

Учредитель:

Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация

Издатель:

ООО «Издательский дом
«М-Вести»
E-mail: gm-vesti@mtu-net.ru

Периодичность издания:

1 раз в 2 месяца

Тираж: 3000 экз.

Подписной индекс: 73538

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

Информация о журнале

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

Адрес:

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)

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

Перепечатка материалов
только с разрешения
главного редактора и издателя

Ответственность за
достоверность рекламных
публикаций несут
рекламодатели

**Состав редакционной коллегии
и редакционного совета журнала**

Главный редактор:

В.Т.Ивашкин

Исполнительный директор проекта:

Г.Г.Пискунов

Ответственный секретарь:

Т.Л.Лапина
(E-mail: good.day@ru.net)

Редакционная коллегия:

Е.К.Баранская
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.Коротько Краснодар
С.А.Курилович Новосибирск
В.А.Максимов Москва
С.Н.Маммаев Махачкала
Ю.Х.Мараховский Минск
Г.А.Минасян Ереван
О.Н.Мишушкин Москва
В.С.Мойсеев 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.Marakhovskiy 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

Балльная система оценки морфологических изменений печени при хроническом гепатите	4
---------------------------------------------------------------------------------------------	---

Лекции и обзоры

<i>Хазанов А.И.</i> Изменения и уточнения клинических оценок в дифференциальной диагностике желтух	9
<i>Маевская М.В.</i> Клинические особенности алкогольно-вирусных поражений печени (Обзор литературы)	17
<i>Маевская М.В., Шарафеева О.П., Ведерникова А.В., Ивашкин В.Т.</i> Влияние вирусов гепатита на продолжительность жизни больных алкогольным циррозом печени	22

Оригинальные исследования

<i>Ягода А.В., Корой П.В., Касторная И.В.</i> Функциональная активность тромбоцитов при хронических вирусных заболеваниях печени	29
<i>Ибрагимова М.М., Крель П.Е., Абдурахманов Д.Т., Некрасова Т.П.</i> Особенности течения HBeAg-негативного хронического гепатита В	34
<i>Чернецова О.В., Лопаткина Т.Н., Воробьев А.А., Сафонова Т.Н., Пономарев А.Б.</i> Клинико-морфологическая характеристика синдрома Шегрена при хроническом гепатите С и В	40

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

<i>Подымова С.Д.</i> Первичный склерозирующий холангит	46
---------------------------------------------------------------------	----

Обмен опытом

<i>Баев А.А., Павлов Ч.С., Маевская М.В., Лавров А.В., Александрова И.В., Ивашкин В.Т.</i> Клинический случай: наследственный гемохроматоз или синдром перегрузки железом?	53
<i>Розина Т.П., Рахимова О.Ю., Лопаткина Т.Н., Игнатова Т.М.</i> Сочетание болезни Вильсона–Коновалова с хронической HCV-инфекцией (Клинико-морфологическое наблюдение)	57
<i>Жданов К.В., Гусев Д.А., Лобзин Ю.В., Селиванов Е.А., Андреева Т.А.</i> Коагулопатия дефицита, обусловленная нарушением синтеза К-витаминзависимых факторов свертывания крови, у больного хроническим гепатитом С на фоне противовирусной терапии	61
<i>Игнатова Т.М., Милованова С.Ю., Мозолевский Ю.В., Апросина З.Г.</i> Успешное лечение интерфероном α и рибавирином криоглобулинемического васкулита, обусловленного HCV-инфекцией	64
<i>Верткин А.Л., Вовк Е.И.</i> Эффективность и безопасность препарата «Пензитал®» при комплексном нарушении пищеварения у больных хроническим панкреатитом и желчнокаменной болезнью	68
<i>Широкова Е.Н., Ешану В.С., Ивашкин В.Т.</i> Хофитол в терапии неалкогольного стеатогепатита	74
<i>Кучерявый Ю.А.</i> Оценка эффективности комбинированной антисекреторной и полиферментной терапии при хроническом панкреатите с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью	78
<i>Штыгашева О.В., Цуканов В.В.</i> Ассоциация <i>saqA</i> и <i>vacA</i> штаммов <i>Helicobacter pylori</i> и язвенной болезни в организованной популяции г. Абакана	84

Информация

<i>Шептулин А.А., Марданова О.А.</i> Обсуждение проблемы инфекции <i>Helicobacter pylori</i> в ходе Европейской гастроэнтерологической недели	88
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Contents

Scoring system for estimation of liver morphological changes at chronic hepatitis	4
--------------------------------------------------------------------------------------	---

The lectures and reviews

<i>Khazanov A.I.</i> Changes and specifications of clinical estimations in differential diagnostics of jaundice	9
<i>Mayevskaya M.V.</i> Clinical features of alcoholic and viral liver lesions (<i>Review of literature</i>)	17
<i>Mayevskaya M.V., Sharafeyeva O.P., Vedernikova A.V., Ivashkin V.T.</i> The effect of hepatitis viruses on life expectancy in patients with alcoholic liver cirrhosis	22

Original investigations

<i>Yagoda A.V., Koroy P.V., Kastornaya I.V.</i> Functional activity of thrombocytes at chronic viral liver diseases	29
<i>Ibragimova M.M., Krel P.E., Abdurakhmanov D.T., Nekrasova T.P.</i> Features of the course of HBeAg-negative chronic hepatitis B	34
<i>Chernetsova O.V., Lopatkina T.N., Vorob'yev A.A., Safonova T.N., Ponomarev A.B.</i> Clinical and morphological characteristic of Sjogren's syndrome at chronic hepatitis C and B	40

National college of gastroenterologists, hepatologists

<i>Podymova S.D.</i> Primary sclerosing cholangitis	46
--------------------------------------------------------	----

Exchange of experience

<i>Bayev A.A., Pavlov Ch.S., Mayevskaya M.V., Lavrov A.V., Aleksandrova I.V., Ivashkin B.T.</i> Clinical case: hereditary hemochromatosis or iron overload syndrome?	53
<i>Rozina T.P., Rakhimova O.Yu., Lopatkina T.N., Ignatova T.M.</i> Wilson disease combined to chronic HCV-infection	57
<i>Zhdanov K.V., Gusev D.A., Lobzin Yu.V., Selivanov Ye.A., Andreyeva T.A.</i> Deficiency coagulopathy caused by impaired synthesis of K-vitamindependent blood coagulation factors in patient with chronic hepatitis C at antiviral therapy	61
<i>Ignatova T.M., Milovanova S.Yu., Mozolevsky Yu.V., Aprosin Z.G.</i> Successful treatment of the cryoglobulinemic vasculitis, caused by HCV-infection, by interferon α and ribavirin	64
<i>Vertkin A.L., Vovk E.I.</i> Efficacy and safety of Penzital preparation in complex digestion disorders at patients with chronic pancreatitis and cholelithiasis	68
<i>Shirokova Ye.N., Yeshanu V.S., Ivashkin V.T.</i> Chofitol in therapy of non-alcoholic steatohepatitis	74
<i>Kucheryavy Yu.A.</i> Efficacy of combined antisecretory and enzyme therapy at chronic pancreatitis with severe exocrine insufficiency	78
<i>Shtygasheva O.V., Tsukanov V.V.</i> Association of cagA and vacA <i>Helicobacter pylori</i> strains to ulcer disease in organized population in Abakan town (Khakassia)	84

Information

<i>Sheptulin A.A., Mardanova O.A.</i> Discussion of <i>Helicobacter pylori</i> infection problem at the European gastroenterology week	88
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

УДК616.36-002.2-07:616.36-091

Балльная система оценки морфологических изменений печени при хроническом гепатите

Четверть века назад стало очевидным, что у большинства больных с морфологическим диагнозом «хронический активный гепатит» (ХАГ) наблюдается бессимптомное течение заболевания с наличием лишь умеренно выраженных биохимических изменений, и поэтому гистологическая оценка биоптатов печени стала наиболее ценным исследованием в изучении особенностей течения данной патологии. Как правило, этих больных относили к группе гепатита ни А, ни В (позднее С). В настоящее время биопсия печени (БП) играет решающую роль в диагностике многих форм заболеваний печени и, в частности, имеет первостепенное значение в оценке состояния больных хроническим гепатитом С (ХГС). БП позволяет не только подтвердить диагноз ХГС, но и помогает выявить ряд сопутствующих состояний, к числу которых относятся, например, стеатогепатит (алкогольного и неалкогольного происхождения), гемахроматоз, дефицит альфа-1-антитрипсина, гепатоцеллюлярная дисплазия и гепатоцеллюлярный рак.

Важно отметить, что такие компоненты, как некроз и воспаление, отражающие активность процесса и выраженность фиброза, можно оценить только по материалам БП. До сих пор не существует лабораторных тестов или неинвазивных методов, которые могли бы надежно оценить «некровоспалительную активность», развитие фиброза и структурное ремоделирование печени. Морфологическое изучение результатов биопсии позволяет идентифицировать больных, у которых можно рассчитывать на наиболее благоприятный исход лечения. К ним относятся пациенты со слабо или умеренно выраженным фиброзом и умеренно выраженной некровоспалительной активностью. У больных с минимально выраженным фиброзом или компенсированным циррозом следует воздерживаться от специфического лечения при условии динамического наблюдения за ними с проведением повторной биопсии каждые 3–5 лет.

Ведущими проявлениями хронического гепатита выступают хроническое воспаление в пор-

тальных трактах (включающих ветви печеночной артерии и воротной вены, а также интралобулярный желчный проток) и перипортальные (ступенчатые) некрозы (по новой номенклатуре «интерфейсная активность»). Воспалительные инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоцитов и небольшого числа плазматических клеток и эозинофилов, оцениваются как минимальные, слабо-, умеренно- и резко выраженные. Кроме того, приводится качественная и количественная характеристика таких признаков, как наличие в портальных трактах характерных для ХГС лимфоидных скоплений и перипортальных некрозов. Аналогично описываются выраженность «лобулярной активности» в виде хронического воспаления и апоптоза гепатоцитов, наличие ацидофильных телец, купферовских клеток и фокусов некрозов в паренхиме долек. В биоптатах больных ХГС часто встречается стеатоз и/или обнаруживаются капли жира в гепатоцитах. Выраженный стеатоз характерен для 3-го генотипа вируса гепатита С. Выявленные при биопсии изменения обязательно вносятся в заключительный диагноз, в частности указывается выраженность некровоспалительных изменений и фиброза.

Для лучшего сопоставления материалов исследования, оцениваемых разными специалистами, предложены полуколичественные (балльные) системы оценки морфологических изменений. Поскольку обычные описания биоптатов не могут быть реализованы при статистической обработке в качестве аналитических данных, R. Knodell и соавт. в 1981 г. предложили применять для статистического анализа индекс гистологической активности (ИГА). Биоптаты оцениваются по четырем категориям: выраженности *перипортального некроза, интралобулярного некроза, портального воспаления и фиброза* (табл. 1).

Результаты применения ИГА во многих исследованиях позволили расценить предложенный метод как «золотой стандарт» в определении активности бессимптомно протекающего ХГС.

ИГА в количественной оценке биоптатов печени^a

I. Перипортальные (ступенчатые) + мостовидные некрозы	Баллы	II. Интралобулярная дегенерация и очаговые некрозы ^b	Баллы	III. Портальное воспаление	Баллы	IV. Фиброз	Баллы
A. Нет	0	A. Нет	0	A. Нет	0	A. Нет	0
B. Небольшие ступенчатые некрозы	1	B. Слабо выражены (ацидофильные тельца, баллонная дегенерация и/или отдельные фокусы гепатоцеллюлярных некрозов в менее $1/3$ долек или долей)	1	B. Слабо выраженное (рассеянные воспалительные клетки в $1/3$ портальных трактов)	1	B. Фиброз портальных участков	1
C. Умеренно выраженные ступенчатые некрозы (поражение менее 50% большинства портальных трактов)	3	C. Умеренно выражены (поражение $1/3$ – $2/3$ долей или долек)	3	C. Умеренное (увеличено содержание воспалительных клеток в $1/3$ – $2/3$ портальных трактов)	3	C. Мостовидный фиброз (порто-портальный или порто-центральный)	3
D. Выраженные ступенчатые некрозы (поражение более 50% портальных трактов)	4	D. Выраженные изменения (поражение более $2/3$ долей или долек)	4	D. Выраженное (большие скопления воспалительных клеток в $2/3$ портальных трактов)	4	D. Цирроз ^c	4
E. Умеренно выраженные ступенчатые некрозы + мостовидные некрозы ^d	5						
F. Выраженные ступенчатые некрозы + мостовидные некрозы ^d	6						
G. Мультилобулярные некрозы ^e	10						

^a Балльная оценка ИГА представляет собой комбинацию балльных оценок некрозов, воспаления и фиброза.

^b Дегенерация: ацидофильные тельца, вакуолизация; очаговые некрозы: отдельные очаги гепатоцеллюлярных некрозов.

^c Потеря нормального лобулярного строения печени с развитием фиброза перегородок, отделяющих и окружающих дольки.

^d Образование мостиков (*bridging*) определяется при наличии ≥ 2 мостиков в биоптатах без указаний на различия между порто-портальными и порто-центральными соединениями.

^e Две и более смежных долек с наличием панлобулярного некроза.

Индекс Knodell – важный этап в изучении хронического гепатита

R. Knodell и соавт. не были первыми в применении количественных оценок для характеристики гистопатологии печени. Например, в ряде прежних исследований ученые пытались выявить корреляцию между объемом сохранившихся гепатоцитов и прогнозом в случаях острой печеночной недостаточности. Подобные количественные характеристики применялись при оценке эффективности лечения гепатита. И хотя R. Knodell и соавт. не были первыми, их метод, называемый «подсчетом по Knodell» (the Knodell score), относится к числу классических.

Первостепенными факторами успеха метода Knodell были его доступность, адекватность в приложении к изучению хронического гепатита, высокая информативность и прогностическая

значимость оценок гистопатологических изменений с их удобной группировкой на четыре категории. Наличие большого числа балльных оценок позволяло выявлять незначительные различия в представленных биоптатах, и, наконец, существенным преимуществом метода оказалась его очевидная простота и хорошая воспроизводимость результатов.

Метод определения ИГА получил широкое признание благодаря возможности его применения для объективного определения результативности проводимого лечения и разработки новой классификации ХГ. Ставшее доступным в начале 1980-х годов лечение интерфероном потребовало многочисленных исследований по оценке эффективности различных доз и форм препарата, схем терапии, применяемых в разных группах больных гепатитами, вызываемыми различными вирусами. Клинические, биохимические, вирусологические и

Цифровая система оценки биоптатов печени, предложенная P. Scheuer (1991)

Балльная оценка некрозов и воспаления		
Степень	Портальная/перипортальная активность	Лобулярная активность
0	Нет или минимальная	Нет
1	Портальное воспаление (ХПГ)	Воспаление, но без некрозов
2	Слабо выраженные ступенчатые некрозы (мягкий ХАГ)	Очаговые некрозы или ацидофильные тельца
3	Умеренно выраженные ступенчатые некрозы (умеренный ХАГ)	Выраженные очаговые поражения клеток
4	Резко выраженные ступенчатые некрозы (тяжелый ХАГ)	Поражения включают мостовидные некрозы

Примечание. Балльная оценка 0 для портальной активности, 1, 2, 3 или 4 для лобулярной активности (ХЛГ). ХПГ – хронический персистирующий гепатит; ХАГ – хронический активный гепатит; ХЛГ – хронический лобулярный гепатит.

Балльная оценка фиброза и цирроза	
Стадия	Фиброз
0	Нет
1	Фиброз портальных трактов
2	Перипортальные или порто-портальные перегородки без изменения архитектоники паренхимы
3	Фиброз с нарушением архитектоники, но без видимого цирроза
4	Вероятный или очевидный цирроз

Примечание. Альтернативно цирроз может быть отделен в баллах от фиброза и представлен в следующих категориях: «вероятно, отсутствует»; «развивающийся»; «подозрение»; «имеется»; «не может быть оценен».

преимущественно патоморфологические данные, полученные в этих исследованиях, нуждались в статистической обработке. Новая классификация ХГ (V.J. Desmet, M. Gerber, J. Hoofnagle и соавт., 1994) была построена по этиологическому принципу, а также с учетом тяжести (выраженности некрозов и воспаления, или степени активности) и прогрессирования фиброза (стадии заболевания). Эти две последние позиции классификации (степень активности процесса и стадия заболевания) в зависимости от разных обстоятельств представлялись либо в описательном, либо в цифровом выражении.

Перечисленные выше преимущества количественной оценки морфологических изменений с вычислением ИГА сопровождались широким использованием и международным признанием балльной системы по Knodell.

Другие системы цифровой оценки

В тех случаях когда цифровые оценки основаны на одновременной характеристике распространенности и тяжести поражения, могут возникнуть трудности при разной выраженности перечисленных изменений, как это, например, наблюдается при портальном воспалении. Грубое описание фиброза печени не позволяет подробно отразить эволюцию наблюдаемых изменений. В ряде независимых исследований отмечена четкая корреляция

между выраженностью фиброза и его цифровой оценкой в балльной системе, предложенной Knodell, но в меньшей степени она проявляется при оценке воспалительного компонента.

Описываемые трудности послужили основанием к тому, чтобы улучшить результаты цифровой системы оценки ХГ. Так, вместо объединенной цифровой оценки ИГА была сделана попытка разделить оценку некрозов и воспаления (*степени* выраженности процесса) от характеристики фиброза (*стадии*) с учетом того, что фиброз и последующие структурные изменения выступают последствием повреждения клеток печени. В число наиболее часто применяемых входит цифровая система, предложенная P. Scheuer (табл. 2) и называемая «адаптированной балльной системой Knodell».

Эта цифровая система применялась в нескольких исследованиях, включавших большое число больных ХГС.

Широкое признание цифровой системы оценки биоптатов печени при ХГ с подсчетом ИГА по Knodell стимулировало разработку цифровых систем оценки морфологических изменений печени и при других состояниях, в частности для балльной характеристики острой реакции отторжения трансплантированной печени. Летом 1995 г. в г. Банф (Канада) экспертной группой в составе 35 специалистов был разработан метод определения *индекса активности отторжения* (ИАО), который

Индекс активности отторжения (1997)

Категория	Критерии	Баллы
Портальное воспаление	Преимущественно лимфоцитарное воспаление незначительного числа портальных триад без выраженной экспансии	1
	Инфильтраты, состоящие из лимфоцитов с отдельными бластными клетками, нейтрофилами и эозинофилами, распространяющиеся на большинство или на все триады	2
	Выраженное поражение большинства или всех триад в виде воспалительных инфильтратов, распространяющихся на перипортальные участки паренхимы и содержащих большое число бластных клеток и эозинофилов	3
Воспаление желчных протоков	Небольшое количество протоков, инфильтрированных клетками воспаления; в клетках эпителия обнаруживаются слабо выраженные реактивные изменения, например, в виде увеличения ядерно/цитоплазматического соотношения	1
	Большинство или все протоки инфильтрированы клетками воспаления. В отдельных протоках встречаются дегенеративные изменения: ядерный плеоморфизм, нарушение полярности, вакуолизация цитоплазмы эпителия	2
	Как и выше для балла 2, с наличием дегенеративных изменений или очаговых разрывов	3
Воспалительные изменения эндотелия вен	Субэндотелиальная лимфоцитарная инфильтрация с поражением части, но не всех портальных и/или печеночных вен	1
	Субэндотелиальная инфильтрация с поражением большинства или всех портальных и/или печеночных вен	2
	Как и выше для балла 2, с умеренно или резко выраженным перивенулярным воспалением, распространяющимся на участки перивенулярной паренхимы и ассоциированной с перивенулярным некрозом гепатоцитов	3
Общий ИАО в баллах=18		

опубликован в виде Международного согласительного документа в 1997 г. (табл. 3).

Системы количественных оценок могут подвергаться определенной корректировке, например, с исследовательскими целями. Сравнения в балльных оценках, выставленных в разных центрах и в разных сериях биопсий, могут быть только приблизительными, и поэтому достоверный метаанализ полученных результатов практически невозможен. Всегда следует иметь в виду проблему, связанную с разнообразием материала, получаемого при игольной биопсии, так как в этих случаях описываемая морфологическая картина относится лишь к очень маленькому участку печени. Надежная система определения тяжести и стадии процесса должна отвечать нескольким требованиям: основываться на оценке значимых признаков, давать полезную информацию, быть хорошо воспроизводимой и иметь практическое значение. Выполнение этих требований в ряде случаев нуждается в компромиссе между комплексностью и воспроизводимостью исследования. Требования для определения стадии процесса (степени фиброза) охватывают также адекватный объем биоптата (наличие ≥ 6 портальных трактов), желательна не фрагментированных, совершенную гистологическую технику, в том числе подготовку срезов с постоянной толщиной, и безупречную окраску соединительной тка-

ни, предпочтительно пикро Сириус красным, позволяющую определять коллагены I, II и III.

Балльная система активно применяется в клинических исследованиях при оценке эффективности интерферона и других противовирусных препаратов в лечении хронических вирусных гепатитов В, D и С. Примерами могут служить наблюдения, направленные на выявление предикторов «потери» HBeAg в результате лечения ламивудином ХГВ; изучение влияния разных генотипов вируса гепатита С на тяжесть морфологических изменений в печени; исследование механизмов развития фиброза при ХГС и, в частности, факторов, определяющих прогрессирование фиброза; проверку концепции о возможностях супрессивной терапии фиброза и выявление критериев, определяющих подавление последнего, а также может ли фиброз сам по себе в большей мере, чем степень активности некрозов и воспаления, быть предиктором будущего прогрессирования фибротических изменений.

Балльные системы оценок применяются в последнее время в исследованиях, посвященных выявлению взаимосвязи между степенью активности воспаления и фенотипом лимфоцитов у больных ХГС, активацией звездчатых клеток печени и активацией предполагаемых печеночных стволовых клеток.

Ошибки в применении рассматриваемой системы встречаются как в случаях ее практического использования, так и при интерпретации полученных результатов. Так, некоторые клиницисты вопреки соответствующим рекомендациям настаивают на получении цифровой оценки по каждому биоптату печени. Однако описательные заключения должны оставаться базовым документом при рутинной гистологической оценке биопсийного материала.

Вызывает беспокойство и интерпретация некоторых результатов балльных оценок. В частности, некорректно при математической обработке использовать суммарные оценки, поскольку при одинаковых цифровых выражениях эти оценки могут отражать характеристику неоднородных материалов.

Интерпретация балльных оценок фиброза требует четкого представления о том, что может скрываться за цифровыми данными. Например, оценка F4 фиброза до начала лечения может

измениться через 1 год после него в оценку F2. В этом случае весьма рискованно прийти к категоричному выводу об обратимости цирроза. Скорее в данной ситуации при игловой биопсии печени конверсия F4 → F2 обусловлена эволюцией микронодулярного (гиперрегенераторного) в макронодулярный (гиперрегенераторный) цирроз.

В последние годы достигнут существенный прогресс в количественном анализе образцов (изображений), в том числе усовершенствована количественная оценка фиброза печени. Превосходство анализа образцов над полуколичественной балльной оценкой фиброза продемонстрировано в нескольких сравнительных исследованиях (Т. Caballero, А. Perez—Milena, М. Masseroli и соавт., 2001). Автоматизированная количественная техника обещает более высокий уровень объективизации и воспроизводимости результатов в сравнении с балльными системами, что позволит с большей эффективностью применять статистические методы при обработке полученных материалов.

УДК 616.36-008.5-079.4

Изменения и уточнения клинических оценок в дифференциальной диагностике желтух

А.И. Хазанов

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

Основу лекции¹ составляют результаты анализа наблюдений над 437 больными с яркой желтухой и 70 больными с неяркой (неконъюгированная гипербилирубинемия) желтухой.

Неяркие желтухи, связанные с неконъюгированной гипербилирубинемией, наблюдались в основном при болезни Жильбера, а также при алкогольном стеатогепатите (в части случаев – с прогрессирующим течением) и при HCV-гепатитах.

Несколько улучшилось распознавание молниеносных гепатитов и значительно более успешной стала диагностика острых алкогольных гепатитов с желтухой.

Все случаи холестатических желтух нуждаются в четкой визуализации крупных желчных и панкреатических протоков. Судьба этих больных нередко зависит от своевременности выполнения указанной визуализации.

Ключевые слова: неконъюгированная гипербилирубинемия, острый алкогольный гепатит, холестатическая желтуха, неотложная диагностика желтух.

Желтухи продолжают оставаться актуальной диагностической проблемой: отмечаются учащение вирусных и алкогольных заболеваний печени, желчнокаменной болезни, нередкое развитие опухолей билиарной системы, протекающих с резко выраженной гипербилирубинемией [3, 5, 9, 14].

Дифференциальная диагностика желтух подчас вызывает значительные трудности. Правда, новые методы исследования существенно расширяют диагностические возможности в этом направлении. В качестве примера можно привести данные ГВКГ им Н.Н. Бурденко: с 1988 по 1998 г. количество больных с подпеченочной желтухой, направленных поликлиниками в стационар с ошибочным диагнозом «острый вирусный гепатит», уменьшилось с 13,7 до 5,5% [9].

Помимо чисто диагностических представлений с годами меняется также понимание сущности и особенностей течения части заболеваний, протекающих с желтухой [1, 4, 7, 9, 15, 16, 18, 19]. При обсуждении этих проблем, естественно, использовались данные литературы. В оценке значимости уточнений и изменений клинических особенностей гипербилирубинемии помогали также обобщенный собственный опыт.

Проанализировано без какого-либо отбора 437 больных с явной желтухой кожного покрова, лечившихся в многопрофильном стационаре – Главном военном клиническом госпитале им. Н.Н. Бурденко. Кроме того, обследованы 70 больных с преимущественно неконъюгированной формой гипербилирубинемии. Среди 437 больных у 2 (0,5%) выявлена надпеченочная форма желтухи – гемолитическая болезнь, у 304 (69,5%) – внутripеченочная форма и у 131 (30,0%) – подпеченочная форма.

¹ Лекция прочитана на 9-й Гастроэнтерологической неделе (Москва, 23.10.2003 г.)

