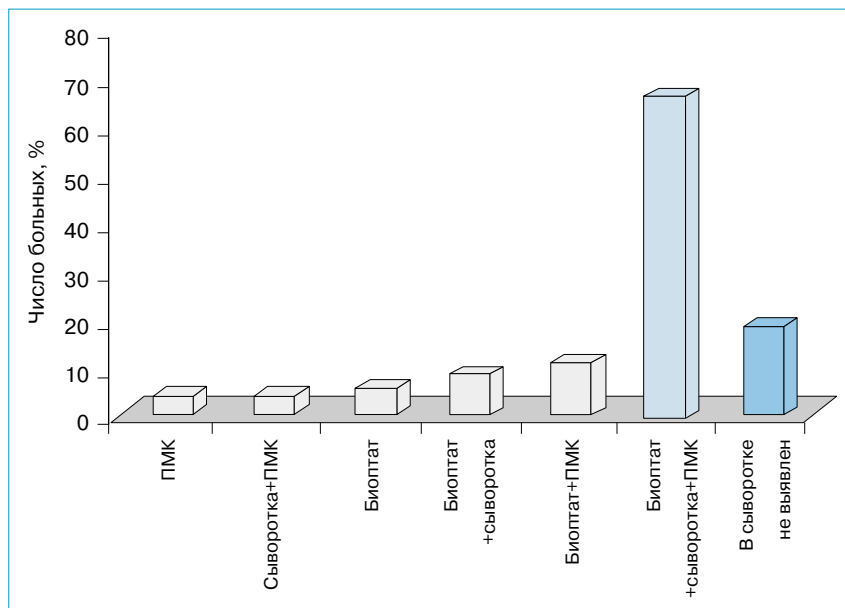


Рис. 1. Частота выявления HCV РНК в биоптате, сыворотке крови и ПМК

деляли посредством многофакторного регрессионного и логистического регрессионного анализов.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно результатам проведенных исследований, HCV РНК была обнаружена в биоптатах печени у 94,9% больных. Частота выявления РНК в ПМК и сыворотке крови составила 84,6 и 79,4% соответственно. Исследование распределения HCV РНК показало, что наиболее часто РНК обнаруживается одновременно в биоптате, сыворотке крови и ПМК (рис. 1). У 20% больных HCV РНК в сыворотке крови не выявлена. Отмеченное в анамнезе хотя бы однократное определение HCV РНК в сыворотке крови больных ХГ С, у которых на момент исследования HCV РНК в сыворотке крови не была обнаружена, вероятнее всего, являлось следствием флюктуаций сывороточных уровней HCV РНК, характерных для естественного течения хронической HCV-инфекции.

Для установления факторов,

ассоциировавшихся с отсутствием HCV РНК в сыворотке крови, проводили оценку средних значений основных биохимических и иммунологических показателей, а также результатов морфологического исследования, выполненного у больных ХГ С, у которых получены положительные и отрицательные результаты определения HCV РНК в сыворотке крови. При

этом выявлены достоверно более высокие уровни сывороточного IgG и ГИС в последнем случае ($p < 0,004$ и $0,026$ соответственно). Средние уровни холестерина и триглицеридов в сыворотке крови также были несколько выше в группе больных ХГ С, у которых отмечены отрицательные результаты исследования HCV РНК в сыворотке, однако различия были недостоверны ($p > 0,05$).

Антиген HCV выявлен в биоптатах у 89% больных, в сыворотке крови и ПМК — у 88 и 85% соответственно. Различия в частоте обнаружения РНК и антигена HCV недостоверны ($p > 0,05$). Спектр распределения антигена HCV соответствовал спектру распределения HCV РНК в ткани печени, ПМК и сыворотке крови (рис. 2). Антиген HCV в сыворотке крови не был выявлен у 12% больных.

Результаты определения РНК и антигена HCV в биоптате и сыворотке крови коррелировали между собой, однако не коррелировали с аналогичными параметрами, установленными в ПМК.

У большей части больных ХГ С в сыворотке крови антиген HCV содержался в титрах

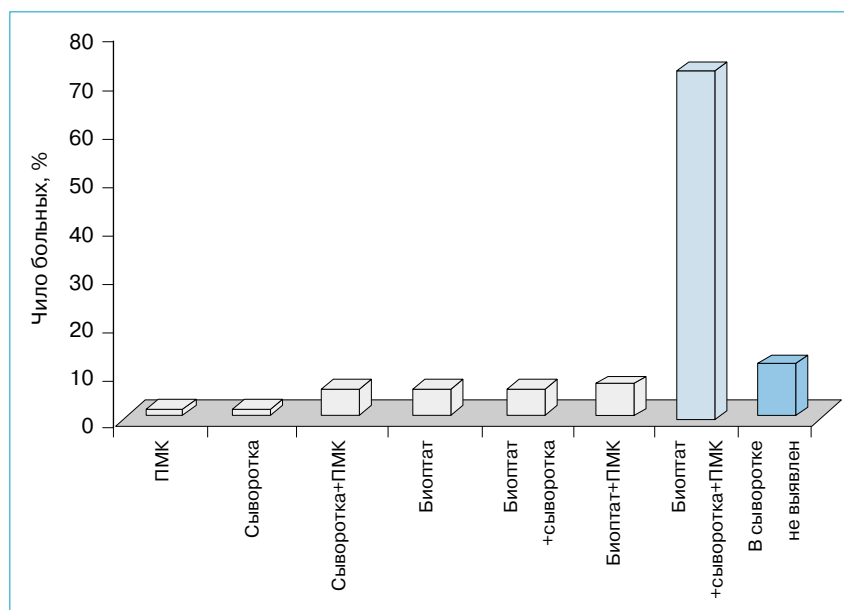


Рис. 2. Частота выявления антигена HCV в биоптате, сыворотке крови и ПМК

Таблица 2

Распределение больных ХГ С в соответствии с количеством антигена HCV

Антиген в печени		Антиген в сыворотке		Антиген в ПМК	
титр (1:n)	частота выявления в группе, %	титр (1:n)	частота выявления в группе, %	титр (1:n)	частота выявления в группе, %
0	7,1	0	12,2	0	14,3
≤32	33,7	≤160	48,9	≤16	47,9
64	14,3	320	21,4	32	22,4
128	22,4	640	8,1	64	13,3
256	22,4	1280	9	128	2,0

≤1:160, в ПМК – в титрах ≤1:16. Число больных с низкой (≤1:32) и высокой (≥1:128) концентрацией антигена HCV в печени было одинаковым – 40,8 и 44,8% соответственно (табл. 2).

Анализ различий стандартизованных показателей количества антигена HCV в печени и сыворотке крови показал, что у 27% больных концентрация вируса в печени была значительно выше, чем в сыворотке крови. У больных с высокой вирусной нагрузкой в печени и низким уровнем вирусии достоверно чаще, чем в общей группе, отмечались стеатоз печени и изменения внутри печеночных долек ($p < 0,05$).

Установлена независимая роль генотипа HCV не-1b (3a, 1a, 2a, 1b+3a; $p = 0,0047$) в инфицировании ПМК. Высокие уровни вирусии преимущественно относились к случаям инфицирования HCV генотипа 3a. Продолжительность заболевания, возраст и пол больного, употребление алкоголя в небольших количествах, наличие серологических маркеров ВГ В не оказывали независимого влияния на наличие HCV в ПМК, сыворотке крови и ткани печени.

Не выявлено линейной связи наличия РНК и количества антигена HCV в печени с ИГА, ГИС и уровнями АсАТ и АлАТ в сыворотке крови в общей группе больных. При проведении более углубленного анализа связей количества антигена HCV в печени со средними значениями ИГА, ГИС и уровнями трансаминаз в сыворотке крови

выделены три диапазона титров антигена HCV в печени – <1:32; 1:32–1:64; ≥1:128 (рис. 3). В этих диапазонах обнаружены различия в характере и силе взаимосвязей между такими показателями, как ИГА, ГИС, уровни АсАТ и АлАТ. Степень частоты выявления соответствия трех показателей (ГИС, уровней АлАТ и АсАТ в сыворотке крови) степени активности ХГ С, установленной на основании результатов морфологического исследования, была максимальной в случаях низкой концентрации антигена HCV в печени (1:4–1:16) (см. рис. 3). К этому диапазону значений содержания антигена HCV в ткани печени относится прямая связь ИГА с уровнем АлАТ в сыворотке крови и в меньшей степени с уровнем АсАТ. Помимо этого, только в данном диапазоне значений антигена HCV в ткани печени связь его количества с ИГА и ГИС была наиболее близка к линейной.

Согласно результатам логистического регрессионного анализа, обнаружение РНК и антиге-

на HCV в титре 1:32 в ткани печени связано с развитием ХГ С умеренной степени активности (по морфологическим данным) ($\chi^2 = 4,3$, $p = 0,039$), повышением уровня АлАТ и АсАТ в сыворотке крови до 5 и 3 норм ($\chi^2 = 7,6$, $p = 0,0057$ и $\chi^2 = 5,7$, $p = 0,017$ соответственно) с последующей утратой четкого соответствия показателей биохимической и гистологической активности ХГ С (рис. 3). В диапазоне значений антигена HCV в печени >1:64 восстанавливалась связь уровня АсАТ (но не АлАТ) в сыворотке крови с ИГА (табл. 3). Больные с постоянно нормальными уровнями трансаминаз в сыворотке крови равнозначно представлены в группах как с низким, так и высоким содержанием HCV в печени (5 и 6 больных соответственно).

Перипортальные некрозы и инфильтрация в портальных трактах (3,4 балла) чаще сочетались с низкими и средними уровнями антигена HCV в печени (<1:128). Повышение титров антигена HCV в печени (≥1:128) сопровождалось некоторым снижением степени выра-

Таблица 3

Коэффициенты корреляции уровней трансаминаз, количества антигена HCV в печени, ИГА и ГИС

	Титр антигена HCV в печени					
	<1:32		1:32–1:64		>1:64	
	ИГА	ГИС	ИГА	ГИС	ИГА	ГИС
АсАТ	0,39	–	–	–	0,61	–
АлАТ	0,53	–	–	–	–	–

Примечание. Знак «–» – корреляция недостоверна ($p > 0,05$).

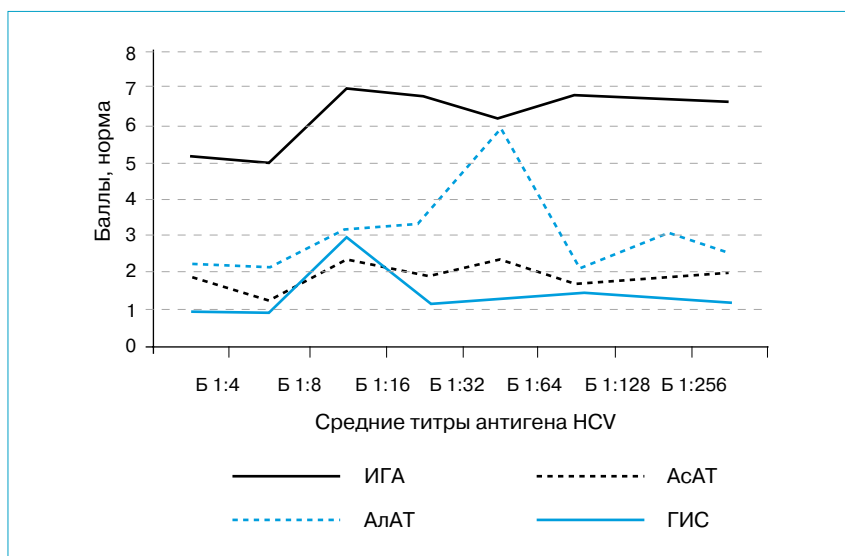


Рис. 3. Связь ИГА, ГИС и уровней трансаминаз в сыворотке крови с количеством антигена HCV в печени

женности инфильтрации портальных трактов и перипортальных изменений. Для больных с выраженными внутридольковыми изменениями были характерны высокие титры антигена HCV в ткани печени ($\geq 1:128$).

Не установлено связи уровня антигена HCV в ткани печени больных со стадией ХГ С. У больных с титрами антигена HCV в печени $\geq 1:64$ независимым фактором риска развития выраженного фиброза или цирроза печени являлась продолжительность заболевания ($t=4,6$, $p<0,0001$), в то время как в общей группе больных ХГ С единственным независимым фактором риска развития далеко зашедшего процесса (ГИС=3–4) служила степень активности ХГ С (по морфологическим данным) ($t=2,9$, $p=0,005$).

Как и при определении антигена HCV в печени, в общей группе больных не установлено линейной связи между концентрацией антигена HCV в сыворотке крови и такими параметрами, как ИГА, ГИС, уровни АсАТ и АлАТ в сыворотке крови (рис. 4).

Положительная связь уровня АсАТ ($r=0,63$, $p<0,05$) и АлАТ ($r=0,53$, $p<0,05$) с ИГА установ-

лена у больных ХГ С с титрами антигена HCV в сыворотке крови $\geq 1:160$ (66%). У больных с высоким уровнем вирусемии значения АсАТ в сыворотке крови менее 3 норм ассоциировались в 90% случаев с обнаружением ХГ С низкой степени активности при проведении морфологического исследования печени, в то время как значения АсАТ более 3 норм сочетались с выявлением ХГ С умеренной активности у 74% больных. У всех 11

больных с постоянно нормальным уровнем трансаминаз в сыворотке крови выявлена низкая степень активности ХГ С (по результатам морфологического исследования). При этом у 2 из них имелись морфологические признаки формирования ЦП, а у одного — отчетливые признаки развившегося ЦП.

Не выявлено связи количества антигена HCV в ПМК с ИГА, ГИС и уровнем трансаминаз в сыворотке крови. Вирусологические показатели в ПМК продемонстрировали связь с развитием стеатоза печени ($\chi^2=4,05$, $p=0,027$). У больных со стеатозом печени HCV РНК в ПМК выявлялась достоверно реже, чем у больных, у которых он отсутствовал, при этом связь развития стеатоза печени с активностью (и гистологической, и биохимической) и стадией ХГ С не установлена.

Помимо персистенции HCV в ПМК, к формированию стеатоза печени предположительно (по данным монофакторного анализа): избыточная масса тела ($t=2,26$, $p=0,027$), выраженные внутридольковые изменения в печени ($t=2,39$, $p=0,02$), женский пол, возраст более 40 лет, генотип HCV 3а и употребление алкоголя (<40 мл/сут

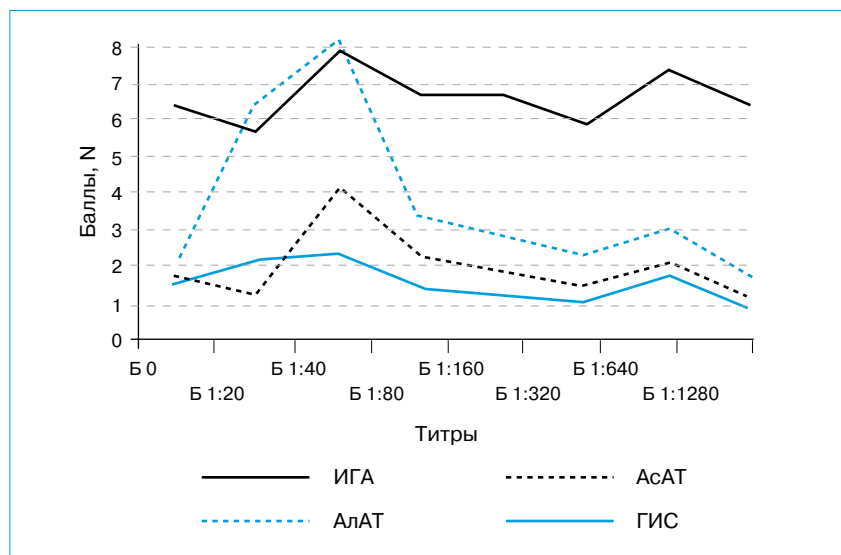


Рис. 4. Связь ИГА, ГИС и уровней трансаминаз с количеством антигена HCV в сыворотке крови

этанол). Согласно результатам многофакторного регрессионного анализа, единственным независимым фактором риска развития стеатоза печени являлась избыточная масса тела ($t=4,3$, $p<0,0001$).

Исследование с целью определения HCV РНК в отдельных фракциях лимфоцитов (Т, В, CD4+ и CD8+) проведено у 24 больных. Отмечена высокая частота инфицирования Т-лимфоцитов (82%) и невысокие показатели инфицирования В-клеток (33%). В CD4+- и CD8+-лимфоцитах HCV РНК обнаруживали с одинаковой частотой, однако средние титры антигена HCV были выше ($41,3\pm 26,2$ и $29,3\pm 17,9$ соответственно) в CD8+-лимфоцитах (рис. 5). Выявлена положительная корреляционная связь количества антигена в CD4+-лимфоцитах периферической крови со степенью выраженности патологических изменений в дольке печени ($r=0,46$, $p<0,05$).

Проведенное исследование подтвердило наличие HCV не только в печени и сыворотке крови, но и в ПМК. При естественном течении хронической HCV-инфекции HCV РНК в ткани печени выявляется у 95% больных, в ПМК — у 85%, в сыворотке крови — у 79% больных. Частота обнаружения антигена HCV в ткани печени, ПМК и сыворотке крови составила 89, 85 и 88% соответственно и коррелировала с частотой выявления HCV РНК. Количество антигена HCV отражает количество вирусных частиц: различия в частоте выявления РНК и антигена HCV недостоверны. В отсутствие антигена и РНК HCV в сыворотке крови у 12–20% больных указанные маркеры вируса обнаруживают в ткани печени и/или лимфоцитах, что определяет необходимость поиска HCV в ПМК и ткани печени у больных ХГС, у которых выявлены антитела к HCV и отсутствует HCV РНК в сыворотке крови.

Согласно результатам проведенного нами исследования, низкое содержание HCV РНК в сыворотке крови, находящееся за пределами чувствительности ПЦР, чаще отмечается у больных ЦП, а также у лиц, инфицированных HCV, с высоким уровнем IgG в сыворотке крови.

В отличие от данных о более высоких уровнях виремии при инфицировании генотипом HCV 1b, имеющихся в литературе [5, 15, 16], результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о том, что с высоким уровнем HCV в сыворотке крови чаще сочетался генотип вируса 3a. Преобладание генотипа 3a отражает тенденцию к увеличению доли этого генотипа, ассоциируемого с парентеральным введением наркотиков.

Результаты корреляционного анализа позволяют предположить, что основным источником вирионов в сыворотке крови является печень: отмечена связь количества РНК и антигена HCV в сыворотке крови с вирусологическими показателями, определяемыми в ткани печени, в отсутствие связи с аналогичными показателями в ПМК. Повидимому, HCV реплицируется в ПМК с низкой интенсивностью, не оказывая значимого влияния на уровень виремии, что не противоречит результатам проведенных ранее исследо-

ваний с использованием методов «in situ» [23–25].

Уровень HCV в сыворотке крови может регулироваться липидами (предположительно, липопротеинами низкой плотности) [20, 25, 26] и иммуноглобулинами сыворотки крови [16]. Значения этих показателей в проведенном нами исследовании были связаны с уровнями антигена и HCV РНК в сыворотке. В большинстве случаев факторы, определяющие уменьшение количества антигена HCV в сыворотке крови, одновременно оказывали влияние на количество антигена HCV в ПМК. Сывороточные липопротеины низкой плотности, возможно, оказывают протективное действие на ткань печени, о чем свидетельствует слабая обратная связь уровней холестерина и триглицеридов в сыворотке крови с ИГА ($r=-0,24$, $p<0,05$). Современные представления о биологии HCV допускают возможность влияния определенных типов липопротеинов на проникновение вирионов в клетки, обусловленного конкуренцией с HCV за соответствующие рецепторы [9, 15, 20]. В то же время у некоторых больных с низким содержанием антигена HCV в сыворотке крови и ПМК выявляют высокие титры HCV в печени. При этом у них чаще, чем в общей группе, наблюдается стеатоз печени.

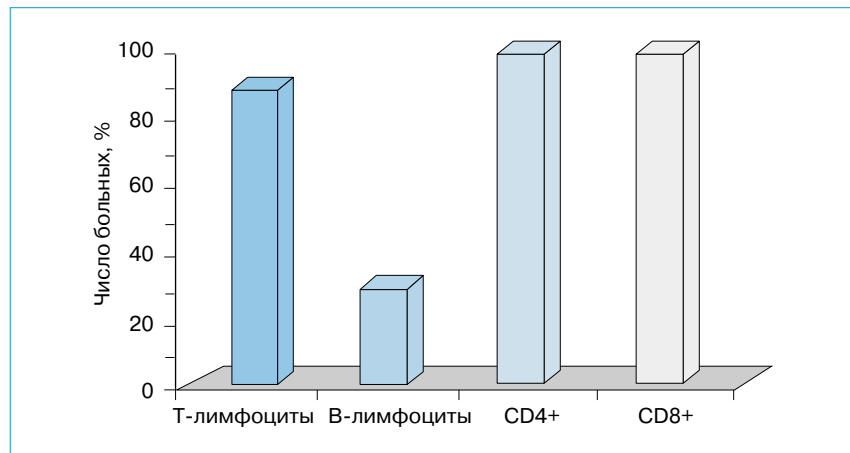


Рис. 5. Частота выявления HCV РНК во фракциях лимфоцитов

Можно предположить, что жировые включения представляют собой «депо» HCV [7] и препятствуют выбросам свободных вирионов в кровь.

Стеатоз печени можно рассматривать как следствие прямого цитопатического действия HCV: у больных ХГ С со стеатозом печени достоверно чаще выявляли высокие показатели вирусной нагрузки в ткани печени. В литературе показана возможность прямого активного вмешательства HCV в процесс перекисного окисления липидов, опосредованного повреждением митохондриальной мембраны [8]. В проведенном нами исследовании значимая роль прямого (а не только иммуноопосредованного) механизма цитопатического действия высокой концентрации вируса ($\geq 1:128$) на гепатоциты, расположенные в глубине дольки печени, подтверждается соответствием сывороточных уровней АсАТ, но не АлАТ степени активности ХГ С (согласно результатам морфологического исследования) у больных с высокой концентрацией вирусов в печени. Одновременно не выявлено независимого влияния количества вируса в печени на обмен липидов в гепатоците. Вероятно, HCV выступает в роли кофактора, реализующего свой потенциал в отношении формирования стеатоза печени на фоне изначально существующей у больного предрасположенности к нарушению липидного обмена в клетке. При этом нельзя исключить возможность реализации иных цитопатических эффектов HCV, например проонкогенного действия структурных и неструктурных белков HCV [21]. Необходимо уточнить клиническое значение стеатоза печени при хронической HCV-инфекции: не выявлено связи развития стеатоза печени ни со степенью активности, ни со стадией ХГ С (следует отметить, что в работе проводился только качественный анализ

жировых изменений в ткани печени). Количественная оценка жировых изменений, возможно, позволит выявить связь выраженности стеатоза со степенью активности и стадией ХГ С [22, 25, 26].

В отсутствие убедительных данных о связи вирусной нагрузки в ткани печени и сыворотке крови с интегрированными показателями ИГА и ГИС, уровнями трансаминаз в сыворотке крови отмечаются различия в характере течения ХГ С у больных с низким и высоким содержанием HCV в ткани печени и сыворотке крови [14]. Так, у больных ХГ С с высокой концентрацией вирусов в печени ($\geq 1:128$) выраженные внутридольковые изменения сочетаются с инфицированием вирусом периферических CD4⁺-лимфоцитов, некоторым уменьшением выраженности перипортальных изменений и лимфоидно-клеточной инфильтрации в портальных трактах, что позволяет предположить формирование состояния избирательной иммунологической толерантности инфицированных Т-лимфоцитов (в том числе цитотоксических) у части больных ХГ С. Последним обстоятельством можно объяснить возможность сочетания низкой гистологической активности ХГ С и нормального уровня трансаминаз в сыворотке крови с большим количеством вирусов в печени у больных ХГ С. В то же время у части больных ХГ С с нормальным уровнем трансаминаз в сыворотке крови и высокой концентрацией вирусов в печени обнаружен далеко зашедший процесс (ГИС=3,4), что обосновывает целесообразность проведения противовирусного лечения у этих больных.

Значения ИГА менее 8 баллов, преобладавшие у больных в проведенном нами исследовании, чаще свидетельствуют о перипортальных некрозах и воспалении в портальных трактах, реализующихся при значитель-

но более низких, чем в случаях развития внутридольковых изменений, «пороговых» значениях титра антигена HCV в печени ($< 1:32$). Тенденция к постепенному повышению гистологической активности ХГ С при увеличении количества вирусов в печени в диапазоне значений титра антигена HCV в ней $< 1:32$ отражает пропорциональное усиление цитотоксических реакций в печени, неспособных к адекватной элиминации вируса и инфицированных им гепатоцитов. Постепенное повышение активности ХГ С, очевидно, завершается лавинообразным увеличением количества вирусов в печени и уровней трансаминаз в сыворотке крови.