Таблица 1

Характер заболеваний, вызвавших внутрипеченочную форму желтухи

Заболевания и синдромы	Больные		В том числе с холестазами
	Абс. число	%	
I. Ферментопатические желтухи:			
болезнь Жильбера	3	0,9	Отсутствовали
синдром Дубина—Джонсона	1	0,3	Отсутствовали
II. Гепатоцеллюлярные желтухи			
острый вирусный гепатит	155	51,0	13 (8,4)
острый алкогольный гепатит	31	10,2	9 (29,0)
острый лекарственный гепатит	15	4,9	7 (46,7)
обострение хронического гепатита и стеатогепатита	21	6,9	6 (28,6)
циррозы печени, включая первичный и вторичный билиарный цирроз	31	10,2	8 (25,8)
инфильтрационная желтуха при гемобластозах	11	3,7	4 (36,4)
Другие заболевания	36	11,9	1 (2,8)
Всего . . .	304	100,0	48 (15,7)

Примечание. В скобках — данные в процентах.

Таблица 2

Традиционные и иные формы заболеваний, протекавшие со стойкой неконъюгированной гипербилирубинемией

Окончательный диагноз	Больные	
	Абс. число	%
Болезнь Жильбера, в том числе с вариантом Lieveuse	43	74,1
Алкогольный стеатогепатит	8	13,8
Хронический HCV гепатит	6	10,4
Гемолитическая болезнь (стертая форма)	1	1,7
Всего . . .	58	100,0

Примечание. Несколько ранее при четырехлетнем наблюдении за 12 больными алкогольным стеатогепатитом со стойкой неконъюгированной гипербилирубинемией у 3 отмечено развитие варикозного расширения вен пищевода.

Внутрипеченочная форма желтухи

Характер заболеваний у больных, страдавших внутрипеченочной формой желтухи, представлен в табл. 1.

Желтухи с преимущественно неконъюгированной гипербилирубинемией

Чаще они представлены неяркими желтухами, при которых отчетливо прокрашены лишь склеры. В эту группу входят надпеченочные желтухи (гемолитические анемии) и внутрипеченочные (ферментопатические) желтухи — как генетически обусловленные (болезнь Жильбера и др.), так и токсического и инфекционного происхождения. В этих случаях гипербилирубинемии, возможно, развиваются на фоне генетических дефектов. Среди токсических агентов преобладает алкоголь, среди инфекций — вирус гепатита С (табл. 2).

Троекратное с интервалами в неделю одновременное определение показателей гемоглобина, ретикулоцитов, билирубина, аминотрансфераз и лактатдегидрогеназы обычно дает возможность выявить стертые формы повышенного гемолиза. В пользу гемолитической анемии свидетельствует

также нередко встречающаяся отчетливая спленомегалия.

Дифференциальная диагностика между болезнью Жильбера и алкогольным стеатогепатитом с неконъюгированной гипербилирубинемией без применения инвазивных методов исследования (пункционная биопсия печени) достаточно сложна. Для болезни Жильбера характерна относительно постоянная гипербилирубинемия с содержанием 85–95% неконъюгированного билирубина в сочетании с нормальной активностью аминотрансфераз и отсутствием повышения концентрации холестерина и других липидов. Как правило, заболевание выявляется у мужчин в возрасте 15–23 лет. При активной форме алкогольного стеатогепатита, протекающего с преимущественно неконъюгированной гипербилирубинемией, при повторных лабораторных исследованиях довольно часто выявляются значительные колебания уровня билирубина с периодическим существенным увеличением доли конъюгированной фракции пигмента (более 25%). Также периодически наблюдаются умеренные (в 1,5–3 раза) подъемы активности аминотрансфераз. Нередко повышается содержание триглицеридов, холестерина и

Таблица 3

К дифференциальной диагностике неконъюгированных гипербилирубинемий

Диагностические характеристики	Форма заболевания		
	I	II	III
Возраст на начало заболевания (годы)	15–23	35–50	25–40
Доля неконъюгированного билирубина сыворотки крови, %	90–95	75 и более	75 и менее
Гиперлипидемия (триглицериды, холестерин)	Отсутствует	Нередко	Редко
Данные УЗИ	Норма	Стеатогепатоз	Неопределенные
Данные биопсии печени	Норма	Стеатогепатит	Хронический гепатит
Возможность развития портальной гипертензии в недалеком будущем	Отсутствует	У 20–25%	Очень невелика

Примечание. I – болезнь Жильбера, II – алкогольный стеатогепатит, III – хронический HCV-гепатит.

Таблица 4

К дифференциальной диагностике гепатоцеллюлярных и холестатических форм внутривнутрипеченочных желтух

Патогенетические и клинические особенности различных форм внутривнутрипеченочных желтух	Форма желтухи	
	гепатоцеллюлярная	холестатическая
1. Патогенетические особенности		
1.1. Нарушение функции гепатобилиарного транспорта	+++	+++
1.2. Выраженный цитоллиз	+++	+
1.3. Нарушение секреции желчи, а также функции желчных канальцев и холангиолей	+	+++
2. Клинические особенности		
2.1. Кожный зуд	+	+++
2.2. Гипертрансаминаземия	+++	+
2.3. Повышение показателей тимоловой пробы и гамма-глобулина	++	–
2.4. Повышение содержания щелочной фосфатазы, глутаматдегидрогеназы, холестерина	+	+++

Примечание. Среди 201 больного с внутривнутрипеченочными желтухами, вызванными острыми гепатитами вирусного, алкогольного и лекарственного происхождения, у 172 (85,6%) наблюдалась гепатоцеллюлярная, у 29 (14,4%) – холестатическая желтуха.

других липидов. При УЗИ отмечается гиперэхогенность печени. Увеличение размеров печени обнаруживается часто, но далеко не всегда. Заболевание выявляется в основном у лиц старше 35–40 лет. Диагноз стеатогепатита может считаться окончательным при подтверждении его данными биопсии печени [8]. Главное отличие результатов исследования последних лет заключалось в том, что в небольшой группе больных алкогольным стеатогепатитом при наблюдении в среднем в течение 4 лет отмечено появление варикозно расширенных вен нижней трети пищевода.

Обнаружение признаков портальной гипертензии даже у незначительной части пациентов со стойкой неконъюгированной гипербилирубинемией на фоне алкогольного стеатогепатита меняет представление о доброкачественном характере неконъюгированной гипербилирубинемии в целом. Непрогрессирующий характер заболевания характерен только для болезни Жильбера, которая по нашим наблюдениям диагностируется примерно у 75% больных с неконъюгированной гиперби-

лирубинемией. У остальных 25% больных прогноз более серьезен. Поэтому сегодня необходимо подтверждать диагноз болезни Жильбера данными биопсии печени, особенно у лиц старше 35 лет. Различия в основных характеристиках заболеваний со стойкой непрямой гипербилирубинемией представлены в табл. 3.

Существенны различия в принципах лечения. При болезни Жильбера большинство гепатологов не пользуются лекарственной (фенобарбитал) терапией. Учитывая нередкий прогрессирующий характер алкогольного стеатогепатита с гипербилирубинемией рекомендуются прием эссенциале Н (до 6 мес на курс) и полная абстиненция. При хроническом HCV-гепатите в случае отсутствия противопоказаний назначается традиционная терапия – длительный курс интерферона и рибавирина.

Желтухи с преимущественно конъюгированной гипербилирубинемией

Большие диагностические трудности могут породить яркие желтухи (отчетливая желтизна

Таблица 5

Основные отличительные диагностические характеристики
молниеносной формы гепатита с желтухой

1. Различные стадии гепатогенной энцефалопатии

- 1.1. Клинические проявления ранних стадий: заторможенность, сонливость, возбуждение, неадекватность поведения
- 1.2. Положительные результаты простейших специальных проб: проба с обратным счетом, писчая проба
- 1.3. Изменения электроэнцефалограммы*

2. Геморрагический синдром

- 2.1. Симптомы повышенной кровоточивости: подкожные и иные кровотечения
- 2.2. Снижения уровня прокоагулянтов: протромбинового индекса, частично активированного тромбопластинового времени, проакцелерина, проконвертина

* В последние годы для выявления ранних малосимптомных стадий минимальных гепатогенных энцефалопатий используются различные нейропсихологические тесты (Digit span, Digit symbol и др.), а также магнитнорезонансная спектрография головного мозга.

кожного покрова и склер) с преимущественной конъюгированной гипербилирубинемией. Внутривнутрипеченочные желтухи можно разделить на более часто встречающиеся *гепатоцеллюлярные* и более редкие — *холестатические* (табл. 4). Первые развиваются в результате нарушения функций гепатобилиарного транспорта, цитолиза гепатоцитов, а также повреждения синусоидальных клеток. Холестатические желтухи возникают также вследствие нарушения функции гепатобилиарного транспорта в сочетании с нарушением секреции желчи и функций желчных канальцев и холангиолей. Холестатические желтухи внутрипеченочного и подпеченочного происхождения по клинической симптоматике часто неразличимы, и поэтому во всех этих случаях необходима надежная визуализация общего желчного протока [13, 14, 17].

Остро возникшие гепатоцеллюлярные желтухи протекают обычно с выраженным цитолитическим синдромом (повышенная активность аминотрансфераз), а нередко также с мезенхимально-воспалительным синдромом (повышение уровня гамма-глобулина, патологические результаты тимоловой пробы). Чем выше активность трансаминаз, тем вероятнее наличие острой гепатоцеллюлярной желтухи. Чаще всего острые гепатоцеллюлярные желтухи встречаются при вирусных гепатитах. Поэтому у всех больных с желтухой необходимо исследовать anti-HAV JgM, HBsAg, anti-HCV.

Важным, а нередко и спасительным для больного оказывается своевременное выявление молниеносных гепатитов. Этиологическая структура этой формы гепатита выглядит так: острый вирусный гепатит В — около 50%, острые вирусные гепатиты А и С — 3–5%, острые вирусные гепатиты ни А, ни С, т. е. без подтверждения маркерами, — 15–20%, острые алкогольные гепатиты — 15–25%, острые лекарственные гепатиты — 5–7%.

Молниеносные формы острых гепатитов в

большинстве случаев проходят сначала стадию тяжелого течения болезни. Именно на этих больных следует обращать особое внимание, стараясь возможно раньше выявить развитие геморрагического синдрома и минимальной печеночной энцефалопатии (МНЕ), которую стали регистрировать в последние годы при циррозах печени и тяжелых формах хронических гепатитов. Для этого применяют нейропсихологические тесты (Digit span, Digit symbol, Trail-Making), а также магнитнорезонансную спектрографию головного мозга (табл. 5).

При полноценном вирусологическом обследовании значительные диагностические трудности нередко остаются при выявлении острых алкогольных гепатитов (ОАГ). Пока, до широкого использования специфических тестов (определение алкоголя в сыворотке крови и углеводно-дефицитного трансферрина), важную роль играет анамнез. Примерно 80% больных сознательно искажают его, сообщая, что они «пьют как все». Между тем ОАГ обычно развивается после ежедневного употребления водки или коньяка в количестве 500–1000 мл и более в течение нескольких или многих дней.

Основные дифференциально-диагностические признаки ОАГ и острого вирусного гепатитов (ОВГ) изложены в табл. 6. Чем ближе прием токсической дозы алкоголя к моменту осмотра врача, тем легче диагностировать ОАГ. При большем интервале исчезают признаки острой интоксикации алкоголем и диагностическая задача становится сложнее. Данные табл. 7 показывают, насколько различен прогноз при этих двух заболеваниях: при ОАГ ближайший прогноз по сравнению с ОВГ хуже в 8–15 раз. Кроме того, выявление ОАГ дает возможность сосредоточиться на двух важных лечебно-профилактических мероприятиях:

- прервать поступление алкогольных напитков в стационар к больному;
- подготовиться, особенно в первые 3–5 дней

Таблица 6

К дифференциальной диагностике острого вирусного и острого
алкогольного гепатитов

Симптомы и синдромы	ОВГ	ОАГ
Признаки хронической алкогольной интоксикации: телеангиоэктазии кожи гинекомастия контрактура Дюшоитрена значительная гепатомегалия отечно-асцитический синдром	— — — Редко Крайне редок	Часто Нередко Часто Нередко Нередко
Признаки острой алкогольной интоксикации: густо обложенный язык артериальная гипертензия тахикардия тенденция к лейкоцитозу	— — — Редко	Часто Часто Часто Часто
<i>Минимально необходимые исследования</i> Маркеры вирусов гепатита: anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBcore IgM, anti-HCV Прямые и косвенные тесты интоксикации алкоголем: — концентрация алкоголя в сыворотке крови, — углеводно-дефицитный трансферрин		

Таблица 7

Летальность при остром алкогольном и остром вирусном гепатитах
у обследованных больных в 1993 – 2000 гг.

Заболевание	Всего больных		В том числе с летальным исходом		Примечание
	Абс. число	%	Абс. число	%	
ОВГ	517	100,0	11	2,1	Из 42 больных ОВГ ни А, ни С умерли 4 (9,5%)
ОАГ	127	100,0	24	18,9	

госпитализации, к возможному развитию абстинентного синдрома.

Выше были перечислены наиболее частые причины *внутрипеченочных* холестатических желтух. Кратко остановимся на редких причинах их развития. Нечасто встречается иммунная холестатическая болезнь, описанная нами совместно с А.С. Ивлевым (1991). В основе ее лежит дефицит IgA. Провокаторами холестаза выступают лекарства (тестостерон, аймалин и др.), алкоголь. Желтухи развиваются повторно, нередко протекают длительно, с мучительным кожным зудом, резким снижением массы тела, уровень индикаторов холестаза (щелочная фосфатаза, холеглицин) бывает повышен, но активность гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) у многих больных остается нормальной, напоминая этим синдром Байлера. В отличие от указанного синдрома иммунная холестатическая болезнь в большинстве случаев протекает доброкачественно.

Другая редкая форма холестатической желтухи — доброкачественный семейный холестаз, или синдром Саммерскила. Генетически обусловленное нарушение обмена желчных кислот проявляется повторными длительными (до 3–4 мес) холестатическими желтухами. Вне желтух грубых изменений со стороны печени и билиарной системы не выявляется.

Как хорошо известно, холестатические желтухи бывают внутрипеченочными и подпеченочными. Первый этап диагностики холестаза (выявление холестатического синдрома) относительно несложен. Для него характерна триада: высокая стабильная конъюгированная гипербилирубинемия, повышение уровня индикаторов холестаза (щелочной фосфатазы, ГГТП, холеглицина и др.), кожный зуд. По-разному изменяется активность аминотрансфераз. При внутрипеченочных холестатических желтухах в случае простого холестаза ферменты могут быть нормальными. При холестатическом гепатите и холангиопатии обычно отмечается небольшая гипертрансаминаземия. При подпеченочной желтухе, протекающей со стабильной билиарной гипертензией, уровень ферментов близок к норме, а при нестабильной билиарной гипертензии, как правило, наблюдается гипертрансаминаземия, особенно после болевых приступов.

В последние годы сравнительно нередко встречаются большие первичным билиарным циррозом без выраженной гипербилирубинемии (Бурневич Э.З., 2003).

Существенные сложности возникают на втором диагностическом этапе — при разделении внутрипеченочного (обычно «терапевтического») и подпеченочного («хирургического») холестаза.

Таблица 8

Характер заболеваний, вызвавших подпеченочную форму желтухи

Заболевания и синдромы	Число больных		В том числе с холестатическим синдромом
	абс.	%	
Опухоли гепатобилиарно-панкреатической системы	61	46,6	52 (85,2)
Желчнокаменная болезнь	56	42,7	27 (48,2)
Острый и хронический панкреатит	8	6,1	3 (37,5)
Другие, более редкие причины	6	4,6	2 (33,3)
Всего . . .	131	100,0	84 (64,1)

Примечание. В скобках – данные в процентах.

Подпеченочные желтухи (прежде – обтурационные или механические)

Этот вид желтух, как известно, развивается в основном у больных желчнокаменной болезнью, а также при опухолях гепатобилиарной системы и головки поджелудочной железы (табл. 8). Лишь у части пациентов выраженные боли предшествуют развитию подпеченочной желтухи.

Холестатическая желтуха протекает с основными симптомами в виде кожного зуда в сочетании с повышением уровня индикаторов холестаза: преимущественно конъюгированной билирубинемией, увеличением содержания изофермента и общей активности щелочной фосфатазы и ГГТП сыворотки крови. При этом нередко отмечаются также стеаторея, нарушение всасывания жирорастворимых витаминов и гепатогенная остеодистрофия. Иногда наблюдается накопление меди в печени, приближающееся по интенсивности к болезни Вильсона–Коновалова. При острых вирусных и лекарственных гепатитах холестатический синдром существенно не ухудшает прогноз, при острых алкогольных гепатитах – ухудшает.

Отсутствие четко выраженного холестатического синдрома наблюдалось у $1/3$ больных с подпеченочной формой желтухи. Главным образом это касалось лиц с относительно кратковременной и невысокой (4–5-кратной) гипербилирубинемией. При радионуклидной холесцинтиграфии препарат в небольших количествах замедленно поступал в двенадцатиперстную кишку.

Отсутствие четкого холестатического синдрома отмечено у 9 (14,8%) больных с опухолями гепатобилиарно-панкреатической системы. При этом в 8 наблюдениях речь шла об относительно ранних стадиях опухолей. Шесть больных прослежены в дальнейшем, у 5 из них позднее развился стойкий холестатический синдром.

В диагностике подпеченочной желтухи решающую роль играют методы инструментальной диагностики, причем именно те, которые могут четко визуализировать общий желчный проток, включая его впадение в двенадцатиперстную кишку [13, 17]. Часто данные о расширении об-

щего желчного протока, наличии в нем камней получают при УЗИ. Однако точность информации о состоянии крупных желчных протоков при указанном исследовании не превышает 70%. Поэтому во всех диагностически неуточненных случаях для исключения подпеченочных желтух применяется эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) или другие методы четкой визуализации потоков. Диагностическая точность ЭРХПГ – 95%. Наиболее часто неудачи наблюдаются при мелких камнях, расположенных в значительно расширенных протоках, а также на относительно ранних стадиях первичного склерозирующего холангита. В случаях склерозирующего холангита правильный диагноз иногда удается поставить лишь при повторных ЭРХПГ.

В последние годы серьезными конкурентами ЭРХПГ выступают эндоскопическая ультрасонография (ЭУС) и магнитнорезонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), а также компьютерная томография с контрастной холангиографией (выполняется с применением инфузии меглумина иотроксата). ЭУС существенно чувствительнее, чем традиционное УЗИ и достаточно хорошо выявляет мелкие камни и опухоли в наиболее трудном для обследования терминальном отделе общего желчного протока. МРХПГ используют для этих же целей. Ее главным достоинством является достаточно четкая визуализация общего печеночного, общего желчного и вирсунгова протоков с регистрацией их расширений и сужений, а также выявлением причин этих деформаций.

Дифференциальная диагностика внутрипеченочных и подпеченочных холестазов определяет показания к хирургическому лечению с целью декомпрессии билиарной системы. Считается целесообразным решить диагностические вопросы по выявлению подпеченочной желтухи и подготовить больного к хирургическому вмешательству в течение 10 дней от момента ее возникновения.

Сравнительно нечасто необходима неотложная диагностика желтух. Опоздание с установлением характера заболевания может быть ги-

бельным для больного. В основном это касается трех заболеваний [1, 9, 14]:

1. *Желтушная форма острого молниеносного гепатита* (в наших наблюдениях 5 больных). Отличие молниеносного гепатита от основной массы острых гепатитов заключено в появлении признаков гепатогенной энцефалопатии и коагулопатии (подробнее см. выше).

2. *Острый холангиогенный сепсис с желтухой или острый гнойный обтурационный холангит («пентада Рейнольда»)* — диагностирован у 6 наблюдавшихся нами пациентов. В основе его лежит, как правило, холедохолитиаз, особенно у пожилых больных, недавно оперированных на билиарной системе. Типичная картина пентады Рейнольда включает лихорадку, желтуху, боли, спутанность сознания, артериальную гипотензию. Желтуха чаще не очень яркая: уровень билирубина сыворотки крови повышается в 3–6 раз. Лихорадка наблюдается почти у всех пациентов, у большинства с ознобами; жалобы на боль в верхней половине живота разной интенсивности. Обращают внимание признаки жесточайшей интоксикации: больной с большим трудом меняет положение тела, медленно подбирает слова, затем развиваются спутанность сознания и артериальная гипотония; из лабораторных тестов отмечается высокий лейкоцитоз (нередко более $15-16 \times 10^9$) с выраженным палочкоядерным сдвигом. Лечение: антибиотики широкого спектра действия и главное — экстренная декомпрессия желчных путей.

Развернутая крайне тяжелая картина острого гнойного обтурационного холангита (пентада Рейнольда) встречается относительно редко. Значительно чаще наблюдаются «редуцированные» пентады Рейнольда у пожилых больных с достаточно тяжелыми проявлениями холангита и панкреатита после запоздалого оперативного лечения холедохолитиаза [1, 2, 9]. Несмотря на то что в результате выполненной папиллосфинктеротомии желтуха у этих больных может разрешиться или резко уменьшиться, нередко сохраняются выраженные анорексия, тошнота, субфебрильная лихорадка, продолжается падение массы тела, периодически отмечается высокая гиперAMILАЗемия, изредка — пароксизмы артериальной гипотензии. Тяжелое состояние при рациональной терапии продолжается от 1,5 до 5 нед и у большинства заканчивается благополучно.

3. *Острый гемолитический криз* (в наших наблюдениях — 2 случая). Так дебютирует иногда гемолитическая болезнь, но, пожалуй, не реже он наблюдается при тяжелых заболеваниях печени — остром алкогольном гепатите и болезни Вильсона–Коновалова. В распознавании гемолитического криза велика прежде всего роль выявления быст-

ро развившейся анемии. Несколько своеобразна гипербилирубинемия: на высоте криза конъюгированная фракция билирубина может составлять 50% и более. Состояние больного чаще тяжелое. Легко развиваются сосудистая и почечная недостаточность.

Лечение желтух определяется характером заболеваний, их вызвавших. Для эффективной терапии, прежде всего при тяжелых заболеваниях, вызвавших желтухи, нередко решающее значение имеет своевременность диагностики. Особенно остро этот вопрос стоит при молниеносных гепатитах, септических холангитах, острых гемолитических кризах. Судьба больного порой решается в течение 6–12 ч, иначе помощь может оказаться запоздалой. Лишь несколько дней отпущено на установление диагноза «подпеченочная желтуха». Запоздалые операции в данных случаях приводят к высокой летальности. При перечисленных желтухах своевременная диагностика является буквально элементом лечения.

Заключение

Неяркие желтухи с преимущественно неконъюгированной гипербилирубинемией в основном наблюдаются при болезни Жильбера, алкогольном стеатогепатите, хроническом гепатите С, реже — при гемолитических анемиях. При правильном подходе обычно не возникает больших диагностических трудностей. Исключение составляют стертые формы гемолитических анемий, но они редки. Прогрессирующие формы алкогольного стеатогепатита иногда в течение нескольких лет приводят к развитию портальной гипертензии. Эти нечастые наблюдения меняют отношение к неконъюгированной гипербилирубинемии как непрогрессирующему заболеванию.

Значительно сложнее дифференциальная диагностика желтух с преимущественно конъюгированной формой гипербилирубинемии. Прежде всего речь идет о своевременной диагностике молниеносных форм острых гепатитов, а также острых алкогольных гепатитов любой степени тяжести. Особенно трудным оказывается расшифровка части холестатических желтух, при которых необходимо визуализировать крупные желчные протоки. Причем следует сделать это в сжатые сроки. Сегодня имеются широкие возможности для своевременной диагностики подпеченочной желтухи. Но сравнительно нередко возникают сложности с поступлением больного в стационар, где есть все необходимое для выполнения соответствующих исследований. Организационные вопросы, касающиеся судьбы подобных больных, часто приобретают очень важное и даже решающее значение.

Список литературы

1. *Асташев В.Л., Антоненко А.С.* Лечение больных пожилого и старческого возраста с холедохолитиазом и механической желтухой // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2003. — № 5 (прил. 21). — С. 101.
2. *Желнова Т.И., Биктагиров Ю.И., Яковлев О.Г., Новокишенина Т.П.* Болевой синдром после холецистэктомии, дифференциальная диагностика // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — № 5 (прил. 17). — С. 99.
3. *Ивашкин В.Т., Буеверов А.Т.* Клиническая гепатология сегодня и завтра // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — № 1. — С. 4–8.
4. *Капанова Г.Ж., Сексенбаев Б.Д., Жанталинова Н.А.* Физико-химические свойства крови при обтурационной желтухе // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2003. — № 5 (прил. 21). — С. 105.
5. *Мараховский Ю.Х.* Желчнокаменная болезнь: современное состояние проблемы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2003. — № 1. — С. 81–92.
6. *Немсверидзе Э.Я., Акимкин К.А., Касанов К.И.* и др. Профилактика острого панкреатита при дооперационной диагностике холедохолитиаза // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — № 5 (прил. 17). — С. 105.
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. *Хазанов А.И.* Ферментопатические или семейные негемолитические гипербилирубинемии // Клинические лекции по гастроэнтерологии и гепатологии / Под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. — М., 2002. — Т. 3. — С. 159–171.
9. *Хазанов А.И.* Дифференциальная диагностика желтух. Постхолецистэктомический синдром // Клинические лекции по гастроэнтерологии и гепатологии / Под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. — М., 2002. — Т. 3. — С. 239–248, 309–325.
10. *Хазанов А.И.* Важнейшая проблема современности — алкогольная болезнь печени. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2003. — № 2. — С. 13–20.
11. *Хазанов А.И., Васильев А.П., Белоголовцев В.А.* и др. Доброкачественные заболевания крупных желчных протоков // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1994. — № 4. — С. 35–39.
12. *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. — № 2. — С. 251–253.
13. *Харнас С.С., Лотов Л.Н., Машицкий А.А.* Диагностический алгоритм у больных с механической желтухой // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2001. — № 5 (прил. 15). — С. 98.
14. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Желчнокаменная болезнь и холестит. Доброкачественные стриктуры желчных путей. Заболевания фатеровой ампулы и поджелудочной железы // Руководство «Заболевания печени и желчных путей». — М.: Геотар Медицина, 1999. — С. 671–734.
15. *Ferenci P., Zollner G., Grauner M.* Hepatic transport systems // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2002. — Vol. 17 (suppl.). — P. 106–113.
16. *Kullak G.A., Beuers U., Paumgartner G.* Hepato-biliary transport // J. Hepatol. — 2000. — Vol. 32 (suppl. 1). — P. 3–18.
17. *Macchi V., Floreani A., Marchesi P.* et al. Imaging of primary sclerosing cholangitis (PSC) by two new non-invasive techniques // J. Hepatol. — 2003. — Vol. 38 (suppl. 2). — P. 186.
18. *Nam S.W., Cho S.H., Han N.Y.* et al. A study of clinical correlation of neuropsychological and brain magnetic resonance spectroscopy in patient with minimal hepatic encephalopathy // J. Hepatol. — 2003. — Vol. 38 (suppl. 2). — P. 65.
19. *Noam Z., Reid G., Borst P.* et al. Basolateral hepatic export of bile acid glucuronides via MRP3: an important route for bile acid detoxification? // J. Hepatol. — 2003. — Vol. 38 (suppl. 2). — P. 186.
20. *Poupon R., Chazouilleres O., Poupon R.E.* Chronic cholestatic diseases // J. Hepatol. — 2000. — Vol. 32 (suppl.). — P. 129–140.

Changes and specifications of clinical estimations in differential diagnostics of jaundice

Khazanov A.I.

Lecture presents the literature data as well as the results of the analysis of over 437 patients with definite jaundice and 70 patients with mild (conjugated hyperbilirubinemia) jaundice.

The mild jaundice, related to the conjugated hyperbilirubinemia, was observed mainly in Gilbert's disease, at alcoholic steatohepatitis (in some cases – with progressing course) and at HCV hepatitis.

Diagnostics of fulminant hepatitis was somewhat improved and diagnostics of acute alcoholic hepatitis with jaundice became much more successful.

All cases of cholestatic jaundices require precise visualization of large biliary and pancreatic ducts. Prognosis of these patients often depends on timeliness of the specified visualization methods.

Key words: conjugated hyperbilirubinemias, acute alcoholic hepatitis, cholestatic jaundice, urgent diagnostics of jaundice.

УДК 616.36-004.4-06:[616.36-002:578.891]

Клинические особенности алкогольно-вирусных поражений печени

(Обзор литературы)

М.В. Маевская

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

По данным многочисленных исследований сочетание повреждающего действия вирусов гепатита и «опасных» доз алкоголя приводит к более тяжелому повреждению печени, чем действие каждого фактора в отдельности. Отдельное влияние умеренных и малых доз алкоголя на течение хронического гепатита С не доказано и требует изучения.

Ключевые слова: вирусы гепатитов В, С, D, алкоголь.

С момента открытия вируса гепатита С (HCV) выявилась его тесная взаимосвязь с алкоголем. Взаимоотношения алкоголя и вируса гепатита С стали одним из предметов обсуждения на Интернациональной согласительной конференции по гепатиту С в 1999 г. в Париже (Европейская ассоциация по изучению печени) и Согласительной конференции по ведению больных гепатитом С, состоявшейся в Бостоне в 2002 г. (Американская ассоциация по изучению печени). Научные исследования, касающиеся естественного течения хронического гепатита С (ХГС) на фоне хронической алкогольной интоксикации, свидетельствуют о достаточно частом развитии цирроза печени (ЦП) у этих пациентов [10, 24].

Результаты недавних работ по изучению HCV-инфекции показывают, что ХГС без отягощающих факторов протекает медленно, и только у относительно небольшого количества пациентов развиваются тяжелые формы повреждения печени. По данным G.J. Dore и соавт. [8], в течение первых 20 лет инфицирования риск перехода ХГС в ЦП составляет 7%, а после 40 лет увеличивается до 20%. Таким образом, смертность от ХГС при длительном наблюдении за пациентами составляет 1 и 4% соответственно. Скорость прогрессирования заболевания значительно повышается у лиц, злоупотребляющих алкоголем, а также при коинфекции вирусом иммунодефицита человека (HIV) или вирусом гепатита В (HBV) [13].

У пациентов с алкогольной болезнью печени (АБП) распространенность маркеров HCV варьирует от 14% в северной Европе [4] до 37% в Италии [6]. В нашей стране частота основных этиологических факторов циррозов печени изучалась А.И. Хазановым и соавт. на материале ГВКГ им. Н.Н. Бурденко за 1996–2000 гг., в исследование было включено 335 больных. Полученные результаты показали, что пациенты с алкогольным ЦП составляют 41,5%, среди них вирусами гепатита В и С инфицировано 12,2% [3]. Е.Л. Танащук и соавт. провели работу по изучению хронических заболеваний печени у больных, злоупотребляющих алкоголем и инфицированных вирусами гепатита. Среди 105 больных АБП, включенных в исследование, маркеры HCV-инфекции выявлены в 45,7% случаев [1, 2]. По данным клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова из 158 госпитализированных за период 1998–2002 гг. больных с клинически выраженной формой АБП (гепатит и цирроз) маркеры HCV- и HBV-инфекции обнаружены у 25,9% (рис. 1), среди них большинство было инфицировано HCV.

Исследования по изучению влияния алкоголя на течение гепатита С проводились преимущественно на лицах, употребляющих 50 г этанола в день и более. Как правило, употребление таких опасных доз сочетается с наркологическими про-

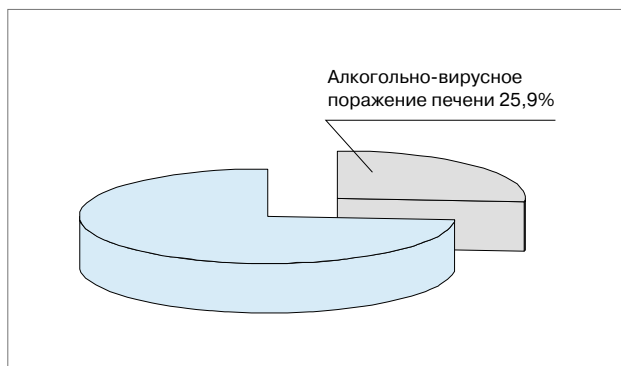


Рис. 1. Распространенность маркеров вирусов гепатита у больных алкогольной болезнью печени, $n=158$ (данные клиники им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова за 1998–2002 гг.)

блемами злоупотребления алкоголем. Очень важно разделять проблему злоупотребления алкоголем саму по себе, которая должна решаться самостоятельно, и проблему воздействия алкоголя на тяжесть, прогрессирование, возможность лечения и результаты терапии ХГС. Часто пациенты, узнав об инфицировании HCV, либо прекращают прием алкоголя, либо резко уменьшают его дозу.

По мнению ряда авторов, прием опасных доз алкоголя ухудшает течение и исход ХГС [5, 6, 12, 21, 24]. Однако вопросы о влиянии малых доз (20 г этанола в день и менее) на течение болезни, а также о механизмах взаимодействия алкоголя и вируса гепатита С, и особенно конкретных причинах развития тяжелых форм АБП, остаются открытыми [20].

Управление делами ветеранов США на базе своих медицинских центров изучало особенности течения АБП и взаимоотношения вирусов гепатитов В и С с алкоголем. С.К. Mendenhall и соавт. [18] проведено мультицентровое исследование, в которое включались пациенты с клиническими признаками АБП и две подгруппы контроля (1-я — алкоголики без признаков повреждения печени, 2-я — лица, не употребляющие алкоголь и не имеющие признаков повреждения печени). Антитела к HCV были позитивны у 27,1% пациентов с клиническими признаками АБП и только у 4,8% лиц с хронической алкогольной интоксикацией без признаков повреждения печени (1-я подгруппа контроля) и у 3,0% лиц, не употребляющих алкоголь и не имеющих клинических признаков повреждения печени (2-я подгруппа). Частота выявления антител к HCV (anti-HCV) достоверно коррелировала с клиническими признаками АБП. Гистологическое исследование ткани печени у этих больных свидетельствовало о вкладе HCV-инфекции в ее повреждение (перипортальное воспаление, более высокая частота обнаружения признаков цирроза). Однако необходимо учитывать, что дополнительное исследование anti-HCV

рекомбинантным иммуноблотингом выявляло у некоторых пациентов ложноположительные результаты anti-HCV, обнаруженные иммуноферментным методом. В другой работе тех же авторов [19] при обследовании 288 больных алкоголизмом и различными стадиями АБП anti-HCV выявлены в 18,4% случаев. По результатам исследования в США за 1995 г. [12] количество госпитализаций больных с поражениями печени в результате инфицирования HCV составило 26 700, из них умерли 2600 (примерно 10%), экономические затраты составили 514 млн долларов США. В сравнении с этими данными количество госпитализаций по поводу АБП достигло 101 200, число смертельных случаев — 13 400, затраты — 1,8 млрд долларов США. Количество госпитализаций по причине смешанного поражения печени (HCV + алкоголь) составило 11 700. При использовании логистического регрессионного анализа было показано, что для пациентов, инфицированных HCV и злоупотребляющих алкоголем, риск летального исхода был выше: отношение шансов¹ 1,4; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,2–1,5. Кроме того, при сочетании гепатита С с алкоголем госпитализировались лица более молодого возраста, чем при поражении печени каждым из этих двух факторов в отдельности.

Т. Roynard и соавт. [21] изучали течение ХГС без противовирусного лечения у 1574 пациентов. У всех была выполнена пункционная биопсия печени, тщательно изучался алкогольный анамнез. По количеству употребляемого алкоголя больных разделили на три группы: 1-я группа — не употребляющие его вообще, 2-я группа — умеренное употребление (до 49 г/день), 3-я группа — употребление опасных доз (50 г/день и более). Безотносительно к возрасту пациента или длительности инфекции употребление алкоголя в дозе более 50 г/день на 34% увеличивало скорость прогрессирования фиброза в сравнении с пациентами, не употребляющими алкоголь. Скорость прогрессирования фиброза в год, выраженная в единицах фиброза, возрастала от 0,125 (95% ДИ 0,118–0,116) у непьющих пациентов до 0,143 при умеренном употреблении алкоголя (95% ДИ 0,118–0,160) и до 0,167 у пациентов, употребляющих опасные дозы алкоголя (95% ДИ 0,133–0,174). В целом относительный риск прогрессирования фиброза при употреблении опасных доз алкоголя составил 2,36 (95% ДИ 1,62–3,45; $p=0,0001$).

Результаты этого исследования делают несомненной связь между скоростью развития фибро-

¹ Отношение шансов (OR) — оценка относительного риска, указывающая на увеличенный (или уменьшенный) риск иметь заболевание, связанное с подверженностью изучаемому фактору. Отношение шансов больше единицы указывает, что риск заболевания увеличен в группе с фактором риска по сравнению с группой без фактора риска.

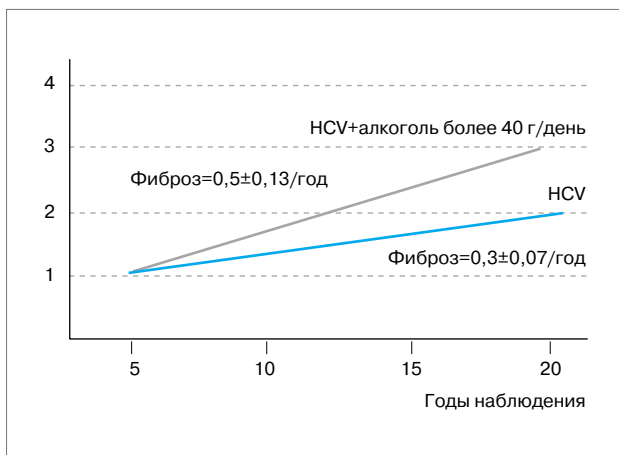


Рис. 2. Линейная зависимость между стадией фиброза и употреблением алкоголя у HCV-инфицированных лиц (Wiley T.E. и соавт., 1998)

за и количеством принимаемого алкоголя у лиц, инфицированных HCV. Однако связь между употреблением малых доз алкоголя и прогрессированием фиброза была статистически недостоверной, а информация от пациентов о количестве принимаемого ими алкоголя не была стандартизирована.

В ретроспективном исследовании Т.Е. Wiley и соавт. [24] показана линейная зависимость между стадией фиброза и употреблением опасных доз алкоголя (более 60 г/день) у 176 больных ХГС (рис. 2).

Риск развития ЦП и декомпенсации заболевания был в 2–3 раза выше у лиц, употребляющих опасные дозы алкоголя (более 60 г/день для мужчин и более 40 г/день для женщин). Не выявлено достоверной связи между скоростью прогрессирования болезни среди употребляющих и не употребляющих алкоголь больных ХГС и такими факторами, как возраст пациента, длительность инфицирования HCV, уровень вирусной нагрузки и генотип вируса, а также количество ферритина в сыворотке крови. Клиническое и гистологическое прогрессирование болезни также не зависело от пути инфицирования HCV и пола пациента. Именно алкоголь был тем независимым фактором, который приводил к ухудшению течения ХГС.

D.R. Harris и соавт. [10] анализировали факторы (в том числе HCV и алкоголь), способные вызывать ЦП. С этой целью изучалась группа больных (206 человек), у которых после гемотрансфузий развился ХГС. Срок наблюдения в среднем составил 15 лет. Группа контроля была представлена пациентами, не инфицированными HCV после гемотрансфузий. Среди лиц, инфицированных HCV, за период наблюдения ЦП развился у 17%, в то время как в группе контроля — только у 2,8% ($p < 0,001$). Более того, риск развития ЦП в 4 раза был выше у тех, кто употреблял более 80 г алкоголя в день (OR 4,0, 95% ДИ 2,1–7,7).

В Италии было проведено популяционное исследование, которое получило название «исследование Диониса» [5], цель его заключалась в изучении болезней печени среди населения. В нем участвовали 6917 жителей двух городов на севере страны, у которых анализировались такие факторы, как распространение маркеров вирусов гепатита, количество употребляемого алкоголя (при помощи соответствующих вопросников, учитывающих среднее количество чистого этанола в день и стиль его употребления), клинические и биохимические признаки поражения печени. В изучавшейся популяции РНК вируса гепатита С (HCV RNA) была обнаружена у 2,3% обследованных, 62% употребляли алкоголь, из них 21% — более 30 г/день. В группе HCV-позитивных лиц ЦП развился в 32% случаев среди употребляющих алкоголь в дозе более 30 г/день и только в 10% у тех, чья ежедневная доза была меньше. Как HCV-позитивные, так и HCV-негативные лица имели в 3 раза более высокий риск развития ЦП (95% ДИ 1,2–7,4; $p < 0,02$), если они употребляли алкоголь в дозе более 30 г/день на протяжении 10 и более лет. Эти данные подтверждают независимое повреждающее действие высоких доз алкоголя на печень. Употребление алкоголя в дозе менее 30 г/день не увеличивало риск развития клинически выраженного ЦП, однако отсутствие у многих пациентов результатов гистологического исследования ткани печени делает этот вывод неоднозначным.

В заключение необходимо еще раз подчеркнуть, что во многих исследованиях [5, 10, 12, 21, 24] по изучению влияния алкоголя на течение ХГС показана негативная роль опасных доз алкоголя на течение заболевания, скорость формирования фиброза и ЦП, а также жизненный прогноз. Умеренное потребление алкоголя (30 г этанола в день) при ХГС изучалось только в нескольких работах [5, 10], где описывается ухудшение на этом фоне гистологической картины печени (прогрессирование фиброза). Однако эти данные статистически недостоверны и требуют дальнейшего изучения. Влияние малых доз алкоголя (20 г/день и менее) на течение ХГС практически не исследовалось. Таким образом, не известно, как меняется гистологическая картина печени при длительном употреблении малых доз алкоголя и имеется ли вообще безопасная доза алкоголя для больных ХГС.

Течение хронического гепатита В и алкоголя

Распространенность HBV-инфекции в различных странах и регионах варьирует очень широко. Концептуально весь мир делится на регионы с высокой, умеренной и низкой распространенностью HBV. Следует отметить, что энде-

мичной считается та зона, в которой приблизительно 8% популяции имеет позитивный тест на HBsAg [9]. Самая низкая распространенность HBV-инфекции (менее 1%) наблюдается в Северной Америке, Западной Европе, Австралии и Новой Зеландии; для Японии эта цифра составляет 2–4%, для Китая – 5–18%. Очень высокая распространенность HBV фиксируется на Тайване (15–20%) и в некоторых других странах Юго-Восточной Азии [7, 16, 17]. В России в 2002 г. заболеваемость острым гепатитом В составила 19,7 на 100 тыс. населения, хроническими гепатитами – 47,8 на 100 тыс. населения (по данным Федерального центра Госсанэпиднадзора Минздрава РФ). Для каждого региона выделяется основной путь передачи инфекции: в высоко эндемичных зонах – перинатальный (по данным М.А. Капе [11] он составляет 70%), в низко эндемичных областях превалирует сексуальный путь передачи среди взрослых, относящихся к группе риска (наркоманы, гомосексуалисты, лица, ведущие беспорядочную половую жизнь, и т. д.) [17]. Приблизительно у одной четверти лиц, хронически инфицированных HBV, возможно развитие прогрессирующего повреждения печени с формированием цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Существует целый ряд факторов, которые отрицательно влияют на течение HBV-инфекции. К ним относятся злоупотребление алкоголем, коинфекция HCV и HIV.

Серологические маркеры HBV у алкоголиков встречаются чаще, чем в общей популяции. Это может быть связано с повышенной восприимчивостью алкоголиков к инфекции или стимулирующим действием алкоголя на экспрессию и репликацию генов HBV [14].

В ряде исследований показано, что алкоголь и HBV потенцируют влияние друг друга на развитие цирроза печени и ГЦК. В исследовании индийских ученых [22] изучалась распространенность HBV- и HCV-инфекции среди 220 пациентов с алкогольным ЦП, а также вклад инфекции в его течение. Позитивный тест на HBsAg был выявлен у 23,8% больных, антитела к вирусу гепатита С – у 9,5%. У пациентов с алкогольным ЦП присутствие вирусной инфекции ускоряло прогрессирование заболевания и сопровождалось более интенсивной желтухой и более высокими показателями сывороточных трансаминаз. Аналогичные результаты получены Т. Yamanaka и

соавт. [25]: вирусная инфекция (HBV и HCV) изменяет течение и прогноз алкогольного ЦП в худшую сторону. На Тайване, эндемичной по HBV-инфекции зоне, в когортном исследовании изучались факторы риска развития ГЦК [23]. В исследование было включено 2416 HBsAg-серопозитивных и 921 HBsAg-серонегативных мужчин. По результатам исследования показано, что помимо HBV-инфекции риск развития ГЦК повышался у лиц, злоупотребляющих алкоголем, табакокурением и жеванием табака.

Очень интересна отмеченная Y.P. Lin и соавт. [15] отчетливая географическая корреляция между распространением аллеля альдегиддегидрогеназы 2*2 (АЛДГ2*2) и HBV-инфекцией². Как правило, популяции с высокой распространенностью аллеля АЛДГ2*2 проживают в эндемичных для HBV-инфекции зонах. На этом основании выдвигается гипотеза о том, что высокая частота аллеля АЛДГ2*2 в областях с высоким распространением HBV связана с эволюционными процессами и возникновением некоего биологического барьера от избыточного употребления алкоголя, чем предотвращается синергизм в повреждающем на печень действии этих двух факторов.

По результатам проведенных исследований [22, 23, 25] можно отметить отрицательное влияние алкоголя на течение HBV-инфекции, что заключается в прогрессировании заболевания, ускорении развития ЦП и ГЦК. Однако практически все исследования выполнены в эндемичных для HBV зонах. Требуются дальнейшие исследования взаимоотношений вируса гепатита В с алкоголем для пациентов, проживающих в европейских странах. Необходимо отметить, что работы европейских авторов в основном посвящены взаимоотношениям алкоголя с вирусом гепатита С, о чем упоминалось выше. Причиной этого, вероятно, служит меньшая заболеваемость гепатитом В в Европе в связи с широким использованием вакцины против HBV. Для нашей страны проблема алкогольно-вирусных поражений печени очень актуальна и требует изучения.

² Альдегиддегидрогеназа (АЛДГ) имеет два изоэнзима: АЛДГ1 и АЛДГ2. Большая часть ацетальдегида окисляется в ацетат с участием АЛДГ2. Существуют два аллеля АЛДГ2: нормальный аллель АЛДГ2*1 и аномальный аллель АЛДГ2*2. Дефицит АЛДГ и носительство аллеля АЛДГ2*2 (особенно у гомозиготов по АЛДГ2*2/2*2) приводит к снижению метаболизма ацетальдегида и усилению его повреждающего действия.

Список литературы

1. Лопаткина Т.Н., Танащук Е.Л. Алкоголь и хроническая HCV-инфекция // Информ. бюл. «Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы». – 2000. – Т. 1, № 8. – Р. 11–14.

2. Танащук Е.Л. Хронические заболевания печени у больных, злоупотребляющих алкоголем и инфицированных вирусами гепатита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1999.
3. Хазанов А.И., Васильев А.П., Пехташев С.Г. и др. Значение основных и добавочных этиологических фак-

- торов в развитии HCV- и HBV-циррозов печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – Т. 11, № 4. – С. 8–11.
4. *Befrits R., Hedman L., Blomquist L.* et al. Chronic hepatitis C in alcoholic patients: prevalence, genotypes and correlation to liver disease // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 30. – P. 1113–1118.
 5. *Bellenrari S., Pozzato G., Saccoccio G.* et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study // *Gut.* – 1999. – Vol. 44. – P. 874–880.
 6. *Brillianti S., Masci C., Siringo S.* et al. Serological and histological aspects of hepatitis C virus infection in alcoholic patients // *J. Hepatol.* – 1991. – Vol. 13. – P. 347–350.
 7. *Chen C.J., Wang L.Y., Yu M.W.* Epidemiology of hepatitis B virus infection in the Asia-Pacific region // *J. Gastroenterol., hepatol.* – 2000. – Vol. 15 (suppl.). – P. 6.
 8. *Dore G.J., Freeman A.J., Law M., Kaldor J.M.* Is severe liver disease a common outcome for people with chronic hepatitis C? // *J. Gastroenterol., hepatol.* – 2002. – Vol. 17, N 4. – P. 423–430.
 9. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B, 13–14 September, 2002. – Geneva, Switzerland. – P. 65.
 10. *Harris D.R., Gonin R., Alter H.J.* et al. The relationship of acute transfusion-associated hepatitis to the development of cirrhosis in the presence of alcohol abuse // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 134. – P. 120–124.
 11. *Kane M.A.* World-wide epidemiology of hepatitis B // *Soz. Praventivmed.* – 1998. – Vol. 43 (suppl. 1). – P. 24–26, 98–100.
 12. *Kim W.R., Gross J.B. Jr., Poterucha J.J.* et al. Outcome of hospital care of liver disease associated with hepatitis C in the United States // *Hepatology.* – 2001. – Vol. 33. – P. 201–206.
 13. *Kuntz E., Kuntz H.D.* *Hepatology Principles and Practice* Springer-Verlag Berlin, Heiderberg. – 2002. – P. 52–54.
 14. *Larkin J., Clayton M.M., Liu J., Feitelson M.A.* Chronic ethanol consumption stimulates hepatitis B virus gene expression and replication in transgenic mice // *Hepatology.* – 2001. – Vol. 34 (suppl. 1). – P. 792–797.
 15. *Lin Y.-P., Cheng T.-J.* Why can't Chinese Han drink alcohol? Hepatitis B virus infection and the evolution of acetaldehyde dehydrogenase deficiency *Science Direct – Medical Hypotheses* (<http://www.sciencedirect.com/science>)
 16. *Lock A., McMahon B.* *Chronic Hepatitis B. AASLD; Practical Guidelines*, 2002. – P. 1225–1241.
 17. *Maddrey W.C.* Hepatitis B – an important public health issue // *Clin. Lab.* – 2001. – Vol. 47 (suppl. 1–2). – P. 51–55.
 18. *Mendenhall C.L., Moritz T., Rouster S.* et al. Epidemiology of hepatitis C among veterans with alcoholic liver disease. The VA Cooperative Study Group 275 // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1993. – Vol. 88, N 7. – P. 1022–1026.
 19. *Mendenhall C.L., Seef L., Diehl A.M.* et al. Antibodies to hepatitis B virus and hepatitis C virus in alcoholic hepatitis and cirrhosis: their prevalence and clinical relevance // *Hepatology.* – 1991. – Vol. 14. – P. 581–589.
 20. National Institutes of Health Consensus Development Conference Management of Hepatitis C: 2002 // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 36 (suppl. 1). – P. 220–225.
 21. *Poynard T., Bedossa P., Opolon P.* Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOSVIRC groups // *Lanc.* – 1997. – Vol. 349. – P. 825–832.
 22. *Saigal S., Kapoor D., Tandon N.* et al. High seroprevalence of hepatitis B and C infection in hospitalized patients with alcoholic cirrhosis // *J. Assoc. Physicians India.* – 2002. – Vol. 50. – P. 999–1001.
 23. *Wang L.Y., You S.L., Lu S.N.* et al. Risk of hepatocellular carcinoma and habits of alcohol drinking, betel quid chewing and cigarette smoking: a cohort of 2416 HBsAg-seropositive and 9421 HBsAg-seronegative male residents in Taiwan // *Cancer Causes Control.* – 2003. – Vol. 14, N 3. – P. 241–250.
 24. *Wiley T.E., McCarthy M., Breidi L., Layden T.J.* Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection // *Hepatology.* – 1998. – Vol. 28. – P. 805–809.
 25. *Yamanaka T., Shiraki K., Nakazaawa S.* et al. Impact of hepatitis B and C virus infection on the clinical prognosis of alcoholic liver cirrhosis // *Anticancer Res.* – 2001. – Vol. 21 (suppl. 4). – P. 2937–2940.

Clinical features of alcoholic and viral liver lesions (Review of literature)

Mayevskaya M.V.

The data of numerous investigations indicate that combination of damaging effect of hepatitis viruses and «dangerous» doses of alcohol results in more severe damage of liver, than the effect of each factor separately. Isolated effect of moderate and minor doses of alcohol on the course of chronic hepatitis C is not proved and requires further studying.

Key words: viruses of hepatitis B, C, D, alcohol.