Исключение составляют часть больных ХГ С с постоянно нормальными уровнями трансаминаз в сыворотке крови и низким содержанием вируса в печени. Для этих больных характерны низкие значения ИГА и отсутствие прогрессирования фиброза печени (низкие значения ГИС независимо от продолжительности периода инфицирования). Естественное ограничение активной репликации HCV ставит под сомнение необходимость назначения противовирусного лечения таким больным. Принимая во внимание небольшое число больных ХГ С с нормальными уровнями трансаминаз в сыворотке крови в проведенном нами исследовании, окончательное суждение о безусловных показаниях к назначению противовирусных препаратов возможно после обследования большего числа таких больных.

Необходимо продолжение изучения распределения HCV (моноклональные антитела и методики «in situ») в организме больных ХГ С с целью установления патогенеза поражения печени и внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции и уточнения «вирусологической составляющей» в показаниях к противовирусному лечению, особенно у больных ХГ С

с нормальными уровнями трансаминаз в сыворотке крови.

Выводы

1. В зависимости от примененного метода исследования («nested»-RT PCR, РГА) при естественном течении хронической HCV-инфекции HCV выявляют в ткани печени у 89–95% больных, в ПМК — у 84–85%, в сыворотке крови — у 79–88% больных. В отсутствие антигена и РНК HCV в сыворотке крови у 12–20% больных указанные маркеры вируса обнаруживают в ткани печени и/или ПМК.

Список литературы

1. *Дерябин П.Г., Львов Д.К., Исаева Е.И.* Способы ускоренной диагностики гепатита С, основанные на обнаружении гематоглининов вируса и антител к ним в РГА и РТГА крови людей: Патентное изобретение N 2194993. — М., 2000.
2. *Игнатова Т.М.* Хронический гепатит С: клинико-морфологическая характеристика, течение, лечение: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2000.
3. *Карнов В.В., Малышев В.С., Щербачева Т.И.* и др. Клиническая оценка спектров антител к вирусу гепатита С в сыворотке крови и моче пациентов с хронической HCV-инфекцией // Успехи клинической иммунологии и аллергологии. Т. 2. — М., 2001. — С. 132–137.
4. *Лакина Е.И., Сомохвалов Е.И., Левченко О.Г.* и др. Выявление позитивных (геномных) и негативных (репликативных) цепей РНК вируса гепатита С в сыворотке крови, лимфоцитах и ткани печени больных хроническим гепатитом С с помощью полимеразной цепной реакции // Вопр. вирусол. — 2000. — Т. 4 — С. 37–41.
5. *Adinolfi L.E., Utili R., Andreana A.* et al. Serum HCV RNA levels correlate with histological liver damage and concur with steatosis in progression of chronic hepatitis C // Dig. Dis. Sci. — 2001. — Vol. 46, N 8. — P. 1677–1683.
6. *Azzari C., Resti M., Moriondo M.* et al. Vertical transmission of HCV is related to maternal peripheral blood mononuclear cell infection // Blood. — 2000. — Vol. 96, N 6. — P. 2045–2048.
7. *Barba G., Harper F., Harada T.* et al. Hepatitis C virus core protein shows a cytoplasmic localization and associates to cellula lipid storage droplets // Proc. natl. Acad. Sci. USA. — 1997. — Vol. 94, N 4. — P. 1200–1205.
8. *Barbaro G., Di Lorenzo G., Asti A.* et al. Hepatocellular mitochondrial alterations in patients with chronic hepatitis C: Ultrastructural and biochemical findings // Amer. J. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 94. — P. 2198–2205.
9. *Bartenschlager R., Lohmann V.* Replication of hepatitis C virus // J. Gen. Virol. — 2000. — Vol. 81. — P. 1631–1648.
10. *Bouvier-Alias M., Patel K., Dahari H.* et al. Clinical utility of total HCV core antigen quantification: a new indirect marker of HCV replication // Hepatology. — 2002. — Vol. 36. — P. 211–218.
11. *Cacoub P., Hausfater P., Musset L., Piette J.C.* Mixed cryoglobulinemia in hepatitis C patients // GERMIVIC. Ann. Med. Intern. — 2000. — Vol. 151, N 1. — P. 20–29.
12. *Comanor L., Anderson F., Ghany M.* et al. Transcription-mediated amplification is more sensitive than conventional PCR-based assays for detecting residual serum HCV RNA at end of treatment // Amer. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 96, N 10. — P. 2968–2972.
13. *Crovatto M., Pozzato G., Zorati F.* et al. Peripheral blood neutrophils from hepatitis C virus-infected patients are replication sites of the virus // Haematologica. — 2000. — Vol. 85, N 4. — P. 356–361.
14. *Fanning L., Loane J., Kenny-Walsh E.* et al. Tissue viral load variability in chronic hepatitis C // Amer. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 96, N 12. — P. 3384–3389.
15. *Kenneth E.D.* Molecular biology of hepatitis C infection // Liver Transpl. — 2000. — Vol. 6. — P. 396–406.
16. *Kimura Y., Hayashida K., Ishibashi H.* et al. Antibody-free virion titer greatly differs between hepatitis C virus genotypes // J. Med. Virol. — 2000. — Vol. 61, N 1. — P. 37–43.
17. *Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C.* et al. Formulation and application of numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis // Hepatology. — 1981. — Vol. 1. — P. 431–435.
18. *Laskus T., Radkowski M., Piassek A.* et al. Hepatitis C virus in lymphoid cells of patients coinfecting with human immunodeficiency virus type 1: evidence of active replication in monocytes/macrophages and lymphocytes // J. infect. Dis. — 2000. — Vol. 181, N 2. — P. 442–448.
19. *Martinot-Peignoux M., Boyer N.* A new step toward standardization of serum hepatitis C virus-RNA quantification in patients with chronic hepatitis C // Hepatology. — 2000. — Vol. 31. — P. 726–729.
20. *Monazahian M., Kippenberger S., Muller A.* et al. Binding of human lipoproteins (low, very low, high density lipoproteins) to recombinant envelope proteins of hepatitis C virus // Med. microbiol. Immunol. — 2000. — Vol. 188, N 4. — P. 177–184.
21. *Moriya K., Nakagawa K., Santa T.* et al. Oxidative stress in the absence of inflammation in a mouse model for hepatitis C virus-associated hepatocarcinogenesis // Cancer Res. — 2001. — Vol. 61, N 11. — P. 4365–4370.
22. *Ortiz V., Berenguer M., Rayon J.M.*

- et al. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression // *Amer. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97, N 9. – P. 2408–2414.
23. *Rodriguez-Inigo E., Casqueiro M., Navas S.* et al. Fluorescent «in situ» hybridization of hepatitis C virus RNA in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic hepatitis C // *J. med. Virol.* – 2000. – Vol. 60, N 3. – P. 269–274.
24. *Serafino A.* Ultrastructural observations of viral particles within hepatitis C virus-infected human B lymphoblastoid cell line // *Res. Virol.* – 1997. – Vol. 148, N 2. – P. 153–159.
25. *Serfaty L., Poujol-Robert A., Carbonell N.* et al. Effect of the interaction between steatosis and alcohol intake on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C // *Amer. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97, N 7. – P. 1807–1812.
26. *Serfaty L., Andreani T., Giral P.* et al. Hepatitis C virus induced hypobetalipoproteinemia: a possible mechanism for steatosis in chronic hepatitis C // *J. Hepatol.* – 2001. – Vol. 34, N 3. – P. 428–434.
27. *Tian D., Yang D., Wang W.* et al. Extrahepatic and intrahepatic replication and expression of hepatitis C virus // *J. Tongji Med. Univ.* – 1998. – Vol. 18, N 3. – P. 149–152.
28. *Torres B., Martin J.L., Caballero A.* et al. HCV in serum, peripheral blood mononuclear cells and lymphocyte subpopulations in C-hepatitis patients // *Hepatol. Res.* – 2000. – Vol. 18, N 2. – P. 141–151.

Clinical and pathogenic significance of hepatitis C virus RNA and antigen assessment in hepatic tissue, serum and peripheral blood mononuclear cells of the chronic hepatitis C patients

Bushuyeva N.V., Krel P.Ye., Isayeva Ye.I., Ignatova T.M., Nekrasova N.P.

In 98 chronic hepatitis C (CHC) patients presence of RNA (by «nested»-RT PCR) and amount of hepatitis C virus (HCV) antigen (hemagglutination reaction) was evaluated in liver tissue, peripheral mononuclear cells and blood serum. RNA and HCV antigen were detected in hepatic tissue in 89–95% of patients, in peripheral mononuclear cells – in 84–85%, in blood serum – in 79–88% respectively. At the absence of antigen and HCV RNA in serum in 12–20% of the patients these viral markers were detected in hepatic tissue and/or peripheral mononuclear cells. Serum HCV RNA was most often absent in patients with liver cirrhosis, and in the persons with chronic HCV-infection with high IgG level. No correlation was found of HCV quantity in hepatic tissue, peripheral mononuclear cells and blood serum to the degree of CHC activity and stage, defined by results of hepatic tissue morphology. Obtained data may assume the direct cytopathic effect of virus and its role in development of steatosis of the liver.

Key words: chronic hepatitis C, HCV RNA, HCV antigen, hepatic tissue, peripheral mononuclear cells, subpopulation of lymphocytes.

УДК [616.36-002.12:578.891]-055.1-085.281.8:615.339

Эффективность лечения гепатита С у молодых мужчин реафероном – отечественным интерфероном α_2

В.И. Васенко, С.В. Плюснин, А.В. Киселев, А.И. Хазанов

(Третий Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневецкого, Окружной военный клинический госпиталь 1586, Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ)

Проанализированы результаты лечения 123 молодых мужчин, больных хроническим и острым гепатитом С, реафероном – отечественным интерфероном α_2 производства ГУ НПФ «Вектор» (Новосибирск). Заражение большинства из них (73 человека – 59,3%) произошло в результате внутривенного введения наркотиков. Лечение проводили реафероном в дозе 3 млн ЕД 3 раза в неделю. У 44 больных хроническим гепатитом С продолжительность лечения составила 6 мес. После окончания лечения у 45% HCV РНК исчезла из сыворотки крови и у 47% нормализовалась активность АлАТ, однако через 1 год после окончания лечения эти показатели составили 11 и 9% соответственно. При увеличении продолжительности лечения до 12 мес частота непосредственного эффекта составила 56 и 52%, а спустя 1 год он сохранялся у 32 и 28% больных. При лечении острого вирусного гепатита С в течение 6 мес к моменту окончания терапии у всех больных HCV РНК исчезла из сыворотки крови и нормализовалась активность АлАТ. Спустя 1 год HCV РНК отсутствовала у 96,5%, гиперферментемия – у 100%. В связи с возникновением побочных эффектов лечения коррекции дозы или отмены лечения не потребовалось ни одному больному. Таким образом, по эффективности при лечении HCV-инфекции и по отсутствию выраженных побочных эффектов реаферон не уступает другим препаратам интерферона. Стоимость реаферона в несколько раз ниже, чем его аналогов.

Ключевые слова: острый гепатит С, хронический гепатит С, лечение реафероном.

Гепатит С – одно из самых распространенных заболеваний печени в мире. Темпы инфицирования населения планеты повышаются с каждым годом [29, 30]. В некоторых регионах гепатитом С поражены 5–10% населения (Африка, Ближний Восток, Восточная Европа, Азия) [2, 12, 24, 30]. В настоящее время в мире зарегистрировано около 200 млн носителей вируса гепатита С (HCV) [1]. В России насчитывается не менее 2 млн боль-

ных с хроническими формами HCV-инфекции и носителей HCV [28].

Острый период HCV-инфекции нередко протекает бессимптомно, но также часто (в 70–90% случаев) переходит в малосимптомные хронические формы с последующим развитием у части больных цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [2, 10, 12, 17, 23, 24, 30, 31].

Предполагают, что объем инфицированного материала, за-

висящий от пути передачи инфекции, в значительной степени определяет тяжесть инициального поражения печени и течение HCV-инфекции [6, 23, 27].

В России среди больных острым гепатитом С (ОГ С) преобладают лица в возрасте 15–29 лет, причем показатели заболеваемости в этих возрастных группах за последние годы выросли в 6–10 раз [28]. Ранее основным (до 85% случаев) был трансфузионный путь передачи HCV, в настоящее время гемотрансфузии

Таблица 1

Пути инфицирования больных из разных групп

Путь инфицирования	Группа больных					
	первая		вторая		третья	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Гемотрансфузии	1	2	2	4,5	1	3,4
Внутривенное введение наркотиков	30	60	23	52,3	20	68,9
Лечебно-диагностические манипуляции (операции, инъекции внутримышечные и под кожу, внутривенные инфузии, лечение у стоматолога, гастроскопия, колоноскопия)	1	2	1	2,3	0	0
Доноры	1	2	1	2,3	0	0
Татуировка	2	4	1	2,3	0	0
Половой путь	0	0	0	0	1	3,4
Причины не установлены — «спорадические» формы	15	30	16	36,3	7	24,1
В с е г о ...	50	100	44	100	29	100

являются причиной развития ОГ С в 4–6% случаев [5].

В последние 10 лет основным фактором риска заражения HCV стало внутривенное введение наркотиков [2, 5, 10, 14, 23, 28]: если в 1993 г. anti-HCV определяли только у 19,4% лиц, регулярно вводивших наркотики, то в последние годы — у 72,1–81,3% [14]. Инфицирование происходит практически сразу после начала применения наркотиков: 50–80% наркоманов становятся anti-HCV-положительными в течение 12 мес после первой инъекции [5, 33].

Основным методом этиотропного лечения хронического гепатита С (ХГ С) является интерферонотерапия [5, 10, 12, 23, 24, 34]. В настоящее время доказана эффективность интерферона альфа (ИНФ α) при лечении хронической HCV-инфекции как в виде монотерапии, так и в сочетании с рибавирином.

За рубежом и в большинстве случаев в России для лечения гепатита С используют рекомбинантный ИНФ, выпускаемый зарубежными фармацевтическими компаниями, цена которого крайне высока. Между тем по терапевтической активности в лечении ХГ С с ним сопоставим более дешевый ИНФ — реаферон. С.В. Плюснин и соавт. [19] при терапии отечественным

ИНФ в течение 12 мес в 2001 г. наблюдали стойкий ответ у 40,9% больных, в 2002 г. — у 32%. При лечении другими препаратами ИНФ в течение 12 мес разные исследователи регистрировали стойкий ответ с неодинаковой частотой: L. Chemello [32] — у 31% больных, И.Г. Никитин [16] — у 25%, Т. Roynard [36] — у 19%, J.G. McNutchison [35] — у 13%, S. Zeuzem [38] — у 19%. Стойкий ответ при терапии отечественным ИНФ в течение 6 мес С.В. Плюснин и соавт. в 2001 г. наблюдали у 16,7% больных, в 2002 г. — у 11,3%. При терапии другими препаратами ИНФ в течение 6 мес Т. Roynard [36] получил стойкий ответ у 8% больных, В.Т. Ивашкин и В.В. Горбаков [4] — у 32,4%, О. Reichard и соавт. [37] — у 18%.

Материал и методы исследования

В исследование включены 123 молодых мужчины (средний возраст 20,6 \pm 2,8 года), больных ОГ С и ХГ С, которые находились на обследовании и лечении в гастроэнтерологических отделениях ЦВКГ № 3 им. А.А. Вишневского и ОВКГ 1586 в период с 1996 по 2001 г.

Лабораторные исследования выполняли в биохимической, иммунологической и клиничес-

кой лабораториях на базе лабораторного центра ЦВКГ № 3 им. А.А. Вишневского. Генотипирование HCV проводили на базе Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии МЗ РФ и НПФ «Литех» НИИ физико-химической медицины МЗ РФ.

Пациенты были распределены в три группы. Первая группа состояла из 50 больных ХГ С (средний возраст 21,2 \pm 2,9 года), длительность заболевания у которых составляла 1–2 года. Реаферон вводили подкожно в дозе 3 млн ЕД 3 раза в неделю в течение 12 мес. Во вторую группу включены 44 больных ХГ С. По длительности заболевания и среднему возрасту больных эта группа была сопоставима с первой. Продолжительность лечения реафероном — 6 мес. Третья группа представлена 29 больными ОГ С (средний возраст 18,8 \pm 1,2 года). Лечение реафероном проводили в течение 6 мес в дозе 3 млн ЕД 3 раза в неделю.

Для контроля эффективности лечения лабораторные исследования проводили на 2-й и 4-й неделе, а затем 1 раз в месяц на протяжении курса лечения и через 6 и 12 мес после окончания терапии.

Данные о путях инфицирования больных представлены в табл. 1. Наиболее часто зараже-

Таблица 2

Динамика активности АлАТ у больных ХГ С
в результате лечения реафероном в течение 12 мес (первая группа)

Срок контрольных исследований	Частота нормализации активности АлАТ		Частота снижения активности АлАТ	
	абс. число	%	абс. число	%
От начала лечения, мес:				
1	19	38	4	8
2	20	40	7	14
3	23	46	15	30
6	24	48	9	18
12 (окончание лечения)	26	52	5	10
После окончания лечения:				
6 мес	20	40	5	10
1 год	14	28	3	6

ние HCV больных во всех группах происходило при внутривенном введении наркотических препаратов, причем большинство употребляли их редко.

Диагноз у всех больных был подтвержден выявлением в сыворотке крови HCV РНК с помощью полимеразной цепной реакции и повышения активности АлАТ — более 2 норм (среднее значение АлАТ в первой группе 121 ± 28 ед., во второй 126 ± 23 ед. и в третьей 602 ± 129 ед. при норме АлАТ и АсАТ 40 ед.).

У 42 больных ХГ С было выполнено гистологическое исследование столбика печеночной ткани, полученной при пункционной биопсии печени (остальные больные не дали согласия на биопсию). У всех больных выявлены признаки хронического гепатита: индекс гистологической активности составил в среднем $8,4 \pm 2,5$ балла.

Генотипирование проведено у 75 (61%) больных: преобладал генотип HCV 3a — у 45 (60%). Генотип HCV 1b выявлен у 29 (38,7%) больных, генотип HCV 2a — у 1 (1,3%). Результаты проведенных нами исследований подтвердили данные литературы о преобладании у наркоманов генотипа HCV 3a [3, 7, 11, 24].

Дифференциальная диагностика ХГ С и ОГ С основывалась главным образом на данных анамнеза и выраженности гипер-

ферментемии. Небольшая продолжительность периода от момента вероятного заражения (меньше 6 мес) в сочетании с высокой активностью АлАТ (в среднем больше 10 норм) позволяли диагностировать ОГ С. У части этих больных исследования на anti-HCV в первые 1–3 мес после предполагаемого заражения давали отрицательные результаты. Через 6 мес после заражения у всех больных обнаружены anti-HCV.

Лечение проводили отечественным интерфероном, изготавливаемым в Новосибирске (ГУ НПФ «Вектор») под торговым названием «Реаферон». Реаферон представляет собой человеческий рекомбинантный белок интерферон альфа-2 (ИФН α_2) синтезированный бактериальным штаммом псевдомонады, в генетический аппарат которого встроен ген человеческого лейкоцитарного ИФН α_2 [22]. В России реаферон используют с 80-х годов XX столетия для лечения ОГ В [9, 15], а начиная с 90-х годов — также для лечения ОГ С и ХГ С [19, 20, 21] с положительным эффектом.

Результаты исследования и их обсуждение

Нормализация активности АлАТ определена нами как положительный биохимический ответ. У части больных отмече-

но снижение активности АлАТ, хотя нормальный уровень АлАТ не был достигнут, что было расценено как частичный положительный биохимический ответ.

В табл. 2 представлены данные об изменениях активности АлАТ в результате лечения больных ХГ С ИФН в течение 12 мес.

К моменту окончания лечения, через 12 мес, положительный биохимический ответ зарегистрирован у 52% больных, а частичный положительный биохимический ответ — у 10%, через 6 мес после окончания лечения — у 40 и 10% больных соответственно, через 1 год — у 28 и 6% обследованных.

Результаты вирусологических исследований: к концу 1-го месяца лечения у 34% больных ХГ С, входивших в первую группу, отмечено исчезновение HCV РНК из сыворотки крови, к окончанию 2-го месяца — у 44%, через 3 мес — у 48%, после 6 мес лечения — у 52%, а к моменту окончания лечения, т.е. спустя 12 мес, — у 56%. Через 6 мес после окончания лечения HCV РНК не выявлялась у 44%, через 1 год — у 32% больных.

Таким образом, к моменту окончания лечения вирусологическая санация достигнута у 56% больных. Через 1 год после окончания противовирусной терапии стойкий положи-

Таблица 3

Динамика активности АлАТ у больных ХГ С
в результате лечения реафероном в течение 6 мес (вторая группа)

Срок контрольных исследований	Частота нормализации активности АлАТ		Частота снижения активности АлАТ	
	абс. число	%	абс. число	%
От начала лечения, мес:				
1	17	38,6	4	9,1
2	18	40,9	5	11,3
3	20	45,4	13	29,6
6 (окончание лечения)	21	47,7	8	18,2
После окончания лечения:				
6 мес	11	25	4	9,1
1 год	4	9,1	2	4,5

тельный ответ сохранялся у 32% больных, а у 24% в сыворотке крови вновь была обнаружена HCV РНК.

Следовательно, непосредственные результаты курса лечения больных ХГ С отечественным реафероном продолжительностью 12 мес (вирусологическая санация — у 56%, положительный биохимический ответ — у 52% больных) оценены как вполне удовлетворительные, отдаленные (вирусологическая санация — у 32%, положительный биохимический ответ — у 34%) как удовлетворительные.

В табл. 3 представлены данные об изменениях активности АлАТ у больных ХГ С под влиянием лечения ИФН в течение 6 мес.

К моменту окончания лече-

ния, через 6 мес, положительный биохимический ответ зарегистрирован у 47,7% больных, частичный положительный биохимический ответ — у 18,2%, через 6 мес после окончания лечения — у 25,9 и 9,1% больных соответственно, через 1 год — у 9,1 и 4,5% обследованных.

Результаты вирусологических исследований: к концу 1-го месяца лечения у 36,3% обследованных отмечено исчезновение HCV РНК из сыворотки крови, через 2 мес — у 38,6%, по истечении 3 мес — у 43,1%, к моменту окончания лечения — у 45,4% больных. Через 6 мес после окончания лечения HCV РНК не обнаружена у 29,5% больных и вновь выявлена у 15,9%, спустя 1 год — у 11,3 и

34,1% обследованных соответственно.

Следовательно, непосредственные результаты 6-месячного курса лечения больных ХГ С отечественным ИФН могут быть оценены как удовлетворительные, отдаленные — как недостаточные.

В табл. 4 представлены результаты сравнительной оценки эффективности лечения ИФН в течение 6 и 12 мес.

Увеличение продолжительности лечения до 12 мес не оказало существенного влияния на частоту биохимического ответа к окончанию лечения, однако через 1 год после его завершения гиперферментемия наблюдалась в 3 раза реже. Эффективность лечения в течение

Таблица 4

Нормализация активности АлАТ и исчезновение HCV РНК
в ответ на лечение реафероном больных ХГ С в течение 6 и 12 мес

Срок контрольных исследований	Частота положительного биохимического ответа (нормализация активности АлАТ)				Частота положительного вирусологического ответа (исчезновение HCVРНК)			
	первая группа		вторая группа		первая группа		вторая группа	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
От начала лечения, мес:								
1	19	38	17	38,6	17	34	16	36,3
2	20	40	18	40,9	22	44	17	38,6
3	23	46	20	45,4	24	48	19	43,1
6	24	48	21	47,7	25	52	20	45,4
12	26	52	—	—	28	56	—	—
После окончания лечения:								
6 мес	20	40	11	25	22	44	13	29,5
1 год	14	28	4	9,1	16	32	5	11,3

Таблица 5

Биохимический (нормализация активности АлАТ) и вирусологический (исчезновение HCV РНК) ответы на лечение рефероном больных ОГ С в течение 6 мес (третья группа)

Срок контрольных исследований	Частота нормализации активности АлАТ		Частота исчезновения HCV РНК	
	абс. число	%	абс. число	%
От начала лечения, мес:				
1	15	51,7	16	55,1
2	21	72,4	22	75,8
3	29	100	29	100
6	29	100	29	100
После окончания лечения:				
6 мес	29	100	29	100
1 год	29	100	28	96,5

12 мес, проявлявшаяся исчезновением HCV РНК, была на 20,7% выше, а частота обнаружения HCV РНК через 1 год после окончания лечения в 1,4 раза ниже, чем при проведении 6-месячного курса терапии.

Положительные биохимический и вирусологический ответы не всегда совпадали. Так, у 2 больных первой группы и одного больного второй сохранялся слабый выраженный цитолитический синдром (активность АлАТ 1,2 нормы) к моменту окончания лечения, а также через 6 мес и 1 год после него, но HCV РНК в сыворотке крови этих больных при неоднократном исследовании не обнаружена.

Лечение больных ОГ С, входивших в третью группу, проводили в течение 6 мес. Результаты лечения этих больных представлены в табл. 5.