УДК 616.36-004.4-06:[616.36-002:578.891]

Влияние вирусов гепатита на продолжительность жизни больных алкогольным циррозом печени

М.В. Маевская, О.П. Шарафеева, А.В. Ведерникова, В.Т. Ивашкин

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

Результаты научных исследований о влиянии вирусов гепатита на продолжительность жизни больных тяжелыми формами алкогольной болезни печени противоречивы. Данные проведенного исследования свидетельствуют о том, что на стадии алкогольного цирроза печени (ЦП) только два фактора определяют жизненный прогноз пациента: класс цирроза по шкале Child–Pugh и продолжение употребления алкоголя на фоне болезни.

Ключевые слова: вирусы гепатитов В, С, D, алкогольный цирроз печени, функция выживаемости.

Количество пациентов с циррозом печени в России, странах Европы и США увеличивается. Алкогольный ЦП лидирует во всем мире среди тяжелых форм повреждения печени и занимает второе место среди показаний к ее трансплантации [12]. В России, по данным НИИ наркологии Минздрава РФ, динамика потребления алкогольных напитков на душу населения в последние годы свидетельствует о стабилизации этого показателя. Однако цифры отражают только «потребление из государственных ресурсов». По сумме учтенного алкоголя на душу населения в России приходится около 15 л в год. Согласно результатам научных исследований, значительный удельный вес при потреблении составляет неучтенный алкоголь. Анализ структуры потребляемых напитков показал, что в последние пять лет увеличилась в натуральном выражении продажа водки, ликеро-водочных изделий и пива. В 1999 г. в наркологических диспансерах страны было зарегистрировано 2 209 238 больных алкоголизмом, что составляет 1,5% населения нашей страны. В последующие годы этот показатель оставался стабильным. Однако причина может быть не в уменьшении числа больных как таковых, а в увеличении количества частных лечебных подразделений и врачей-наркологов, оказывающих помощь определенным слоям населения и не предо-

ставляющим сведения о них в государственную отчетность [1].

В Стокгольме проведено исследование, целью которого было изучение зависимости количества употребляемого алкоголя на душу населения и смертности от ЦП за период с 1950 по 1995 г. Изучались данные, полученные в четырнадцати европейских странах с использованием статистической техники Вох–Jenkins для временных серийных анализов с учетом пола и возраста пациентов. Принималась во внимание пятилетняя выживаемость и смертность от ЦП в следующих возрастных группах: 15–44 года, 45–64 года, 65 лет и старше. Была показана позитивная и статистически закономерная зависимость употребления алкоголя на душу населения и смертности от цирроза в 13 из 14 стран для мужчин и 9 странах как для мужчин, так и для женщин. Самая жесткая зависимость смертности от алкоголя была выявлена в Северной Европе, особенно в Швеции. В большей степени ей подвержены лица среднего возраста [10].

Смертность от алкогольных ЦП в России исследовалась А.И. Хазановым и соавт. [2]: за период наблюдения она составила 38,8% (30 больных из 77).

Английскими учеными J.A. Henry и соавт. [5] исследовалась связанная с алкоголем смертность

в Великобритании с 1993 по 1999 г. За указанный период количество смертей на 1 млн населения от заболеваний, связанных с приемом алкоголя, возросло на 59% у мужчин и на 40% у женщин. У мужчин в возрасте от 40 до 49 лет количество смертей от алкогольного повреждения печени увеличилось на 243%. Очень важно, что за этот период количество принимаемого алкоголя на душу населения не увеличилось. Высказывается предположение: столь высокие цифры связаны с вирусом гепатита С как фактором, отягощающим течение алкогольной болезни печени (АБП).

Всю популяцию больных, имеющих такие факторы поражения печени, как вирусы гепатита и алкоголь, условно можно разделить на три группы. *Первая группа* — больные хроническим гепатитом В и С без клинических и лабораторных признаков хронической алкогольной интоксикации, у которых активно изучается алкогольный анамнез и которым при первом же обращении к врачу рекомендуется полностью прекратить прием алкоголя в любых дозах. *Вторая группа* — пациенты с алкогольно-вирусными поражениями печени, у которых *apriori* известны соматические проблемы, связанные с алкоголем и вирусом. В этой ситуации задача заключается в том, чтобы выявить доминирующий фактор и выбрать оптимальную тактику ведения больного. *Третья группа* — больные с тяжелыми формами алкогольного поражения печени (алкогольным циррозом, острым алкогольным гепатитом), у которых мы активно ищем вирусы гепатита как отягощающий фактор.

Смертность среди пациентов последней группы даже без сопутствующей инфекции вирусами гепатита очень высока, при остром алкогольном гепатите составляет 35–46% [13], причиной летальных исходов служит печеночная недостаточность. Больные ЦП погибают преимущественно от его осложнений. При продолжающемся употреблении спиртных напитков на стадии ЦП смертность достигает 85% в течение 2 лет, при строгой абстиненции эта цифра снижается до 10% [7].

Французские исследователи F. Pessione и соавт. [8] изучали факторы, влияющие на выживаемость пациентов с алкогольным ЦП (122 человека). Мультивариантному анализу подвергались такие переменные, как возраст больного, класс цирроза по шкале Child–Pugh, инфицирование вирусами гепатита В и С, курение, гастроинтестинальные кровотечения и продолжающийся прием алкоголя. Все они признаны независимыми факторами, ухудшающими жизненный прогноз пациентов, однако самая строгая ассоциация выявлена с классом цирроза ($p=0,0001$) и продолжающимся употреблением алкоголя ($p=0,002$).

Аналогичная задача была поставлена в исследовании испанских ученых M. Serra и соавт. [12], которые изучали влияние абстиненции и инфицирования вирусом гепатита С на выживаемость

больных алкогольным ЦП. Объект исследования — 302 пациента, средний возраст которых составил $53,5 \pm 10$ лет. Цирроз диагностирован на основании результатов физикального исследования, лабораторных тестов, методов визуальной диагностики и гистологических признаков ЦП (лапароскопическая и чрескожная биопсия печени). Сведения собирались ретроспективно для пациентов, диагноз у которых был установлен с 1973 по 1983 г., и проспективно для тех, у кого он установлен с 1984 по 1997 г. Для включения в исследование требовались доступный образец сыворотки крови, полученной в момент установления диагноза ЦП, надежная информация об употреблении алкоголя и данные обследования по указанному выше плану. Алкогольный анамнез изучался по специальным вопросам, беседам с больными и их родственниками. В исследование не включались пациенты с положительным HBsAg, аутоиммунными заболеваниями и криптогенным ЦП, а также те, кому проводилось лечение интерфероном-альфа (ИФНа) или кортикостероидами. Больные были разделены на две группы исходя из количества и стиля употребления алкоголя, а также стандартных критериев наличия инфекции HCV на момент установления диагноза ЦП. Была выделена группа из 89 не употребляющих алкоголь пациентов с вирусным ЦП и позитивным тестом на антитела к HCV (HCV Ab). Серологическое исследование HCV Ab проводилось рекомбинантным иммуноблотингом 3-го поколения (RIBA 3). Группа больных алкогольным ЦП составила 213 человек, в последующем их разделили на две подгруппы: 72 пациента с позитивным тестом на HCV Ab и 141 — с отрицательным. Ни у кого из больных на момент включения в исследование не обнаруживалась гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК).

Для прогноза выживаемости использовались кривые Каплана–Мейера. Сравнение кривых выживаемости лиц указанных групп и подгрупп проводилось с применением логрангового критерия. С помощью регрессионной модели Кокса пропорционального риска оценивали влияние на выживаемость таких факторов, как возраст, количество потребляемого алкоголя, класс цирроза по шкале Child–Pugh, абстиненция после установленного диагноза, случаи ГЦК.

В группе пациентов с вирусным ЦП (89 человек) средний балл по шкале Child–Pugh равнялся 5 (79% больных класса А и 21% — класса В). Период наблюдения за этими лицами составил в среднем 81 мес. Важно то, что у 13 из 27 больных, умерших в течение периода наблюдения, причиной смерти были ГЦК. В группе пациентов с алкогольным ЦП (213) средний возраст был меньше (51 ± 10 лет против 56 ± 10 , $p < 0,05$), в то время как нарушение функции печени было более выраженным (средний балл по шкале

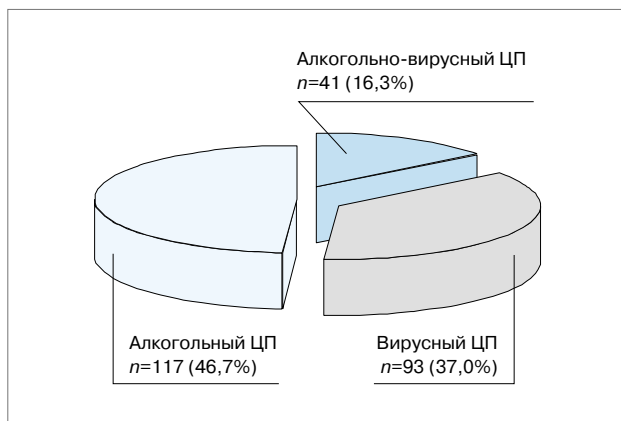


Рис. 1. Данные обследования ($n=251$), полученные в клинике им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова за период 1998–2003 гг.

Child–Pugh – 6; 60% случаев – класс А, 29% – класс В и 11% – класс С). Период наблюдения в этой группе составил в среднем 66 мес. У 14 из 49 больных, умерших в течение периода наблюдения, причиной смерти была ГЦК, которая достоверно чаще встречалась при вирусном, чем при алкольном ЦП – 15 и 7% соответственно ($p<0,05$), что еще раз указывает на канцерогенные свойства HCV. Тем не менее, статистически значимой разницы в кумулятивной выживаемости между обеими группами не было.

При сравнении HCV-положительных и HCV-отрицательных больных алкольным ЦП не выявлено статистически значимых различий по таким критериям, как возраст, количество и стиль потребления алкоголя, класс ЦП по шкале Child–Pugh, абстиненция после установления ди-

агноза, количество смертей, частота развития ГЦК и кумулятивная выживаемость.

При проведении анализа факторов риска летального исхода с использованием регрессионной модели Кокса пропорционального риска у всей популяции больных, вошедших в исследование (89 человек с вирусным ЦП и 213 – с алкольным), статистически значимыми оказались только возраст и класс ЦП по шкале Child–Pugh.

Результаты, полученные М. Segга и соавт., показывают, что возраст и класс ЦП по шкале Child–Pugh, а не этиология заболевания являются независимыми прогностическими факторами выживаемости. Частота HCV-инфекции у больных алкольным ЦП в данном исследовании совпадает с результатами, представленными в других работах. Однако весьма интересно, что М. Segга и соавт. не выявлено значимых различий между инфицированными HCV больными алкольным ЦП и неинфицированными по таким факторам, как степень нарушения функции печени, кумулятивная выживаемость и частота развития ГЦК. Эти показатели отличаются от данных других исследователей [14,16]. Следовательно, на стадии алкольного цирроза печени роль вируса гепатита С уже может быть несущественна, и он не влияет на выживаемость этой категории пациентов. Как только диагностирован алкольный ЦП, должна быть рекомендована строгая абстиненция, так как именно этот этиологический фактор определяет дальнейшее течение заболевания.

В клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова изучалось влияние вирусов гепатита В и С на выживаемость больных алкольным ЦП. В исследование вклю-

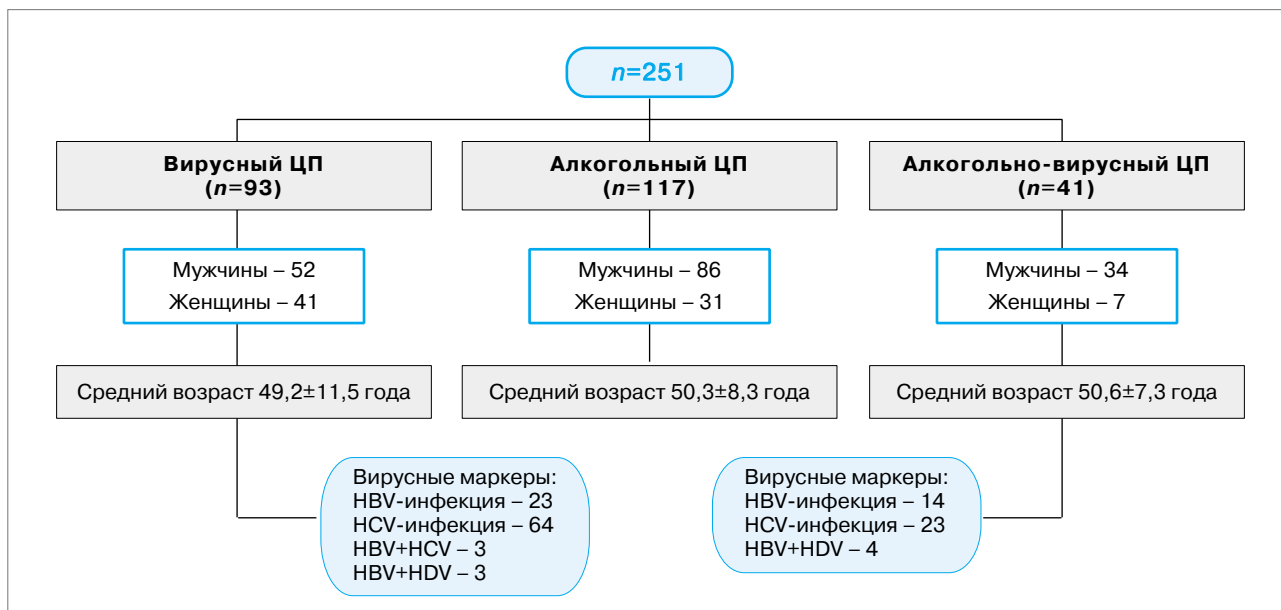


Рис. 2. Характеристика больных, включенных в исследование

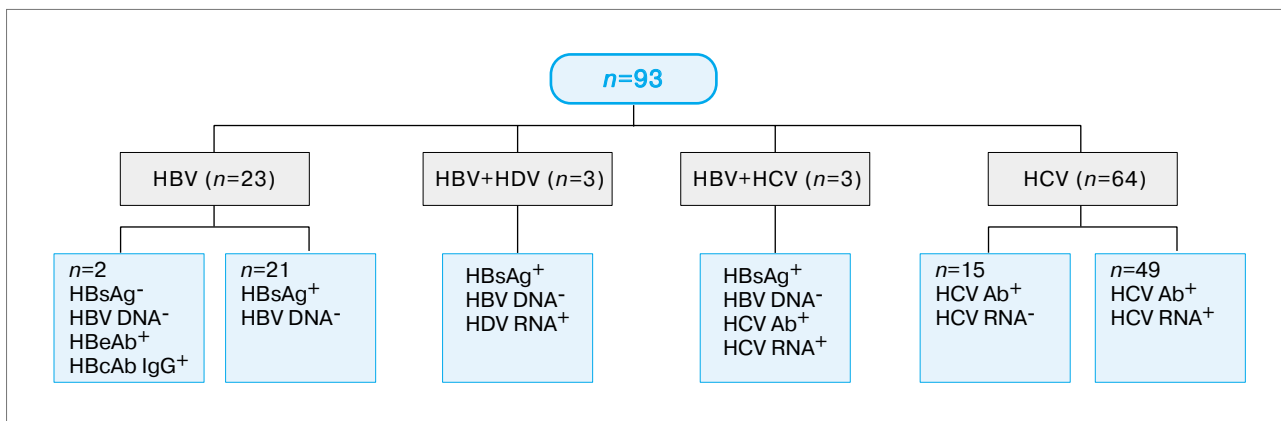


Рис. 3. Характеристика больных вирусным циррозом печени по маркерам вирусов гепатита

чен 251 больной за период наблюдения с 1998 по 2003 г., средний период наблюдения – $2,9 \pm 1,3$ года (от 1 до 8 лет). Больные были разделены на три группы (рис. 1): вирусный ЦП – 93 (мужчин – 52, женщин 41), алкогольный ЦП – 117 (мужчин – 86, женщин – 31) и алкогольно-вирусный ЦП – 41 (мужчин – 34, женщин – 7).

Диагноз ЦП устанавливался на основании данных клинического, лабораторного и инструментального обследования больных. Алкогольный анамнез изучали посредством опроса пациентов и их родственников, а также с использованием специализированных вопросников. Все больные алкогольным ЦП употребляли опасные дозы алкоголя (≥ 50 г этанола в день). Вирусные маркеры изучали методами иммуноферментного анализа и цепной полимеразной реакции. Морфологический диагноз был подтвержден у 51 больного ЦП класса А по Child–Pugh, остальные имели противопоказания к проведению пункционной биопсии печени. Пациенты без морфологического подтверждения диагноза ЦП имели признаки хронического диффузного повреждения печени и инструментально доказанную портальную гипертензию.

Распределение больных по полу, возрасту и

вирусным маркерам показано на рис. 2. Полная характеристика вирусных маркеров пациентов с вирусным и алкогольно-вирусным ЦП представлена на рис. 3 и 4. Среди 93 больных вирусным ЦП маркеры HBV-инфекции выявлены у 23, из них только у 2 обнаружены признаки перенесенной инфекции без формирования иммунитета, у 21 – признаки репликации HBV; вирусами В+D инфицированы 3 человека, вирусами В+С – также 3, вирусом гепатита С – 64. Среди 41 больного алкогольно-вирусным ЦП маркеры HBV-инфекции выявлены у 14, HCV-инфекции – у 23, HBV и HCV-инфекции – у 4.

Средний возраст больных алкогольным ЦП составил $50,3 \pm 8,3$ года (24–76 лет), алкогольно-вирусным – $50,6 \pm 7,3$ года (31–73), вирусным – $49,2 \pm 11,5$ года (19–73). Статистически значимых различий в распределении пациентов по возрасту не выявлено. Этот факт свидетельствует о том, что больные как алкогольным, так и вирусным ЦП достигают финальной стадии поражения печени приблизительно в одном возрасте.

Полученные нами результаты не позволяют сделать вывод о том, что при алкогольном ЦП сопутствующая инфекция вирусами гепатита приво-

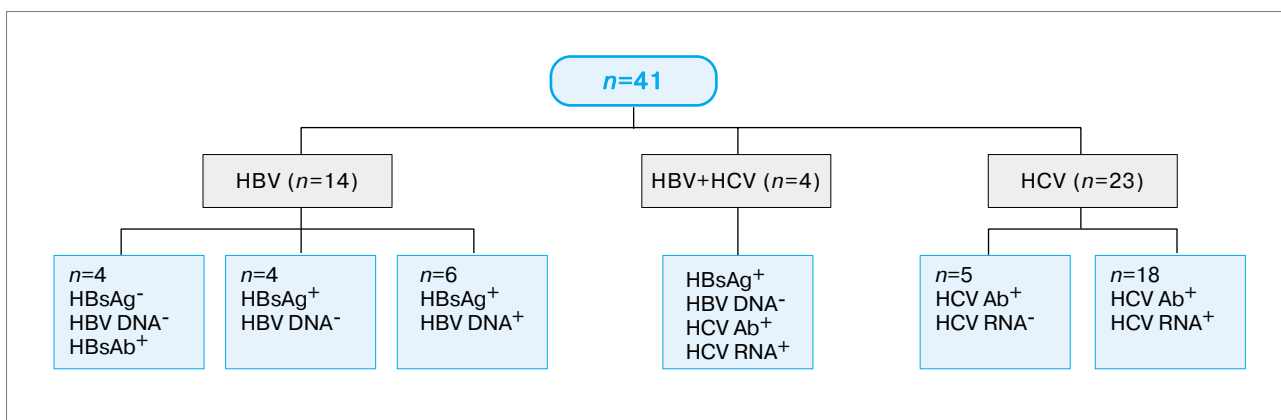


Рис. 4. Характеристика больных алкогольно-вирусным циррозом печени по маркерам вирусов гепатита

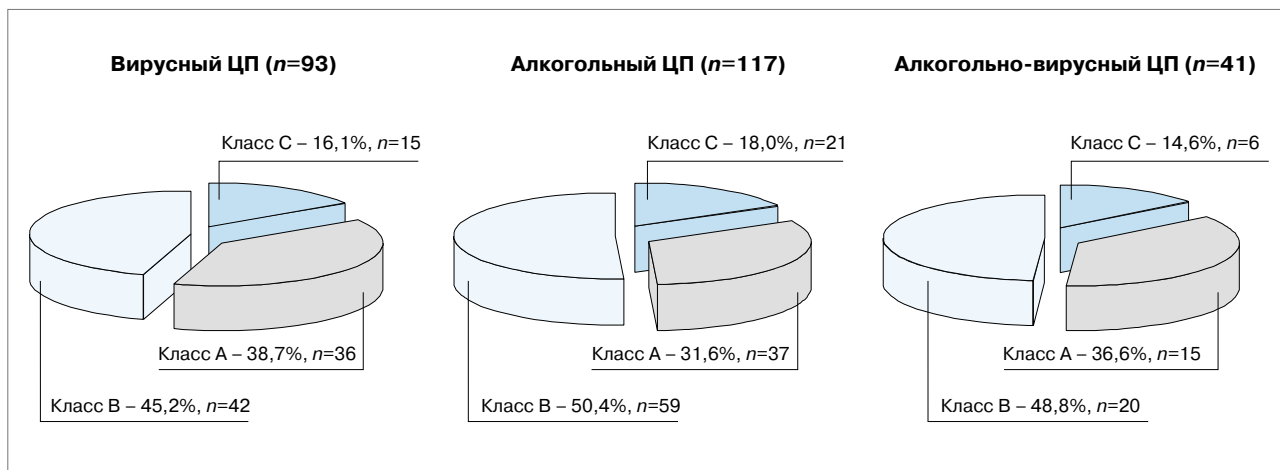


Рис. 5. Распределение больных по классам ЦП (шкала Child-Pugh)

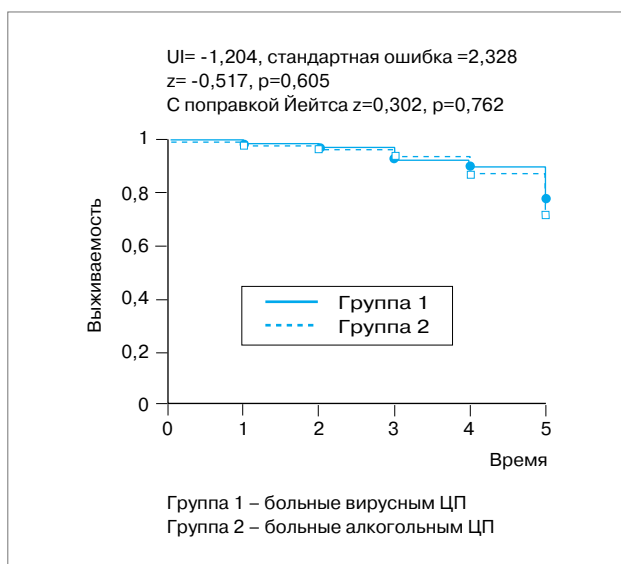
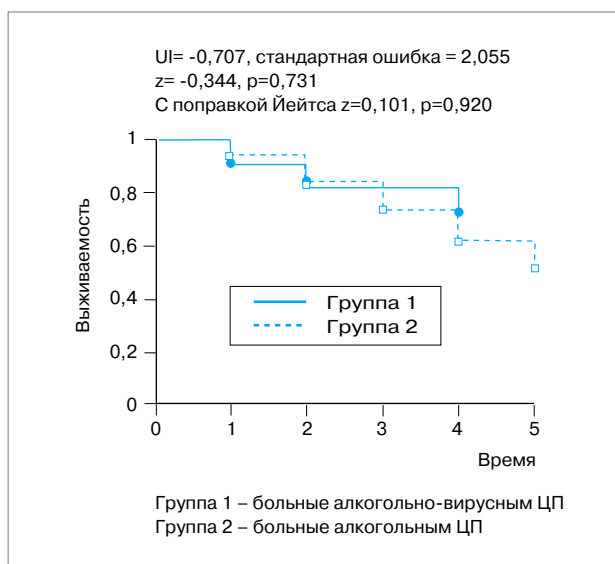
дит к более быстрому формированию цирроза, так как возраст больных алкольно-вирусным ЦП достоверно не отличается от возраста больных алкольным и вирусным ЦП. Этот факт не вполне согласуется с данными, свидетельствующими о более быстром прогрессировании в ЦП хронического гепатита С и В на фоне употребления опасных доз алкоголя (≥ 50 г этанола в день) [3, 4, 9, 11, 14–16]. В то же время здесь нет противоречия, если посмотреть на сказанное в несколько другом аспекте. В нашем исследовании речь идет о пациентах с тяжелой формой алкольной болезни печени, которые, возможно, имеют генетическую детерминанту к плохой переносимости алкоголя. Не исключено, что в отсутствие алкоголя эти инфицированные вирусами гепатита лица имели бы «мягкую», не определяющую жизненный прогноз форму инфекции. Одна-

ко этот гипотетический вывод требует дальнейших исследований и доказательств.

Распределение по классам среди больных ЦП, согласно шкале Child-Pugh, указано на рис. 5. Статистически значимых различий по данному критерию в трех исследуемых группах на выявлено ($p=1,00$), что также косвенно подтверждает высказанную выше гипотезу.

Анализ выживаемости больных осуществлялся с использованием кривых Каплана-Мейера. При сравнении кривых выживаемости применялся логранговый критерий (статистический пакет BIostat).

Проведено сравнение функций выживаемости больных вирусным ($n=93$) и алкольным ($n=158$) ЦП (рис. 6). Сравнивалась также выживаемость больных алкольным ($n=117$) и алкольно-вирусным ($n=41$) ЦП (рис. 7). Достоверных отли-

Рис. 6. Сравнение кумулятивной выживаемости больных вирусным ($n=93$) и алкольным ($n=158$) ЦПРис. 7. Сравнение кумулятивной выживаемости больных алкольным ($n=117$) и алкольно-вирусным ($n=41$) ЦП

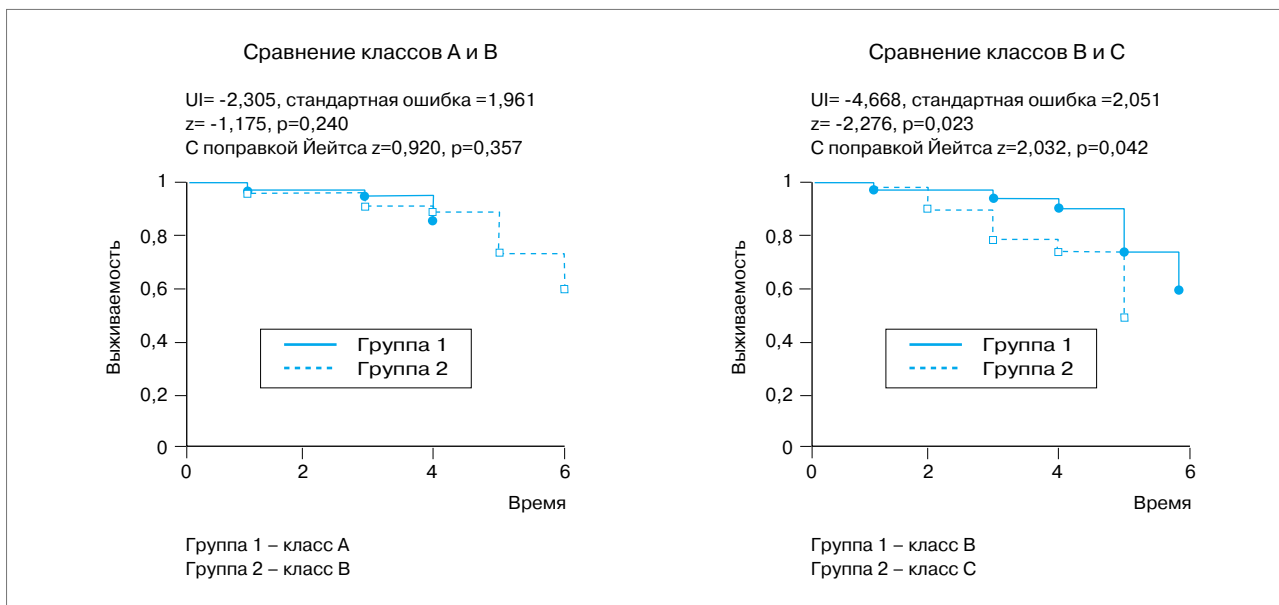


Рис. 8. Сравнение кумулятивной выживаемости больных в зависимости от класса ЦП ($n=251$): класс А – 88; класс В – 121; класс С – 42

чий выживаемости среди больных вирусным и алкогольным, а также алкогольным и алкогольно-вирусным циррозом не выявлено ($z=0,302$ с поправкой Йейтса, $p=0,76$ и $z=0,716$ с поправкой Йейтса, $p=0,474$ соответственно). Следовательно, у больных АБП на стадии ЦП роль вирусов гепатита уже несущественна, так как не влияет на выживаемость этой категории пациентов.

Кроме того, проведен анализ выживаемости в зависимости от класса цирроза печени, воздержания или продолжения приема алкоголя на момент установления диагноза при алкогольном и алкогольно-вирусном поражении, от пола и возраста больных (до 45 лет, 45–64 года, старше 64 лет). Связь между полом, возрастом пациентов, а также классом ЦП и выживаемостью изучалась во всей популяции включенных в исследование больных ($n=251$). Влияние абстиненции на 5-летнюю выживаемость анализировалось в группе больных алкогольным и алкогольно-вирусным ЦП ($n=158$).

По результатам проведенного анализа достоверной связи между выживаемостью больных и их полом не выявлено. Обнаружена достоверная корреляция между выживаемостью и классом цирроза печени: достоверно отличается выживаемость пациентов классов В и С по шкале Child–Pugh ($z=2,03$ с поправкой Йейтса, $p=0,04$), в то время как для классов А и В таких отличий не найдено ($z=0,92$ с поправкой Йейтса, $p=0,35$) – рис. 8.

Выявлена строгая ассоциация между выживаемостью лиц, страдающих алкогольным ЦП, и продолжением приема алкоголя после установления диагноза: выживаемость больных алкогольным ЦП, продолжающих употреблять алкоголь в любых дозах на фоне болезни, достоверно ниже

выживаемости аналогичных пациентов, прекративших употребление алкоголя ($z=2,07$ с поправкой Йейтса, $p=0,03$) – рис. 9.

Исходя из сказанного можно сделать вывод: на стадии алкогольного ЦП два фактора определяют жизненный прогноз пациента – класс цирроза по шкале Child–Pugh и продолжение употребления алкоголя на фоне болезни. Создается впечатление, что роль вирусов гепатита у этой категории больных уже несущественна, поэтому основное внимание в процессе их ведения должно уделяться борь-

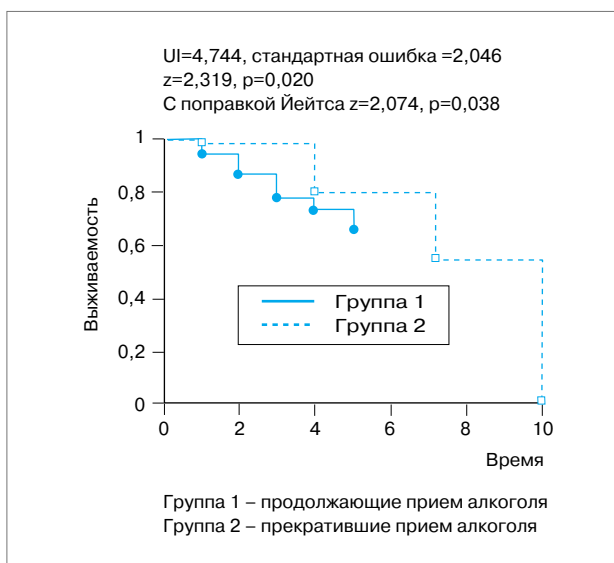


Рис. 9. Сравнение кумулятивной выживаемости больных алкогольным и алкогольно-вирусным ЦП ($n=158$), прекративших ($n=78$) и продолжающих ($n=80$) прием алкоголя

бе с приемом алкоголя, даже в минимальных дозах, и улучшению физического состояния. Тем не менее эта проблема противоречива и требует продолжения исследований. Полученные нами данные будут пересматриваться в соответствии с увеличением длительности динамического наблюдения за пациентами. Если обратиться к представленным графикам, иллюстрирующим функцию выживаемости больных алкогольно-вирусным и алкогольным ЦП (см. рис. 7), то видно, что в первом случае пациенты живут меньше, но статистически разница их выживаемости недостоверна. Вполне вероятно, что с удлинением периода наблюдения будут получены новые данные. В то же время сравнение трех групп пациентов (вирусный, алкогольный и алкогольно-вирусный ЦП) по возрасту и распределению по классам ЦП не выявило достоверных отличий. Следовательно, мы не можем утверждать, что

пациенты с алкогольно-вирусным ЦП имеют более молодой возраст или более тяжелое течение заболевания, что также косвенно свидетельствует против реального вклада вируса гепатита в жизненный прогноз больных с тяжелыми формами АБП.

Не исключено, что пациенты с алкогольным ЦП, инфицированные вирусами гепатита, генетически детерминированы на тяжелую форму алкогольного поражения печени. Возможно, в отсутствие алкоголя они стали бы носителями вирусов гепатита или приобрели бы мягкую форму течения хронического гепатита В, С или D.

В будущем исследования должны быть направлены на поиск генетических маркеров АБП, возможных мутаций генов про- и противовоспалительных цитокинов, изучение индивидуальной иммунной реактивности организма, совершенствование лечебных схем.

Список литературы

1. Кошкина Е.А. Эпидемиология алкоголизма в России на современном этапе // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2001. — Т. 3, № 3. — С. 1–8.
2. Хазанов А.И., Васильев А.П., Пехташев С.Г. и др. Значение основных и добавочных этиологических факторов в развитии HCV- и HBV-циррозов печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2001. — Т. 11, № 4. — С. 8–11.
3. Bellenrari S., Pozzato G., Saccoccio G. et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study // Gut. — 1999. — Vol. 44. — P. 874–880.
4. Harris D.R., Gonin R., Alter H.J. et al. The relationship of acute transfusion-associated hepatitis to the development of cirrhosis in the presence of alcohol abuse // Ann. Intern. Med. — 2001. — Vol. 134. — P. 120–124.
5. Henry J.A., Moloney C., Rivas C., Goldin R.D. Increase in alcohol related deaths: is hepatitis C a factor? // J. clin. Pathol. — 2002. — Vol. 55, N 9. — P. 704–707.
6. Kane M.A. World-wide epidemiology of hepatitis B // Soz Praventivmed. — 1998. — Vol. 43 (suppl. 1). — P. 98–100.
7. Kuntz E., Kuntz H.D. Hepatology Principles and Practice Springer-Verlag Berlin, Heiderberg. — 2002. — P. 52–54.
8. Pessione F., Ramond M.J., Peters L. et al. Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence // Liver Int. — 2003. — Vol. 23, N 1. — P. 45–53.
9. Poynard T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOSVIRC groups // Lanc. — 1997. — Vol. 349. — P. 825–832.
10. Ramstedt M. Per capita alcohol consumption and liver cirrhosis mortality in 14 European countries // Addiction. — 2001. — Vol. 96. (suppl. 1). — P. 19–33.
11. Saigal S., Kapoor D., Tandon N. et al. High seroprevalence of hepatitis B and C infection in hospitalized patients with alcoholic cirrhosis // J. Assoc. Physicians India. — 2002. — Vol. 50. — P. 999–1001.
12. Serra M., Escudero A., Rodriguez F. et al. Effect of hepatitis C virus infection and abstinence from alcohol on survival in patients with alcoholic cirrhosis // J. Clin. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 36, N 2. — P. 170–174.
13. Tome S., Lucey M. Timing of liver transplantation in alcoholic cirrhosis // J. Hepatology. — 2003. — Vol. 39. — P. 302–307.
14. Wang L.Y., You S.L., Lu S.N. et al. Rise of hepatocellular carcinoma and habits of alcohol drinking, betel quid chewing and cigarette smoking: a cohort of 2416 HBsAg-seropositive and 9421 HBsAg-seronegative male residents in Taiwan // Cancer Causes Control. — 2003. — Vol. 14, N 3. — P. 241–250.
15. Wiley T.E., McCarthy M., Breidi L., Layden T.J. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection // Hepatology. — 1998. — Vol. 28. — P. 805–809.
16. Yamanaka T., Shiraki K., Nakazaawa S. et al. Impact of hepatitis B and C virus infection on the clinical prognosis of alcoholic liver cirrhosis // Anticancer Res. — 2001. — Vol. 21 (suppl. 4). — P. 2937–2940.

The effect of hepatitis viruses on life expectancy in patients with alcoholic liver cirrhosis

Mayevskaya M.V., Sharafeyeva O.P., Vedernikova A.V., Ivashkin V.T.

Results of scientific investigations on the hepatitis viruses influence on the life expectancy of patients with severe alcoholic liver disease are contradictory. Original investigation that was carried out indicates that at the stage of the alcoholic LC only two factors determine the life prognosis of the patient: Child–Pugh cirrhosis grade and continued alcohol abuse.

Key words: viruses of hepatitises B, C, D, alcoholic liver cirrhosis, function of survival.

УДК [616.36-002.12:578.891]-07:616.155.2-07

Функциональная активность тромбоцитов при хронических вирусных заболеваниях печени

А.В. Ягода, П.В. Корой, И.В. Касторная

(Ставропольская государственная медицинская академия)

У 125 больных хроническим вирусным гепатитом (ХГВ) и вирусным циррозом печени (ЦП) изучали спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов (АТ), содержание в тромбоцитах циклических нуклеотидов – цАМФ и цГМФ, гликогена, уровень в плазме β -тромбоглобулина (β -ТГ) и активность тромбоцитарного фактора 4 (ТФ₄). Установлено снижение агрегационной способности тромбоцитов в ответ на стимуляторы, уровня гликогена и увеличение спонтанной АТ, содержания циклических нуклеотидов и тромбоцитоспецифических пептидов. Определена зависимость показателей от тяжести, синдромов цитолиза и мезенхимального воспаления, связь с гистологической активностью, стадией ХВГ и фазой развития HBV.

Ключевые слова: агрегация тромбоцитов, тромбоцитоспецифические пептиды, циклические нуклеотиды, хронические вирусные заболевания печени.

Основное направление изучения гемостаза при хронических заболеваниях печени вирусной этиологии в той или иной степени соотносилось с оценкой дисфункции плазменного звена и фибринолитической системы [9, 10]. Между тем нарушение тромбоцитарного гемостаза в виде тромбоцитопении, обусловленной снижением матричной РНК тромбопоэтина, низкой его продукцией печеночной тканью, повышением уровня антитромбоцитарных IgG, секвестрацией клеток в селезенке и потреблением тромбоцитов при диссеминированном внутрисосудистом свертывании (ДВС), встречается в гепатологической практике достаточно часто [8, 17, 22, 24]. Реализация ангиотрофической, адгезивно-агрегационной, концентрационно-транспортной

функций тромбоцитов, способности вызывать вазоспазм и ингибировать фибринолиз при вирусных заболеваниях определяет их ведущую роль на начальных этапах коагуляции [2, 9]. Нарушения функциональных свойств тромбоцитов и связанные с ними расстройства микроциркуляции способствуют тяжелому течению хронических заболеваний печени [13].

Согласованные данные о направленности изменений адгезивной и агрегационной функций тромбоцитов в условиях вирусного поражения печени отсутствуют. Репликация HBV или HCV в клетках костномозгового микроокружения, повышение циркулирующих иммунных комплексов и снижение количества гликопротеина Ib на мембранах приводили к ослаблению адгезивно-агрегационных

и ретрактивных свойств тромбоцитов [4, 7, 23]. С другой стороны, обсуждается повышение чувствительности тромбоцитов больных к агрегирующим агентам с преобладанием функционально активных клеток в печеночно-воротной крови, что вызывает освобождение аденозиндифосфата (АДФ), усиление агрегации и нарушение микроциркуляции в печени [10].

Не уточнен до настоящего времени вопрос о причинах нарушения адгезии и агрегации тромбоцитов при вирусных заболеваниях печени. Рассматривается значение в этом процессе дисфункции внутриклеточных посредников – циклических нуклеотидов – цАМФ и цГМФ, роль сниженной активности Na⁺/H⁺ насоса, продукции инозитол-1, 4, 5-трифосфата и содержания кальция в цитозоле тромбоцитов

Таблица 1

Функциональная активность тромбоцитов у здоровых и больных, $\bar{x} \pm m_x$

Показатель	Здоровые		Больные			
			ХВГ		ЦП	
Адреналиновая АТ, %	n=32	64,70±1,94	n=99	49,94±2,57*	n=26	33,73±4,65**
АДФ АТ, %	n=32	56,98±1,68	n=99	54,33±2,98	n=26	35,73±5,02**
Коллагеновая АТ, %	n=32	60,01±1,35	n=99	50,91±2,14*	n=26	28,54±4,12**
ФАТ АТ, %	n=32	55,45±1,92	n=99	53,27±3,07	n=26	29,13±5,22**
цАМФ, пМ/2×10 ⁸ кл.	n=10	70,98±11,10	n=30	161,70±12,79*	n=10	239,59±15,82**
цГМФ, пМ/2×10 ⁸ кл.	n=10	9,73±2,00	n=30	15,67±2,12	n=10	23,77±3,12**
САТ, %	n=10	0,67±0,07	n=55	1,73±0,19*	n=14	1,33±0,29
β-ТГ, IU/мл	n=10	146,12±8,13	n=55	194,55±3,26	n=14	180,52±9,34
ТФ ₄ , сек	n=10	3,02±0,67	n=55	6,58±0,42*	n=14	5,63±0,76*
Гликоген, СЦК	n=10	2,56±0,04	n=40	1,45±0,05*	n=5	1,02±0,15**

* p<0,05 в сравнении со здоровыми; ** p<0,05 между группами больных.

[18]. В качестве возможной причины низкой функциональной активности клеток определена активация каскада свертывания *in vivo* в условиях гиперпродукции фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкина-1 (Ил-1), эндотоксинов [9, 12], что сопровождается повышением количества тромбоксана А₂, снижением плазменной концентрации 6-ketoPgf_{1α}, увеличением содержания в печени или крови цистеиниловых лейкотриенов (С₄, D₄ и E₄), β-ТГ и ТФ₄ [11, 16, 26]. Сочетание низкого уровня факторов свертывания, калликреина, гипофибриногемии, тромбоцитопении с увеличением показателей частичного тромбопластинового времени, эуглобулинового теста, продуктов деградации фибриногена и D-димеров у больных циррозом печени может свидетельствовать о ДВС [15].

Столь противоречивая информация о состоянии тромбоцитарного звена гемостаза при заболеваниях печени вызывает много вопросов, прежде всего в отношении направленности нарушений адгезивно-агрегационной функции, регуляторных эффектов вторичных мессенджеров, роли внутрисосудистой активации свертывания крови в развитии дефектов кровяных пластинок.

Цель исследования состояла

в изучении у больных ХВГ и вирусным ЦП показателей функциональной активности тромбоцитов.

Материал и методы исследования

В исследование включено 125 больных (100 мужчин, 25 женщин) в возрасте от 16 до 63 лет. На основании данных обследования у 20 пациентов установлен диагноз ХВГ В, у 66 – ХВГ С, в 13 случаях – ХВГ-*mixt* (с разными комбинациями вирусов В, D, С). Вирусный ЦП классов А (13), В (8), С (5) по Child–Pugh диагностирован у 26 больных (у 12 HBV-, у 14 HCV-ассоциированный). У 49 пациентов (43 – с ХВГ и 6 – с ЦП) проведена пункционная биопсия печени. Получены результаты, характеризующие гистологическую активность ХВГ по индексу Knodell и стадию хронического гепатита (индекс фиброза): ХВГ В – 4,44±0,80 и 0,98±0,27; ХВГ С – 5,41±0,61 и 1,16±0,24; ХВГ-*mixt* – 7,80±1,54 и 1,40±0,20 соответственно. Контрольную группу составили 32 здоровых человека в возрасте от 18 до 35 лет.

Обследование проводили до назначения лечения, кровь брали натощак. АТ регистрировали на анализаторе AP2110 («СОЛАР», Беларусь), сопряженном с IBM-

совместимым компьютером, с добавлением индукторов (индуцированная АТ) и без них (спонтанная АТ – САТ). В качестве индукторов использовали адреналин (5 мкМ/мл, «Gedeon Richter», Венгрия), коллаген (0,2 мг/мл, «НПО Ренам», Россия), АДФ (20 мкМ/мл, «НПО Ренам», Россия), фактор активации тромбоцитов – ФАТ (10⁻⁷М/мл, «ICN», США). Анализировали степень максимальной агрегации (в %). Уровень ЦН в тромбоцитах определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов фирмы «Биоиммуноген» (Россия). Производили перерасчет в пикомолях цАМФ или цГМФ на 2·10⁸ клеток (пМ/ 2·10⁸ кл.). Содержание β-ТГ в бестромбоцитарной цитратной плазме устанавливали также методом ИФА с помощью наборов фирмы «Roche» (Швейцария). Активность ТФ₄ определяли по степени укорочения тромбин-гепаринового времени [5]. Содержание гликогена в тромбоцитах изучали цитохимически с оценкой результатов полуколичественным методом (подсчетом среднего цитохимического коэффициента – СЦК).

Полученные данные были статистически обработаны с помощью компьютерных программ «Microsoft Excel» и

Таблица 2

Функциональная активность тромбоцитов у больных хроническим вирусным гепатитом с учетом проявлений гистологической активности и фиброза, $\bar{x} \pm m_x$

Показатель	Контроль	Хронический гепатит			
		минимальный	умеренный	отсутствие или слабый фиброз	умеренный и тяжелый фиброз
Адреналиновая АТ, %	64,70±1,94	56,16±2,55*	41,78±3,42**	76,92±2,92*	40,35±4,43**
АДФ АТ, %	56,98±1,68	56,25±2,02	50,55±5,89	76,30±2,19*	45,00±5,41**
Коллагеновая АТ, %	60,01±1,35	55,99±2,87	44,56±3,25**	73,68±2,12*	43,58±3,54**
ФАТ АТ, %	55,45±1,92	56,26±3,46	41,34±4,76**	73,14±2,48*	43,45±4,25**
САТ, %	0,67±0,07	1,26±0,17*	2,36±0,42**	1,64±0,25*	2,30±0,17**
β -ТГ, IU/мл	46,12±8,13	182,91±4,08*	205,58±3,06**	176,82±6,91*	206,10±7,68**
ТФ ₄ , с	3,02±0,57	5,03±0,63*	7,51±0,56**	5,16±0,65*	7,30±0,51**

* $p < 0,05$ в сравнении с контролем; ** $p < 0,05$ в сравнении с минимальными проявлениями гистологической активности и фиброза.

«Biostat». Для выявления межгрупповых и внутригрупповых различий использовали однофакторный дисперсионный анализ с вычислением двухвыборочного t -критерия Стьюдента и критерия Ньюмена–Кейлса.

Результаты исследования и их обсуждение

У больных ХВГ определялось снижение адреналиновой и коллагеновой АТ, а также содержания тромбоцитарного гликогена. Показатели АДФ- и ФАТ-индуцированной агрегации не отличались от нормы, уровень цАМФ был повышен. При ЦП наблюдалось выраженное угнетение ответной реакции тромбоцитов на все агонисты с одновременным увеличением содержания обоих циклических нуклеотидов и снижением уровня внутриклеточного гликогена. Значения САТ, содержание β -ТГ и ТФ₄ в плазме пациентов с патологией печени были увеличены. Показатели АТ и гликогена у больных ЦП были ниже, а ЦН – выше, чем у пациентов с ХВГ (табл. 1). Отсутствовали различия в уровне АТ, содержании гликогена, циклических нуклеотидов и тромбоцитоспецифических пептидов у больных, инфицированных разными типами гепатотропных вирусов. Из всех этиологических групп ХВГ ми-

нимальные показатели индуцированной агрегации и гликогена и максимальные значения САТ, β -ТГ и ТФ₄ установлены в случаях *mixt*-гепатита. Отклонения функциональной активности тромбоцитов были выражены у больных ХВГ В в фазе репликации НВV, тогда как в интегративной фазе инфекции, протекающей, вероятно, с низким уровнем репликации (НВsAg⁺, ДНК-НВV, нормальные значения АлАТ, индекс гистологической активности – ИГА 1–3 балла по шкале Knodell) определялись нормальные показатели АТ, ЦН, гликогена и тромбоцитоспецифических пептидов, достоверно отличающиеся от таковых при репликативном ХВГ В.

Уменьшение АТ, рост показателей цАМФ и внутрисосудистой активации тромбоцитов при патологии печени происходили пропорционально увеличению тяжести цитолиза. Содержание цГМФ и гликогена в клетках, наоборот, характеризовалось сравнительным снижением у больных с активностью АлАТ, превышающей 3 нормы. Аналогичные соотношения показателей функции тромбоцитов прослеживались у больных ХВГ и ЦП с различной тяжестью синдрома мезенхимального воспаления.

Было проведено сопоставление показателей функциональ-

ной активности тромбоцитов у больных ХВГ с учетом индексов гистологической активности и фиброза (табл. 2). При этом у больных с минимальным хроническим гепатитом (ИГА 1–3 балла) наблюдались снижение адреналиновой АТ, увеличение показателей спонтанной агрегации, β -ТГ и ТФ₄. В случаях с более значительной гистологической активностью (ИГА 9–12 баллов) определялось угнетение АТ, индуцированной адреналином, коллагеном, ФАТ, и максимальное повышение внутрисосудистой активации тромбоцитов (САТ и тромбоцитоспецифических пептидов). Различия показателей при минимальном и умеренном гепатите были статистически достоверны.

В группе больных ХВГ с отсутствием или слабыми проявлениями фиброза (0–1 балл) установлено повышение АТ (спонтанной и индуцированной), содержания β -ТГ и активности ТФ₄. При ХВГ с умеренным и тяжелым фиброзом печени (2–3 балла) ответная реакция клеток на агонисты была снижена, а показатели САТ и тромбоцитоспецифических пептидов – повышены. Все показатели достоверно отличались от аналогичных в группе с минимальным фиброзом (см. табл. 2).

При декомпенсации портального кровотока и в прогностически тяжелых случаях цирроза

(классы В и С по Child–Pugh) определялись наиболее низкие значения агрегационной способности и показателей внутрисосудистой активации тромбоцитов и сравнительное с более компенсированными случаями ЦП увеличение содержания ЦН.

Из полученных данных следует, что при хронической вирусной патологии печени наблюдается расстройство агрегационной способности тромбоцитов, более выраженное у больных циррозом. Причиной дисфункции кровяных пластинок может быть нарушение внутриклеточной передачи сигнала, в частности активация системы негативного контроля над уровнем кальция [1]. Это подтверждается наличием у больных повышенных уровней цАМФ и цГМФ, которые блокируют рецепторзависимые кальциевые каналы, способствуют изгнанию кальция во внеклеточную среду и закачиванию в плотные гранулы, а следовательно, ингибированию тромбоцитарной активности. Иллюстрацией служит тот факт, что наиболее высокие показатели ЦН наблюдаются у больных декомпенсированным ЦП, у которых максимально проявляется дефект функционирования тромбоцитов и наиболее часто встречается геморрагический синдром [8]. Определенный вклад в нарушение функционирования тромбоцитов вносит низкое содержание гликогена — основного поставщика АТФ.

Одной из причин циркуляции в кровотоке «слабых» с измененными свойствами тромбоцитов может быть их первичное образование из мегакариоцитов вследствие репликации вируса в клетках костномозгового окружения [7] или в результате нарушения синтеза тромбопоэтина [22]. Другая возможная причина — это активирующее систему гемостаза влияние Ил-1, Ил-6, Ил-10, ФНО- α , вирусов, циркулирую-

щих иммунных комплексов (ЦИК) [2, 26] с развитием агрегации, реакции высвобождения содержимого гранул и длительного текущего процесса внутрисосудистого свертывания крови, что подтверждается установленным нами у больных ХВГ и ЦП повышением САТ и тромбоцитоспецифических пептидов.