Уже к концу 3-го месяца лечения и тем более к моменту окончания 6-месячного курса у всех больных третьей группы получен положительный биохимический ответ, который сохранялся через 6 мес и 1 год после окончания лечения. К концу 3-го и 6-го месяцев лечения, а также через 6 мес после его окончания HCV РНК у больных этой группы не обнаружена. При обследовании через 1 год после окончания терапии HCV РНК в сыворотке крови выявлена у одного (3,5%) больного.

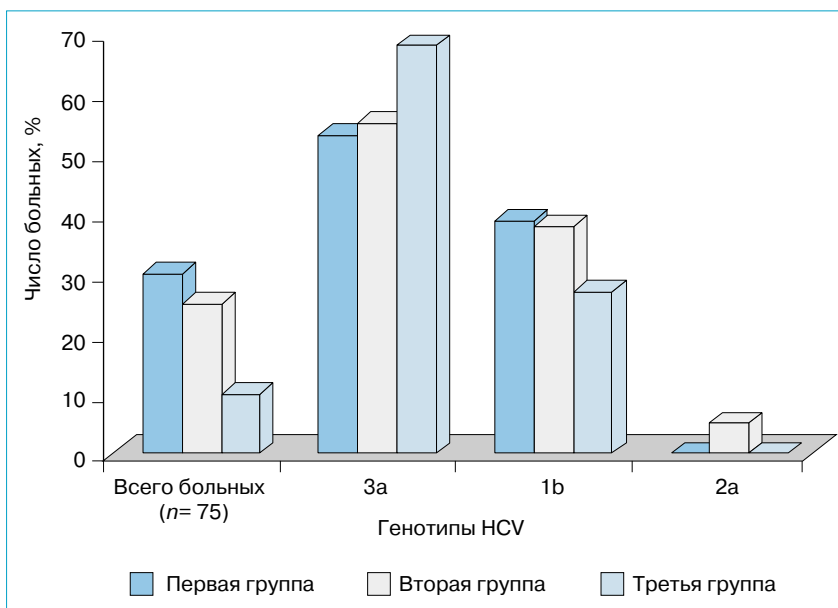
Следовательно, непосредственные и отдаленные результаты лечения у молодых мужчин, больных ОГ С, отечественным ИФН могут быть оценены как хорошие.

Лечение рефероном в течение 6 мес позволяет добиться стойкой положительной ремиссии заболевания у 96,5% больных ОГ С и лишь у 11,3% больных ХГ С. К моменту окончания терапии в третьей группе частота положительных результатов лечения составила 100 и 100%, во второй группе — 47,7 и 45,4%. Начало лечения больных гепатитом С в ранние сроки

обуславливает его более высокую эффективность и более низкую частоту развития рецидивов заболевания.

Во всех группах наиболее часто обнаруживали генотип HCV 3a: в первой группе у 19 (55,8%) больных, во второй — у 16 (59,3%) и в третьей — у 10 (71,4%). Второе место по частоте занял генотип HCV 1b: в первой группе — у 14 (41,2%) больных, во второй — у 11 (40,7%) и в третьей — у 4 (28,6%). Генотип HCV 2a выявлен только у одного больного из первой группы (см. рисунок).

В первой группе исчезнове-



Распределение генотипов HCV у больных гепатитом С

Таблица 6

Сравнительная оценка частоты возникновения побочных явлений у больных гепатитом С при лечении отечественным реафероном в течение 6 и 12 мес

Побочные явления и реакция на них	Первая группа		Вторая группа		Третья группа	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Нейтропения (количество нейтрофильных гранулоцитов не менее $1 \cdot 10^9/\text{л}$)	17	34	13	29,5	10	34,4
Тромбоцитопения (количество тромбоцитов не менее $70 \cdot 10^9/\text{л}$)	8	16	6	13,6	5	17,2
Утомляемость	50	100	43	97,7	28	96,5
Лихорадка	50	100	43	97,7	28	96,5
Головная боль	49	98	42	95,4	27	93,1
Озноб	50	100	43	97,7	28	96,5
Миалгия	48	96	43	97,7	27	93,1
Анорексия	2	4	1	2,2	2	6,8
Тошнота	2	4	0	0	2	6,8
Бессонница	3	6	1	2,2	0	0
Депрессия	4	8	0	0	0	0
Раздражительность	2	4	0	0	1	3,3
Алопеция	1	2	0	0	0	0
Воспаление в месте введения препарата	0	0	1	2,2	0	0
Прерывание лечения или изменение дозы препарата	0	0	0	0	0	0

ние HCV РНК в результате лечения в течение 12 мес при HCV генотипа 2а наблюдалось у одного больного, генотипа 3а — у 10 (52,6%) из 19, генотипа 1b — у 2 (14,3%) из 14. Таким образом, результаты лечения больных при наличии HCV генотипа 3а были удовлетворительными, а генотипа HCV 1b — неудовлетворительными.

Во второй группе в результате лечения ИФН в течение 6 мес исчезновение HCV РНК отмечено у 3 (25%) из 12 больных, у которых выявлен HCV генотипа 3а. Все 11 больных, у которых обнаружен HCV генотипа 1b, не ответили на лечение.

В третьей группе у всех больных ОГ С независимо от генотипа HCV наблюдалась положительная реакция на интерферотерапию.

Переходим к оценке побочных явлений терапии ИФН. В.Т. Ивашкин и В.В. Горбаков (1996) при наблюдении за 71 больным ХГ С из-за побочных явлений прекратили лечение 5 (7%) больных и временно прервали его у 15 (21,1%). Согласно данным S. Zeuzem (2000),

при наблюдении за 261 больным из-за нежелательных явлений прекращено лечение 27 (10%) больных, изменение дозы потребовалось у 47 (18%). Результаты сравнительной оценки частоты возникновения нежелательных явлений у больных гепатитом С при лечении отечественным реафероном в течение 6 и 12 мес представлены в табл. 6.

Данные, приведенные в табл. 6, полученные при наблюдении за большой группой больных (123), дают основание сделать заключение, что отечественный реаферон достаточно безопасный препарат при лечении HCV-инфекции. Побочные явления, развивающиеся на фоне лечения реафероном, характерны и для других препаратов ИФН, но в отличие от большинства исследований ни в одном случае не потребовалось отменить препарат.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности реаферона в лечении острых и хронических гепатитов С у молодых мужчин при сравнительно коротком анамнезе заболевания. При ис-

пользовании относительно небольших разовых доз препарата в значительной по численности группе больных не наблюдалось тяжелых побочных реакций на введение реаферона, поэтому не потребовалось отмены препарата ни у одного больного. В связи с этим результаты лечения реафероном можно оценить как в основном удовлетворительные у больных ХГ С. Положительные результаты лечения в первую очередь наблюдаются при HCV генотипов 2 и 3а. Одной из особенностей отечественного реаферона является его более низкая стоимость. Затраты на 12-месячный курс лечения традиционными препаратами ИФН составляют 140–160 тыс. рублей, а на терапию реафероном — 18–22 тыс. рублей. Это позволяет существенно расширить контингент больных острым и хроническим гепатитом С, которым может быть проведена интерферо-терапия.

Выводы

Подводя итоги проведенных нами в 1991–2002 гг. наблюде-

ний за течением острого и хронического гепатита С и реакцией больных на лечения ИФН [18–21, 24–26], можно сформулировать гипотезу, позволяющую объяснить некоторые особенности течения этих заболеваний.

Установлены три важные характеристики заболеваний, вызываемых HCV, — состояние их инфекционного агента: вирулентность, циррогенность, антиинтерфероновая устойчивость. На основании особенностей этих характеристик можно вы-

делить две группы HCV-инфекции: первая группа — «свежие» (недавние) случаи заражения, вторая группа — давние случаи заражения. Для «свежих» случаев HCV-инфекции характерны большая вирулентность, а также меньшая циррогенность и антиинтерфероновая устойчивость, для давних случаев — меньшая вирулентность, но высокая антиинтерфероновая устойчивость и значительная циррогенность. Последняя связана с дополнительными факторами — злоупотреблением алкоголем

и приемом кортикостероидных препаратов.

Выявлены различия в клинических характеристиках заболеваний, вызываемых вирусом разных генотипов. Для HCV генотипа 1b характерны относительно невысокая вирулентность, но быстрое развитие антиинтерфероновой устойчивости и циррогенности, для HCV генотипа 3a — большая вирулентность, но сравнительно низкие антиинтерфероновая устойчивость и циррогенность [8, 13, 18, 25, 26].

Список литературы

1. *Балаян М.С., Михайлов М.И.* Энциклопедический словарь «Вирусные гепатиты». — М., 1999.
2. Гепатит С (диагностика, эпидемиология, лечение, профилактика) / «Гепатит С (Российский консенсус)», 26–27 сентября 2000 г., Москва // Вирусные гепатиты: Информ. бюллетень. — 2000. — № 3 (10). — С. 3–9.
3. *Жданов К.В., Лобзин Ю.В., Мукомолов С.Л.* и др. Генотипы и их взаимосвязь с морфологическими изменениями в печени у больных хроническим гепатитом С // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2000. — Т. X, № 5 (Прилож. № 11). — С. 79.
4. *Ивашкин В.Т., Горбаков В.В.* Результаты контролируемого исследования терапевтической эффективности интерферона-альфа-2a при хроническом гепатите С в России // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1997. — Т. VII, № 2. — С. 21–28.
5. Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. *В.Т. Ивашкина*. — М.: Издательский дом «М-Вести», 2002. — 432 с.
6. *Игнатова Т.М.* Естественное течение хронической HCV-инфекции // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — Т. XII, № 2. — С. 20–30.
7. *Калинина О.В., Мукомолов С.Л.* Молекулярная эпидемиология гепатита С // Вирусные гепатиты: Информ. бюллетень. — 2000. — № 3 (10). — С. 9–15.
8. *Карпов В.В.* Хронический гепатит С // Иммунопатол., аллергол., инфектол. — 2000. — № 2. — С. 55–74.
9. *Корочкина О.В., Неумоина М.В., Соринсон С.Н., Малиновская В.В.* Выборочная интерферонотерапия при остром гепатите В у больных с повышенным риском хронизации // Гепатит В, С и D. Проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики. — М., 1995. — С. 70.
10. *Лопаткина Т.Н.* Клиника гепатита С // Вирусные гепатиты: Информ. бюллетень. — 1997. — № 1. — С. 12–16.
11. *Львов Д.К., Самохвалов Е.И., Миширо С.* и др. Закономерности распространения вируса гепатита С и его генотипов в России и странах СНГ // Вопр. вирусол. — 1997. — № 4. — С. 157–160.
12. *Майер К.-П.* Гепатит и последствия гепатита: Пер. с нем. / Под ред. *А.А. Шентулина*. — М.: ГЭОТАР-Медцина, 1999. — 423 с.
13. *Майер К.-П.* Естественное течение и диагностика вирусного гепатита С // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2000. — Т. X, № 4. — С. 21–23.
14. *Михайлов М.И., Шахгильдян И.В., Лозовская И.Л.* и др. Гепатит В и наркотиков // J.A.M.A. [Россия]. — 1999. — Т. 2, № 6. — С. 11–14.
15. *Мурзабаева Р.Т.* Применение реферона в комплексной терапии больных острым вирусным гепатитом В: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1988. — 177 с.
16. *Никитин И.Г.* Клиника, диагностика и этиопатогенетическое лечение хронического HCV-гепатита: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2000. — С. 48.
17. *Павлов Ч.С.* Гепатит С: естественное течение и подходы к терапии // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2001. — № 3. — С. 2–6.
18. *Плюснин С.В., Васенко В.И., Хазанов А.И.* Эффективность лечения хронического гепатита С отечественным рефероном в течение 12 мес // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2001. — Т. 11, № 5 (Прилож. № 15). — С. 85.
19. *Плюснин С.В., Васенко В.И., Хазанов А.И.* Эффективность ле-
- чения хронического гепатита С отечественным рефероном в течение 6 мес // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2001. — Т. 11, № 5 (Приложение № 15). — С. 86.
20. *Плюснин С.В., Васенко В.И., Хазанов А.И.* Неблагоприятное влияние длительного лечения преднизолоном больных с HCV-циррозом печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — Т. XII, № 1. — С. 73–75.
21. *Плюснин С.В., Васенко В.И., Хазанов А.И.* Сравнительная характеристика эффективности и стоимости лечения хронического гепатита С отечественным и зарубежным интерфероном // Клин. аспекты авиационной медицины. — М., 2002. — С. 257–259.
22. *Попов В.Ф.* Лекарственные формы интерферонов. — М.: Триада X, 2002. — 136 с.
23. *Соринсон С.Н.* Вирусные гепатиты. — СПб: Теза, 1998. — С. 201–245.
24. *Хазанов А.И., Пономарев С.В., Кубенский Е.Н.* и др. Этиологические профили, диагностика и исходы острых вирусных гепатитов у больных, леченных стационарно в последние 20 лет // Рос. мед. вести. — 2000. — Т. V, № 2. — С. 30–35.
25. *Хазанов А.И., Васильев А.П., Пехташев С.Г.* и др. О дополнительных повреждающих факторах в развитии вирусных циррозов печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2001. — Т. XI (Прилож. № 12). — С. 29.
26. *Хазанов А.И.* Современные проблемы вирусных и алкогольных болезней печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — Т. XII, № 2. — С. 6–15.
27. Хронический вирусный гепатит /

- Под ред. В.В. Серовой, З.Г. Анросиной. — М.: Медицина. — 2002. — 384 с.
28. Шахгильдян И.В. Вирусные гепатиты В и С в России: эпидемиологическая характеристика и основные направления их профилактики // Актуальные проблемы гепатологии: эпидемиология вирусных гепатитов. Приложение к СССХХIII тому «Военно-медицинского журнала». — М., 2002. — С. 12–20.
 29. Шахгильдян И.В. Особенности современной эпидемиологии и профилактики парентеральных вирусных гепатитов // Вторая международная конференция «Вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция (эпидемиология, диагностика, профилактика и лечение)». — Минск, 1999. — С. 21–22.
 30. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Анросиной, Н.А. Мухина. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999. — 864 с.
 31. Brechot C. Hepatitis C virus 1b, cirrhosis and hepatocellular carcinoma // *Hepatology*. 1997. — Vol. 25, N 3. — P. 772–775.
 32. Chemello L., Bonetti P., Cavalletto L. Randomized trial comparing three different regimens of alpha-2a-interferon in chronic hepatitis C. The TriVeneto Viral Hepatitis Group // *Hepatology*. — 1995. — Vol. 22, N 3. — P. 700–706.
 33. Garfein R.S., Vlahov D., Galai N. et al. Viral infection in short-term injection drug users: the prevalence of hepatitis C, of hepatitis B, human immunodeficiency and human T-lymphotropic viruses // *Amer. J. Pub. Health*. — 1996. — Vol. 86. — P. 655–661.
 34. Hoofnagle J.H., Mullen K.D., Jones D.B. et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon: a preliminary report // *New Engl. J. Med*. — 1996. — N 315. — P. 1575–1578.
 35. McHutchison J.G., Gordon S.C., Schiff E.R. et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C // *New Engl. J. Med*. — 1998. — Vol. 339. — P. 1485–1492.
 36. Poynard T., Marcellin P., Lee S.S. et al. Randomised trial of interferon alpha-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus // *Lancet*. — 1998. — Vol. 352. — P. 1426–1432.
 37. Reichard O., Nurkrans G., Fruden A. et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alpha-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C // *Lancet*. — 1998. — Vol. 351. — P. 83–87.
 38. Zeuzem S., Feinman S.V., Rasmack J. et al. Peginterferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis C // *New Engl. J. Med*. — 2000. — Vol. 343. — P. 1666–1672.

Efficacy of Reaferon Russian interferon α_2 in the treatment of hepatitis C in the young adults

Vasenko V.I., Plusnin S.V., Kiselev A.V., Khazanov A.I.

One hundred twenty-three young men with chronic and acute hepatitis C were treated by Reaferon – Russian interferon α_2 medication, manufactured by «Vector» company (Novosibirsk). The majority of them (73 patients – 59,3%) were infected at intravenous narcotics injections. Treatment was carried out by Reaferon at the dose 3 MIU three times per week. 44 patients with chronic hepatitis C were treated for 6 months. After the end of treatment in 45% HCV RNA was eliminated from serum and in 47% the ALT level was normalized, however in 1 year after the cessation of treatment these parameters have decreased up to 11% and 9% respectively. At increase of treatment duration to 12 months the rate of initial response has reached 56 and 52%, and in 1 year it was still preserved in 32 and 28% of the patients. At treatment of acute viral hepatitis C for 6 months HCV RNA has disappeared from blood serum and the ALT activity has normalized at the end of therapy in all patients. In 1 year HCV RNA was absent in 96,5%, level of aminotransferases was normal in 100%. There was no need in correction of the drug dose or cancellation of treatment due to side effects in any patient. Thus, the efficacy Reaferon at treatment of HCV-infection and its safety profile is not worse than in other interferon preparations. Cost of Reaferon several times lower, than that of its analogues.

Key words: acute hepatitis C, chronic hepatitis C, Reaferon treatment.

УДК [616.36-002.12:578.891]-07:616.15-092.18

Исследование показателей Fas-зависимого апоптоза в сыворотке крови больных острыми вирусными гепатитами А и В

Л.Ц. Митрикова, Е.А. Климова, Н.Д. Ющук, Н.Е. Кушлинский, Н.В. Любимова
(Московский государственный медико-стоматологический университет, Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН)

Работа посвящена исследованию показателей Fas-зависимого апоптоза в сыворотке крови больных вирусным гепатитом А и острым вирусным гепатитом В различной степени тяжести посредством сравнения растворимых форм Fas-рецептора (sFas) и Fas-лиганда (sFasL) с основными биохимическими показателями, отражающими функциональное состояние печени (АлАТ, АсАТ, билирубин). При иммуноферментном исследовании сыворотки крови больных уровни sFas и sFasL в остром периоде болезни достоверно превышали соответствующие показатели у практически здоровых людей, что позволяет предположить их участие в патогенезе гепатитов разной этиологии. В период угасания клинических симптомов установлено достоверное снижение этих показателей по отношению к исходным значениям. Значительное повышение уровня sFasL при среднетяжелом течении острого гепатита В по сравнению с таковым при его легкой форме и всех формах гепатита А позволяет рассматривать этот показатель в качестве дополнительного критерия тяжести течения этого заболевания.

Ключевые слова: гепатит А, острый гепатит В, апоптоз, sFas, sFasL, биохимические показатели.

В последние годы наблюдается значительное повышение заболеваемости вирусными гепатитами. Показатели заболеваемости вирусным гепатитом А (ГА) в 2000 г. увеличились по сравнению с таковыми в 1999 г. на 83,6% и составили 56,5 на 100 тыс. населения (46% случаев в общей структуре вирусных гепатитов). В 2001 г. этот показатель равнялся уже 78,5. Уровень заболеваемости острым вирусным гепатитом В (ОВВ) в 2001 г. составил 34,9 на 100 тыс. населения. О важности и актуальности проблемы ОВВ свидетельствует тот факт,

что в мире насчитывается более 350 млн носителей HBV, в том числе около 5 млн в России [4].

Значительная распространенность данных видов патологии среди населения обуславливает необходимость их интенсивного изучения, в частности показателей Fas-зависимого апоптоза, которые, вероятно, характеризуют определенные звенья патогенеза этих заболеваний.

Большое количество исследований, проведенных в последние годы, посвящено изучению апоптоза — запрограммированной, физиологической гибели клеток в норме, с одной стороны, и ком-

понента индуцированной ответной реакции организма при различных патологических состояниях, с другой. Исследования показателей апоптоза позволят лучше понять основные механизмы гибели гепатоцитов при вирусных гепатитах.

Известно, что основными факторами, участвующими в запуске апоптоза в клетке, являются Fas-рецептор (Fas) и его лиганд (FasL). Fas запускает апоптоз в клетке после взаимодействия со своим лигандом или агонистическими моноклональными антителами к Fas [3]. Fas-рецептор (Fas-R/APO-1/CD95) —

трансмембранный гликопротеин первого типа, относящийся к семейству рецепторов TNF/NGF. При нормальном функционировании организма он экспрессируется в печени на всех функционально ориентированных клетках, а при различных патологических состояниях, обусловленных, в частности, присоединением вирусной инфекции, — также на поверхности активированных лимфоцитов и клеток, инфицированных вирусом. Fas-рецептор и Fas-лиганд существуют в двух формах — мембранассоциированной и растворимой. FasL, по данным разных авторов, вырабатывается активированными Т-лимфоцитами [2, 6, 10].

Изучение роли апоптоза, его активаторов и ингибиторов, а также механизмов нарушений апоптоза при ряде заболеваний, связанных, в частности, с вирусным повреждением тканей и органов, представляет особый интерес как с теоретической, так и с клинической точки зрения. В последние годы опубликованы результаты исследования Fas и других показателей апоптоза в сыворотке крови больных вирусными гепатитами [5, 7, 9, 11]. S. Iiov и N. Hayashi при сравнительном исследовании Fas в сыворотке крови и ткани печени установили зависимость уровня sFas от активности хронического гепатита С. На основании этого был сделан вывод, что sFas отражает уровень экспрессии его мембранассоциированной формы на гепатоцитах [8]. В то же время данные литературы о механизмах апоптоза при вирусных гепатитах немногочисленны и касаются преимущественно хронического поражения печени.

Цель настоящего исследования — проведение сравнительной оценки уровней sFas и sFasL в сыворотке крови больных вирусными гепатитами А и В с учетом клинико-биохимических особенностей течения болезни, а также в группе практически здоровых людей.

Материал и методы исследования

В течение 1999–2001 г. на базе Инфекционной клинической больницы № 1 г. Москвы было проведено комплексное эпидемиологическое, клиническое и лабораторное обследование больных острыми вирусными гепатитами.

Обследованы 57 (34 мужчины и 23 женщины) больных ГА и 94 (58 мужчин и 36 женщин) больных ОГ В. Диагноз устанавливали на основании клинико-эпидемиологических и лабораторных данных, в том числе результатов определения маркеров вирусных гепатитов, а также уровней sFas и sFasL. Средний возраст больных ГА составил $27,0 \pm 1,5$ (15–60) года, больных ОГ В — $26,0 \pm 0,8$ (15–46) года. У 61 больного были проведены исследования на наличие sFasL, в том числе у 30 больных ГА (17 мужчин, 13 женщин) и 31 больной ОГ В (19 мужчин, 12 женщин). Для контроля были использованы сыворотки 57 практически здоровых людей. Распределение по полу и возрасту в контрольной группе соответствовало таковому в группах обследованных больных.

Концентрацию sFas и sFasL определяли в лаборатории клинической биохимии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с помощью наборов «human sAPO-1/Fas ELISA» и «human sFas Ligand ELISA» фирмы «Bender Medsystems» (США) на основе двухступенчатого иммуоферментного анализа, а также с использованием полученных в лаборатории специфических моноклональных антител [1]. Исследование рутинных биохимических показателей (АлАТ, АсАТ, билирубин) проводили с применением стандартных методов на автоматическом биохимическом анализаторе «Cobas Mira Plus» фирмы «Hoffmann—La-Roche» (Швейцария) в биохимической лаборатории ИКБ № 1 г. Москвы. Биохимические показатели sFas и sFasL определяли у больных ГА и ОГ В в динамике — на 10-й, 30-й и 60-й день острого периода.

В соответствии со стандартными требованиями, предъявляемыми к статистическому анализу, на основе данных, полученных в контрольной группе, были рассчитаны пороговые значения sFas, sFasL и биохимических показателей с учетом их средних значений и двух стандартных отклонений ($M+2SD$), что соответствует 95% доверительному интервалу. Пороговые значения составили для sFas 0,71 нг/мл, для sFasL 0,11 нг/мл, для АлАТ, АсАТ и билирубина — 37 ед./л, 40 ед./л и 20,5 мкмоль/л соответственно.

Достоверность различий средних значений оценивали по критерию t Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили с помощью непараметрического критерия Спирмена (R). Все расчеты выполнены на персональном компьютере с использованием программы Statistica for Windows 5.5.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ результатов определения показателей апоптоза в сыворотке крови практически здоровых людей, вошедших в контрольную группу, показал, что средние значения sFas и sFasL, а также их интервалы были значительно меньше и отличались относительно низкой вариабельностью по сравнению с данными показателями в группах больных ГА и ОГ В, полученными на 10-й день наблюдения (табл. 1).

При иммуоферментном анализе сыворотки крови больных острыми вирусными гепатитами было установлено достоверное ($p < 0,05–0,001$) повышение обоих показателей по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе. У больных ГА и ОГ В на 10-й день болезни средние значения sFas в 4,3–4,4 раза превышали соответствующие показатели в норме. Для sFasL были характерны более выраженные из-

Таблица 1

Биохимические показатели сыворотки крови больных Г А, ОГ В
(на 10-й день болезни) и практически здоровых людей ($M \pm m$)

Показатель	Г А	ОГ В	Контрольная группа
sFas, нг/мл	1,45±0,12* (0,20–3,6)	1,43±0,1* (0,33–4,9)	0,33±0,05 (0,14–1,1)
sFasL, нг/мл	0,29±0,1** (0,01–2,51)	1,73±0,6* (0,02–10,26)	0,05±0,01 (0,01–0,09)
Билирубин, мкмоль/л	132,7±9,5* (12,0–317)	151,3±6,7* (24,0–320)	9,5±1,3 (5,0–20,1)
АлАТ, мкмоль/(мин л)	1489±139,0* (153–4538)	2076±109,5* (251–8806)	19,7±2,2 (10,0–39,8)
АсАТ, мкмоль/(мин л)	886,7±125,7* (55–4787)	1448±94,9* (420–5812)	24,6±2,0 (13,7–39,6)

Примечание. Достоверность различий по отношению к показателям в контрольной группе: * $p < 0,001$; ** $p < 0,05$.

менения. Так, при Г А концентрация sFasL была в 6 раз выше аналогичного показателя в контрольной группе, а при ОГ В превышала его в 35 раз.

В связи с выраженной вариабельностью концентрации sFas и sFasL при Г А и ОГ В нами была проведена оценка частоты увеличения данных показателей с учетом рассчитанных пороговых значений, соответствующих 95% доверительному интервалу. Установлено, что у большинства больных на 10-й день обследования в сыворотке крови определялись высокие концентрации исследованных показателей независимо от этиологии гепатита. Значения sFas, превышавшие пороговый уровень, были зарегистрированы у 43 (75,4%) из 57 больных Г А и у 66 (70,2%) из 94 больных ОГ В. Частота повышения концентрации sFasL по отношению к пороговому значению составила 61,5% у больных Г А и 90,9% в группе больных ОГ В.

При анализе биохимических показателей сыворотки крови больных Г А и ОГ В на 10-й день обследования установлено, что средние уровни билирубина, АлАТ, АсАТ значительно превышали соответствующие показатели у практически здоровых людей и отличались выраженной вариабельностью (см. табл. 1). Концентрация общего билирубина, активность АлАТ и АсАТ существенно превышали

соответствующие показатели в контрольной группе как при Г А, так и при ОГ В ($p < 0,001$).

На основании выраженности симптомов болезни и изменений основных биохимических показателей были выделены группы больных с легким и среднетяжелым течением заболевания. При анализе результатов определения sFas у больных Г А и ОГ В в зависимости от степени тяжести заболевания достоверных различий не выявлено. Как видно на рисунке, у больных с легкой и средней тяжести формой Г А средний уровень sFas был практически одинаковым, превышая пороговое значение в 2 раза. Вариабельность в обеих группах была примерно одинаковой и составляла 0,4–3,6 и 0,2–3,2 нг/мл соответственно. Частота повышения уровня sFas при разных формах течения болезни также была практически одинаковой (74,3 и 77,2%). Аналогичные результаты получены у больных ОГ В. При легкой и средней тяжести формах ОГ В уровень sFas был повышен в среднем в 2 раза, составляя 1,42 и 1,45 нг/мл соответственно ($p > 0,05$). Частота повышения уровня sFas при разных формах течения ОГ В была достаточно высокой (81,0 и 66,7%).

При анализе результатов определения sFasL с учетом степени тяжести течения вирусных гепатитов установлено, что более высоким этот показатель

был в группе больных Г А средней тяжести (0,39±0,3 нг/мл) по сравнению с таковым при легкой форме (0,14±0,03 нг/мл) заболевания. Концентрация sFasL была повышена у 61,5% больных, у некоторых в 10–22 раза по отношению к пороговому уровню, однако выявленные изменения не достигали статистической разницы. Более выраженные изменения наблюдались при ОГ В. Степень повышения концентрации sFasL была существенно выше при ОГ В средней тяжести, чем в группе больных Г А. Так, у больных ОГ В средней тяжести уровень sFasL (2,94±0,8 нг/мл) был достоверно выше, чем при легкой форме (0,24±0,1 нг/мл) заболевания ($p < 0,05$). Следует отметить, что уровень sFasL был повышен практически у всех больных ОГ В, причем у некоторых из них в 10–100 раз по сравнению с пороговым значением. Сравнительный анализ изучаемых показателей при различных формах гепатитов показал аналогичные изменения уровня sFas во всех группах больных как при Г А, так и при ОГ В (см. рисунок). В то же время концентрация sFasL при ОГ В средней тяжести (2,94±0,8 нг/мл) была достоверно выше ($p < 0,05$), чем при аналогичной форме Г А (0,39±0,3 нг/мл).

В соответствии с клиническими проявлениями болезни в периоде разгара концентрация

Таблица 2

Изменение концентрации sFas и sFasL в сыворотке крови больных ГА и ОГВ в течение заболевания ($M \pm m$)

Показатель	10-й день	30-й день	Достоверность
<i>ГА</i>			
sFas	1,45±0,12 (0,20–3,6)	0,27±0,03 (0,2–3,2)	p<0,02
sFasL	0,29±0,1 (0,01–2,51)	0,07±0,02 (0,002–0,21)	p<0,05
<i>ОГВ</i>			
sFas	1,43±0,1 (0,33–4,9)	0,28±0,03 (0,19–0,42)	p<0,01
sFasL	1,73±0,6 (0,02–10,26)	0,33±0,17 (0,2–1,62)	p<0,05

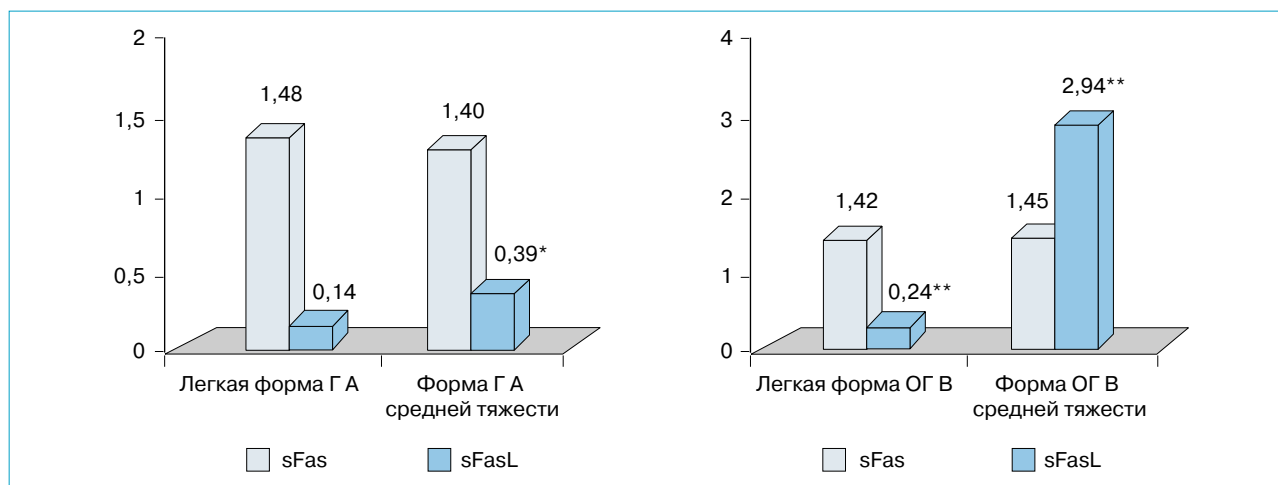
общего билирубина и активность трансаминаз превышали соответствующие показатели в контрольной группе независимо от тяжести течения ГА и ОГВ. При этом следует отметить, что в процессе последующего наблюдения (30-й и 60-й дни болезни) у больных ГА наблюдалась нормализация уровня АлАТ (к 30-му дню болезни у 28%, к 60-му – у 72%). В группе больных ОГВ снижение данного показателя происходило менее интенсивно (к 30-му дню болезни у 18%, к 60-му – у 82%).

При проведении корреляционного анализа была установлена достоверно значимая зависимость между уровнем sFasL и активностью трансаминаз в группе больных ОГВ. Коэффициент

корреляции r составлял 0,427 и 0,682 для АлАТ и АсАТ соответственно ($p=0,02$). Выявлена также достоверная зависимость концентрации sFasL от тяжести течения ОГВ ($R=0,367$, $p=0,002$).

При оценке содержания sFas и sFasL у больных острыми вирусными гепатитами в динамике было установлено достоверное снижение этих показателей к 30-му дню обследования по сравнению с их значениями на 10-й день (табл. 2). Как видно из данных, приведенных в табл. 2, в группе больных ГА в период угасания клинических симптомов выявлено пяти- и четырехкратное снижение концентрации sFas (0,27 нг/мл) и sFasL (0,07 нг/мл) по сравнению с показателями, зафиксированными

в период разгара болезни (1,45 и 0,29 нг/мл соответственно). Аналогичные изменения наблюдались и у больных ОГВ, у которых отмечено пятикратное снижение уровней sFas (с 1,43 до 0,28 нг/мл) и sFasL (с 1,73 до 0,33 нг/мл). При этом как при ГА, так и при ОГВ к 30-му дню обследования произошло снижение уровня sFas (0,27 и 0,28 нг/мл) до показателя, установленного в контрольной группе (0,33 нг/мл). Уровень sFasL при ГА также снижался (с 0,29 до 0,07 нг/мл) и практически достигал значения, зафиксированного в контрольной группе (0,05 нг/мл). В то же время уровень sFasL у больных ОГВ к 30-му дню болезни достоверно снижался (с 1,73 до 0,33 нг/мл), однако не достигал



Концентрация sFas и sFasL (нг/мл) при вирусных гепатитах А и В различной степени тяжести (на 10-й день болезни)

* Достоверность различий между уровнями sFasL у больных с формами ГА и ОГВ средней тяжести ($p<0,05$).

** Достоверность различий между уровнями sFasL у больных с легкой и средней тяжести формами ОГВ ($p<0,05$).

нормы и превышал соответствующий показатель в контрольной группе в 7 раз.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствовали о значительном повышении уровней sFas и sFasL в остром периоде болезни у больных ГА и ОГВ по сравнению с соответствующими показателями у практически здоровых людей. К 30-му дню наблюдения (период угасания клинических симптомов) как при ГА, так и при ОГВ установлено достоверное снижение этих показателей по сравнению

с таковыми на 10-й день. При этом у больных ГА наблюдалась нормализация уровней sFas и sFasL к 30-му дню обследования (0,27 и 0,07 нг/мл). У больных ОГВ отмечено снижение до нормы только уровня sFas, тогда как уровень sFasL к 30-му дню обследования оставался повышенным. Кроме того, при течении ОГВ средней тяжести обнаружено достоверное повышение уровня sFasL по сравнению с показателем у больных с легкой формой заболевания, при этом к 30-му дню болезни не наблюдалось норма-

лизации этого показателя и его уровень был значительно выше, чем в контрольной группе.

Установленное увеличение концентрации sFas и sFasL как при ГА, так и при ОГВ позволяет предположить их участие в патогенезе гепатитов разной этиологии. Учитывая установленный в настоящем исследовании факт значительного повышения уровня sFasL при течении ОГВ средней тяжести, данный показатель можно рассматривать в качестве дополнительного критерия тяжести течения этого заболевания.

Список литературы

1. Аббасова С.Г., Липкин В.М., Трапезников Н.Н., Кулилинский Н.Е. Система Fas и Fas-L в норме и патологии // Вопр. биол. мед. фармак. химии. — 1999. — № 3. — С. 3–17.
2. Аруин Л.И. Апоптоз и патология печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998, № 2. — С. 6–10.
3. Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. Программированная клеточная смерть (апоптоз) // Рос. онкол. журн. — 1996. — № 1. — С. 58–61.
4. Онищенко Г.Г. О состоянии заболеваемости вирусными гепатитами в РФ и неотложных медицинских мерах по ее стабилизации // Вопр. вирусол. — 2001. — № 4. — С. 3
5. Galle P.R., Hofmann W.J., Walczak H. et al. Involvement of the CD95 (APO-1/Fas) receptor and ligand in liver damage // J. exp. Med. — 1995. — Vol. 182, N 5. — P. 241–249.
6. Hayashi H., Mita E. Fas system and apoptosis in viral hepatitis // J. Gastroenterol. Hepatol. — 1997. — Vol. 12. — S. 223–226.
7. Lau J.Y., Xie X., Lai M.M., Wu P.C. Apoptosis and viral hepatitis // Seminars Liver dis. — 1998. — Vol. 18, N 2. — P. 169–176.
8. Iiov S., Hayashi N., Mita E. et al. Serum levels of soluble Fas antigen in chronic hepatitis C patients // J. Hepatol. — 1998. — Vol. 29, N 4. — P. 517–523.
9. Nuti S., Rosa D., Valiante N.M. et al. Dynamics of intra-hepatic lymphocytes in hepatitis C: enrichment for Valpha24+T cells and rapid elimination of effector cells by apoptosis // Europ. J. Immunol. — 1998. — Vol. 28, N 11. — P. 3448–3455.
10. Tannapfel A., Kohlhaw K., Ebel J. et al. Apoptosis and the expression of Fas and Fas ligand (FasL) antigen in rejection and reinfection in liver allograft specimens // Transplantation. — 1999. — Vol. 67, N 7. — P. 1079–1083.
11. Zhu N., Kroshnan A., Schneider R., Matsumoto M. et al. Hepatitis C virus core protein binds to the cytoplasmic domain of tumor necrosis factor (TNF) receptor 1 and enhances TNF-induced apoptosis // J. Virol. — 1998. — Vol. 72, N 5. — P. 3691–3697.

Features of Fas-dependent apoptosis in blood serum in patients with acute viral hepatitis A and B

Mitrikova L.Ts., Klimova Ye.A., Yuschuk N.D., Kushlinsky N.Ye., Lyubimova N.V.

The study is devoted to investigation of Fas-dependent apoptosis parameters in blood serum of patients with viral hepatitis A and acute viral hepatitis B of various degrees of severity by matching the soluble forms of Fas-receptor (sFas) and Fas-ligand (sFasL) to basic biochemical parameters reflecting the liver functional state (ALT, AST, bilirubin). At blood serum immunoenzyme assay the levels of sFas and sFasL in acute stage of disease significantly exceeded the respective parameters of healthy controls, that allow to assume their involvement in pathogenesis of hepatitis of various etiology. At the stage of clinical improvement significant decrease of these parameters in comparison to reference values was determined. The appreciable elevation of sFasL level at moderate course of acute hepatitis B in comparison to those at mild form and to all forms of hepatitis A allows to consider this parameter as additional criterion of severity of this disease.

Key words: hepatitis A, acute hepatitis B, apoptosis, sFas, sFasL, biochemical parameters.

УДК [616.329-002-02:616.33-008.17-031:611.329]-073

Рефлюкс-эзофагит: динамика моторной функции пищевода согласно результатам эзофагоимпедансометрии

Т.П. Пинчук, М.М. Абакумов, А.Н. Погодина, Т.С. Попова, В.А. Васильев, Я.Б. Азаров
(НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва)

В статье обобщены результаты исследования моторной функции пищевода у 47 больных с диагностированным в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского рефлюкс-эзофагитом. Исследование моторной функции пищевода и кардии выполняли методом одновременной регистрации внутриполостного импеданса и давления. По результатам манометрии в зависимости от исходного уровня давления в кардии были выделены три группы больных, которым соответствовали определенные изменения других манометрических показателей. Результаты импедансометрии коррелировали с данными, полученными при манометрии. Степень выраженности воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода зависела от глубины расстройств моторной функции пищевода и кардии. Нарушения моторной функции пищевода при рефлюкс-эзофагите можно рассматривать как стадии одного патологического процесса.

Ключевые слова: рефлюкс-эзофагит, эзофагоимпедансометрия, эзофагогастродуоденоскопия.

С введением в клиническую практику эзофагоманометрии исследование моторной функции пищевода и кардии стало одним из основных методов диагностики *рефлюкс-эзофагита* (РЭ). Именно благодаря записи моторики пищевода изучены особенности патогенеза РЭ и установлено, что он является не отдельным заболеванием, а симптомокомплексом, часто сопровождающим желчнокаменную болезнь, хронический холецистит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки [3, 10].

Достоинство эзофагоманометрии заключается в ее относительной простоте, высокой чув-

ствительности и информативности. Однако внутрипросветное давление является косвенной характеристикой моторной функции мышц локального участка пищевода, поскольку представляет собой результирующую величину, определяемую сокращением мышц как на данном участке пищевода, так и на отдаленных, а также мышц желудка и глотки. Кроме того, метод дает возможность получить показатели внутрипросветного давления только в отдельных точках органа, соответствующих локализации дистальных концов катетеров, и не позволяет судить о состоянии моторной функции участка органа между

двумя точками [1]. Сокращение в данном отделе, если оно не перекрывает просвет органа, может вообще не изменять локальное давление [14].

Предложенный в 1978 г. М.А. Fisher и соавт. метод регистрации электрического импеданса полости пищевода — *эзофагоимпедансометрия* — позволяет получить информацию не только о силе сокращения непосредственно стенки пищевода, но также о скорости продвижения перистальтической волны и пищевого комка [12, 13]. Однако с помощью этого метода нельзя определить статические показатели моторики, характеризующие тонус полого органа в покое.

Сочетанное использование методов исследования моторной функции пищевода с учетом достоинств каждого из них представляет несомненный интерес для клинической практики [6].

Целью настоящего исследования явилась оценка результатов эзофагоимпедансометрии у больных РЭ.

Для решения данной цели были поставлены следующие задачи:

- 1) сопоставить результаты синхронно выполненных импедансо- и манометрии пищевода;
- 2) сравнить результаты эзофагоимпедансометрии и эзофагогастроуденоскопии.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 47 пациентов с РЭ, поступивших в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского в 1999–2001 гг. Мужчин было 27, женщин – 20. Средний возраст больных составил $47,9 \pm 2,5$ года (от 19 до 71 года). С дисфагией и острым нарушением проходимости пищевода поступили 29 больных. У 18 пациентов РЭ сопутствовал ряду острых хирургических заболеваний и был обнаружен в процессе обследования.

При обследовании всем пациентам были выполнены эзофагогастроуденоскопия и рентгенография пищевода и желудка. Больным с установленным эндоскопически и рентгенологически РЭ дополнительно проводили рН-метрию пищевода и желудка и эзофагоимпедансометрию.

Для регистрации одновременно внутриполостного давления и электрического импеданса использовали комбинированный зонд с двумя каналами. Один канал диаметром 1 мм с боковым отверстием на проксимальном конце предназначен для введения жидкости. С помощью переходника он подключен к датчику давления, соединенному с регистрирующим устройством. Перед

исследованием канал заполняли жидкостью до исчезновения пузырьков воздуха.

Другой канал содержал электроды с проводниками, которые подключали к регистрирующему устройству. Токозадающие электроды располагались по краям зонда на расстоянии 25 см друг от друга, регистрирующие электроды – между токозадающими электродами по всей длине зонда на расстоянии 4 см друг от друга.

Выше расположения элект-

родов на зонде имелись метки, позволявшие определять локализацию каждого электрода по отношению к резцам либо крыльям носа. Регистрирующее устройство соединяли с компьютером. Показатели импеданса и внутриполостного давления выводили на экран компьютера в виде графического изображения в реальном масштабе времени, а также сохраняли на жестком диске для дальнейшей обработки.

В начале исследования реги-

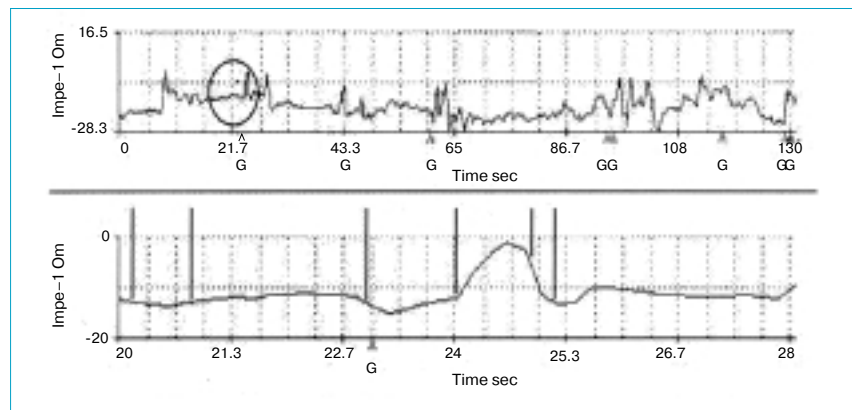


Рис. 1. Форма импедансной кривой и интерпретация пиков. Фаза 1 – состояние покоя, фаза 2 – прохождение воздуха, предшествующего болюсу, фаза 3 – область болюса, фаза 4 – сокращение стенки пищевода, фаза 5 – расслабление стенки пищевода (по J. Fass и соавт., 1994)

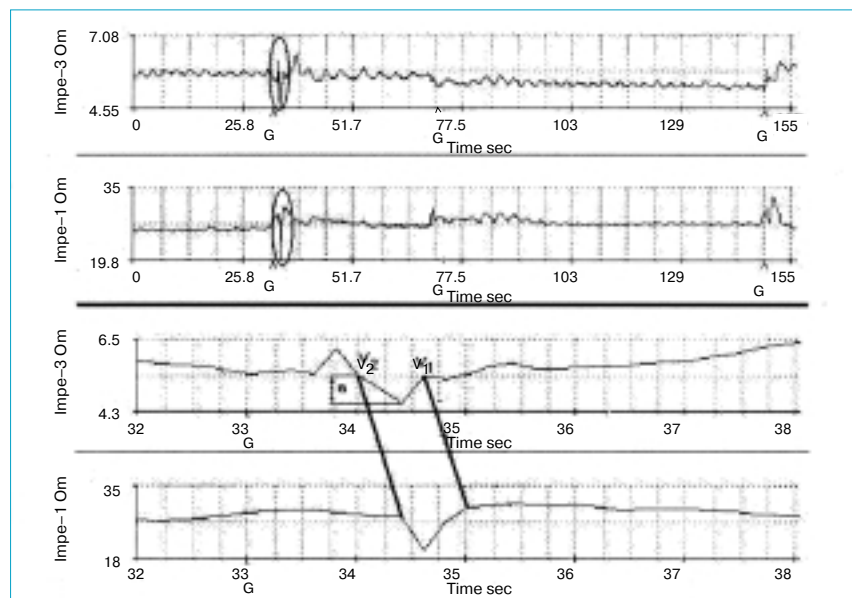


Рис. 2. Импедансная кривая при продвижении пищевого комка. V_1 – скорость сокращения стенки пищевода, V_2 – скорость продвижения пищевого комка, а – амплитуда сокращения

стрировали импеданс и давление в статическом положении зонда в течение 4–5 мин. При этом периодически просили больного проглотить слюну. Затем зонд постепенно подтягивали, отмечая на кривой уровень локализации зонда в сантиметрах (4–5 мин). В процессе подтягивания зонда больного также просили делать глотательные движения.

Показатели внутрипросветного давления устанавливали по общепринятой методике [4, 9]. Для определения нормальных показателей давления были обследованы 10 человек, у которых не было болезней желудочно-кишечного тракта.

Анализ результатов импедансометрии пищевода выполняли по предложенной J. Fass и соавт. (1994) методике, в соответствии с которой на типичной кривой импеданса, полученной при пассаже пищи по пищеводу на одном измеряемом сегменте, выделяют от 3 до 5 компонентов [11] (рис. 1).

Скорость распространения сокращения V_1 определяли путем измерения временного интервала между двумя самыми высокими точками 4-й фазы. Эта фаза соответствовала активному сокращению мышечной стенки и коррелировала с види-

мым пиком на манометрической кривой (рис. 2).

Расстояние между парами измерительных электродов равнялось 4 см. Скорость продвижения пищевого комка V_2 определяли, измеряя временной интервал между двумя начальными точками 3-й фазы (область самого болюса), соответствующими уровню покоя.

Амплитуду сокращения определяли как разницу между самой нижней точкой 3-й фазы и точкой ее начала (линия покоя). Она характеризовала непосредственно величину смещения стенки пищевода.

При сравнении манометрической кривой и кривой импеданса анализировали соответствие пиков на обеих кривых в состоянии покоя и во время глотка.

Результаты исследования

При анализе результатов манометрии пищевода, желудка и кардии обращали на себя внимание значительные колебания абсолютных значений *давления в кардии* (ДК). Градиент *пищеводно-желудочного давления* (ПЖД) – разность между *максимальным давлением в кардии* и *внутрижелудочным давлением* (ВЖД) – был снижен у всех

больных. В связи с этим представлялось целесообразным выделить несколько групп больных с близкими значениями ДК.

В 1-ю группу вошли пациенты с высоким (выше нормы) ДК – от 210 до 340 мм вод. ст.

Во 2-й группе больных абсолютные значения ДК были близкими к нормальным величинам – от 169 до 207 мм вод. ст.

В 3-й группе больных ДК было низким – от 120 до 142 мм вод. ст (табл. 1).

Как видно из данных табл. 2, наиболее многочисленной являлась группа пациентов, у которых ДК было выше нормы, в то время как градиент ПЖД был низким из-за высокого ВЖД. Очевидно, у этих пациентов РЭ развился на фоне другого основного заболевания органов брюшной полости, сопровождавшегося значительным повышением ВЖД. Повышение ДК у них являлось, по-видимому, компенсаторным.