Гиперпродукция цитокинов иммунокомпетентными клетками [3], рост уровня ЦИК, обеспечивающих контакт тромбоцитов с гепатоцитами [20], может лежать в основе гиперактивации клеток *in vivo* в условиях тяжелого цитолиза, мезенхимально-воспалительного синдрома и сравнительно высокой гистологической активности ХВГ. Установленное нами сравнительно низкое содержание цГМФ, тормозящего внутрисосудистую агрегацию, в тромбоцитах больных с высоким цитолизом и мезенхимально-воспалительным синдромом не препятствует начальной активации клеток с возникновением спонтанной агрегации и выбросом компонентов α -гранул [6].

Инфицирование разными типами или комбинацией вирусов вызывает однонаправленные сдвиги показателей функции тромбоцитов, что свидетельствует об общих механизмах нарушений. Однако интеграция HBV в геном гепатоцита в отличие от репликативной фазы сопровождалась у больных ХВГ В нормальными значениями активности кровяных пластинок, иллюстрируя тезис о качественном различии стадий HBV-инфекции.

Сопряженность показателей тромбоцитарного гемостаза с выраженностью фиброза формирует порочный круг между структурными изменениями в печени и функцией тромбоцитов [14]. В нашем исследовании это проявилось снижением у больных ХВГ при умеренном и тяжелом фиброзе показателей индуцированной АТ и максимальным ростом их внутрисосу-

дистой (*in vivo*) активации. Активация тромбоцитов в системе внутривенных вен является потенциальным триггером ремоделирования печеночной ткани при хроническом вирусном гепатите [21]: гиперпродукция тромбоцитарного фактора роста [25], трансформирующего фактора роста β и тромбина стимулирует развитие фиброза печени и нарушение архитектоники печени [19]. Максимальное угнетение индуцированной агрегации и снижение секреции компонентов из α -гранул при ЦП с гепатоцеллюлярной недостаточностью и декомпенсацией портального кровотока отражает, вероятно, прогрессирующее нарушение адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов вследствие снижения синтеза тромбопоэтина, образования обедненных гликогеном функционально неполноценных клеток [22, 24].

Таким образом, при хронических вирусных заболеваниях печени патология гемостаза не ограничивается коагуляционным каскадом. Цитолиз и прогрессирующий печеночный фиброз вызывают повышение активности тромбоцитов, выброс компонентов α -гранул, что, в свою очередь, приводит к накоплению в крови тромбоцитов с нарушенными процессами внутриклеточной трансмиссии, не способных к адекватному выполнению функции. Необходимо еще раз подчеркнуть, что нарушение тромбоцитарного гемостаза при патологии печени носит многоуровневый характер — от дисбаланса внутриклеточных структур до изменения адгезивной, агрегационной способности клеток и реакции высвобождения.

Выводы

1. Снижение агрегационной способности тромбоцитов в ответ на стимуляторы и уровня внутриклеточного гликогена у больных ХВГ и ЦП сопровож-

дается повышением содержания циклических нуклеотидов, увеличением спонтанной агрегации тромбоцитов и концентрации в крови тромбоцитоспецифических пептидов как проявлениями внутрисосудистой гиперактивации клеток. Индуцированная агрегация, содержание гликогена и циклических нуклеотидов у больных ЦП изменены в большей степени, чем при ХВГ.

2. Нарушение тромбоцитар-

ного звена гемостаза не зависит от типа гепатотропного вируса. У больных ХВГ В с наличием репликации HBV показатели спонтанной агрегации тромбоцитов, тромбоцитоспецифических пептидов выше, а индуцированной агрегации ниже, чем при интеграции вируса в геном гепатоцита.

3. Дисфункция агрегации тромбоцитов с повышением цАМФ, активности β -ТГ, ТФ₄ и сравни-

тельным снижением цГМФ более выражена у больных с тяжелыми проявлениями цитолита, мезенхимального воспаления, высокими гистологическими индексами активности и фиброза. Декомпенсация цирроза печени сопровождается максимальным угнетением ответа тромбоцитов на стимуляторы и сравнительным увеличением содержания циклических нуклеотидов.

Список литературы

1. Алмазов В.А., Гуревич В.С., Попов Ю.Г. и др. Структура и функции рецепторов тромбоцитов человека // Гематол. и трансфузиол. — 1990. — № 10. — С. 25–29.
2. Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов И.И., Тлепушук И.К. Физиология системы гемостаза. — М., 1995. — 244 с.
3. Гейвандова Н.И. Медиаторы воспаления в патогенезе, диагностике и лечении хронических вирусных заболеваний печени: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2001. — 34 с.
4. Лукина Е.А., Сысоева Е.П., Гуштин А.Е. и др. Вирус гепатита С в клетках крови и костного мозга у больных с неясными гематологическими синдромами // Пробл. гематол. — 2002. — № 1. — С. 52–53.
5. Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. — Н. Новгород, 1998. — 191 с.
6. Северина И.С. Растворимая гуанилатциклаза тромбоцитов: значение гема в регуляции ферментативной активности, роль фермента в агрегации тромбоцитов // Биохимия. — 1994. — Т. 59, № 3. — С. 325–339.
7. Серов Н.А., Коновалова Э.В., Пинигина П.Ю. Тромбоцитопения у больного с HBV-ассоциированным хроническим гепатитом // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2000. — № 3. — С. 85–86.
8. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчевыводящих путей. — М.: Геотар Медицина, 1999. — 864 с.
9. Шифрман Ф.Д. Патофизиология крови. — М.-СПб. — 2000. — 448 с.
10. Щетников К.А., Морозова В.Т. Изменения лабораторных показателей системы гемостаза при вирусном гепатите // Клин. лаб. диагностика. — 1994. — № 2. — С. 54–55.
11. Ягода А.В., Гейвандова Н.И. Эйкозаноиды печени при хроническом вирусном гепатите В в различные фазы инфекционного процесса // Новые направления в гепатологии (Фальк-симпозиум № 92). — СПб, 1996. — С. 457, 653.
12. Ягода А.В., Гейвандова Н.И., Хубиев Ш.М. и др. Фактор некроза опухоли альфа при хронических вирусных гепатитах: патогенетическая роль, пути фармакологической коррекции // Иммунология. — 2000. — № 2. — С. 36–38.
13. Ягода А.В., Шестопалова И.М. Простаглицлин и тромбоксан как альтернативные регуляторы кровообращения в печени у больных хроническим гепатитом и циррозом // Современные проблемы в гастроэнтерологии. — Курган, 1994. — С. 275–278.
14. Adinolfi L.E., Giordano M.G., Andreana A. et al. Hepatic fibrosis plays a central role in the pathogenesis of thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis // Brit. J. Haematol. — 2001. — Vol. 113. — P. 590–595.
15. Cioni G., Cristani A., Mussini C. et al. Incidence and clinical significance of elevated fibrin(ogen) degradation product and/or D-dimer levels in liver cirrhosis patients // Ital. J. Gastroenterol. — 1990. — Vol. 22, N 2. — P. 70–74.
16. Davi G., Ferro D., Basili S. et al. Increased thromboxane metabolites excretion in liver cirrhosis // Thromb. Haemost. — 1998. — Vol. 79, N 4. — P. 747–751.
17. Kajihara M., Kato S., Okazaki Y. et al. A role of autoantibody-mediated platelet destruction in thrombocytopenia in patients with cirrhosis // Hepatology. — 2003. — Vol. 37, N 6. — P. 1267–1276.
18. Laffi G., Marra F., Failli P. et al. Defective signal transduction in platelets from cirrhotics is associated with increased cyclic nucleotides // Gastroenterology. — 1993. — Vol. 105, N 1. — P. 148–156.
19. Mallat A., Gallois C., Tao J.C. et al. Platelet-derived growth factor-BB and thrombin generate positive and negative signals for human hepatic stellate cell proliferation. Role of a prostaglandin/cyclic AMF pathway and cross-talk with endothelin receptors // J. Biol. Chem. — 1998. — Vol. 273, N 42. — P. 27300–27305.
20. Nakamura N., Shibasaki M., Nitta Y., Endo Y. Translocation of platelet into Disse spaces and their entry into hepatocytes in response to lipopolysaccharides, interleukin-1 and tumor necrosis factor: the role of Kupffer cells // J. Hepatol. — 1998. — Vol. 6. — P. 991–999.
21. Papatheodoridis G., Papakonstantinou E., Andriotti E. et al. Thrombotic risk factors and extent of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis (CH) // J. Hepatol. — 2002. — Vol. 36 (suppl. 1). — P. 175.
22. Peck-Radosavljevic M., Zacherl J., Meng Y.G. et al. Is inadequate thrombopoietin production a major cause of thrombocytopenia in cirrhosis of the liver? // J. Hepatol. — 1997. — Vol. 27, N 1. — P. 127–131.
23. Sanchez-Roig M.J., Rivera J., Moraleda J.M., Garcia V.V. Quantitative defect of glycoprotein Ib in severe cirrhotic patients // Amer. J. Hematol. — 1994. — Vol. 45, N 1. — P. 10–15.
24. Sezai S., Kamisaka K., Ikegami F. et al. Regulation of hepatic thrombopoietin production by portal hemodynamics in liver cirrhosis // Amer. J. Gastroenterol. — 1998. — Vol. 93, N 1. — P. 80–82.
25. Shiraishi T., Morimoto S., Koh E. et al. Increased release of platelet-derived growth factor from platelets in chronic liver disease // Europ. J. Biochem. — 1994. — Vol. 32, N 1. — P. 5–9.
26. Yagoda A.V., Koroy P.V., Geyvandova N.I. et al. Role mediators of inflammation in activation platelet hemostasis in chronic viral hepatitis // J. Hepatol. — 2003. — Vol. 38, N 2. — P. 150, 516.

Functional activity of thrombocytes at chronic viral liver diseases

Yagoda A.V., Koroy P.V., Kastornaya I.V.

Spontaneous and induced aggregation of thrombocytes (TA), cyclic nucleotides contents in thrombocytes (cAMP and cGMP), glycogen, β -thromboglobulin plasma level and activity of the thrombocytic factor 4 was studied in 125 patients with chronic viral hepatitis and viral liver cirrhosis. Decrease of the platelet aggregating capacity in response to stimulators and level of glycogen as well as increase of spontaneous TA, contents of cyclic nucleotides and platelet-specific peptides was found. Relation of these parameters to severity score, cytolytic and mesenchymal inflammation syndromes, histological activity, stage of CVH and phase of HBV infection is determined.

Key words: aggregation of thrombocytes, platelet-specific peptides, cyclic nucleotides, chronic viral liver diseases.

УДК [616.36-002:578.891]-036.1

Особенности течения HBeAg-негативного хронического гепатита В

М.М. Ибрагимова, П.Е. Крель, Д.Т. Абдурахманов, Т.П. Некрасова

(Кафедра терапии и профессиональных болезней, кафедра патологической анатомии
Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Проведено сравнительное изучение двух вариантов HBV-инфекции: HBeAg-негативного и HBeAg-позитивного хронического гепатита В (ХГВ). Выявлены особенности HBeAg-негативного ХГВ, которые могут затруднять его диагностику: меньшая частота желтушной формы ОВГ в анамнезе (3,3% против 23,3%), более длительный латентный период ($15,5 \pm 11,9$ года против $12,3 \pm 12,2$ года), меньший уровень виремии ($5,6 \pm 1,3$ против $6,7 \pm 1,0 \log_{10}$ HBV DNA), спонтанная нормализация активности аминотрансфераз (46,7% против 30%). Кроме того, показано, что при HBeAg-негативном ХГВ чаще выявляются синдром холестаза (36,7% против 13,3%) и кожная пурпура (20% против 3,3%), а также более выражен фиброз в ткани печени ($3,4 \pm 1,7$ балла против $2,5 \pm 1,0$ балла).

Ключевые слова: HBeAg-негативный хронический гепатит В, диагностика, особенности течения.

НBeAg-негативный ХГВ – это вариант ХГВ, который обусловлен инфицированием HBV-мутантом, не способным продуцировать HBeAg.

После открытия *pre-core* мутанта HBV (1989) [3] HBeAg-негативный ХГВ стали отождествлять с его присутствием. Хо-

тя в большинстве случаев это действительно так, необходимо помнить, что отсутствие HBeAg при ХГВ может быть связано с мутацией других участков генома HBV и, кроме того, с невозможностью его выявления вследствие образования иммунных комплексов HBeAg/HBeAb [7, 10, 11]. Таким обра-

зом, HBeAg-отрицательный фенотип представляет собой различные варианты HBV-инфекции [12].

В 2001 г. G.V. Papatheodoridis и S.J. Hadziyannis [13] предложили следующие критерии HBeAg-негативного ХГВ.

1. Обнаружение HBsAg в сыворотке крови по крайней ме-

Таблица 1

Данные физикального и ультразвукового исследований

Проявление	Основная группа, n=30		Контрольная группа, n=30		P
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Иктеричность склер, кожи	2	6,7	1	3,7	0,56
Сосудистые «звездочки»	9	30,0	9	30,0	1,00
Пальмарная эритема	3	10,0	4	13,3	0,69
Гепатомегалия*	25	83,3	24	80,0	0,74
Спленомегалия*	11	36,7	8	26,7	0,41
Асцит	3	10,0	3	10,0	1,00
Печеночная энцефалопатия	1	3,3	2	6,7	0,56
Расширение воротной и/или селезеночной вен**	9	30,0	7	23,3	0,57
Отсутствие отклонений	5	16,7	6	20,0	1,00

* По данным физикального и/или ультразвукового исследования. ** По данным УЗИ.

ре в течение 6 мес — для подтверждения хронического характера HBV-инфекции.

2. Отсутствие HBeAg в сыворотке крови (обычно при наличии HBeAb) в течение 6–12 мес — для исключения больных, находящихся в фазе сероконверсии HBeAg в HBeAb.

3. Повышенный уровень АлАТ (превышающий верхнюю границу нормы более чем в 1,5 раза как минимум в двух анализах, выполненных с интервалом в один месяц) или АсАТ (превышающий верхнюю границу нормы более чем в 1,2 раза) [14] — для установления поражения клеток печени.

4. Обнаружение HBV DNA (при использовании метода полимеразной цепной реакции — ПЦР — предлагаемый пороговый уровень 10^5 копий/мл [9]) — для установления активной репликации HBV и подтверждения его этиологической роли в поражении клеток печени.

5. Исключение других причин поражения печени.

Целью исследования было сравнение двух вариантов HBV-инфекции: HBeAg-негативного ХГВ и HBeAg-позитивного ХГВ.

Материал и методы исследования

Обследовано 60 больных хроническим гепатитом В: 30 —

HBeAg-негативным (*основная группа*) и 30 — HBeAg-позитивным (*контрольная группа*). Основанием для включения в исследование были признаки воспалительно-некротического процесса в печени (биохимические и/или морфологические), наличие в сыворотке крови HBsAg на протяжении не менее 6 мес и HBV DNA. Не включались больные, имеющие другие причины поражения печени (инфицирование вирусами гепатита D или C, злоупотребление алкоголем, прием гепатотоксичных препаратов, болезнь Вильсона–Коновалова). Дополнительным условием включения в основную группу было отсутствие HBeAg в сыворотке крови на протяжении не менее 6 мес.

У всех больных изучены эпидемиологический анамнез, данные физикального исследования, результаты биохимического анализа крови, вирусологического анализа (исследование маркеров HBV методом иммуноферментного анализа и качественное исследование HBV DNA методом ПЦР). У 26 пациентов проведена полуколличественная оценка HBV DNA в сыворотке крови (титр вирусной нагрузки \log_{10}), 8 больных обследованы на наличие мутаций HBV (*pre-core* и *core promoter*). У 45 человек

выполнено морфологическое исследование ткани печени с полуколичественной оценкой степени активности воспаления и фиброза (по Ishak K.G. и соавт., 1995).

Результаты исследования и их обсуждение

Общая характеристика больных

При первом обследовании в клинике хронический гепатит диагностирован у 22 (73,3%) больных основной группы и 23 (76,7%) — контрольной, цирроз печени — у 8 (26,7%) и 7 (23,3%) соответственно.

В основной группе было 22 мужчины (73,3%) и 8 женщин (26,7%), в контрольной — 17 (56,7%) и 13 (43,3%). Соотношение мужчины/женщины в основной группе составило 2,8, в контрольной — 1,3. Средний возраст больных при первом обследовании в клинике составил в основной группе $44,6 \pm 12,9$ года (от 18 до 67 лет), в контрольной — $40,7 \pm 16,4$ года (от 14 до 65 лет). Таким образом, больные основной группы имели больший средний возраст, но это различие статистически недостоверно ($p=0,31$). Полученные нами результаты не противоречат сообщениям других исследователей, установивших,

Таблица 2

Сравнительная характеристика частоты внепеченочных проявлений у больных HBeAg-негативным и HBeAg-позитивным ХГВ

Внепеченочные проявления	Основная группа, n=30		Контрольная группа, n=30		p
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Суставной синдром	7	23,3	7	23,3	1,00
Кожная пурпура	6	20,0	1	3,3	0,05
Полимиалгический синдром	3	10,0	4	13,3	0,69
Хронический гломерулонефрит	3	10,0	3	10,0	1,00
Синдром Шегрена	2	6,7	2	6,7	1,00
Полинейропатия	2	6,7	1	3,3	0,56
Синдром Рейно	2	6,7	0	0	0,16
Узелковый полиартериит	1	3,3	3	10,0	0,31
Патология щитовидной железы	1	3,3	2	6,7	0,56
Поражение легких	1	3,3	1	3,3	1,00
Поражение сердца	0	0	1	3,3	0,32
Поражение органов желудочно-кишечного тракта	0	0	1	3,3	0,32
Церебральный васкулит	0	0	1	3,3	0,32

что больные HBeAg-негативным ХГВ обычно старше больных HBeAg-позитивным ХГВ и среди них значительно больше мужчин (соотношение мужчины/женщины колеблется от 3,9 до 17) [5, 8].

Эпидемиологическая характеристика больных

Изучение эпидемиологического анамнеза позволило установить, что желтушная форма острого гепатита В значительно реже встречается у больных HBeAg-негативным ХГВ по сравнению с больными HBeAg-позитивным ХГВ. В нашем исследовании острый вирусный гепатит (ОВГ) в анамнезе выявлен лишь у одного больного основной группы (3,3%), в то время как в контрольной группе – в 7 случаях (23,3%; $p=0,02$). В других работах также показано, что при HBeAg-негативном ХГВ реже наблюдаются желтушная форма ОВГ (лишь 5%) или факторы риска инфицирования [1, 2, 6].

Факторы риска инфицирования выявлены у 25 (83,3%) пациентов основной группы и

19 (63,3%) – контрольной. Наиболее частыми факторами риска инфицирования в обеих группах были оперативные вмешательства, донорство и экстракция зубов. При этом донорство в анамнезе чаще отмечалось у больных HBeAg-негативным ХГВ (40% против 16,7%; $p<0,05$). Достоверных различий в частоте других факторов риска инфицирования не выявлено.

Латентный период

У 26 больных основной группы и 26 – контрольной, имевших в анамнезе желтушную форму ОВГ или факторы риска инфицирования HBV, был установлен латентный период – время от начала заболевания или предполагаемого момента инфицирования до появления первых жалоб или лабораторных признаков болезни (при отсутствии жалоб). Средняя длительность латентного периода оказалась больше у HBeAg-негативных больных по сравнению с HBeAg-позитивными и составила $15,5 \pm 11,9$ года и $12,3 \pm 12,2$ года соответ-

ственно ($p=0,34$). Большая длительность латентного периода при HBeAg-негативном ХГВ затрудняет диагностику.

Клинико-лабораторные проявления ХГВ

При физикальном исследовании признаки поражения печени выявлены у 25 (83,3%) больных основной группы и 24 (80%) – контрольной. В основной группе наиболее часто наблюдались гепатомегалия (83,3%) и спленомегалия (36,7%), реже обнаруживались сосудистые «звездочки» (30%), расширение воротной и/или селезеночной вен при УЗИ (30%), пальмарная эритема (10%), асцит (10%), иктеричность склер и кожи (6,7%), энцефалопатия (3,3%) – табл. 1.

Внепеченочные проявления ХГВ диагностированы у 16 (53,3%) больных основной группы и 16 (53,3%) – контрольной (табл. 2). У больных HBeAg-негативным ХГВ наиболее часто наблюдались суставной синдром (23,3%) и кожная пурпура (20%). В 10% случаев диагностирован хронический гломерулонефрит (ХГН) и полимиалгичес-

Таблица 3

Частота изменений основных показателей биохимического анализа крови и протромбина

Показатель	Основная группа, n=30		Контрольная группа, n=30		p
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Повышение уровня общего билирубина (>1,0 мг/дл)	19	63,3	10	33,3	0,02
Повышение уровня прямого билирубина (>0,3 мг/дл)	19	63,3	8	26,7	0,004
Повышение активности АсАТ (>40 ед./л)	25	83,3	24	80,0	0,74
Повышение активности АлАТ (>40 ед./л)	29	96,7	28	93,3	0,56
Повышение уровня ГГТП (>49 ед./л)	14	46,7	12	40,0	0,61
Повышение уровня ЩФ	8	26,7	13	43,3	0,18
Гиперпротеинемия (>8,0 г/дл)	8	26,7	3	10,0	0,10
Гипергаммаглобулинемия (>1,6 г/дл)	10	35,7	9	30,0	0,79
Гипоальбуминемия (<3,5 г/дл)	1	3,3	5	16,7	0,09
Гипохолинэстераземия (<5600 ед./л)	11	39,3	14	48,3	0,50
Гипопротромбинемия (<80%)	5	16,7	4	13,8	0,76

Таблица 4

Средние значения степени активности воспаления и фиброза, оцененной полуколичественным методом по Ishak K.G. и соавт. (1995)

Показатель	Основная группа, n=23			Контрольная группа, n=22			p
	Среднее	Min	Max	Среднее	Min	Max	
Активность	7,7±2,6	3	13	7,4±2,5	3	13	0,71
Фиброз	3,4±1,7	1	6	2,5±1,0	1	5	0,03

кий синдром, в 6,7% – синдром Шегрена, полинейропатия и синдром Рейно, в 3,3% – узелковый полиартериит (УП), поражение легких, щитовидной железы. При сравнении частоты различных внепеченочных проявлений HBV-инфекции оказалось, что у больных HBeAg-негативным ХГВ статистически достоверно чаще встречается сосудистая пурпура ($p < 0,05$).

В результате биохимического исследования крови установлено, что в основной группе также достоверно чаще выявляются гипербилирубинемия, преимущественно за счет прямой фракции (табл. 3). При этом синдром холестаза – повышение уровня обеих фракций билирубина и гамма-глутамил-транспептидазы (ГГТП) – обнаружен у 11 (36,7%) больных ос-

новной группы и у 4 (13,3%) – контрольной ($p = 0,037$).

Вирусологическая характеристика

Исследование генома HBV на наличие мутаций в области *pre-core* и *core promoter* было проведено у 8 пациентов: у 2 с HBeAg-негативным ХГ выявлены мутации в *pre-core* области; из 6 больных HBeAg-позитивным ХГ у 2 обнаружены мутации в *pre-core* области и у одного – в области *core promoter*. Выявление *pre-core* и *core promoter* мутаций у половины больных HBeAg-позитивным ХГВ отражает наличие у них смешанной популяции HBV («дикого» и мутантного вариантов).

У 16 HBeAg-негативных и 10 HBeAg-позитивных больных

было проведено полуколичественное исследование HBV DNA. У первых уровень вирусии (\log_{10} HBV DNA) оказался статистически достоверно ниже ($p = 0,02$) и составил $5,6 \pm 1,3$ (от 3 до 7), у больных HBeAg-позитивным ХГВ – $6,7 \pm 1,0$ (от 4 до 7). В другом исследовании также показано, что у больных HBeAg-негативным ХГВ уровень вирусии более низкий по сравнению с таковым у больных HBeAg-позитивным ХГВ [4]. По-видимому, это отражает пониженную активность воспроизведения *pre-core/core promoter* штаммов вируса у больных HBeAg-негативным ХГВ.

Результаты морфологического исследования печени

Морфологическое исследование ткани печени с полуколич-

Таблица 5

Распределение больных в зависимости от индекса фиброза

Индекс фиброза, баллы	Морфологическая характеристика	Основная группа, n=23		Контрольная группа, n=22	
		Абс. число	%	Абс. число	%
1	Фиброз некоторых портальных трактов с короткими фиброзными септами или без них	3	13,0	3	13,6
2	Фиброз большинства портальных трактов с короткими фиброзными септами или без них	6	26,1	9	40,9
3	Фиброз большинства портальных трактов и единичные порто-портальные септы	3	13,0	7	31,8
4	Фиброз портальных трактов, множество порто-портальных или порто-центральных септ	4	17,4	2	9,1
5	Выраженный мостовидный фиброз, единичные ложные долики (формирующийся ЦП)	3	13,0	1	4,5
6	Цирроз	4	17,4	0	0

чественной оценкой активности воспаления и фиброза (по Ishak K.G. и соавт., 1995) проведено у 45 больных — у 23 HBeAg-негативных и 22 HBeAg-позитивных (табл. 4).

Как видно из табл. 4, в основной и контрольной группах не выявлено отличий в показателях активности печеночного процесса (7,7 и 7,4 балла, $p=0,71$); в то же время выраженность фиброза была статистически достоверно больше при HBeAg-негативном ХГВ (3,4±1,7 балла против 2,5±1,0 балла; $p=0,03$).

В табл. 5 представлено распределение больных в зависимости от гистологической степени фиброза. В основной группе почти у половины больных (у 11 из 23) индекс фиброза был больше 3 баллов, в контрольной — лишь у 13,6% (у 3 из 22 больных). При этом цирроз печени достоверно чаще наблюдался при HBeAg-негативном ХГВ (30,4% против 4,5%; $p=0,02$).

Характеристика естественного течения болезни

Динамическое исследование активности aminотрансфераз играет существенную роль в характеристике естественного течения ХГВ. Мы изучили показатели aminотрансфераз у 15 больных HBeAg-негативным ХГВ и 10 больных HBeAg-позитивным ХГВ. Всем больным в процессе наблюдения (не менее

6 мес) без противовирусного лечения не менее 3 раз проводилось биохимическое исследование сыворотки крови.