По мере истощения компенсаторных возможностей мышц кардии ДК снижалось. Это сопровождалось снижением ВЖД и градиента ПЖД (2-я и 3-я группы больных). Во всех трех группах больных при открытии кардии на глоток давление в ней становилось ниже, чем ВЖД, что приводило к *гастро-*

Таблица 1

Основные манометрические показатели при рефлюкс-эзофагите

Показатель	Группа			
	контрольная	1-я	2-я	3-я
ВЖД	111,0±4,0	203,06±12,88*	144,91±7,32*	85,00±9,92*
ДК	204,0±11,3	255,94±11,28*	180,18±5,35	130,33±2,61*
Градиент ПЖД	97,20±9,10	54,00±5,50*	35,63±6,74*	45,33±9,29*
АОД	69,00±19,00	94,77±10,10	42,20±11,55	72,44±11,17
ДП	38,83±7,45	99,53±12,18*	59,72±6,89*	38,00±11,89
АСВ в нижней трети пищевода	207,70±19,81	233,72±42,40	212,75±20,74	150,20±17,17*
АСВ в средней трети пищевода	265,25±41,59	246,07±29,99	289,83±92,57	239,66±52,74
ДВПС	217,60±36,15	180,20±12,67	178,33±31,69	115,33±31,69*
Смещение кардии (количество больных)	–	14	7	9

Примечания. 1. АОД – амплитуда отрицательного давления (минимальное давление в кардии в момент ее расслабления), ДП – давление в пищеводе, АСВ – амплитуда сократительной волны, ДВПС – давление верхнего пищеводного сфинктера. 2. Уровень значимости $p < 0,05$ при сравнении с показателями контрольной группы обозначен *. 3. Все показатели даны в миллиметрах водяного столба.

Таблица 2

Результаты импедансометрии при рефлюкс-эзофагите

Показатель	Группа			
	контрольная	1-я	2-я	3-я
Скорость сокращения, см /с	2,8 (2,6-3,1)	4,29 ±0,40*	4,19±0,36*	1,72±0,18*
Скорость продвижения пищевого комка, см /с	4,7 (3,6-5,9)	8,47±0,37*	4,68±0,42	3,09±0,29*
Амплитуда сокращения, Ом	1,05 (0,86-1,32)	2,07±0,11*	0,55±0,16*	0,48±0,07*
Ретроградное распространение сокращения (гастроэзофагеальный рефлюкс), количество больных	—	4	4	3
Неперистальтические (одновременные) сокращения, количество больных	—	7	5	1
Сокращения, отсутствующие на кривой давления, количество больных	—	5	6	3
Многопиковые высокочастотные сокращения («мерцание»), количество больных	—	8	5	1

Примечания. 1. За норму (контрольная группа) приняты показатели, представленные в работе J. Fass и соавт. [11]. 2. Уровень значимости $p < 0,05$ при сравнении с показателями контрольной группы обозначен *.

эзофагеальному рефлюксу (ГЭР). Повышение внутрипищеводного давления в 1-й и 2-й группах пациентов являлось следствием распространения повышенного ВЖД на пищевод при нарушении клапанной функции кардии.

Увеличение АСВ в нижнегрудном отделе пищевода у больных 1-й и 2-й групп, по-видимому, связано с раздражением пищевода агрессивным желудочным содержимым и компенсаторным усилением сократительной активности мышц с последующим ослаблением мышечной активности (3-я группа больных). В среднегрудном отделе пищевода аналогичные изменения отмечены во 2-й и 3-й группах больных.

Снижение тонуса верхнего пищеводного сфинктера имело место у всех больных. Это — объективное условие появления у них бронхиальной симптоматики.

Результаты импедансометрии представлены в табл. 2.

Как видно из приведенных в табл. 2 данных, динамические показатели пищевой моторики — скорость продвижения пищевого комка (болюса) и амплитуда сокращения — значительно повышены у больных 1-й и 2-й групп и снижены у больных 3-й группы. Качественные показа-

тели моторной активности пищевода (одновременные неперистальтические сокращения, многопиковые сокращения) демонстрируют постепенный переход от раздражительного типа реагирования (1-я и 2-я группы больных) до значительного угнетения мышечных сокращений (3-я группа больных). Эти результаты коррелируют с данными, полученными при манометрии.

С целью определения соответствия степени тяжести нарушений моторной функции пищевода и выраженности воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода был выполнен анализ результатов эзофаго-

скопии в каждой из трех групп больных (табл. 3).

Эндоскопические признаки РЭ обнаружены у всех обследованных. Однако если в 1-й группе больных преобладали воспалительные изменения (эрозивный РЭ), то в 3-й группе чаще встречались деструктивные изменения слизистой оболочки пищевода: рубцовые стриктуры и пептические язвы.

Кардиофундальные грыжи пищеводного отверстия диафрагмы также чаще выявляли в 3-й группе больных. Так, если в 1-й группе кардиофундальная грыжа имела у 3 из 23 больных, во 2-й — у 2 из 13, то в 3-й — у 4 из 11.

Таблица 3

Частота выявления эндоскопических признаков рефлюкс-эзофагита при разной степени нарушения моторной функции кардии

Диагноз, признак	Группа		
	1-я	2-я	3-я
Катаральный РЭ	8	8	5
Эрозивный РЭ	13	4	3
Рубцовая стриктура	4	2	4
Пептическая язва пищевода	2	1	3
Недостаточность кардии	12	6	2
ГПОД, из них кардиофундальные	11 (3)	7 (2)	9 (4)
ДГР	10	7	6

Примечание. ГПОД — грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, ДГР — дуоденогастральный рефлюкс (желчи).

Обсуждение результатов исследования

В настоящее время РЭ рассматривают как эндоскопически позитивную *гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь* (ГЭРБ) [7]. Последнюю определяют как симптомокомплекс, возникающий в результате заброса содержимого желудка в пищевод. Большинство авторов непосредственной причиной возникновения ГЭР считают нарушение функции антирефлюксного барьера вследствие либо первичного снижения давления в нижнем пищеводном сфинктере, либо вследствие повышения ВЖД [3, 4].

Представленные манометрические показатели подтверждают мнение Ю.В. Васильева (1998) о том, что главным фактором возникновения и прогрессирования ГЭРБ является нарушение моторной функции желудка [2]. Повышение ВЖД отмечено у 36 из 47 больных. Причиной повышения ВЖД может быть как нарушение эвакуации из желудка, так и дуоденогастральный рефлюкс, который сопровождается болезнью панкреатодуоденальной зоны.

Патогенез ГЭР и РЭ можно представить следующим обра-

зом. Вследствие повышения ВЖД компенсаторно повышается тонус нижнего пищеводного сфинктера (ДК в 1-й и 2-й группах больных выше нормальной величины). Вначале это повышение является достаточным для поддержания необходимого градиента ПЖД, что препятствует возникновению ГЭР и повреждению слизистой оболочки пищевода (доклинический этап). В последующем компенсаторные возможности мышц нижнего пищеводного сфинктера снижаются, уменьшается градиент ПЖД. Когда он становится ниже нормальной величины, появляется ГЭР.

Следующий компенсаторный механизм, направленный на предотвращение повреждения слизистой оболочки пищевода, — повышение его клиренса за счет усиления скорости распространения сокращений, скорости продвижения пищевого комка, амплитуды сокращения (см. табл. 2, 1-я и 2-я группы больных). Это сопровождается появлением перистальтических многопиковых сокращений. О компенсаторном усилении моторики пищевода при РЭ сообщали А.Ф. Черноусов и соавт. [8].

По мере истощения компенсаторных возможностей пище-

вода и кардии как статические, так и динамические показатели моторной функции пищевода снижаются (3-я группа больных), нарастают воспалительно-деструктивные изменения стенки пищевода.

Анализируя нарушения моторной функции пищевода и кардии при РЭ, В.Д. Пасечников и Н.А. Ковалева (1997) выявили у всех больных снижение ДК, АСВ, скорости перистальтических сокращений. Степень выраженности моторных нарушений нарастала при прогрессировании РЭ [5]. Принимая во внимание первичность нарушений моторной функции пищевода при ГЭРБ, мы считаем целесообразным при лечении РЭ определять характер моторных расстройств с учетом ВЖД и ДК.

Таким образом, проведенное исследование показало, что имеющиеся при РЭ нарушения моторной функции пищевода можно рассматривать как стадии одного патологического процесса.

Воспалительные изменения слизистой оболочки пищевода обнаруживали при любой стадии патологического процесса. Однако степень выраженности этих изменений зависела от глубины расстройств моторной функции пищевода и кардии.

Список литературы

1. Васильев В.А., Попова Т.С., Тропская Н.С. Оценка двигательной активности органов желудочно-кишечного тракта // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1995. — Т. 5, № 4. — С. 48–54.
2. Васильев Ю.В. Координат в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998. — Т. 8, № 3. — С. 23–26.
3. Кубышкин В.А., Корняк Б.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. — М.: Спрос, 1999. — 208 с.
4. Панцырев Ю.М., Климинский И.В., Чернякевич С.А. Иономанометрические исследования пищевода-желудочного перехода: Методические рекомендации. — М., 1976. — 37 с.
5. Пасечников В.Д., Ковалева Н.А. Возможности внутрипищеводной манометрии в диагностике рефлюкс-эзофагита // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1997. — Т. 7, № 4. — С. 33–36.
6. Пинчук Т.П., Волков С.В. Изучение моторной функции пищевода и кардии методом импедансометрии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998. — Т. 8, № 5 (Прил. 5). — С. 738.
7. Трухманов А.С. Клиника, диагностика и лечение нарушений двигательной функции пищевода // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1997. — Т. 7, № 5. — С. 78–82.
8. Черноусов А.Ф., Шестаков А.Л., Тамазян Г.С. Рефлюкс-эзофагит. — М.: Издат, 1999. — 136 с.
9. Чернякевич С.А. Моторная функция верхних отделов пищеварительного тракта в норме и при патологии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998. — Т. 8, № 2. — С. 33–39.
10. Шенгулин А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // Consilium medicum. — 2000. — Т. 2, № 7. — С. 272–274.
11. Fass J., Silny J., Braun U. et al. Measurement esophageal motility with a new intraluminal impedance device. First clinical results in reflux patients // Scand. J. Gastroenterol. — 1994. — Vol. 29. — P. 693–702.
12. Frieling T., Enck P., Hermann S. et al. Intraluminal multiple electric impedance measurement of motility and transport in the oesophagus (Abstract) // J. Gastrointest. Motil. — 1993. — Vol. 5. — P. 192.
13. Gregersen H., Jensen L.S., Djurhuus J.C. Changes in

oesophageal wall biomechanics after portal vein banding and variceal sclerotherapy measured by a new technique. An experimental

study in rabbits // *Gut.* – 1988. – Vol. 29. – P. 1699–1704.
14. *Massey B.T., Dodds W.J., Hogan W.J.* Abnormal esophageal

motility – an analysis of concurrent radiographic and manometric findings // *Gastroenterology.* – 1991. – Vol. 101. – P. 344–354.

Reflux-esophagitis: dynamics of esophageal motor function according to the data of esophageal impedance measurement

Pinchuk T.P., Abakumov M.M., Pogodina A.N., Popova T.S., Vasiliev V.A., Azarov Ya.B.

Article presents data of motor function investigation in 47 patients in esophagus Sklifosovsky Central emergency hospital with diagnosed reflux-esophagitis. Assessment of the esophagus and cardia motor function was done by simultaneous registration of intraluminal impedance and pressure. According to results of manometry, with regard to initial level of cardiac pressure patients were classified to three groups with specific changes of the other manometric parameters. Results of impedance measurement correlated to the manometric data. The degree of inflammatory changes of mucosa correlated to the severity of esophagus and cardia motor function disturbances. Changes of the esophageal motor function seen at reflux-esophagitis can be considered to be a stages of the single pathological process.

Key words: reflux-esophagitis, esophageal impedance measurement, esophagogastroduodenoscopy.

УДК [616.36-002.12:578.891]-092

Латентная инфекция вируса гепатита В при аутоиммунном гепатите: вариантная форма аутоиммунного гепатита?

(Клинико-морфологическое наблюдение)

З.Г. Апросина, Д.Т. Абдурахманов, А.Л. Филатова, П.Е. Крель

(Академическая группа акад. РАМН В.В. Серова, Кафедра терапии и профболезней ММА им. И.М. Сеченова)

В статье представлены результаты многолетнего клинического наблюдения, свидетельствующие о трудности разграничения хронического гепатита В с аутоиммунными нарушениями и аутоиммунного гепатита. Приведена балльная система оценки определенного и вероятного диагнозов аутоиммунного гепатита.

Ключевые слова: гепатит В, аутоиммунный гепатит.

Этиология аутоиммунного гепатита (АИГ) до настоящего времени неизвестна, однако в развитии заболевания у части больных установлена роль вирусов гепатита и других гепатотропных вирусов. Помимо этого, имеются наблюдения АИГ 2-го типа (anti-LKM-1-положительного), сочетающегося с персистирующей HCV-инфекцией (АИГ-2b), а также АИГ 1-го типа, который в 11% случаев сочетается с активной HCV-инфекцией [9]. Последнее сочетание рассматривают как вариантную форму (синдром перекреста) АИГ и хронического гепатита С [10]. Менее известно сочетание АИГ с HBV-инфекцией, при идентификации которой могут возникнуть значительные трудности.

Благодаря применению новых методик полимеразной цепной реакции (ПЦР) в последние годы установлено, что

у ряда больных, несмотря на отсутствие HBs-антигенемии и наличие anti-HBs, в ткани печени и сыворотке крови может быть выявлена ДНК вируса (HBV ДНК) [6, 12]. При этом в сыворотке крови либо присутствуют маркеры перенесенной HBV-инфекции (антитела к антигенам вируса, прежде всего «изолированные» anti-HBc), которые, как теперь считают, могут быть признаком латентной HBV-инфекции, либо отсутствуют все маркеры HBV (серонегативная HBV-инфекция) [7, 14]. Результаты проведенных ранее клинико-морфологических исследований свидетельствовали об идентичности активности и стадии печеночного процесса у больных хроническими заболеваниями печени с наличием «изолированных» anti-HBc и у больных с HBs-антигенемией [3]. У ряда больных

с поражением печени неизвестной этиологии, у которых обнаружены признаки умеренной и высокой активности воспалительного процесса и далеко зашедшего фиброза в отсутствие серологических маркеров HBV-инфекции, с помощью высокочувствительных методов ПЦР («nested»-PCR) в сыворотке крови выявляли HBV DNA, а при иммуногистохимическом исследовании в ткани печени — антигены HBV [8]. Хотя в данных случаях нельзя исключить возможную этиологическую роль какого-либо неизвестного до сих пор инфекционного агента, результаты этих наблюдений позволяют предположить роль латентной HBV-инфекции в развитии хронических заболеваний печени, в том числе АИГ. В качестве иллюстрации приводим собственное наблюдение.

Больная К., 64 лет, хирург. В 1970 г., в возрасте 35 лет, перенесла острый вирусный гепатит (ОВГ). В последующие годы состояние удовлетворительное. В мае 1999 г. возникла выраженная слабость, затем появилась желтуха, сопровождавшаяся кожным зудом. Сывороточные маркеры вирусов гепатитов А, С, D, E, G, TT, вирусов группы простого герпеса типов 1, 2, 6, цитомегаловирусной инфекции не обнаружены, выявлены антитела к антигенам вируса гепатита В (anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc суммарные) в отсутствие HBV DNA. Госпитализирована в клинику нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева. При поступлении состояние средней тяжести, желтушность склер и кожи, печень при пальпации плотная (размеры по Курлову 15/4–9–8 см), селезенка не увеличена (длинник 7 см). В крови: общий билирубин 3 мг/дл (3 нормы), прямой 2,4 мг/дл (8 норм), ЩФ 814 ед/л (3 нормы), ГГТП 36 ед/л (норма), АсАТ 897 ед/л (22 нормы), АлАТ 1186 ед/л (30 норм), общий белок 8,7 г/дл, альбумин 3,3 г/дл, γ -глобулины 3,4 г/дл (норма до 1,6), IgG 3500 мг/дл (норма до 1600), антитела к нативной/денатурированной ДНК 1,3/1,8 (норма < 1,1), ANA 79 ME (норма < 40), SMA 1:20 (в норме отсутствуют), АМА отсутствуют, LE-клетки++, ревматоидный фактор 1:80. Нарушения свертывающей системы крови не позволили выполнить биопсию печени до проведения лечения.

Начато лечение преднизолоном по схеме, предложенной исследователями клиники Мейо и в течение многих лет применяемой в клинике им. Е.М. Тареева [1, 2, 4, 13] при тяжелой форме АИГ (повышение активности АсАТ в 10 раз или в 5 раз при двукратном повышении

уровня γ -глобулинов; мостовидные или мультилобулярные некрозы в ткани печени независимо от изменений лабораторных показателей): преднизолон в суточной дозе 60 мг в течение 1-й недели, 40 мг — 2-й, 30 мг — 3-й и 4-й недели, 20 мг — поддерживающая доза.

Через 2 нед после начала лечения отмечены некоторое снижение активности процесса в печени (АлАТ 1058 ед/л, АсАТ 448 ед/л, γ -глобулины 2,8 г/дл) и нормализация показателей свертывающей системы крови. Выполнена биопсия печени.

Гистологическое исследование биоптата печени: дольковое строение печени сохранено; порталные тракты неравномерно расширены, резко склерозированы, диффузно инфильтрированы лимфогистиоцитарными элементами; клеточный инфильтрат выходит за пределы пограничной пластинки, разрушая гепатоциты, однако лимфогистиоцитарная инфильтрация выражена умеренно; значительно выражена гидропическая дистрофия гепатоцитов; ряд гепатоцитов в состоянии баллонной дистрофии (фокальный колликвационный некроз), много крупных гепатоцитов с гиперхромными ядрами, которые местами образуют синпласты, обнаружены матовостекловидные гепатоциты и тельца Каунсильмена. Заключение: хронический гепатит В умеренной степени активности с признаками регенерационной активности гепатоцитов.

На фоне терапии преднизолоном наблюдалась дальнейшая положительная динамика клинико-лабораторных показателей: исчезновение желтухи, уменьшение размеров печени, нормализация уровня билирубина, аминотрансфераз, общего белка, снижение уровня γ -глобулинов до 2,5 г/дл, IgG до 2100 мг/дл, ANA до 63 ME, ревматоидного фактора до 1:40, исчезновение LE-клеток.

После уменьшения дозы преднизолона до 30 мг в дополнение к нему была назначена урсодезоксихолиевая кислота (УДХК) в дозе 750 мг/сут. В дальнейшем доза преднизолона была постепенно снижена до 5 мг, и в течение длительного периода больная принимала по 5 мг преднизолона и 500 мг УДХК в сутки.

При обследовании в июне 2001 г.: состояние клинико-лабораторной ремиссии, в сыворотке крови определяются антитела к антигенам HBV, HBV ДНК отсутствует.

В мае 2002 г. после инсоляции наступило обострение заболевания с повышением активности АлАТ до 90 ед/л, АсАТ до 154 ед/л. Доза преднизолона была увеличена до 10 мг/сут, УДХК — до 1000 мг/сут. Активность АсАТ снизилась до 76 ед/л, АлАТ не изменилась. В комплекс терапевтических средств был включен азатиоприн в дозе 25 мг/сут. Через 2 мес отмечена нормализация активности аминотрансфераз, однако азатиоприн пришлось отменить в связи с появлением тошноты и повторных эпизодов рвоты. На протяжении последующих 1,5 мес сохранялись нормальный уровень аминотрансфераз и хорошее самочувствие. Терапия преднизолоном в дозе 10 мг/сут и УДХК по 1000 мг/сут продолжается.

Клинический диагноз: аутоиммунный гепатит высокой степени активности; хроническая HBV-инфекция (HBsAg в ткани печени).

Высокая активность аминотрансфераз была установлена на основании клинико-лабораторных данных (АлАТ 30 норм, АсАТ 22 нормы, γ -глобулины 3,4 г/дл), тогда как при гистологическом исследовании ткани печени выявлена умеренная активность гепатита (биопсию производили через 2 нед после начала лечения преднизолоном в больших дозах). Отсутствие в лимфогистиоцитарных инфиль-

тратах портальных трактов плазматических клеток возможно при АИГ и не противоречит этому диагнозу [11].

Таким образом, иммуносупрессивная терапия привела к ремиссии болезни, при этом через 3 года лечения в сыворотке крови по-прежнему определяются антитела к антигенам HBV, а HBV ДНК и антигены вируса не выявляются.

Данное наблюдение позволяет рассмотреть трудности дифференциальной диагностики хронического гепатита В с аутоиммунными нарушениями и АИГ. Наличие в анамнезе ОВГ и выявление признаков хронического заболевания печени через 29 лет после него в период тяжелого обострения, сопровождавшегося наличием в сыворотке крови антител к антигенам HBV (anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc) в отсутствие антигенов и HBV ДНК, морфологическая картина межлочечного гепатита: лимфоцитарная инфильтрация портальных трактов, ступенчатые некрозы, матовостекловидные (HBsAg-содержащие) гепатоциты, укладываются в рамки клинической картины хронического гепатита В. О наличии аутоиммунного компонента свидетельствуют гипергаммаглобулинемия, высокий уровень IgG и наличие аутоан-

тител (ANA, LE-клеточный тест и др.). Однако все указанные признаки (кроме HBsAg в ткани печени), особенно при учете эффективности лечения болезни иммуносупрессорами, не противоречат диагнозу АИГ, которому свойственны та же морфологическая картина межлочечного гепатита и отсутствие в сыворотке крови HBsAg, anti-HBc IgM, HBV ДНК.

В настоящее время в таких сложных случаях для установления диагноза АИГ рекомендуется использовать балльную систему оценки, предложенную Международной группой по изучению АИГ [5]. Согласно этой системе, для установления диагноза «определенного АИГ» до лечения иммуносупрессантами требуется более 15 баллов, после лечения — более 17 баллов, диагноза «вероятного АИГ» — 10–15 и 12–17 баллов соответственно. У нашей больной количество баллов до лечения составило 16 (без учета HBsAg в ткани печени) или 13 баллов (с учетом последнего), после успешного лечения иммуносупрессантами — 21 и 18 баллов соответственно. Таким образом, использование балльной системы позволило установить диагноз АИГ, что представляется оправданным также с точки зрения дальнейшего ле-

чения больной иммуносупрессантами.

Обнаружение тканевого маркера HBV-инфекции - матовостекловидных (HBsAg-содержащих) гепатоцитов в отсутствие в сыворотке крови антигенов вирусов, HBV ДНК и при наличии антител к антигенам HBV позволяет предположить у больной латентную HBV-инфекцию как триггерный фактор развития АИГ, а также возможность выделения вариантной формы АИГ в сочетании с латентной HBV-инфекцией. Согласно данным литературы, роль репликации HBV низкого уровня, которая может проявляться через десятилетия после перенесенного ОВГ (в нашем наблюдении через 29 лет), в патогенезе поражения печени еще не изучена.

Необходимы дальнейшие исследования с использованием высокочувствительных методов ПЦР («nested»-PCR) и иммуногистохимических методов для установления роли латентной HBV-инфекции в развитии хронических заболеваний печени, в том числе АИГ. В связи с этим особого внимания заслуживают больные АИГ с наличием в сыворотке крови только антител к антигенам HBV (в частности, «изолированных» anti-HBc).

Список литературы

1. *Апросина З.Г.* Хронический активный гепатит как системное заболевание. — М.: Медицина. 1981.
2. *Апросина З.Г., Крель П.Е., Еремеева Е.П.* Лечение тяжелых форм хронического активного гепатита большими дозами иммуносупрессантов // Сов. мед. — 1985. — № 5. — С. 64–68.
3. *Апросина З.Г., Лопаткина Т.Н., Яковенко Э.П.* и др. Характеристика хронических заболеваний печени с наличием сывороточных маркеров вируса гепатита В // Тер. арх. — 1988. — № 11. — С. 23–28.
4. *Тареев Е.М., Апросина З.Г.* Общие аспекты ведения и лечения иммуносупрессантами больных хроническим активным гепатитом // Тер. арх. — 1980. — № 4. — С. 7–13.
5. *Alvarez F.* et al. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis // J. Hepatol. — 1999. — Vol. 31. — P. 929–938.
6. *Brechot C., Degos F., Lugassy C.* et al. Hepatitis B DNA virus in patients with chronic liver disease and negative tests for hepatitis B surface antigen // New Engl. J. Med. — 1985. — Vol. 312. — P. 270–276.
7. *Cacciola I., Pollicino T., Squadrito G.* et al. Quantification of intrahepatic hepatitis B virus DNA in patients with chronic HBV infection // Hepatology. — 2000. — Vol. 31, N 2. — P. 508–511.
8. *Chemin I., Zoulim F., Merle P.* et al. High incidence of hepatitis B infections among chronic hepatitis cases of unknown aetiology // J. Hepatol. — 2001. — Vol. 34, N 3. — P. 447–454.
9. *Czaja A.Y.* Autoimmune hepatitis. Evolving concepts and treatment strategies // Dig. Dis. Sci. — 1995. — Vol. 40. — P. 435–456.
10. *Czaja A.J.* Overlap of chronic viral hepatitis and autoimmune hepatitis // Viral hepatitis: diagnosis, prevention / Ed. R.A. Wilson. — New-York, 1997. — P. 371–399.
11. *Czaja A.J., Freese D.K.* Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis // Hepatology. — 2002. — Vol. 36, N 2. — P. 480–497.
12. *Scully L.J., Sung H., Pennie R., Gill P.* Detection of hepatitis B virus DNA in serum of Canadian

hepatitis B surface antigen negative, anti-HBc positive individuals, using the polymerase chain reaction // *J. Med. Virol.* – 1994. – Vol. 44. – P. 293–297.

13. *Summerskill W.H., Ammon H.V.,*

Baggenstoss A.A. Treatment of chronic hepatitis // *The liver and its diseases.* – Stuttgart, 1974. – P. 216–226.

14. *Zhang Y-Y., Hansson B.G., Kuo L.S.* et al. Hepatitis B virus

DNA in serum and liver is commonly found in Chinese patients with chronic liver disease despite the presence of antibodies to HbsAg // *Hepatology.* – 1993. – Vol. 17. – P. 538–544.

Latent hepatitis B virus infection at an autoimmune hepatitis: the variant form of autoimmune hepatitis? (Clinical and morphological observation)

Aprosina Z.G., Abdurakhmanov D.T., Filatova A.L., Krel P.Ye.

Article presents the results of perennial clinical observation that shows difficulties of differentiation of chronic hepatitis B with autoimmune disorders and autoimmune hepatitis. The scoring system for assessment of the definite and probable diagnosis of autoimmune hepatitis is given.

Key words: hepatitis B, autoimmune hepatitis.

УДК [616.366-089.87-008.6]-039:616.344-002-031.84

Редкое проявление постхолецистэктомического синдрома, первоначально расцененное как болезнь Крона

А.Г. Долинский, С.Б. Кузьмичев, И.И. Ушаков, А.И. Хазанов

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

В статье описан случай редкого проявления постхолецистэктомического синдрома: холедохолитиаз, длинная культя пузырного протока, пузырно-проточно-толстокишечный свищ с развитием билиарной диареи, первоначально ошибочно расцененной как болезнь Крона.

После операции (разобшение свища, ушивание дефекта толстой кишки, резекция культи пузырного протока, холедохолитотомия) состояние больной улучшилось и было удовлетворительным в течение 2 лет последующего наблюдения.

Ключевые слова: постхолецистэктомический синдром, пузырно-проточно-толстокишечный свищ, псевдохолестатический синдром, желчнокислотный понос.

Редким осложнением холецистэктомии является развитие пузырно-проточно-толстокишечных свищей. Иногда они сопровождаются упорным поносом, который первоначально расценивают как проявление самостоятельного кишечного заболевания. В доступной литературе описания случаев образования свища между культей удлиненного пузырного протока и ободочной кишкой мы не встретили [1–9]. Приводим подобное наблюдение.

Больная С., 1921 г. рождения. В 1967 г. перенесла холецистэктомию по поводу острого гангренозного калькулезного холецистита. В послеоперационном периоде длительное время существовал желчный свищ. Почти 30 лет спустя, весной 1995 г., появились боли в животе, развился понос: стул до 30 раз в сутки, примесь слизи в кале. По поводу предполагаемого

энтероколита неоднократно проходила лечение (без особого эффекта) в больницах г. Москвы. В августе 1995 г. в гастроэнтерологическом стационаре был установлен предположительный диагноз «болезнь Крона». В результате лечения: сульфасалазин, преднизолон, трихопол боли в животе стихли, стул стал более редким — до 2–7 раз в сутки.

В дальнейшем в течение нескольких месяцев почти постоянно принимала сульфасалазин, азатиоприн, трихопол. С 17.06.96 г. в вечерние часы стал появляться озноб с повышением температуры тела до 39 °С. Понос сохранялся. С 25.06.96 г. отметила иктеричность склер и потемнение мочи. Самостоятельно отменила лекарства, в том числе преднизолон и азатиоприн. Иктеричность склер существенно уменьшилась. 07.08.96 г. направлена в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко в связи с за-

подозренным хроническим холестатическим гепатитом.

Первоначально предполагали наличие у больной либо лекарственного холестатического гепатита, либо первичного склерозирующего холангита на фоне болезни Крона. В течение 3 дней после госпитализации наблюдалась лихорадка до 38,5 °С. Результаты лабораторного исследования: общий билирубин 3,3 мг%, прямой 2,6 мг%, АлАТ 144 ед/л, АсАТ 87 ед/л, щелочная фосфатаза 560 ед/л (норма 20–90), ГГТП 569 ед/л (норма 8–63). НВsAg и анти-HCV не обнаружены.

13.08 произведена колоноскопия: из подвздошной кишки в слепую, слизистая оболочка которой гиперемирована, поступает ахоличный кал. В области печеночного угла поперечной ободочной кишки видно овальное отверстие диаметром до 0,4 см, из которого выделяется



Роль желчных кислот в развитии диареи

прозрачная желчь. Свищевой ход с помощью контрастного вещества визуализировать не удалось, тем не менее был диагностирован «желчно-толстокишечный свищ».

УЗИ (12.08): печень неоднородно повышенной эхогенности, диаметр общего желчного протока 12 мм, селезенка размером 109×45 мм, однородная.

Эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография (15.08): в устье большого сосочка двенадцатиперстной кишки папиллома диаметром 0,2 см. Гепатикохоледох расширен до 1,8 см, видны множественные конкременты. Контрастное вещество поступает в толстую кишку. Заключение: холедохолитиаз; желчно-толстокишечный свищ; папилломатозный дуоденальный папиллит.

19.08 выполнена операция — разобщение свища, ушивание дефекта толстой кишки, резекция культи пузырного протока, холедохолитотомия, дренирование общего желчного протока по Керу.

Во время операции: в ложе удаленного желчного пузыря фиксированный участок печеночного изгиба ободочной киш-

ки; общий желчный проток снаружи шириной до 3–4 см, толщина стенки до 0,5 см; выделен пузырный проток размером 4×1 см, из него поступают содержимое в виде «желчной замазки», а также мелкие и средние (диаметром до 6 мм) конкременты.

Послеоперационный период протекал без осложнений, рана зажила первичным натяжением. После стабилизации состояния больной выполнена папиллосфинктеротомия, во время которой рассечена стриктура терминального отдела общего желчного протока.

17.09 произведено контрастирование через дренаж: общий желчный проток расширен до 1,7 см, конкрементов в нем нет, контрастное вещество небольшими порциями поступает в двенадцатиперстную кишку.

После окончания послеоперационного периода прекратились боли в животе и понос, начала увеличиваться масса тела. Больная находилась под наблюдением в течение 2 лет: состояние удовлетворительное, рецидива болезни нет.

Билиодигестивные фистулы, иногда именуемые синдромом

Bouveret, наблюдаются редко [1, 2, 9]. Как уже было отмечено, в доступной литературе [1–9] мы не нашли описания аналогичного или близкого по развитию постхолецистэктомического синдрома, в клинической картине которого важную или главную роль играл бы свищ между большой культи пузырного протока и правой половиной поперечной ободочной кишки.

Следует отметить, что в последнее десятилетие у больных с постхолецистэктомическим синдромом стали несколько чаще выявлять стенозирующие дуоденальные папиллиты и большие культи пузырного протока.

К основным патофизиологическим сдвигам, выявленным в настоящем наблюдении, можно отнести ряд особенностей. Затрудненное поступление желчи в тонкую кишку в связи со стенозирующим дуоденальным папиллитом и холедохолитиазом обуславливало ситуацию, отчасти наблюдаемую при обтурационной желтухе. Нарушения циркуляции желчи способствовали развитию выраженной желчной гипертензии, сопровождавшейся значительным расширением общего желчного

протока и развитием необычайно выраженного продуктивного холедохита. В толстую кишку поступал ахоличный кал, который после контакта с желчью, вытекавшей из свища поперечной ободочной кишки, приобрел нормальную окраску.

В подобной ситуации развился синдром, который можно назвать псевдохолестатическим. Для него характерна высокая активность щелочной фосфатазы и ГГТП при отсутствии гипербилирубинемии и кожного зуда. В развитии этого синдро-

ма важную роль играло отсутствие желчных кислот, а также щелочной фосфатазы и ГГТП в подвздошной кишке. Недостаточное поступление этих трех ингредиентов в кишечно-печеночный круговорот по закону обратной связи вело к гиперпродукции печенью желчных кислот, щелочной фосфатазы и ГГТП, которые выделялись через свищ в толстую кишку. В результате этого возникла необычайно высокая концентрация желчных кислот в толстой кишке, что и явилось причиной

возникновения поноса (см. рисунок). По-видимому, понос развился только после того, как произошла почти полная закупорка большого сосочка двенадцатиперстной кишки.

Желтуха и лихорадка были обусловлены калькулезным холангитом, развившимся, по-видимому, в результате нарушения циркуляции желчи и активации инфекции из-за приема преднизолона и азатиоприна. Отмена лекарств привела к некоторому «смягчению» течения болезни.

Список литературы

1. Васильев В.И., Иванов С.В. Внутренние желчные свищи // Сборник научных работ врачей Новгородской обл. Вып. 3. — Новгород, 1963. — С. 78–80.
2. Долинский А.Г., Кузьмичев С.Б., Ушаков И.И. Осложнение желчнокаменной болезни хроническим рецидивирующим холангитом, холецисто-колеальным свищем // Патогенетические и лечебные аспекты поражения билиарной системы и поджелудочной железы. — Смоленск, 1998. — С. 41–42.
3. Миронович И.М., Жмудиков Ф.М. // Хирургия. — 1979. — № 4. — С. 53–55.
4. Розанов И.Б., Васильев А.П., Белоголовцев В.А. и др. Доброкачественные заболевания крупных желчных протоков // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1994. — Т. 4, № 4. — С. 35–39.
5. Хазанов А.И., Васильев А.П., Белоголовцев В.А. и др. Доброкачественные заболевания крупных желчных протоков // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1994. — Т. 4, № 4. — С. 35–39.
6. Anseline P. Colonic gall-stone ileus // Postgrad. med. J. — 1981. — Vol. 57. — P. 62–65.
7. Goenka P., Iqbal M., Manalo G. et al. Colo-cholecystic fistula: an unusual complication of colonic diverticular disease // Amer. J. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 94. — P. 2558–2560.
8. Khan T.F., Mumandy S., Hayat F.Z. et al. Mirizzi syndrome — a report of 3 cases with a review of the present classifications // Singapore Med. J. — 1999. — Vol. 40. — P. 171–173.
9. Zurita M., Lago J., Pastor F., Soro J.A. Bouveret's syndrome. Two new cases // J. Chir. — 1979. — Vol. 116. — P. 591–592.

Rare manifestation of postcholecystectomy syndrome, mimicking Crohn's disease

Dolinsky A.G., Kuz'michev S.B., Usakov I.I., Khazanov A.I.

Article describes the case of infrequent manifestation of postcholecystectomy syndrome: the choledocholithiasis, long stump of cystic duct, biliary-colic fistula with development of biliary diarrhea, originally diagnosed as Crohn's disease.

After the surgical interdigitation of fistula, closure of large intestine defect, resection of cystic duct stump, choledocholitomy state the patient improved and remained satisfactory for 2 years of the subsequent observation.

Key words: postcholecystectomy syndrome, biliary-colic fistula, pseudocholestatic syndrome, bile acid diarrhea.

УДК 616.36-002.951.21-074:543.544

Газожидкостная хроматография в диагностике эхинококкоза печени

В.Г. Истратов, М.А. Кахаров, В.А. Вишневский, Р.З. Икрамов, Н.Д. Мухиддинов
(Институт хирургии им. А.В. Вишневского РАМН)

Проанализирована информативность газожидкостной хроматографии с масс-спектрометрией в диагностике эхинококкоза печени. Установлено, что при этом заболевании в крови находятся соединения группы фарнезола (2-цис, 6-транс-фарнезол и 2-транс, 6-транс-фарнезол), которые авторы расценивают как специфические маркеры эхинококкоза. Наряду с этим при исследовании эхинококковой жидкости в 23 наблюдениях из 39 выявлены метаболиты анаэробной инфекции в следовых концентрациях, что имеет важное клиническое значение. Авторы рекомендуют использовать данный способ для дифференциальной диагностики кист печени.

Ключевые слова: газожидкостная хроматография, эхинококкоз печени, фарнезол.

Газожидкостная хроматография — распространенный метод клинической лабораторной диагностики. В хирургической практике ее применяют для своевременной диагностики анаэробной инфекции различной локализации, дифференциальной диагностики абсцесса и опухоли печени [1, 4, 5]. В связи с внедрением современных методов хроматографического анализа появляются и новые возможности применения газожидкостной хроматографии. Одна из областей ее использования — диагностика эхинококкоза печени, своевременное выявление которого меняет хирургическую тактику, обуславливая необходимость строгого соблюдения правил апаразитарности и антипаразитарности. Несмотря на высокую информативность УЗИ и КТ в выявлении кистозных образований печени, с помощью этих методов не всегда удается

верифицировать их этиологическую принадлежность. Для дифференциальной диагностики непаразитарных кист и эхинококкоза печени в клинической практике используют серологические реакции, информативность которых при их изолированном применении составляет 76–85% [2, 3], в связи с чем актуальность проблемы диагностики эхинококкоза сохраняется.

Целью настоящей работы явилось изучение информативности газожидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией в диагностике эхинококкоза печени.

Материал и методы исследования

В работе использовали систему для хромато-масс-спектрометрического анализа Hewlett-Packard-5985 с ЭВМ HP-1000 (Германия) с целью управления

и обработки данных. Исследования выполняли на капиллярных кварцевых колонках длиной 20 м, заполненных метилсиликоновой фазой, в управляемом температурном режиме 150–260 °С со скоростью 8 °С/мин, газ-носитель — гелий. Идентификацию изучаемых соединений проводили по относительному времени удерживания, а также по масс-спектрам с помощью библиотеки масс-спектров в ЭВМ HP-1000. Предварительно осуществляли перевод изучаемых соединений в ТМС-эфиры.

Изучен материал (периферическая венозная кровь и содержимое эхинококковой кисты), полученный от 39 больных эхинококкозом печени. Осложнения заболевания выявлены у 13 пациентов, в том числе погибшая материнская киста в стадии ранних посмертных изменений у 6 больных, нагноение кисты у 1, кальци-



Рис. 1. Схема хроматографического и хромато-масс-спектрометрического анализа материала, полученного от больных эхинококкозом печени

фикация фиброзной капсулы у 2 и желчные фистулы, открывающиеся в просвет эхинококковой кисты, у 4. Стадия ранних посмертных изменений характеризовалась наличием дочерних кист в полости погибшей материнской кисты. При нагноении кисты в ее просвете сохранялись жизнеспособные сколексы, что было подтверждено результатами цитологического исследования. Характер всех осложнений документирован результатами инструментального исследования и опе-

рациональными находками. Контрольную группу составили 20 пациентов с неосложненными непаразитарными кистами печени.

С помощью газожидкостной хроматографии исследовали летучие жирные кислоты (ЛЖК): уксусную, пропионовую, масляную, изомасляную, валериановую, изовалериановую, капроновую, изокапроновую; токсичные метаболиты: фенолы, крезолы; ароматические жирные кислоты: фенилуксусную и фенилпропионо-

вую; ди- и полиамины, ароматические амины, а также аминокислотные фрагменты, углеводные комплексы, высшие жирные кислоты (ВЖК) и их изомеры: 2-цис,6-транс-фарнезол, 2-транс,6-транс-фарнезол. Изомеры фарнезола идентифицировали на капиллярных колоннах с добавлением 5–10% бутандиола сукцината. Анализ хроматограмм производили в автоматическом режиме с учетом времени выхода компонентов, отсчитываемого от момента ввода пробы до регистрации хроматографического пика. Объемы подвижной фазы, затраченные на перенос через колонку каждого компонента, давали качественную характеристику анализируемых веществ. Сопоставление площадей (или высот) хроматографических пиков позволило выполнить количественные определения. Схема проведенного хроматографического анализа представлена на рис. 1.

Концентрация ЛЖК в содержимом эхинококковой кисты

Аминокислоты	Средняя концентрация, моль/л
Уксусная	0,15
Пропионовая	0,19
Масляная	0,23
Изомасляная	0,19
Валериановая	0,14
Изовалериановая	0,28
Капроновая	0,14
Изокапроновая	0,26

Результаты исследования и их обсуждение

Исследования показали специфичность хроматограмм при эхинококкозе печени. Образец хроматограммы приведен на рис. 2.

Для эхинококкоза характерно появление хроматографических пиков на 24-й и 25-й минутах исследования. Анализ полученных пиков с помощью библиотеки масс-спектров показал, что это свойственно соединениям группы фарнезола (2-цис, 6-транс-фарнезол и 2-транс, 6-транс-фарнезол). Их концентрация в изученных образцах венозной крови, по нашим данным, варьировала в пределах от 0,03 до 0,29 ммоль/л, составил в среднем 0,15 ммоль/л (рис. 3). Подобные соединения выявлены в 38 наблюдениях из 39. Сопоставление одного ложноотрицательного результата с результатами инструментального исследования и операционной находкой показало, что произошла гибель паразита с аутолизом хитиновой оболочки при

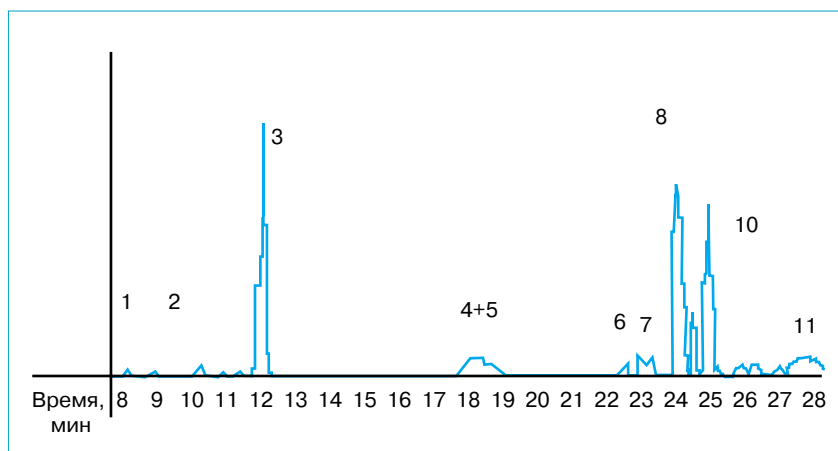


Рис. 2. Газожидкостная хроматография с масс-спектрометрией периферической крови

1 – уксусная кислота; 2 – валериановая кислота; 3 – аминок-N-валериановая кислота; 4, 5 – гипоксантин и ксантин; 6 – фенилпропионовая кислота; 7 – фенилуксусная кислота; 8, 10 – соединения фарнезола; 9, 11 – ТМС-эфир холестерина

отсутствии жизнеспособных сколексов. Окончательная верификация диагноза оказалась возможной только после проведения морфологического исследования удаленной оболочки кисты. У больных контрольной группы с непаразитарными кистами печени при исследовании периферической крови соединения группы

фарнезола не обнаружены. Данные о концентрации других метаболитов, ВЖК и ароматических жирных кислот, ди- и полиаминов приведены на рис. 3.

Об инфекционном факторе судили по наличию метаболитов анаэробной инфекции в содержимом эхинококковой кисты, а также содержанию ЛЖК и токсичных метаболитов группы фенолов, крезолов и ароматических жирных кислот, ди- и полиаминов, ароматических аминов. Указанные соединения в разных концентрациях обнаружены в 23 исследованных образцах содержимого кисты у больных эхинококкозом печени, в том числе у всех пациентов, у которых наблюдалось осложненное течение заболевания (см. таблицу).

Концентрации ЛЖК выше 0,1 ммоль/л считается патологически значимым показателем и свидетельствует о возможности развития анаэробной инфекции. В проведенных нами исследованиях все показатели превышали нормальные значения. Несмотря на то что клинических признаков анаэробной инфекции у обследованных больных

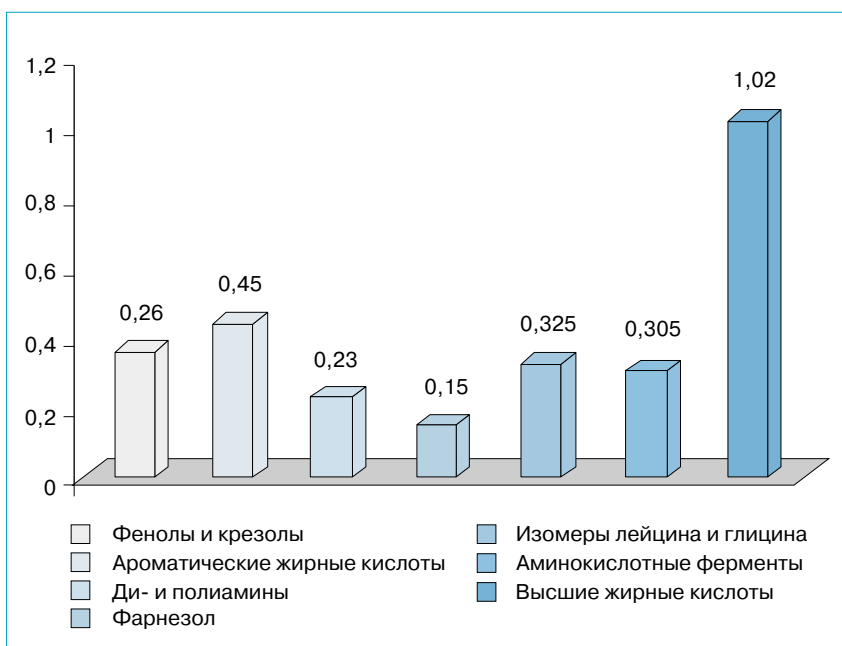


Рис. 3. Концентрация (ммоль/л) выявленных соединений в крови по данным газожидкостной хроматографии

не было, выявление метаболитов в следовых концентрациях свидетельствует о наличии условно-патогенной анаэробной флоры в содержимом эхинококковой кисты, что имеет большое клиническое значение.

Заключение

Таким образом, газожидкостная хроматография с масс-спект-

роскопией является перспективным направлением в диагностике эхинококкоза печени. Полученные предварительные результаты исследования дают основание рассматривать идентифицированные соединения группы фарнезола как маркеры эхинококкоза печени, выявленные у большинства обследованных больных. На практике это позволяет проводить дифференциальную диагностику непаразитарных кист пече-

ни и эхинококкоза. Являясь продуктом метаболизма паразита, соединения фарнезола характеризуют его жизнеспособность. Наряду с этим выявление метаболитов анаэробной инфекции в содержимом эхинококковой кисты даже в небольшой концентрации дает возможность провести целенаправленную коррекцию в послеоперационном периоде. Исследования в данном направлении продолжаются.

Список литературы

1. *Вилявин М.Ю.* Диагностика и лечение абсцессов печени при помощи КТ: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1985. — 23 с.
2. *Зорихина В.И., Баллад Н.Е.* Применение трех иммунологических реакций (РНГА, РЛА, РДДГ) с целью повышения эффективности выявления больных эхинокок-
3. *Мадалиев И.Н.* Диагностика и тактика хирургического лечения эхинококкоза печени: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Ташкент, 1997. — 33 с.
4. *Федоров В.Д., Истратов В.Г., Вишневецкий В.А., Вишне-*
5. *Яновский Р.А.* Возможности диагностики и выявления возбудителей инфекционных заболеваний // Медтехника и медизделия. — 2001. — № 4–6. — С. 13–15.

Gas-liquid chromatography in diagnostics of liver echinococcosis

Istratov V.G., Kakharov M.A., Vishnevsky V.A., Ikramov R.Z., Mukhiddinov N.D.

Informative value of gas-liquid chromatography with mass-spectroscopy in diagnostics of liver echinococcosis is analyzed. It was found, that at this disease farneazole bonds are present in blood (2-cys, 6-trans-farneazole and 2-trance, 6-trans-farneazole) that authors regard as specific markers of echinococcosis. Besides this, at investigation of echinococcal fluid in 23 of 39 observations trace concentrations of anaerobe metabolites were detected, that has important clinical value. The authors recommend to use presented method for differential diagnostics of liver cystic lesions.

Key words: gas-liquid chromatography, liver echinococcosis, farneazole.

УДК 579.835.12.06

Новые виды рода *Helicobacter* у человека

Л.П. Андерсен

(Лаборатория по изучению *Helicobacter*, Королевский госпиталь, Копенгаген, Дания)

Helicobacter pylori – установленный патоген человека, вызывающий хронический гастрит, язву желудка или двенадцатиперстной кишки и тесно связанный с развитием рака желудка и MALT-лимфомы. В последние десятилетия из организма человека (из слизистой оболочки желудка, кала, печени и желчного пузыря) выделены несколько новых видов рода *Helicobacter*. Их значение в патологии человека интенсивно изучается.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, виды рода *Helicobacter*.