Постоянно повышенная активность aminотрансфераз выявлена у 8 из 15 (53,3%) больных основной группы и у 7 из 10 (70%) больных контрольной группы. У 7 (46,7%) и 3 (30%) пациентов соответственно отмечалась спонтанная нормализация «биохимической» активности. Таким образом, у больных HBeAg-негативным ХГВ чаще наблюдается спонтанная нормализация активности aminотрансфераз, что затрудняет диагностику заболевания печени.

Средняя длительность наблюдения (от момента выявления маркеров HBV) составила 5,4 года (от 0,5 до 27 лет) в основной группе и 6,8 года (от 0,5 до 46 лет) — в контрольной ($p=0,48$). За период наблюдения трое больных основной группы умерли. В одном случае (у больного ХГ) смерть наступила в результате развития гепатоцеллюлярной карциномы, в одном случае — вследствие терминальной стадии ЦП, в одном случае причиной смерти стало кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода. В контрольной группе летальных исходов не было.

Итак, для HBeAg-негативного ХГВ в отличие от HBeAg-позитивного характерен ряд осо-

бенностей, которые могут усложнить диагностику болезни: низкая частота желтушной формы ОВГ в анамнезе, длительное латентное течение, периоды спонтанной нормализации активности aminотрансфераз и относительно низкий уровень вiremии.

Как было сказано, более низкий уровень вiremии у больных HBeAg-негативным ХГВ отражает пониженную активность воспроизведения *pre-core/core promoter* штаммов HBV. Выявление *pre-core/core promoter* мутаций у половины обследованных в этом направлении больных HBeAg-позитивным ХГВ свидетельствует о присутствии у них не только «дикого», но и мутантного варианта вируса.

Анализ клинической картины ХГВ показал, что у HBeAg-негативных больных чаще встречаются синдром холестаза и кожная пурпура.

В результате морфологического исследования ткани печени установлено, что при HBeAg-негативном ХГВ по сравнению с HBeAg-позитивным индекс фиброза выше и стадия цирроза диагностируется чаще, что свидетельствует о более тяжелом и длительном поражении печени. Учитывая все вышеизложенное, особенно важно своевременное установление диагноза и проведение адекватной противовирусной терапии.

Список литературы

1. *Bonino F., Rosina F., Rizzetto M.* et al. Chronic hepatitis in HBsAg carriers with serum HBV DNA and anti-HBe // *Gastroenterology*. — 1986. — Vol. 90. — P. 1268–1273.
2. *Brunetto M.R., Oliveri F., Rocca G.* et al. Natural course and response to interferon of chronic hepatitis B accompanied by antibody to hepatitis B e antigen // *Hepatology*. — 1989. — Vol. 10. — P. 198–202.
3. *Carman W.F., Jacyna M.R., Hadziyannis S.* et al. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection // *Lancet*. — 1989. — Vol. 2. — P. 588–591.
4. *Chu C.J., Hussain M., Lok A.S.F.* Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection // *Hepatology*. — 2002. — Vol. 36. — P. 1408–1416.
5. *Di Marco V., Lo Iacono O., Camma C.* et al. The long-term course of chronic hepatitis B // *Hepatology*. — 1999. — Vol. 30. — P. 257–264.
6. *Hadziyannis S., Bramou A., Alexopoulou A., Makris A.* Immunopathogenesis and natural course of anti-HBe-positive chronic hepatitis with replicating B virus // *Hollinger F.B., Lemon S.M., Margolis H.S.* eds. // *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Baltimore: Williams & Wilkins. — 1991. — P. 673–676.
7. *Hadziyannis S.J.* Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: from clinical recognition to pathogenesis and treatment // *J. Viral. Hepatitis*. — 1995. — Vol. 1. — P. 7–36.
8. *Liaw Y.F., Chu C.M., Lin D.Y.* et al. Age-specific prevalence and significance of HBeAg/anti-HBe in chronic HBV infection in Taiwan: a comparison among asymptomatic carriers, chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma // *J. Med. Virol.* — 1984. — Vol. 13. — P. 385–391.
9. *Lok A.S., Heathcote J., Hoofnagle J.H.* Management of hepatitis B: 2000 — summary recommendations // *Gastroenterology*. — 2001. — Vol. 120. — P. 1828–1853.
10. *Loriot M.A., Marcellin P., Talbodec N.* et al. Low frequency of precore hepatitis B virus mutants in anti-hepatitis B e-positive reactivation after loss of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B // *Hepatology*. — 1995. — Vol. 21. — P. 627–631.
11. *Maruyama T., Iino S., Koike K.* et al. Serology of acute exacerbation in chronic hepatitis B virus infection // *Gastroenterology*. — 1993. — Vol. 105. — P. 1141–1151.
12. *Miyakawa Y., Okamoto H., Mayumi M.* The molecular basis of hepatitis B e antigen (HBeAg)-negative infection // *J. Viral. Hepatitis*. — 1997. — Vol. 4. — P. 1–8.
13. *Papatheodoridis G.V., Hadziyannis S.J.* Diagnosis and management of pre-core mutant chronic hepatitis B // *J. Viral. Hepatitis*. — 2001. — Vol. 8. — P. 311–321.
14. *Ter Borg F., ten Kate F.J.W., Cuypers H.T.M.* et al. Relation between laboratory test results and histological hepatitis activity in individuals positive for hepatitis B surface antigen and antibodies to hepatitis B e antigen // *Lancet*. — 1998. — Vol. 351. — P. 1914–1918.

Features of the course of HBeAg-negative chronic hepatitis B

Ibragimova M.M., Krel P.E., Abdurakhmanov D.T., Nekrasova T.P.

Comparative study of two HBV-infection variants was carried out: HBeAg-negative and HBeAg-positive CVH. Features HBeAg-negative CVH, that may complicate its diagnostics were revealed: lower frequency of icteric AVH in the past history (3,3% and 23,3%), longer latent period (15,5±11,9 years vs 12,3±12,2 years), lower level of viremia (5,6±1,3 vs 6,7±1,0 log₁₀ HBV DNA), spontaneous normalization of transaminases activity (46,7% vs 30%). It was shown as well, that at HBeAg-negative CVH cholestatic syndrome (36,7% vs 13,3%) and cutaneous purpura (20% vs 3,3%) are more frequent, and hepatic fibrosis is more prominent (3,4±1,7 points vs 2,5±1,0).

Key words: HBeAg-negative chronic hepatitis B, diagnostics, features of course.

УДК [616.36-002:578.891]-06:616.5-091

Клинико-морфологическая характеристика синдрома Шегрена при хроническом гепатите С и В

О.В. Чернецова, Т.Н. Лопаткина, А.А. Воробьев, Т.Н. Сафонова, А.Б. Пономарев

(Кафедра терапии и профессиональных болезней, кафедра челюстно-лицевой хирургии, кафедра патологической анатомии, кафедра глазных болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Изучалась клинико-морфологическая характеристика синдрома Шегрена (СШ) при хроническом гепатите С (ХГС) и В (ХГВ). Было обследовано 42 больных ХГС (средний возраст $44,4 \pm 13,6$ года) и 22 больных ХГВ (средний возраст $46,5 \pm 11,7$ года), у которых диагностирован СШ. Наличие «сухого» синдрома было установлено в соответствии с критериями Европейской группы по изучению СШ. «Прицельная» биомикроскопия переднего сегмента глазного яблока и функциональное исследование слезных желез проведены у 37 пациентов с ХГС и у 20 – с ХГВ. Биопсия малых слюнных желез (МСЖ) нижней губы выполнена соответственно у 24 и 17 больных.

У 45,2% больных ХГС и у 63,4% больных ХГВ с СШ первым проявлением болезни были признаки «сухого» синдрома, появившиеся за $2,9 \pm 3,1$ года до выявления заболевания печени. Субклинические признаки СШ чаще отмечались при ХГС (73,8%), при ХГВ – у 40,9%. У всех пациентов обнаружена ксеростомия, ксерофтальмия регистрировалась у 69% больных ХГС и 72,7% больных ХГВ. При ХГС в 2 раза реже диагностировали сухой кератоконъюнктивит – у 8 (21,6%) больных по сравнению с 9 (45%) больными ХГВ. Синдром «сухого глаза» соответственно выявлен у 12 (33,3%) и у 5 (25,0%) пациентов. Патогистологические изменения МСЖ имелись у 22 (91,7%) и у 17 (100%) больных. При ХГС они характеризовались небольшой воспалительной инфильтрацией, соответствующей I–II степени поражения МСЖ (87,5%) и распространенным фиброзом. При ХГВ была преимущественно II–IV степень поражения (47,1%) при умеренно выраженных фиброзных изменениях.

Степень морфологических изменений МСЖ не зависела от выраженности клинических проявлений СШ. Для более раннего выявления СШ и предотвращения развития его осложнений необходимо целенаправленное обследование больных ХГС и ХГВ.

Ключевые слова: хронический гепатит, вирус гепатита С, вирус гепатита В, синдром Шегрена, малые слюнные железы

При хронической инфекции вируса гепатита С (HCV) и В (HBV) установлен широкий спектр внепеченочной патологии. Синдром Шегрена относится к группе внепеченочных (системных) проявлений, в патогенезе которых ведущее значение придают

иммуноклеточным и иммунокомплексным нарушениям [1, 11]. О возможной связи СШ с хронической HCV- и HBV-инфекцией свидетельствует сходство клинико-лабораторных признаков, морфологических изменений в ряде органов и тканей (кроме печени) при храни-

ческом гепатите вирусной этиологии и болезни Шегрена (БШ) [3]. Роль HBV в возникновении СШ подтверждена обнаружением признаков «сухого» синдрома у 27 (37,5%) из 72 больных ХГВ и идентификацией HBsAg в ацинарных клетках МСЖ у 2 из них, обследованных на его

Частота основных клинических симптомов «сухого» синдрома у больных ХГС и ХГВ

Симптомы	Больные с HCV-инфекцией		Больные с HBV-инфекцией	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Ксеростомия	42	100,0	22	100,0
Сухой кератоконъюнктивит	8	21,6	9	45,0
Синдром сухого глаза*	12	33,3	5	25,0
Увеличение околоушных и/или подчелюстных слюнных желез	26	61,9	16	72,7
Рецидивирующий паротит	1	2,4	5	22,7
Суб- и атрофический ринит	31	73,8	18	81,8
Суб- и атрофический фарингит	22	52,4	17	77,3
Суб- и атрофический ларингит	7	16,7	5	22,7
Нейросенсорная тугоухость	5	11,9	5	22,7
Сухость кожи	25	59,5	19	86,4
Атрофический гастрит	21	50,0	16	72,7
Хронический панкреатит с нарушением экзокринной функции	29	69,1	17	77,3
Хронический панкреатит с нарушением эндокринной функции	6	14,3	3	13,6
Трахеит, бронхит (клинически)	8	19,1	6	27,3

* Снижение базальной секреции (по тесту Ширмера) без вовлечения в патологический процесс главной слезной железы

наличие [3]. Предположение о роли HCV в этиологии СШ основано на высокой частоте выявления клинических и гистологических признаков СШ при ХГС (11–77%) [9, 13, 14], наличии сывороточных маркеров HCV у 14–19% больных БШ [2, 8, 10] и выделении негативных цепей HCV РНК (методом *in situ hybridization*) и core-антигена HCV (иммуногистохимически) в 25–48,8% эпителиальных клеток слюнных желез пациентов с HCV-ассоциированным СШ [5].

Материал и методы исследования

В исследование были включены 64 больных хроническим гепатитом вирусной этиологии с признаками «сухого» синдрома (42 пациента с ХГС и 22 – с ХГВ), наблюдавшихся в клинике им. Е.М. Тареева. В группе больных ХГС было 8 (19,1%) мужчин и 34 (81,9%) женщины в возрасте от 20 до 70 лет (средний возраст 44,4±13,6). В группе больных ХГВ – 3 (13,6%) мужчин и 19 (86,4%) женщин в возрасте от 25 до 60 лет (средний возраст 46,5±11,7). У 15

(35,7%) из 42 пациентов с ХГС были выявлены клинико-инструментальные признаки цирроза печени (ЦП). У больных ХГВ он диагностирован у 9 (40,9%). Морфологическое исследование ткани печени проведено у 30 больных ХГС и 21 – ХГВ.

Наличие «сухого» синдрома было установлено в соответствии с критериями Европейской группы по изучению СШ (С. Vitali и соавт., 1993) [20]. Секреторную функцию слезных желез оценивали с использованием модифицированного теста Ширмера I и II [4] и биомикроскопии с окраской роговицы и конъюнктивы бенгальским розовым и флюоресцеином у 37 пациентов с HCV-инфекцией и у 20 – с HBV-инфекцией. Биопсия МСЖ нижней губы выполнена соответственно у 24 и 17. У 5 больных с HCV-инфекцией и 5 больных с HBV-инфекцией выраженность воспалительных, склеротических и атрофических изменений МСЖ была оценена полуколичественным методом (в баллах от 1 до 3). У 15 больных ХГС и 2 больных ХГВ исследовали антитела к рибонуклеопротеинам человека Ro/SS-A и La/SS-B (ASI Arlington Scientific Inc., USA).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ STATISTICA for Windows 95, версия 5.1.

Результаты исследования и их обсуждение

СШ был первым проявлением ХГС у 19 (45,2%) из 42 больных, ХГВ – у 14 (63,4%) из 22 больных; за 2,9±3,1 года до выявления хронического заболевания печени (ХЗП) отмечалось появление признаков «сухого» синдрома. Большинство больных составляли женщины в возрасте от 40 до 60 лет – 19 (45,2%) при HCV-инфекции и 13 (59,1%) при HBV-инфекции. Аналогичные данные приводят А. Boscali и соавт., С.А. Scott и соавт., которые отмечают, что яркие клинические признаки СШ наблюдаются преимущественно у женщин среднего возраста, страдающих ХЗП более 10 лет [6, 16].

На ощущение сухости во рту при продолжительном разговоре, волнении, расцененные нами как неяркие (субклинические) признаки ксеростомии (КС), жаловались 30 (71,4%) больных ХГС и 9 (40,9%) боль-

ных ХГВ ($p < 0,05$) – см. таблицу. Выраженные признаки КС (постоянная сухость во рту, необходимость увлажнять рот во время разговора, по ночам; затруднения при жевании и глотании твердой сухой пищи, изменение вкуса) наблюдались соответственно у 12 (28,6%) и 13 (59,1%) пациентов ($p = 0,017$). Осложнения КС имели место у большинства больных: хейлит – у 71,4 и 59,1%, глоссит – у 23,8 и 18,2%, стоматит – у 28,6 и 31,8%. Множественный прогрессирующий кариес зубов реже встречался при ХГС, чем при ХГВ – у 32 (76,2%) и 19 (86,4%) больных ($p = 0,059$). Частичная адентия диагностировалась соответственно в 69,1 и 90,9% случаев ($p = 0,049$).

Больные с хронической HCV-инфекцией реже, чем пациенты с HBV-инфекцией отмечали наличие субъективных признаков ксеростомии (КОФ) – 29 (69,0%) и 16 (72,7%). Периодическое (особенно в вечерние часы) ощущение жжения или зуда в глазах, «пелены» перед глазами, непереносимость солнечных лучей, повышенная чувствительность к дыму, ветру и другим раздражающим факторам, которые беспокоили 24 (57,1%) больных ХГС и 10 (45,5%) больных ХГВ, были расценены нами как минимально выраженные признаки КОФ (рис. 1). У 5 (11,9%) больных ХГС и у 6 (27,3%) больных ХГВ были отмечены отчетливые (яркие) признаки КОФ – ощущение пелены, «мушек» перед глазами, трудности открытия глаз по утрам, светобоязнь, скопление вязкого белого отделяемого в уголках глаз по утрам, покраснение и повышенная утомляемость глаз при чтении, просмотре телепередач или другой зрительной нагрузке ($p = 0,298$). При объективном обследовании у больных ХГС в 2 раза реже диагностировали сухой кератоконъюнктивит (СКК) – у 8 (21,6%), по сравнению с 9 (45%) больными ХГВ

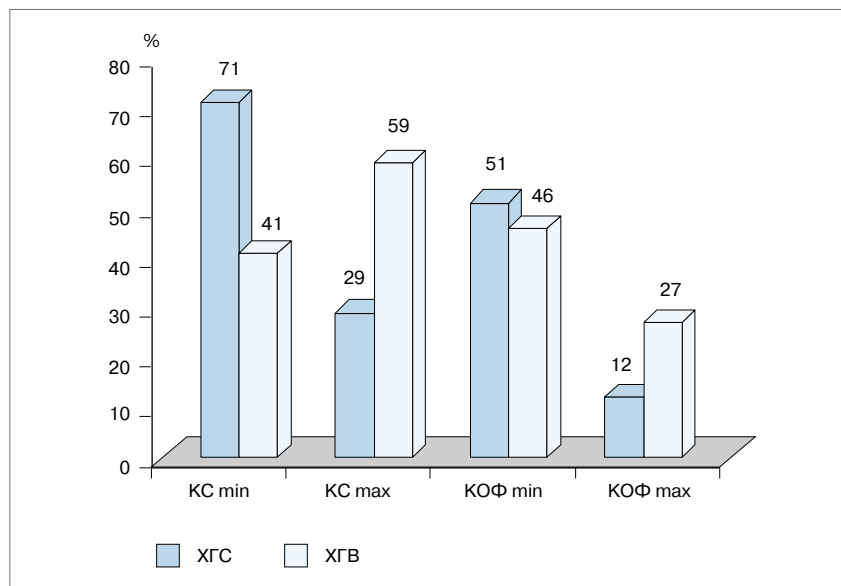


Рис. 1. Субъективные признаки СШ у больных ХГС и ХГВ

($p = 0,065$). Бессимптомное течение СКК отмечено только у 2 пациентов с хронической HCV-инфекцией при выраженных признаках КС. Признаки эпителиальной дистрофии роговицы I и II степени также были выявлены только у 2 (5,4%) больных ХГС. Гиполакримия I–II степени отмечена у 6 (16,2%) пациентов с HCV-инфекцией и у 8 (40%) с HBV-инфекцией ($p = 0,016$). Синдром «сухого глаза» (ССГ), проявляющийся снижением базального компонента слезопродукции с признаками рецидивирующего конъюнктивита или блефароконъюнктивита при отсутствии эпителиальной дистрофии конъюнктивы и роговицы, наблюдался с одинаковой частотой – у 12 (33,3%) больных ХГС и у 5 (25,0%) больных ХГВ.

Рецидивирующий паротит в анамнезе достоверно реже регистрировался при ХГС, чем при ХГВ – 2,4 и 22,7% ($p = 0,028$). Припухлость слюнных желез (СЖ) без признаков воспаления на протяжении заболевания чаще отмечалась у больных ХГС – 73,3% по сравнению с 18,2% у больных ХГВ. Уплотнение и/или небольшое, преимущественно одностороннее увеличение околоушных или подчелю-

стных СЖ, выявлялось у 23 (54,8%) пациентов с HCV-инфекцией и у 14 (63,6%) с HBV-инфекцией.

Обращает внимание частота нейросенсорной тугоухости: у 5 (11,9%) больных ХГС и у 5 (22,7%) больных ХГВ, что в несколько раз меньше по сравнению с лицами, страдающими БШ. По данным M.S. Trott и соавт., В. Tumiatì и соавт. нейросенсорная тугоухость встречалась у 21 и 46% больных БШ соответственно [17, 18].

Таким образом, наше исследование показало ряд клинических особенностей «сухого» синдрома при хронической HCV- и HBV-инфекции. Большинство больных отмечало появление первых признаков СШ за $2,9 \pm 3,1$ года до установления диагноза ХГС или ХГВ. У всех обследованных, как и в работе V. Loustaud-Ratti и соавт. [12], отмечалась КС. КОФ регистрировалась у 69% больных ХГС и 72,7% больных ХГВ. V. Loustaud-Ratti и соавт. у половины больных ХГС, протекавшим с «сухим» синдромом, выявили наличие двух компонентов СШ. При обследовании шведов с HCV-инфекцией H. Verbaan и соавт. установили наличие либо КС, либо КОФ в

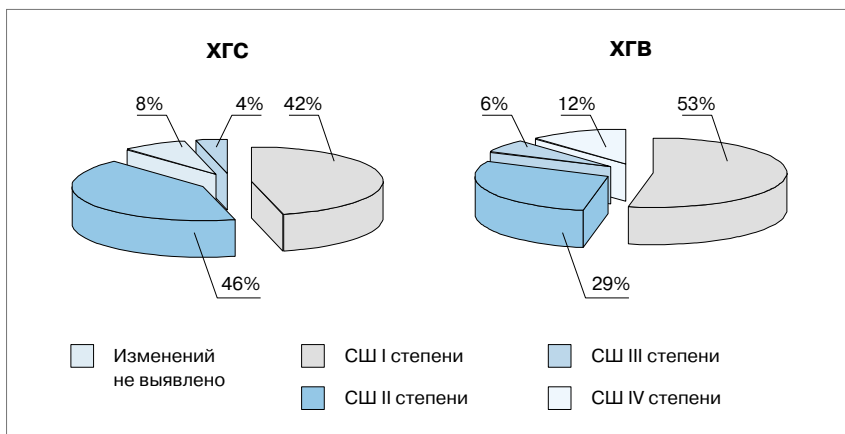


Рис. 2. Распределение больных по степени выраженности (I, II, III, IV) морфологических изменений малых слюнных желез

67%, оба признака СШ – в 38% случаев [19], тогда как Р. Sacoub и соавт. выявляли эти признаки у больных ХГС с одинаковой частотой – 12 и 10% соответственно [7]. Нами отмечено, что яркие субъективные признаки КС достоверно чаще обнаруживались у больных ХГВ, чем у больных ХГС – 59,1 и 28,6%, в то время как минимальные и ярко выраженные признаки КОФ встречались с одинаковой частотой – у 57,1 и 45,5% и у 11,9 и 27,3% соответственно.

Известно, что в отличие от БШ у больных хроническим вирусным гепатитом с СШ органоспецифические аутоантитела против ядерных антигенов (анти-Ro/SS-A, анти-La/SS-B) либо не выявляются, либо встречаются с низкой частотой: М. Ramos-Casals и соавт. анти-Ro/SS-A были найдены у 17% больных ХГС с СШ, С. Jorgensen и соавт. – у 8% [5, 15]. В нашем исследовании, как и в исследовании V. Loustaud-Ratti и соавт., анти-Ro/SS-A и анти-La/SS-B не были обнаружены ни у одного из обследованных больных хроническим вирусным гепатитом с СШ [12].

Патогистологические изменения МСЖ выявлены у 22 (91,7%) из 24 больных ХГС и у всех 17 больных ХГВ (рис. 2). I и III степень гистологических изменений МСЖ в рассматриваемых группах регистрировалась

с одинаковой частотой: у 10 (41,7%) и 9 (52,9%) и у 1 (4,2%) и 1 (5,9%). При ХГС по сравнению с ХГВ в 2 раза чаще отмечалась II степень изменений МСЖ – у 11 (45,8%) и 5 (29,4%) пациентов. Выраженная лимфо-плазмноклеточная инфильтрация, соответствующая IV степени гистологических изменений МСЖ, выявлена только у 2 (11,8%) больных с хронической HBV-инфекцией. Достоверных различий в сравниваемых группах не наблюдалось ($p=0,08$). У всех больных с III и IV степенью изменений МСЖ окулистом был диагностирован СКК.

Проведенное нами исследование показало отсутствие су-

щественных отличий патогистологических изменений МСЖ при ХГС и ХГВ с СШ (подсчет показателя «focus score»). Обращено внимание на преимущественно более раннее появление перидуктального и междолькового фиброза в МСЖ при незначительной перидуктальной очаговой и диффузной лимфомакрофагальной инфильтрации ацинусов у пациентов с хронической HCV-инфекцией.

Для подтверждения этих морфологических особенностей мы использовали полуколичественный метод оценки выраженности воспалительной инфильтрации, степени фиброза стромы и атрофии ацинусов МСЖ. При оценке выраженности воспалительной инфильтрации выявлено наличие слабой (соответствующей 1 баллу) мелкоочаговой перидуктальной лимфоидной инфильтрации в 4 (80%) из 5 биоптатов МСЖ у больных ХГС и только в 1 (20%) у больного ХГВ. Умеренная крупноочаговая перидуктальная инфильтрация (2 балла) – соответственно у 1 (20%) и у 2 (40%) пациентов. Очагово-распространенная лимфоидная инфильтрация (3 балла) была обнаружена у 2 (40%) больных с HBV-инфекцией и не выявлена ни в одном из образцов ткани

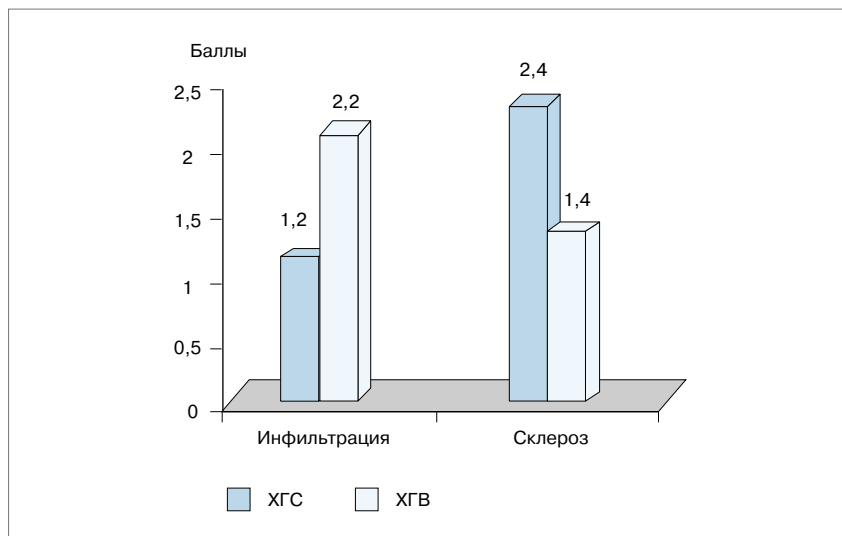


Рис. 3. Выраженность воспалительной инфильтрации и степени склероза стромы МСЖ у больных ХГС и ХГВ

МСЖ пациентов с HCV-инфекцией. Средний балл степени воспалительной инфильтрации МСЖ был достоверно меньше при ХГС, чем при ХГВ — $1,2 \pm 0,4$ и $2,2 \pm 0,8$ соответственно ($p=0,04$). У 1 (20%) больного ХГС и у 3 (60%) больных ХГВ выявлены слабый перидуктальный склероз и отсутствие атрофии ацинусов МСЖ (1 балл). У 1 (20%) пациента и у 2 (40%) — умеренный фиброз и слабая железистая атрофия (2 балла). Выраженный перидуктальный склероз, гиалиноз базальной мембраны междольковых протоков и умеренная атрофия ацинусов МСЖ (3 балла по шкале оценки склеротических изменений) обнаружены у 3 (60%) из 5 больных ХГС и не выявлены ни у одного больного ХГВ. Средние значения показателя степени склероза стромы МСЖ составили соответственно $2,4 \pm 0,9$ и $1,4 \pm 0,5$ балла. Достоверных различий в сравниваемых группах не найдено ($p=0,065$) — рис. 3.