Введение

В последние десятилетия исследования возбудителей инфекций из рода *Helicobacter* в основном концентрировались на *H. pylori*. Тем не менее в течение этого периода было выделено несколько новых видов рода *Helicobacter*, в основном от животных [5, 9, 12, 13, 19–21, 23, 29, 30, 32, 36, 38, 41, 42, 47].

Случайно эти новые виды рода *Helicobacter* также были выделены у человека или обнаружены в гистологических препаратах [2, 3, 6, 7, 14, 15, 17, 18, 24, 25–28, 32–35, 39–41, 43–45]. Обычно они обитали в пищеварительном тракте (*H. heilmannii*, *H. cinaedi*, *H. fennelliae*, *H. pullorum*, *H. westmeadii*, *H. canadensis* и «*H. rappini*») и в гепатобилиарной системе (*H. bilis*). Обычно эти микроорганизмы находят в небольшом количестве совместно с другой микрофлорой, поэтому их трудно увидеть с помощью микроскопа или выделить культуру.

Большинство новых видов рода *Helicobacter* также трудно выделить при имеющейся у нас технике выращивания культур, а также на доступных средах и в атмосфере в инкубаторе. Возможно, на самом деле эти новые виды рода *Helicobacter* встречаются гораздо чаще, чем их обнаруживают. Ни для одного из них не доказано причинной связи с заболеваниями, за исключением случаев септицемии [6, 26–28, 33, 40, 44, 45]. Однако возрастающее число животных моделей различных патологических состояний дает основание предполагать важную значимость этих микроорганизмов [16, 22, 46].

Желудочные спиралеобразные виды рода *Helicobacter*

Спиралеобразные микроорганизмы в слизистой оболочке желудка человека впервые описаны J.L. Doenges в 1939 г. [10]. Однако их практически не изучали до 1987 г., когда J.C. Dent и соавт. [7] предло-

жили назвать их *Gastrospiralum hominis*.

Описание этих микроорганизмов основывалось на результатах гистологических исследований до тех пор, пока J.V. Solnick и соавт. не выделили по последовательности 16S РНК два отдельных штамма *G. hominis* непосредственно из биоптатов, не установили, что эти бактерии относятся к роду *Helicobacter*, и не предложили именовать их *H. heilmannii* [39].

В 1996 г. один из штаммов был успешно культивирован [2]. Последовательность 16S РНК этого штамма *H. heilmannii* позволила установить ее теснейшую связь с двумя штаммами, выделенными J.V. Solnick и соавт., но кластеризирующуюся с *H. bizzozeronii*, *H. salmonis*, *H. felis*, *H. nemestrinae*, *H. acinonychis* и *H. pylori*.

ДНК–ДНК-гибридизация показала, что полученный штамм, скорее всего, является *H. bizzozeronii* (статья готовится к печати). Выделенный штамм *H. heilmannii* [1], по большинству характеристик, по-

хож на *H. pylori*, и установление последовательности нуклеиновой кислоты или гибридизация необходимо для различения *H. heilmannii* и *H. felis*.

Таким образом, мы полагаем, что *H. heilmannii* состоит из нескольких морфологически сходных видов рода *Helicobacter*, которые обычно встречаются у кошек и собак [4, 12, 23, 30, 36, 37, 42, 47]. *H. felis* выделена также из слизистой оболочки желудка человека, а *H. pylori* в биоптатах может иметь спиралеобразную форму. Если в состав *H. heilmannii* входят виды рода *Helicobacter*, то это необходимо учитывать в качестве причины вариаций морфологии и клинических проявлений инфицирования этими микроорганизмами, описанных в литературе.

H. heilmannii обнаружен в гистологических препаратах и описан несколькими авторами [7, 10, 11, 15, 24, 25, 33, 34], частота его встречаемости около 0,2–0,6% в Европе и Северной Америке и до 3% в Китае у пациентов с диспепсией или пептической язвой.

H. heilmannii обычно обнаруживают в ямках слизистой оболочки желудка, и он, как правило, менее адгезивен к клеткам слизистой оболочки, чем *H. pylori* [25]. *H. heilmannii* постоянно ассоциирован с активным хроническим гастритом [7, 15, 24, 25, 32], его регулярно обнаруживают у пациентов с пептической язвой [15, 24, 25].

Кишечные виды рода *Helicobacter*

Кишечные виды рода *Helicobacter* обычно встречаются у животных [9, 12, 22, 29, 32, 38, 41, 42, 48]. *H. cinaedi*, *H. fennelliae*, *H. westmeadii* и «*H. rappini*» выделены из кала пациентов с энтеритами и из крови больных септициемией [6, 26–28, 35, 40, 44, 45], в то время как *H. fennel-*

liae, *H. pullorum*, *H. canadensis* обнаружены в кале больных энтеритом [14, 18, 43].

Из всех кишечных видов рода *Helicobacter* чаще всего выделяют *H. cinaedi* [28, 35, 44]. *H. westmeadii* и *H. canadensis* очень сходны с *H. cinaedi*, поэтому их редко описывают как отдельные виды [14, 45].

H. cinaedi и *H. fennelliae* являются грамтрицательными изогнутыми подвижными палочками. Исходно они включены в род *Campylobacter*. Совместно с *H. pylori* были отнесены к роду *Helicobacter*, когда он был выделен в 1988 г. [21].

H. cinaedi и *H. fennelliae* часто находят при скомпрометированном иммунитете и у новорожденных. Однако они также могут вызывать септический артрит и бактериемию у пациентов с достаточно высоким уровнем иммунитета [28].

В экспериментах у животных (макаках и обезьянах), инфицированных *H. cinaedi* и *H. fennelliae*, развивались профузная диарея и бактериемия, а из фекалий животных эти микроорганизмы можно было выделить в течение 3 нед после исчезновения симптомов заболевания [16]. В некоторых исследованиях показана передача *H. cinaedi* человеку от хомяков. Для *H. fennelliae* животного резервуара не описано.

«*H. rappini*» является веретенообразной грамтрицательной палочкой с биполярными жгутиками. Обычно она встречается у таких мелких грызунов, как хомяки. В этот вид входит более 10 разновидностей [8].

Этот микроорганизм был выделен из кала больных энтеритом, а также из крови пациентов с агаммаглобулинемией и почечной недостаточностью [6, 40].

H. pullorum — грамтрицательная подвижная палочка. Обычно встречается в кишечнике кур. Выделена также из кала больных энтероколитом [41, 43].

H. pullorum вырабатывает токсин из семейства *цитолетальных разрыхляющих токсинов*, который может быть потенциальным вирулентным агентом в развитии диареи [48].

Причинно-следственная взаимосвязь этих микроорганизмов и кишечных заболеваний еще не доказана, но изучение животных моделей показало, что они могут играть роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника [22].

Гепатобилиарные виды рода *Helicobacter*

Некоторые виды рода *Helicobacter* выделены из желчи и печени животных [19, 20]. *H. bilis*, «*H. rappini*» и *H. pullorum* обнаружены в желчевыводящих путях человека, *H. pylori* — в печени человека (путем полимеразной цепной реакции) [18].

H. bilis представляет собой веретенообразную грамтрицательную подвижную палочку, выделяемую у собак, кошек, мышей и крыс [20]. Гепатобилиарные виды рода *Helicobacter* обнаружены в последние несколько лет. Информация о них очень ограничена.

Заключение

В последнее десятилетие обнаружено несколько новых видов рода *Helicobacter*. При обитании в желудке они могут вызывать гастрит, язву, лимфому, в кишечнике — диарею, септициемию, в гепатобилиарной системе — холецистит, холангит, гепатит и гепатомы. Эти микроорганизмы могут обуславливать развитие воспалительных заболеваний кишечника.

Необходимо совершенствовать технику выращивания культур с целью подтверждения данных, полученных при генетических исследованиях, а также чтобы заинтересовать исследователей в изучении этих инфекций.

Список литературы

1. Andersen L.P., Boye K., Blom J. et al. Characterisation of a culturable «*Gastrospirillum hominii*» (*Helicobacter heilmannii*) isolated from the human stomach // J. clin. Microbiol. — 1999. — Vol. 37. — P. 1069–1076.
2. Andersen L.P., Nurgaard A., Holck S., Blom L. Elsborg. Isolation of a *Helicobacter heilmannii*-like organism from the human stomach // Europ. J. clin. Microbiol. Infect. Dis. — 1996. — Vol. 15. — P. 95–96.
3. Archer J.R., Romero S., Ritchie A.E. et al. Characterization of an unclassified microaerophilic bacterium associated with gastroenteritis // J. clin. Microbiol. — 1988. — Vol. 26. — P. 101–105.
4. Bizzozero G. Sulle ghiandole tubulari del tubo gastroenterico e sui rapporti del loro coll'epitelio de rivestimento della mucosa // Atti R. Accad. Sci. Torino. — 1893. — Vol. 28 — P. 233–251.
5. Bronsdon M.A., Goodwin C.S., Sly L.I. et al. *Helicobacter nemestrinae* sp. nov., a spiral bacterium found in the stomach of a pigtailed macaque (*Macaca nemestrina*) // Int. J. Syst. Bacteriol. — 1991. — Vol. 41. — P. 148–153.
6. Cuccherini B., Chua K., Gill V. et al. Bacteremia and skin/bone infection in two patients with X-linked agammaglobulinemia caused by an unusual organism related to *Flexispira* / *Helicobacter* species // Clin. Immunol. — 2000. — Vol. 97. — P. 121–129.
7. Dent J.C., McNulty C.A.M., Uff J.C. et al. Spiral organisms in the gastric antrum // Lancetii. — 1987. — P. 96.
8. Dewhirst F.E., Fox J.G., Mendes E.N. et al. «*Flexispira rappini*» strains represent at least 10 *Helicobacter* taxa // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. — 2000. — Vol. 50. — P. 1781–1787.
9. Dewhirst F.E., Seymour C., Fraser G.J. et al. Phylogeny of *Helicobacter* isolated from bird and swine feces and description of *Helicobacter pametensis* sp. nov. // Int. J. Syst. Bacteriol. — 1994. — Vol. 44. — P. 553–560.
10. Doenges J.L. Spirochetes in the gastric glands of Macacus Rhesus and of man without related disease // Arch. Pathol. — 1939. — Vol. 27. — P. 469–477.
11. Dye K.R., Marshall B.J., Guerrant R.L. et al. Ultrastructure of another spiral organism associated with human gastritis // Dig. Dis. Sci. — 1989. — Vol. 34. — P. 1787–1791.
12. Eaton K.A., Dewhirst F.E., Paster B.J. et al. Prevalence and varieties of *Helicobacter* species in dogs from random sources and pet dogs: animal and public health implications // J. Clin. Microbiol. — 1996. — Vol. 34. — P. 3165–3170.
13. Eaton K.A., Dewhirst F., Radin M.J. et al. *Helicobacter acinonyx* sp. nov., isolated from cheetahs with gastritis // Int. J. Syst. Bacteriol. — 1993. — Vol. 43. — P. 99–106.
14. Fennell C.L., Totten P.A., Quinn T.C. et al. Characterization of *Campylobacter*-like organisms isolated from homosexual men // J. Infect. Dis. — 1984. — Vol. 149. — P. 58–66.
15. Fischer R. «*Gastrospirillum hominis*», another gastric spiral bacterium // Dig. Dis. Sci. — 1992. — Vol. 10. — P. 144–152.
16. Flores B.M., Fennell C.L., Kuller L. et al. Experimental infection of pig-tailed *Macacques* (*Macaca nemestrina*) with *Campylobacter cinaedi* and *Campylobacter fennelliae* // Infect. Immun. 1990. — Vol. 50. — P. 3947–3953.
17. Fox J.G., Chien C.C., Dewhirst F.E. et al. *Helicobacter canadensis* sp. nov. isolated from humans with diarrhea as an example of an emerging pathogen // J. clin. Microbiol. — 2000. — Vol. 38. — P. 2546–2549.
18. Fox J.G., Dewhirst F.E., Shen Z. et al. Hepatic *Helicobacter* species identified in bile and gallbladder tissue from Chileans with chronic cholecystitis // Gastroenterology. — 1998. — Vol. 114. — P. 755–763.
19. Fox J.G., Dewhirst F.E., Tully J.G. et al. *Helicobacter hepaticus* sp. nov., a microaerophilic bacterium isolated from livers and intestinal mucosal scrapings from mice // J. clin. Microbiol. — 1994. — Vol. 32. — P. 1238–1245.
20. Fox J.G., Yan L.L., Dewhirst F.E. et al. *Helicobacter bilis* sp. nov., a novel *Helicobacter* isolated from bile, liver and intestines of aged inbred mouse strains // J. clin. Microbiol. — 1995. — Vol. 33. — P. 445–454.
21. Goodwin C.S., Armstrong J.A., Chilvers T. et al. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov., as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov. respectively // Int. J. Syst. Bacteriol. — 1989. — Vol. 39. — P. 397–405.
22. Haines, D.C., Gorelick P.L., Battles J.K. et al. Inflammatory large bowel disease in immune-deficient rats naturally and experimentally infected with *Helicobacter bilis* // Vet. Pathol. — 1998. — Vol. 35. — P. 202–208.
23. Hanninen M.L., Happonen I., Saari S., Jalava K. Culture and characteristics of *Helicobacter bizozeronii*, a new canine gastric *Helicobacter* sp. // Int. J. Syst. Bacteriol. — 1996. — Vol. 46. — P. 160–166.
24. Heilmann K.L., Borchard F. Gastritis due to spiral shaped bacteria other than *Helicobacter pylori*: clinical, histological, and ultrastructural findings // Gut. — 1991. — Vol. 32. — P.137–140.
25. Holck S., Ingeholm P., Blom J. et al. The histopathology of human gastric mucosa inhabited by *Helicobacter heilmannii*-like (*Gastrospirillum hominis*) organisms, including the first culturable case // APMIS. — 1997. — P. 746–756.
26. Hsueh P.R., Teng L.J., Hung C.C. et al. Septic shock due to *Helicobacter fennelliae* in a non-human immunodeficiency virus-infected heterosexual patient // J. clin. Microbiol. — 1999. — Vol. 37. — P. 2084–2086.
27. Kemper C.A., Mickelsen P., Morton A. et al. *Helicobacter* (*Campylobacter*) *fennelliae*-like organisms as an important but occult cause of bacteraemia in a patient with AIDS // J. Infect. — 1993. — Vol. 26. — P. 97–101.
28. Lasry S., Simon J., Marais A. et al. *Helicobacter cinaedi* septic arthritis and bacteremia in an immunocompetent patient // Clin. Infect. Dis. — 2000. — Vol. 31. — P. 201–202.
29. Lee A., Phillips M.W., O'Rourke J.L. et al. *Helicobacter muridarum* sp. nov., a microaerophilic helic bacterium with a novel ultrastructure isolated from the intestinal mucosa of rodents // Int. J. Syst. Bacteriol. — 1992. — Vol. 42. — P. 27–36.
30. Lockard V.G., Boler R.K. Ultrastructure of the spiralled microorganism in the gastric mucosa of dogs // Amer. J. Vet. Res. — 1970. — Vol. 31. — P. 1453–1462.
31. Marshall B.J., Warren J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration // Lancet. — 1984. — P. 1311–1314.
32. Mendes E.N., Queiroz D.M.M., Dewhirst F.E. et al. *Helicobacter trogontum* sp. nov., isolated from the rat intestine // Int. J. Syst. Bacteriol. — 1996. — Vol. 46. — P. 916–921.
33. Morris A., Ali M.R., Thomsen L., Hollis B. Tightly spiral shaped bacteria in the human stomach: another cause of active chronic gastritis? // Gut. — 1990. — Vol. 31. — P. 139–143.
34. McNulty C.A.M., Dent J.C., Curry A. et al. New spiral bacterium in gastric mucosa // J. clin. Pathol. — 1989. — Vol. 42. — P. 585–591.
35. Orlicek S.L., Welch D.F., Kuhls T.L. Septicemia and Meningitis caused by *Helicobacter*

- cinaedi* in a neonate // J. clin. Microbiol. — 1993. — Vol. 31. — P. 569–571.
36. Paster B.J., Lee A., Fox J.G. et al. Phylogeni of *Helicobacter felis* sp. nov., and related bacteria // Int. J. Syst. Bacteriol. — 1991. — Vol. 41. — P. 31–38.
37. Salomon H. Über das Spirillum des Säugetiermagens und sein Verhalten zu den Belegzellen // Zentralbl. Bakteriol. Parasitenkr. Infektion-skr. Hyg. — 1898. — Abt. 1, 19. — P. 422–441.
38. Schauer D.B., Ghori N., Falkow S. Isolation and characterisation of «*Flexispira rappini*» from laboratory mice // J. clin. Microbiol. — 1993. — Vol. 31. — P. 2709–2714.
39. Solnick J.V., O'Rourke J., Lee A. et al. An uncultured gastric spiral organism is a newly identified *Helicobacter* in humans // J. Infect. Dis. — 1993. — Vol. 168. — P. 379–385.
40. Sorlin P., Vandamme P., Nortier J. et al. Recurrent «*Flexispira rappini*» bacteremia in an adult patient undergoing hemodialyses: case report // J. clin. Microbiol. — 1999. — Vol. 37. — P. 1319–1323.
41. Stanley J., Linton D., Burnens A.P. et al. *Helicobacter pullorum* sp. nov.: polyphasic descibi-tion of a new species from poultry which infects humans // Microbiology. — 1994. — Vol. 140. — P. 3441–3449.
42. Stanley J., Linton D., Burnens A.P. et al. *Helicobacter canis* sp. nov., a new species from dogs: an integrated study of phenotype and genotype // J. Gen. Microbiol. — 1993. — Vol. 139. — P. 2495–2504.
43. Steinbrueckner B., Haerter G., Pelz K. et al. Isolation of *Helicobacter pullorum* from patients with enteritis // Scand. J. Infect. Dis. — 1997. — Vol. 29. — P. 315–318.
44. Tee W., Street A.C., Spelman D. et al. *Helicobacter cinaedi* bacte-raemia: varied clinical manifesta-tions in three homosexual males // Scand. J. Infect. Dis. — 1996. — Vol. 28. — P. 199–203.
45. Trivett-Moore N.L., Rawlinson W.D., Yuen M., Gilbert G.L. *Helicobacter westmeadii* sp. nov., a new species isolated from blood cultures of two AIDS patients // J. clin. Microbiol. — 1997. — Vol. 35. — P. 1144–1150.
46. Wang X., Sturegard E., Rupar R. et al. Infection of BALB/c A mice by spiral and coccoid forms of *Helicobacter pylori* // J. med. Microbiol. — 1997. — Vol. 46. — P. 657–663.
47. Weber A., Hasa F.O., Sautter J.H. Some observations concerning the presence of Spirilla in the fundic glands of dogs and cats // Amer. J. Vet. Res. — 1958. — Vol. 19. — P. 677–680.
48. Young V.B., Chien C.C., Knox K.A. et al. Cytolethal distending toxin in avian and human isolates of *Helicobacter pullorum* // J. Infect. Dis. — 2000. — Vol. 182. — P. 620–623.

New species of *Helicobacter* genus in human

Andersen L.P.

Helicobacter pylori is well-known pathogen of human organism causing chronic gastritis, ulcer of stomach or duodenum and closely related to development of stomach carcinoma and MALT-lymphoma. For last decades some new species of *Helicobacter* genus were determined in the human body (from stomach mucosa, feces, liver and gallbladder). Their importance in human pathology is intensively studied.

Key words: *Helicobacter pylori*, species of *Helicobacter* genus.

УДК 616.36 (092 Тареев)

Вклад Е.М. Тареева в решение проблем гепатологии

В.М. Остапенко¹, З.Г. Апросина²*(¹Смоленская государственная медицинская академия, ²Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова)*

Приходят новые поколения врачей, мало знакомых с деятельностью выдающихся терапевтов недавнего прошлого. Поэтому в последние годы интерес к истории медицины, в частности к истории отдельных дисциплин, становится все более очевидным. Целью настоящей работы явилось освещение роли Е.М. Тареева в становлении и развитии отечественной гепатологии, оценки его вклада в этот раздел внутренней медицины.

Ключевые слова: история медицины, Е.М. Тареев, гепатология.

Гепатология — один из разделов внутренней медицины, вклад в развитие которой Е.М. Тареева общеизвестен и бесспорен. Он был первооткрывателем в решении многих проблем. Новые взгляды Е.М. Тареева, обстоятельный анализ большого клинического материала и данных литературы представлены в написанных им монографиях и руководствах: «Болезнь Боткина» (1956), «Болезни печени и желчных путей» («Руководство по внутренним болезням», V том; 1965), «Эпидемический гепатит» (1970), сборниках «Успехи гепатологии», диссертациях, которые были защищены под его руководством, научных статьях.

Несомненно, одним из важнейших достижений Е.М. Тареева стало изучение этиологии вирусного гепатита. Ко времени выхода статьи П.Г. Сергиева, Е.М. Тареева и соавт. (1940) «Вирусная желтуха (эпидемический гепатит в связи с иммунизацией человеческой сывороткой)» большинство исследователей, наблюдавших вспышки эпидемического гепатита, считали, что возбудитель болезни, способы и пути его передачи еще не установлены. G.M. Findlay и F.A. McCollum [24] безуспешно пытались привить эпидемический гепатит животным и допускали возможность того, что он вызывается вирусом.

Авторами статьи «Вирусная желтуха» проанализированы истории болезни 109 больных с желтухой, у которых заболевание возникло после иммунизации против лихорадки паппатачи. По мнению авторов, «... возбудитель гепатита, содержа-

щийся в человеческой сыворотке доноров, является, надо полагать, вирусом ...» [3]. Доказательствами этого Е.М. Тареев и соавт. считали стерильность посевов крови и мочи многих больных, невосприимчивость морских свинок и поросят к этому возбудителю, значительную длительность инкубационного периода, отсутствие лейкоцитоза в разгар заболевания. Кроме того, предположение, что именно вирулентная сыворотка определенной серии содержала возбудитель гепатита, было подтверждено тем фактом, что из 4 психически больных в московской загородной психиатрической больнице, которым была введена эта сыворотка, пропущенная через фильтр Зейтца, один перенес заболевание, проявлявшееся желтухой. Среди других 14 психически больных, которым в тот же день была введена сыворотка других серий, ни у одного не возникло желтухи. Клиническая картина наблюдавшейся вирусной желтухи была по основным симптомам аналогична клинической картине так называемой катаральной, или простой, желтухи [3]. Авторы высказывают мнение «о возможном этиологическом единстве эпидемического гепатита (вирусной желтухи) и спорадических случаев так называемой катаральной, или простой, желтухи» [3]. Таким образом, впервые в мировой науке было представлено доказательство вирусной природы эпидемического гепатита — заражение безбактериальным фильтратом иктерогенной сыворотки. Это дало основание румынскому вирусологу S.S. Nikolau назвать сывороточный гепатит болезнью Сергиева — Тареева.

Заслуга Е.М. Тареева состоит не только в том, что им была доказана вирусная этиология гепатитов, но и в активном утверждении и распространении этих новых научных представлений. В 1944 г. в статье «Современное учение об инфекционных желтухах» Е.М. Тареев выделяет следующие варианты вирусного гепатита: «При одной и той же клинической картине болезнь протекает в различных с эпидемиологической точки зрения формах, а именно: а) как спорадическая катаральная желтуха, б) как спонтанные вспышки эпидемического гепатита и в) как спонтанные вспышки поствакционной желтухи» [4]. Эти представления в дальнейшем получили развитие и стали основой деления вирусных гепатитов по характеру течения болезни и другим особенностям на два типа — А и В. Поворотным моментом в истории утверждения гипотезы о вирусной природе гепатитов в нашей стране можно считать 16-ю Научную конференцию врачей Московской области, организованную МОНИКИ, прошедшую 3–5 декабря 1948 г. Е.М. Тареев выступил на этой конференции с докладом «Современное учение об эпидемическом гепатите — болезни Боткина»¹, в котором предложил большинство видов паренхиматозного гепатита (болезни Боткина) относить к заболеваниям вирусной природы. По мнению Евгения Михайловича: «До 90–95% всех острых гепатитов материала поликлиник и больниц падает именно на эпидемический гепатит. ... Острая желтая атрофия (дистрофия) печени в подавляющем большинстве случаев является только тяжелой формой того же эпидемического гепатита. ... Так называемая сальварсанная желтуха не менее чем в 90–95% случаев представляет тот же эпидемический гепатит сывороточного или инъекционного происхождения (шприцевая желтуха)» [5]. Кроме того, Е.М. Тареев считал, что основную роль в развитии хронических заболеваний печени играют также вирусные гепатиты. Так, по мнению ученого: «Следует чаще иметь в виду эпидемический гепатит как причину цирроза печени; по-видимому, до $\frac{1}{3}$ всех случаев этого страдания может наблюдаться в связи с этой специфической вирусной инфекцией» [5]. Не все положения доклада Е.М. Тареева получили поддержку присутствовавших на конференции специалистов. Развернулась бурная дискуссия. Среди поддержавших Е.М. Тареева можно выделить вирусологов (В.М. Жданова, И.И. Терских и др.), педиатров (А.П. Буягина, И.Е. Майзель), морфологов (Е.Н. Тер-Григорова), других клиницистов (М.Г. Малкина). Ярким выразителем иной точки зре-

ния был А.Л. Мясников, самый авторитетный отечественный гепатолог того времени.

В своем выступлении на 16-й Научной конференции врачей Московской области Е.М. Тареев отмечал: «До последних лет интернисты большое внимание уделяли патогенезу острых гепатитов, недооценивая их специфическую этиологию. Черноруцкий (1947), Коган (1946) продолжают считать острый паренхиматозный гепатит военного времени заболеванием полиэтиологическим, но монопатогенетическим. Они делают ударение на изменении реактивности организма, оставляя без должного внимания эпидемиологические закономерности распространения болезни», и далее: «Однако особенно важно подчеркнуть специфическую этиологию, специфическую вирусную природу эпидемического гепатита — болезни Боткина»¹ [5]. Благодаря многолетним комплексным исследованиям, проведенным вирусологами, инфекционистами, эпидемиологами, морфологами в различных странах, учение о вирусной природе эпидемического гепатита получило всеобщее признание. В дальнейшем четкие вирусологические документальные подтверждения были получены после открытия В.С. Blumberg [20] в 1963 г. и детального изучения так называемого австралийского антигена (Au-антигена).

Если точку зрения о вирусной природе острого гепатита так или иначе, с оговорками или без них разделяла значительная часть ученых, то гипотеза о вирусной этиологии хронических поражений печени, предложенная и обоснованная Е.М. Тареевым, трудно завоевывала общее признание. Среди этиологических факторов оппоненты Е.М. Тареева называли различные инфекции — сифилис, туберкулез, малярию, бруцеллез, лептоспирозные острые гепатиты. Эти представления нашли отражение и в 3-м издании руководства А.Л. Мясникова «Болезни печени» (1949). Только спустя несколько лет А.Л. Мясников изменил свое мнение о происхождении хронических гепатитов и циррозов, приблизился к позиции сторонников вирусной этиологии этих заболеваний. Однако уже в 1964 г. Е.М. Тареев вынужден был написать: «Необходима борьба с укоренившимися отсталыми взглядами, излагаемыми в печати. Все еще живо учение о катаральной желтухе как болезни, отличной от эпидемического гепатита. Оно разделяется современными авторами, которые приводят обстоятельные таблицы разграничения указанных заболеваний. Эти авторы остаются по существу в плену энтерогенной токсической концепции паренхиматозного гепатита» [9].

Следует отметить, что в 50–60-е годы XX столетия термин «хронический гепатит» был собирательным, включал целую группу состояний, разных по морфологии, клинике, особенностям развития. Одни авторы относили к хроническому

¹ Данное выступление было опубликовано в 1949 г. в журнале «Советская медицина», а также в сборнике «Острые гепатиты» под редакцией Е.М. Тареева в 1950 г. среди других материалов 16-й Научной конференции врачей Московской области.

вирусному гепатиту все изменения и заболевания печени, стационарные и прогрессирующие, возникающие после острого гепатита [21]. Другие объединяли в одну большую группу последствий вирусного гепатита постгепатитный синдром, хронический гепатит, цирроз печени, заболевания желчных путей, функциональную недостаточность желчных путей [22]. В противоположность этому Е.М. Тареев различал собственно хронический гепатит (с исходом в цирроз и доброкачественного течения) и остаточные (послеинфекционные) явления, включающие астенодиспепсический синдром, гипербилирубинемия, а также сидероз и стеатоз печени [7]. Эта точка зрения была высказана Е.М. Тареевым на Ленинградской всесоюзной конференции терапевтов в 1957 г. (23–25 октября). Тогда же Е.М. Тареев предложил классификацию «хронической болезни Боткина» с двумя главными рубриками — циррогенная (с возможным выходом в гепатому) и доброкачественная: 1) хронический гепатит с исходом в цирроз печени: а) подострый, непрерывно рецидивирующий; б) собственно хронический, с ремиссиями и обострениями; 2) хронический гепатит доброкачественного течения с длительными ремиссиями [11]. Эта классификация была представлена Е.М. Тареевым на лекции для врачей в Париже в клинике Caroté в 1959 г., а в дальнейшем получила распространение среди отечественных гепатологов.

Е.М. Тареев особенно настаивал на выделении хронического гепатита: «Не требует доказательств, что с точки зрения прогноза и лечения, да, наконец, и патоморфологических особенностей выделение хронического гепатита в самостоятельную группу и отграничение его от прочих последствий эпидемического гепатита является прогрессивным и диктуется нуждами самой практики» [12]. По мнению Е.М. Тареева, в отличие от остаточных, иногда длительно сохраняющихся постгепатитных синдромов хронический эпидемический гепатит следует рассматривать «как потенциально стойкий инфекционный процесс с возобновляющимися периодами активности» [10]. В монографии «Эпидемический гепатит» (1970) Е.М. Тареев и соавт. так характеризуют доброкачественный хронический гепатит: «По нашему убеждению, хронический гепатит — широко распространенное, далеко не всегда распознаваемое и регистрируемое хроническое заболевание печени, имеющее большое значение и по его непосредственной связи с острым эпидемическим гепатитом, и ввиду многолетнего течения без исхода в цирроз, даже с возможностью полного выздоровления» [13]. Лишь в конце 60-х годов благодаря широкому внедрению в клиническую практику прижизненного морфологического исследования ткани печени патоморфологический принцип был положен в основу первой Международной класси-

фикации хронического гепатита, разработанной Европейской ассоциацией по изучению печени в июле 1968 г.²

Е.М. Тареев разработал концепцию формирования хронической патологии печени в виде патогенетической цепи: острый гепатит — хронический гепатит — цирроз печени — гепатома. Эти представления Е.М. Тареев изложил в докладе «Хронические гепатиты и пути их предупреждения» на пленуме Российского общества терапевтов в 1962 г. Концепция Е.М. Тареева позволила более широко охватить прогрессирующие заболевания печени, дать углубленную клинико-лабораторную и морфологическую характеристику острого и хронического вирусного гепатита, вирусного цирроза печени. Данный принцип изучения развития хронической патологии печени послужил обоснованием концепции Е.М. Тареева о вирусном циррозе-раке печени.

Уже к началу 50-х годов Е.М. Тареев утверждал, что треть всех случаев цирроза печени связана со специфической вирусной инфекцией [5]. Вопреки мнению о хорошем прогнозе безжелтушной формы эпидемического гепатита Е.М. Тареев допускал возможность развития цирроза печени и при этой форме болезни. Кроме того, ученый предполагал, что цирроз печени у ребенка, зараженного внутриутробно, имеет вирусную природу³. В сборнике «Болезнь Боткина (эпидемический гепатит)» (1956) Е.М. Тареев приводит данные о том, что: «...цирроз печени в значительном числе случаев является исходом хронического течения болезни Боткина, а иногда, как сказано, и подострой формы той же болезни. По наблюдениям нашей клиники, за последние годы свыше 75% всех наблюдавшихся случаев цирроза печени (140 из 176) следует признать этапом развития этой болезни» [6].

Основные работы Е.М. Тареева, посвященные проблемам этиологии, патогенеза и течения цирроза-рака, опубликованы в 60-е годы. К 1963 г. в клинике Е.М. Тареева обобщены результаты 231 наблюдения подтвержденного на вскрытии (в виде исключения — на операции) первичного рака печени. Основываясь на результатах анализа этого клинико-эпидемиологического материала,

² Несмотря на то что данная классификация не совсем совершенна, она была включена в Международную классификацию болезней печени (1976) и Международную классификацию болезней (девятый пересмотр) (1975).

³ В начале 60-х годов Е.М. Тареев сообщил о двух наблюдениях, когда женщины, больные хроническим гепатитом, при обострении заболевания во время беременности передавали вирус плоду. Родившиеся дети вследствие трансплацентарного заражения погибли от цирроза и рака печени на 6-м и 18-м месяцах жизни. Значительно позже в клинике Е.М. Тареева были получены доказательства возможности заражения новорожденного от матери и вирусом сывороточного гепатита матери.

Е.М. Тареев считал «... возможным утверждать, что развитие первичного рака печени, по крайней мере, в 36 из 231 случая, т. е. у каждого шестого больного, явилось следствием эпидемического гепатита» [9].

Е.М. Тареев активно выступал с критикой широко применявшейся в то время так называемой гаванской классификации циррозов, в которой на первом месте среди причин их развития стоят нарушения питания и алкоголь. При рассмотрении вопроса об отношении цирроза к раку печени в то время Е.М. Тареев считал, что из всех этиологических факторов, обуславливающих развитие цирроза, два, несомненно, оказывают влияние на возникновение не только самого цирроза, но и рака печени — это вирус эпидемического гепатита и алиментарный фактор в виде некоторых вариантов пищевой недостаточности и несбалансированности диеты, и в то же время отмечал: «Эпидемический гепатит проявляет себя в качестве предракового поражения печени значительно более выражено, чем алиментарный фактор» [11].

Несмотря на достаточную убедительность публикаций Е.М. Тареева и его сотрудников, не все разделяли его взгляды. «Эта прогрессивная концепция эволюции вирусных циррозов, открывающая возможные пути профилактики и гепатомы, встречает еще противников. Отрицают, в частности, и возможность развития цирроза из безжелтушного острого гепатита, хотя убедительные примеры того приводились нами 20 лет назад: теперь, используя маркер HBs-антигена, тот же факт устанавливается еще достовернее», — писал Е.М. Тареев в 1977 г. [17]. Именно открытие В.С. Blumberg HBs-антигена, а в последующем расшифровка большой группы вирусов гепатита — В, С, D позволили посредством наблюдения за тысячами больных, выявленных при эпидемиологическом обследовании населения, доказать правоту учения о роли персистенции вируса гепатита в развитии хронического гепатита — цирроза — рака печени, учения, которое Е.М. Тареев создавал на основе результатов длительного клинико-эпидемиологического наблюдения за больными, начиная с 40-х годов. В настоящее время эту концепцию хронизации патологического процесса в печени разделяют большинство отечественных и зарубежных исследователей. Н.А. Мухин считает: «Еще раз важно подчеркнуть то, что на всех стадиях хронического вирусного заболевания печени, в том числе и на стадии гепатоцеллюлярной карциномы, в качестве этиологического фактора сохраняется роль вируса гепатита» [2].

Е.М. Тареевым были глубоко изучены системные проявления хронического гепатита, уточнена роль вируса гепатита В в патогенезе узелкового периартериита, ревматоидного артрита, болезни Шегрена, заболеваний системы крови. Это позволило ему сформулировать положение о хроничес-

ком активном гепатите как системном заболевании, которое было развито его учениками и коллегами. «На основании обследования 100 больных хроническими воспалительными заболеваниями печени, — отмечали Е.М. Тареев и соавт. в докладе на V Республиканском съезде терапевтов БССР в 1972 г., — установлено, что хронический активный гепатит является системным заболеванием с преимущественным поражением печени, характеризующимся прогрессивным течением и частым исходом в цирроз печени» [15]. К концу 70-х годов в клинике Е.М. Тареева были накоплены полученные в многочисленных наблюдениях данные о системных (внепеченочных) проявлениях при хроническом активном гепатите, включая спленомегалию, лимфаденопатию, лихорадку, поражение кожи, суставной и мышечный синдромы, поражение внепеченочных желчных путей, почек, легких, серозиты, синдром Шегрена, тиреоидит Хашимото, сахарный диабет и т.д. Результаты исследований, проведенных позднее в клинике Е.М. Тареева, в которых была доказана роль вируса гепатита В в возникновении повреждений ткани других органов и систем, кроме печени, подтвердили положение, выдвинутое ученым для вирусного, «боткинского» цирроза еще в 1958 г. [8].

J.R. Mackey и D.S. Stevens [23] рассматривали аутоиммунный гепатит как один из видов хронического активного гепатита, не связанный с HBV-инфекцией, а первично обусловленный аутоиммунными нарушениями⁴. В эти же годы Е.М. Тареев, основываясь на результатах клинико-эпидемиологических наблюдений, определял аутоиммунный гепатит как один из вариантов хронического активного гепатита вирусной этиологии, который чаще наблюдается у женщин, характеризуется редким выявлением HBsAg и преобладанием аутоиммунных синдромов. Позднее аутоиммунный гепатит стали рассматривать как заболевание неизвестной этиологии, что получило отражение в новых классификациях хронических гепатитов. В последние годы учениками Е.М. Тареева [1] были получены новые доказательства роли вирусов гепатитов и других гепатотропных вирусов, а также некоторых лекарств в развитии аутоиммунных гепатитов. В последнее время термин «аутоиммунный гепатит» стали использовать реже, «... что может быть связано с более эффективным выявлением других причин хронического гепатита, например применения лекарств, гепатита В или С» [19].

Из неинфекционных этиологических факторов, помимо лекарств, в клинике Е.М. Тареева изучали алкоголь. Е.М. Тареевым и его сотрудни-

⁴ Подробнее история развития представлений об аутоиммунных гепатитах изложена в статье З.Г. Апросиной, В.В. Серова «Аутоиммунный гепатит (история изучения, современные аспекты)» (Арх. пат. — 1998. — № 3. — С. 71–75).

ками были изучены патогенез, клиническая картина, дифференциальная диагностика, лечение и прогноз острого и хронического алкогольного гепатита, цирроза печени. «Алкогольные поражения печени, — по мнению Е.М. Тареева, — сближает с лекарственными поражениями тот факт, что в обоих случаях имеет большое значение индивидуальная чувствительность к воздействию агенту» [18]. Взгляд Е.М. Тареева на природу алкогольной болезни печени на протяжении его научной деятельности менялся. В те годы, когда проводили широкие исследования по изучению сахарного диабета, в зарубежной литературе было распространено мнение, что алкоголь не более вреден для печени, чем сахар. Е.М. Тареев в течение определенного времени разделял эти представления. Однако, обобщив к 1975 г. результаты клинических наблюдений за 100 больными хроническим алкоголизмом, он стал отмечать, что: «Тяжесть поражения печени определяется распространенностью некрозов. Связь их с алкогольными эксцессами заставляет думать о прямом гепатотоксическом действии алкоголя» [18]. В последующем А.С. Мухиным в клинике Е.М. Тареева была выполнена докторская диссертация «Алкогольные поражения печени (клиника, морфология, вопросы патогенеза)» (1980), в которой было показано, что «чистая» алкогольная интоксикация, без участия вирусов, вызывает все стадии алкогольной болезни печени — острый и хронический алкогольный гепатит, цирроз и цирроз-рак. В то же время Е.М. Тареев обращал внимание на то, что к «чисто» алкогольным поражениям печени у зна-

чительной части больных алкогольной болезнью присоединяется вирусная инфекция.

В заключение следует отметить, что успехи Е.М. Тареева в изучении вирусной и неинфекционной этиологии заболеваний печени, решение многих сложных вопросов патогенеза, в том числе иммунологических, позволили добиться заметных результатов в лечении этих больных. В клинике Е.М. Тареева была изучена эффективность ряда лекарственных препаратов: кортикостероидов, цитостатиков, липотропных факторов, L-глутамин и др., и разработаны показания к их применению [14, 16]. В своих трудах Е.М. Тареев четко обосновал необходимость широкой диспансеризации, особенно лиц, перенесших эпидемический гепатит в острой форме. Предупреждение возможных рецидивов и обязательное стационарное лечение больных в случае их развития, по его мнению, являются необходимыми условиями вторичной профилактики хронических поражений печени, включая новообразования.

Таким образом, вклад Е.М. Тареева в решение проблем гепатологии состоит в том, что он первым доказал существование передачи вируса безбактериальным фильтратом иктерогенной сыворотки больного катаральной желтухой — сывороточным гепатитом; определил единую патогенетическую цепь развития патологии печени: острый вирусный гепатит — хронический гепатит — цирроз печени — гепатома; установил роль вирусов гепатита в патогенезе внепеченочных вирусных поражений.

Список литературы

1. *Апросина З.Г.* Аутоиммунный гепатит // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998. — № 5. — С. 47–56.
2. *Мухин Н.А.* Некоторые клинические аспекты проблемы этиологии внутренних болезней // Клин. мед. — 2000. — № 8. — С. 6–13.
3. *Сергиев П.Г., Тареев Е.М., Гонтаева А.А.* и др. Вирусная желтуха (эпидемический гепатит в связи с иммунизацией человеческой сывороткой) // Тер. арх. — 1940. — № 6. — С. 595–611.
4. *Тареев Е.М.* Современное учение об инфекционных желтухах // Сов. мед. — 1944. — № 4–5. — С. 3–6.
5. *Тареев Е.М.* Современное учение об эпидемическом гепатите — болезни Боткина // Острый гепатит (Труды 16-й Научной конференции врачей московской области) / Под ред. *Е.М. Тареева*. — М., 1950. — С. 5–29.
6. *Тареев Е.М.* Актуальные вопросы комплексного изучения болезни Боткина // Болезнь Боткина (эпидемический гепатит) / Под ред. *Е.М. Тареева, А.К. Шубладзе*. — М.: Медгиз, 1956. — С. 41–56.
7. *Тареев Е.М.* Хронические гепатиты и циррозы печени. // Тер. арх. — 1958. — № 2. — С. 3–20.
8. *Тареев Е.М.* Болезнь Боткина и цирроз печени // Сов. мед. — 1958. — № 8. — С. 9–20.
9. *Тареев Е.М.* Достижения в изучении клиники и ближайшие задачи ликвидации эпидемического гепатита // Эпидемический гепатит (болезнь Боткина) / Под ред.
10. *Е.М. Тареева, А.К. Шубладзе*. — М., 1964. — С. 5–28.
10. *Тареев Е.М., Яцышина Т.А.* Хронический гепатит и варианты его течения // Клин. мед. — 1964. — № 1. — С. 13–22.
11. *Тареев Е.М., Влогарев М.Н., Яцышина Т.А.* Цирроз печени в клинике и эксперименте // Успехи гепатологии. Вып. I. — Рига, 1966. — С. 161–182.
12. *Тареев Е.М., Семендяева М.Е., Безпрозванный Б.К., Латкина Г.В.* Клинико-морфологические особенности и диагностика хронических поражений печени, развившихся после острого эпидемического гепатита // Успехи гепатологии. Вып. II. — Рига, 1967. — С. 73–90.
13. *Тареев Е.М., Назаретян Е.Л., Семендяева М.Е., Тареева И.Е.* Эпидемический гепатит. — М., 1970.
14. *Тареев Е.М., Мардашев С.Р., Дебов С.С.* и др. Опыт и перспективы лечения L- глутамином больных тяжелым эпидемическим гепатитом (болезнь Боткина) // Успехи гепатологии. Вып. IV. — Рига, 1971. — С. 401–408.
15. *Тареев Е.М., Апросина З.Г., Безпрозванный Б.К., Потехаева М.А.* Хронический активный гепатит как системное заболевание // Материалы V Республиканского съезда терапевтов БССР. — Минск, 1973. — С. 164–165.
16. *Тареев Е.М., Апросина З.Г., Семендяева М.Е., Траянова Т.Г.* Место иммунодепрессантов в лечении хронического активного (люпоидного) гепатита // Вестн. АМН СССР. — 1975. — № 6. — С. 64–70.
17. *Тареев Е.М.* Проблема гепатитов-циррозов в современной клинике // Сов. мед. — 1977. — № 12. — С. 3–14.

18. *Тареев Е.М., Мухин А.С., Семендяева М.Е.* и др. Острый алкогольный гепатит (патогенез, клиническая симптоматология, дифференциальный диагноз, лечение, прогноз) // Успехи гепатологии. Вып. VII. – Рига, 1978. – С. 161–178.
19. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. / Под ред. *З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина.* – М.: ГЕОТАР-Медицина, 1999. – 864 с.
20. *Blumberg B.S., Alter H.J., Visnich S.A.* «New» antigen in leukemia sera // J.A.M.A. – 1965. – Vol. 191. – P. 541–560.
21. *Popper H., Schaffner F.* Die Leber: Struktur und Funktion. – Stuttgart, 1961.
22. *Siede W.* Virushepatitis und Folgezustände. – Leipzig, 1958.
23. *Stevens D.P., Mackay J.P.* Immune function and liver disease // Modern trends in gastroenterology / Ed. *E.A. Read.* – L., 1975. – P. 444–464.
24. *Findlay G.M., McCollum F.A.* Not of acute hepatitis and yellow fever immunization // Tr. Roy. Soc. trop. Med. Hyg. – 1937. – Vol. 31. – P. 297–313.

Ye.M.Tareyev's contribution to hepatology

Ostapenko V.M., Aprosina Z.G.

At the last years interest to history of medicine, in particular to the history of special disciplines become more and more obvious. The purpose of present work was to reveal the role of Ye.M.Tareyev in establishing and development of Russian hepatology, to evaluate his contribution in this section of an internal medicine.

Key words: history of medicine, Ye.M.Tareyev, hepatology.



**Российская гастроэнтерологическая ассоциация
и компания «Янссен-Силаг»**

О Б Ъ Я В Л Я Ю Т

**КОНКУРС СРЕДИ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ
НА ЛУЧШУЮ РАБОТУ ПО ТЕМЕ**

**«ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ В ЛЕЧЕНИИ
КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ»**

Целью конкурса является стимулирование прикладных научных исследований, посвященных проблемам лечения часто встречающихся гастроэнтерологических заболеваний путем финансовой поддержки молодых ученых.

Финансовая поддержка молодых ученых — участников конкурса включает в себя прежде всего учреждение основных и дополнительных премий.

Основные премии:

Первая премия — полное финансовое обеспечение поездки для участия в Европейской гастроэнтерологической неделе (Мадрид, 1–6 ноября 2003 г.).

Вторая премия — руководство по гастроэнтерологии Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver diseases.

Десять дополнительных премий — годовая подписка на Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.

До 1 мая 2003 г. конкурсанты должны заполнить анкету участника (см. образец) и отправить ее в представительство компании «Янссен-Силаг» по факсу: (095) 755-8349 или электронной почте (e-mail: janreception@jnjr.jnj.com); телефон: (095) 755-8357. **До 1 октября 2003 г.** участники конкурса должны представить свои работы в представительство компании «Янссен-Силаг» по почте (адрес: Москва, 115191, ул. Б. Тульская, д. 43) или по электронной почте. Каждая работа будет оценена путем присвоения баллов в индивидуальном порядке членами авторитетного жюри, при этом авторство работ не будет указано.

К участию в конкурсе приглашаются все молодые (не старше 35 лет) ученые России и стран СНГ. В конкурсе могут участвовать практикующие врачи, научные сотрудники кафедр, преподаватели, аспиранты, соискатели научной степени, стажеры, врачи, работающие в научных центрах, научно-исследовательских и образовательных институтах.

Тема исследования: применение ингибиторов протонной помпы при лечении больных с кислотозависимыми заболеваниями (гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, хроническим панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью).

Работа должна состоять из двух частей, оцениваемых совместно.

Первая часть работы должна содержать клинический материал с подробной характеристикой обследованной группы пациентов и примененных методик и результаты проведенного лечения ингибиторами протонной помпы (ИПП), проанализированные с использованием современных статистических методов оценки.

Вторая часть работы должна включать изложение личной точки зрения конкурсанта с позиции клинициста по проблеме применения ИПП при лечении кислотозависимых заболеваний.

- ❑ Исследование должно быть начато в период проведения конкурса.
- ❑ Работа должна содержать резюме.
- ❑ Объем работы не должен превышать 15 страниц машинописного текста (формат А4, межстрочный интервал 1,5).
- ❑ Работа должна быть подписана одним человеком.
- ❑ Опубликованные работы к рассмотрению не принимаются.
- ❑ К окончательному тексту работы необходимо приложить дополнительный титульный лист без указания фамилии автора и названия учреждения, где она была выполнена.

Оценка будет произведена путем присвоения баллов с учетом следующих критериев:

Первая часть работы:

Количество больных в основной группе, получавших лечение ИПП (не менее 30 человек).

Соответствие методик обследования и оценки результатов лечения стандартам современной гастроэнтерологии, а также критериям GCP (добросовестной клинической практики).

Результаты проведенной терапии (например, достижение быстрого клинического эффекта, заживление дефекта и т.п.) в соответствии со стандартизированными критериями оценки.

Обработка результатов исследования.

Вторая часть работы:

Ясность формулировки точки зрения конкурсанта по проблеме применения ИПП в лечении больных с кислотозависимыми заболеваниями.

Структура изложения (тезис – доказательства – заключение – выводы).

Оригинальность идей.

Вескость доказательств (личный опыт, данные лечебного учреждения, статистические данные, данные литературы и т.д.).

Стиль и оформление работы в целом.

АНКЕТА УЧАСТНИКА КОНКУРСА

Ф.И.О.:

Дата рождения:

Научное звание:

Место работы, город:

Должность:

Примерная характеристика группы больных (нозологрия, количество), которым будет проведено лечение ингибитором протонной помпы

.....

Служебный адрес, телефон, факс, e-mail

Домашний адрес, телефон (по желанию)

Дата: «...» 2003 г. Подпись:

До 1 мая 2003 г. передать по факсу или электронной почте в представительство компании «Янссен-Силаг»