Итак, у больных ХГС с СШ в ткани МСЖ отмечается преобладание фиброза над клеточной инфильтрацией, тогда как у больных ХГВ — признаки более выраженного иммунного воспаления при умеренном или слабом фиброзе. Несмотря на то, что достоверных различий в сравниваемых группах не обнаружено, мы считаем, что выявленная в ходе исследования тенденция является устойчивой и закономерной. Результаты выполненной работы подтвердили одну из морфологических

особенностей СШ при ХГС и ХГВ, ранее отмеченную другими авторами [3, 16]: меньшую по сравнению с болезнью Шегрена степень иммунного воспаления МСЖ. При оценке выраженности воспалительных и склеротических изменений МСЖ выявлена другая особенность СШ при хронической HCV-инфекции — преобладание фиброза над клеточной инфильтрацией.

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии достоверной связи между клинической выраженностью СШ и степенью патогистологических изменений МСЖ у больных ХГС и ХГВ с СШ. Популяционное исследование (Е.М. Нау, Е.С. Thomas и соавт., 1998) показало наличие корреляции между субъективными и объективными признаками КС лишь у лиц старше 55 лет. Это объясняет отсутствие специфических изменений в ткани МСЖ нижней губы у 2 больных ХГС 43 и 30 лет с умеренно выраженными признаками КС, давших согласие на проведение биопсии МСЖ. Не отмечено достоверной корреляционной зависимости как между степенью морфологических изменений МСЖ и длительностью «сухого» синдрома, так и между степенью патогистологических изменений МСЖ и продолжительностью хронических вирусных инфекций.

Выводы

1. У 45,2% больных ХГС и у 63,4% больных ХГВ с наличием

синдрома Шегрена первым проявлением болезни были признаки указанного синдрома, появившиеся за $2,9 \pm 3,1$ года до выявления ХЗП. Субклинические признаки «сухого» синдрома чаще отмечались у больных ХГС (73,8%) по сравнению с больными ХГВ (40,9%; $p<0,05$). Для более раннего обнаружения синдрома Шегрена и предотвращения развития его осложнений необходимо целенаправленное обследование больных ХГС и ХГВ на наличие «сухого» синдрома (тест Ширмера, биомикроскопия с окраской роговицы и конъюнктивы раствором флюоресцеина, бенгальским розовым, биопсия МСЖ).

2. Патогистологические изменения малых слюнных желез выявлены у 91,7% больных ХГС и у 100% больных ХГВ, при этом степень их не зависела от выраженности клинических проявлений синдрома Шегрена.

3. При ХГС морфологические изменения малых слюнных желез (у 87,5% больных) характеризовались небольшой воспалительной инфильтрацией, соответствующей I–II степени поражения (средний балл $1,2 \pm 0,4$) и распространенным фиброзом (средние значения степени фиброза стромы малых слюнных желез $2,4 \pm 0,9$ балла). При ХГВ чаще выявлялась II–IV степень поражения слюнных желез — у 47,1% больных (среднее значение степени воспалительной инфильтрации $2,2 \pm 0,8$ балла) при умеренно выраженных фиброзных изменениях ($1,4 \pm 0,5$ балла).

Список литературы

1. Васильев В.И. Болезнь Шегрена // Рус. мед. журн. — 1998. — Т. 6, № 18. — С. 19–24.
2. Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В. и др. Внепеченочные проявления хронического гепатита С // Тер. арх. — 1998. — Т. 70, № 11. — С. 9–16.
3. Лопаткина Т.Н., Попова И.В., Апросина З.Г. Сравнительная клинико-морфологическая характеристика болезни Шегрена и хронического активного гепатита // Вестн. АМН СССР. — 1985. — № 11. — С. 39–44.
4. Юдина Ю.В. Синдром Шегрена: клиника, диагностика: дис. ... канд. мед. наук. — М.: 1976. — 125 с.
5. Arrieta J.J., Rodriguez-Inigo E., Ortiz-Movilla N. et al. In situ detection of hepatitis C virus RNA in salivary glands // Amer. J. Pathology. — 2001. — Vol. 158, N 1. — P. 259–264.
6. Boscali A., Hatron P.Y., Canva-Delcambre V. et al. Sicca syndrome and hepatitis C virus infection: a Gougerot-Sjogren pseudo-syndrome? // Rev. Med. Interneshinal. — 1996. — Vol. 17, N 5. — P. 375–380.
7. Cacoub P., Renou C., Rosenthal E. et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection, a prospective multicenter study of 321 patients // Medicine. — 2000. — Vol. 79, N 1. — P. 47–56.

8. *Coll J., Gambus G., Corominas J.* et al. Immunohistochemistry of minor salivary gland biopsy specimens from patients with Sjogren's syndrome with and without hepatitis C virus infection // *Ann. rheumat. Dis.* – 1997. – Vol. 56. – P. 390–392.
9. *Haddad J., Deny P., Munz-Gothel C.* et al. Lymphocytic sialadenitis of Sjogren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease // *Lancet.* – 1992. – Vol. 8, N 339 (8789). – P. 321–323.
10. *Jorgensen C., Legouffe M.C., Perney P.* et al. Sicca syndrome associated with hepatitis C virus infection // *Arth. Rheumatol.* – 1996. – Vol. 39, N 7. – P. 1166–1171.
11. *Koike K., Moriya K., Ishibashi K.* et al. Sialadenitis histologically resembling Sjogren syndrome in mice transgenic for hepatitis C virus envelope genes // *Proc. natl. Acad. Sci. USA.* – 1997. – Vol. 94, N 1. – P. 233–236.
12. *Loustaud-Ratti V., Riche A., Liozon E.* et al. Prevalence and characteristics of Sjogren's syndrome or Sicca syndrome in chronic hepatitis C virus infection: a prospective study // *J. Rheumatol.* – 2001. – Vol. 28, N 10. – P. 2245–2251.
13. *Pawlotsky J.M., Voisin M.C., Krawczynski K.* et al. Salivary gland lesions in patients with chronic hepatitis C // *Hepatology.* – 1994. – Vol. 10. – P. 24–28.
14. *Pirisi M., Scott C., Fabris C.* et al. Mild sialoadenitis: a common findings in patients with hepatitis C virus infection // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1994. – Vol. 29. – P. 940–942.
15. *Romas-Casals M., Garcia-Carrasco M., Cervera R.* et al. Hepatitis C virus infection mimicking primary Sjogren syndrome. A clinical and immunologic description of 35 cases // *J. med. (Baltimore).* – 2001. – Vol. 80, N 1. – P. 1–8.
16. *Scott C.A., Avellini C., Desinan L.* et al. Chronic lymphocytic sialadenitis in HCV-related chronic disease: comparison of Sjogren's syndrome // *Histopatology* – 1997. – Vol. 30, N 1. – P. 41–48.
17. *Trott M.S., Hughes G.B., Calabrese L.H.* et al. Hearing and Sjogren's syndrome // *Ear Nose Throat J.* – 1996. – Vol. 75, N 666. – P. 301–324.
18. *Tumiaty B., Casoli P., Parmegiani A.* Hearing loss in Sjogren's syndrome // *Ann. Intern. Med.* – 1997. – Vol. 126. – P. 450.
19. *Verbaan H., Carison J., Eriksson S.* et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C infection and interrelationship between Sjogren's syndrome and hepatitis C in Swedish patients // *J. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 245, N 2. – P. 127–132.
20. *Vitali C., Bombardieri S., Moutsopoulos H.M.* et al. Assessment of the European classification criteria for Sjogren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. The European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjogren's syndrome // *Ann. rheumat. Dis.* – 1996. – Vol. 55. – P. 116–121.

Clinical and morphological characteristic of Sjogren's syndrome at chronic hepatitis C and B

Chernetsova O.V., Lopatkina T.N., Vorob'yev A.A., Safonova T.N., Ponomarev A.B.

The clinical and morphological characteristics of Sjogren's syndrome (SS) were studied at chronic viral hepatitis C (CHC) and B (CHB). 42 CHC patients (mean age 44,4±13,6 year) and 22 CHB patients (mean age 46,5±11,7 years) with SS diagnosed have been investigated. Presence of «sicca complex» has been determined according to SS European group criteria. The «targeted» biomicroscopy of front eyeball segment and functional investigation of lacrimal glands were carried out in 37 patients with CHC and in 20 – with CHB. Biopsy of labial minor salivary glands (MSG) has been executed in 24 and 17 patients respectively.

At 45,2% of CHC patients and at 63,4% of CHB patients with SS symptoms of the «dry» syndrome were the first manifestation of disease, which had developed for 2,9±3,1 years before liver disease. Subclinical SS signs were more common in CHC (73,8%), while at CHB they were found in 40,9% of the cases. Xerostomia was present in all patients, xeroma – in 69% of CHC patients and in 72,7% of CHB patients. Keratoconjunctivitis sicca was diagnosed in CHC 2 times less often – in 8 patients (21,6%) in comparison to 9 (45%) CHB patients. The «dry eye» syndrome was revealed at 12 (33,3%) and at 5 (25,0%) patients respectively. MSG pathological changes were detected in 22 patients (91,7%) and in 17 patients (100%). At CHC they were characterized by the mild inflammatory infiltration corresponding to I–II degree of MSG lesion (87,5%) and wide-spread fibrosis. CHB patients had mainly II–IV degree of lesion with moderate fibrosis (47,1%).

The degree of MSG morphological changes did not correspond to severity of SS clinical manifestations For earlier diagnosis and prevention of SS complications active investigation of patients CHC and CHB is necessary.

Key words: chronic hepatitis, viral hepatitis C, viral hepatitis B, Sjogren's syndrome, minor salivary glands.

УДК 616.361-002.17-021.3

Первичный склерозирующий холангит

С.Д. Подымова

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

Лекция посвящена первичному склерозирующему холангиту (ПСХ) – редкому заболеванию, этиология которого неизвестна. ПСХ обычно представляется как аутоиммунное заболевание, связанное с HLA, высоким титром антител и ассоциированное с другими аутоиммунными заболеваниями. Характерно повышение титров аутоантител (ANA, SMA, перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител – р-ANCA; кишечных антител, антирибосомальных р-антител – ARP). Для установления диагноза разработаны критерии, подтверждающие или исключающие ПСХ. Эффективной лекарственной терапии ПСХ не разработано. Наиболее оправданным лечебным мероприятием является трансплантация печени.

Ключевые слова: первичный склерозирующий холангит, перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела, урсодезоксихолевая кислота, трансплантация печени.

Первичный склерозирующий холангит (стенозирующий холангит, семейный крупноочаговый фибросклероз) – хроническое холестатическое заболевание, характеризующееся негнойным деструктивным воспалением и склерозом внутри- и внепеченочных желчных протоков с тенденцией к прогрессированию, в конечном счете приводящее к билиарному циррозу, портальной гипертензии и преждевременной смерти от печеночной недостаточности. Вовлечение только внутрипеченочных протоков достаточно для диагноза ПСХ [7, 13]. Вместе с тем склерозирующий процесс может также наблюдаться в желчном пузыре и протоках поджелудочной железы. Первые сообщения о склеротическом поражении общего желчного протока относятся к 1924 г. [Delbet].

Традиционно ПСХ считался редким заболеванием (до 1980 г. в английской литературе описано менее 100 случаев). Диагноз чаще всего устанавливали во время операции или на вскрытии. Однако в последнее время стало очевидным, что этот синдром встречается чаще, чем предполагали раньше. Важным этапом в диагностике, а следовательно, в изучении ПСХ стало внедрение в конце 70-х годов прошлого века в клиническую практику эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ). Например, в клинике Мейо диагноз ПСХ после внедрения данного метода стали устанавливать в 2 раза чаще. К сожалению, достоверных данных о распространении рассматриваемого заболевания нет, но сделать это представляется возможным с помощью опосредованных оценок на основании

выявления связи ПСХ с воспалительными заболеваниями кишечника, особенно с неспецифическим язвенным колитом (НЯК). Так, частота ПСХ у нескольких сот больных НЯК составила от 2,4 до 5,6% [13]. С учетом распространенности НЯК в США косвенно оцененная частота выявления ПСХ составила от 2 до 7 случаев на 100 000 населения. Приведенные данные согласуются с результатами исследования распространенности ПСХ в Швеции – средний показатель составил 6,3 на 100 000 населения [11]. Истинная частота в популяции вероятно выше, так как заболевание не всегда сочетается с НЯК.

Ассоциированные заболевания. В 50–75% случаев ПСХ связан с воспалительными заболеваниями кишечника. У большинства больных кишечная патология представлена неспеци-

фическим язвенным колитом, у меньшей части — болезнью Крона. Временные взаимоотношения ПСХ и воспалительных заболеваний кишечника не имеют четкой закономерности. Корреляция между тяжестью поражения кишечника и печени отсутствует [9]. Кроме воспалительных заболеваний кишки ПСХ ассоциируется с различными аутоиммунными состояниями, включающими тиреоидит Риделя, тимома, системную красную волчанку, узелковый периартериит, ревматоидный артрит, аутоиммунную гемолитическую анемию, системную склеродермию. Кроме того, имеются описания сочетания ПСХ с такими заболеваниями, как целиакия, ретроперитонеальный фиброз, бронхоэктатическая болезнь, гломерулонефрит, иммунная тромбоцитопения, поздняя кожная порфирия, муковисцидоз, рак желчного пузыря, эозинофилия. Чаще встречается несколько ассоциированных болезней. В 25–50% всех наблюдений ПСХ протекает изолированно.

Этиология и патогенез

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

Семейная и генетическая предрасположенность. ПСХ обычно представляется как аутоиммунное заболевание, связанное с HLA, высоким титром антител и ассоциированное с другими аутоиммунными заболеваниями.

Определенное значение в патогенезе ПСХ придается наследственным факторам. Име-

ются описания случаев семейной заболеваемости.

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

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

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

Иммунные механизмы. Некоторые особенности ПСХ основываются на иммунных механизмах и включают наличие лимфоцитарной инфильтрации, аутоантител, гипергаммаглобулинемии, повышение уровня IgM, циркулирующих иммунных комплексов.

Клеточный иммунитет. Антитела реагируют с эпителиальными клетками и пролиферирующими желчными дуктулами. При ПСХ билиарные эпителиальные клетки экспрессируют HLA II класса и ICAM-1-молекулы адгезии, но в малом количестве. Таким образом, презентируются билиарные аутоантигены к CD4⁺ и к цитотоксическим CD8⁺, последние, правда, обнаруживаются редко; отношение CD4⁺/CD8⁺ всегда повыше-

но. Количество CD4⁺-клеток в воспалительных инфильтратах портальных трактов снижено по сравнению с первичным билиарным циррозом (ПБЦ) и аутоиммунным гепатитом 1-го типа.

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

- гипергаммаглобулинемия с преобладанием IgM;
- повышение титров аутоантител (ANA, SMA, перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител — p-ANCA, кишечных антител, антирибосомальных p-антител — ARP);
- повышение концентрации циркулирующих сывороточных и билиарных иммунных комплексов;
- активация системы комплемента.

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

Роль цитокинов в патогенезе ПСХ не установлена.

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

Стеноз может проявляться как на всем протяжении протока, так и в изолированных сегментах. Вовлечение внутрипеченочных протоков наиболее характерно для сегментарного стеноза. Вовлеченные сегменты желчных протоков имеют диффузное фиброзное утолщение в

сочетании со смешанными воспалительными инфильтратами подслизистого и субсерозного слоя.

При *гистологическом исследовании* биоптатов печени изменение мелких внутрипеченочных протоков на ранних стадиях характеризуется склерозирующим холангитом и перихолангитом. При этом в одних портальных трактах портальная зона отечна и расширена вследствие пролиферации желчных протоков и воспалительной инфильтрации, в других происходит сдавление просвета мелких протоков за счет концентрического отложения фиброзной ткани в виде «луковичной шелухи», вплоть до их исчезновения.

Гистологические изменения не специфичны, но уменьшение количества желчных протоков, пролиферация канальцев, значительные отложения меди наряду со ступенчатыми некрозами позволяют заподозрить ПСХ и требуют проведения ЭРХПГ [2].

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

Клиническая картина. Свыше 60% больных с ПСХ — мужчины, средний возраст 41 ± 14 лет. Описаны случаи ПСХ у детей и подростков, иногда как перекрестный синдром с аутоиммунным гепатитом. Отмечено развитие патологии у пожилых людей даже в возрасте восьмого

и девятого десятилетий жизни.

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

Иногда заболевание начинается с симптомов холангита (лихорадка, эпизоды сильных абдоминальных болей, утомляемость, уменьшение массы тела, кожный зуд). В развернутой стадии оно характеризуется интермиттирующей или прогрессирующей холестатической желтухой. Из данных объективного обследования к наиболее частым симптомам могут быть отнесены желтуха, гепатомегалия, частота которой варьирует от 50 до 75% случаев, спленомегалия, наблюдающаяся реже; гиперпигментация и ксантомаз менее характерны. Выявление этих симптомов, как правило, на два года опережает установление диагноза. Постепенно развивается печеночно-клеточная недостаточность и формируется вторичный билиарный цирроз.

При сочетании ПСХ с заболеваниями кишечника симптомы последних дополняют клиническую картину. Заболевания кишечника при этом характеризуются преимущественно тотальным поражением толстой кишки и относительно мягким течением. ПСХ может выявляться раньше или позже воспалительных заболеваний кишечника. Корреляция между тяжестью поражения печени и кишечника отсутствует.

Лабораторные исследования. При лабораторном исследовании отмечается повышение уровня ферментов холестаза. Первым и наиболее частым показателем гепатобилиарных нарушений является повышение активности ГГТП и ЩФ. Однако даже при наличии клинической симптоматики у больных с диагнозом ПСХ, подтвержденным при холангиографии, могут отмечаться нормальные значения ЩФ [3, 4]. В случаях незначительного повышения активности ГГТП и при нормальных показателях ЩФ (2–4%) рекомендуется исследование лейциновой аминопептидазы (ЛАП). Активность аминотрансфераз сыворотки крови повышена у 90% больных, причем в отношении АЛАТ во много раз больше по сравнению с АсАТ. Выявляются незначительная гипербилирубинемия и повышение уровня IgM. Иммунологическое тестирование показало, что антимитохондриальные антитела при ПСХ обнаруживаются не более чем у 5% пациентов в низких титрах, антитела к гладкой мускулатуре выявляются в 11% случаев. Уровни циркулирующих иммунных комплексов возрастают у 70% больных с ПСХ. Однако эти данные должны интерпретироваться осторожно, так как методики, применяющиеся для определения иммунных комплексов, не позволяют проводить разграничение между комплексами антиген–антитело и агрегатами иммуноглобулинов. HBsAg, HBeAg и соответствующие антитела не определяются. Тесты, используемые для оценки обмена меди (измерение уровня церулоплазмينا сыворотки крови, 24-часовое исследование экскреции меди и содержания ее в печени), изменены у большинства пациентов и достигают величин, свойственных болезни Вильсона.

Перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (p-ANCA) выявляются у 65–85% больных ПСХ, сочетающимся и

Таблица 1

Критерии диагностики ПСХ

Признаки	Подтверждающие критерии	Исключающие критерии
Клинические	Подтвержденные воспалительные заболевания кишечника Холестаз Гепатомегалия	Иммунодефицитный синдром Травма или ишемия
Лабораторные	Повышение активности ЩФ Повышение активности ГГТП Повышение активности ЛАП Повышение активности активности аминотрансфераз Повышение содержания билирубина	Токсическая желтуха Иммунодефицитный синдром
Холангиография	Диффузный склероз экстрапеченочных желчных протоков с воспалением внутрипеченочных протоков или без него Нормальные мелкие желчные протоки	Холедохолитиаз Врожденные аномалии
Гистологические	Пролиферация желчных протоков Перидуктальное воспаление Перидуктальный фиброз Дуктопения Облитерирующий фиброзирующий холангит	
Серологические	Наличие p-ANCA	Высокие титры ANA

несочетающимся с НЯК. При этом в случаях ПСХ без заболевания кишечника возможно выявление p-ANCA только у 40% пациентов. p-ANCA могут обнаруживаться при аутоиммунном гепатите 1-го типа, у 25% здоровых родственников пациентов с ПСХ даже в случае отсутствия p-ANCA у самого больного.

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

Визуализационные методы диагностики

Ультразвуковое исследование указывает на утолщение стенок желчных протоков, при **компьютерной томографии** (КТ) — минимально расширены участки на протяжении желчных протоков. Диффузная холангиокарцинома характеризуется схожими изменениями.

Магнитнорезонансная холангиография (МРХ) используется на II–III, III–IV стадиях ПСХ. Метод облегчает достоверную оценку внутри-

внепеченочных желчных ходов и дополняет данные ЭРХПГ. В будущем он возможно станет альтернативным ЭРХПГ диагностическим методом.

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

Диагноз. Окончательный диагноз может быть установлен лишь после рентгенологической визуализации желчных протоков. Решающее значение для диагностики имеют данные *эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии*, которая является методом выбора. В ряде случаев могут быть использованы результаты чрескожной транспеченочной холангиографии или интраоперационной холангиографии и холедохоскопии. Наиболее общими признаками у больных с ПСХ являются множественные стриктуры, захватывающие как внутри-, так и внепеченочные ходы, равномерно распределенные, короткие и кольцевидные, чередующиеся с участками нормальных или слегка дилатированных протоков — симптом «бус или четок». По мере прогрессирования склероза отмечается контрастирование только центральных

ветвей и «обеднение» рисунка мелких протоков. По ходу общего желчного протока могут обнаруживаться выпячивания, напоминающие дивертикулы. В 20% наблюдений поражение может затрагивать только внепеченочные или только внутрипеченочные протоки. При поражении мелких протоков на холангиограммах изменения отсутствуют.

Значительное расширение желчных протоков, прогрессирующая облитерация на серии холангиограмм позволяют заподозрить развитие холангиокарциномы. Для уточнения диагноза рекомендуется выполнение *биопсии*.

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

Диагностический алгоритм ПСХ приведен в табл. 2.

Дифференциальный диагноз проводят с *диффузной склерозирующей карциномой*, редкой формой первичного рака желчных протоков (менее 10% общего числа), которая может имитировать ПСХ рентгенологически, особенно при вовлечении

Таблица 2

Диагностический алгоритм

<p>I. Данные, позволяющие заподозрить ПСХ</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Субъективный дискомфорт 2. Мужчины 20–45 лет 3. Не курящие 4. Ассоциация с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника 5. Повышение активности аминотрансфераз 6. Гепато-/спленомегалия <p>Обязательные данные</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Хронический холестаз 2. p-ANCA+ 3. ЭРХПГ/МРТ 4. Биопсия печени <p>II. Дополнительные данные</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Лабораторные тесты: <ul style="list-style-type: none"> – билирубин ↑ – IgM ↑ – HLA гаплотипы – ANA+, SMA+ – медь сыворотки крови ↑ – холинэстераза ↓ – γ-глобулин ↑ – С-реактивный белок ↑ – Hb ↓ – эозинофилия 2. КТ, сонография

как внутри-, так и внепеченочных протоков. В этих случаях ценную информацию дает прицельная пункционная или операционная биопсия.

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

При разграничении ПСХ с первичным билиарным циррозом важно помнить, что ПСХ встречается преимущественно у молодых мужчин с холестатическим биохимическим профилем и воспалительными заболеваниями толстой кишки. В противоположность этому женщины среднего возраста с клинико-биохимичес-

Таблица 3
Осложнения первичного склерозирующего холангита

Осложнения	Относительная частота
Холангиокарцинома	+
Выраженные стриктуры	++
Холелитиаз, холедохолитиаз	+++
Бактериальный холангит	++
Печеночная недостаточность	++++
Портальная гипертензия	++++
Печеночная остеодистрофия	+++
Дефицит жирорастворимых витаминов	+++
Панкреатит	+

ким синдромом холестаза при выявлении антимитохондриальных антител в высоком титре наиболее вероятно должны быть отнесены к больным с ПБЦ. В биоптатах печени у больных с ПБЦ преобладают изменения мелких желчных протоков, а при ПСХ – фиброзно-облитерирующий холангит более крупных протоков.

Осложнения. При естественном течении ПСХ прослежено развитие специфических осложнений в виде восходящего бактериального холангита (15–35%), образования камней в желчной системе (22–56%), выраженных стриктур (20–23%), холангиокарциномы (6–18%). Относительная частота осложнений представлена в табл. 3.

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

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

Хронический панкреатит развивается на фоне склероза панкреатического протока.

Наибольшие трудности представляет распознавание холангио-

карциномы на фоне ПСХ ввиду того, что примерно в 30% случаев развития опухоли на этом фоне каких-либо клинических или лабораторных изменений в течении болезни выявить не удастся. Симптомы очевидного ухудшения состояния на фоне развития опухоли (прогрессирование желтухи, боли в правом подреберье, похудание, нарастание уровня сывороточных маркеров холестаза) также не являются специфичными и наблюдаются при других осложнениях, в том числе при развитии выраженных стриктур протоков. Заподозрить холангиокарциному можно при развитии тромбоза поверхностных вен. Диагностика основывается на данных холангиографии с цитологическим исследованием желчи и соскоба, а также биопсии желчного протока. Существенное значение имеет исследование онкомаркеров СА 19-9 и канцероэмбрионального антигена, которое дает положительные результаты в 86% случаев [10]. Холангиокарцинома считается фатальным осложнением ПСХ, являющимся противопоказанием к трансплантации печени вследствие высокой частоты рецидивов в пересаженном органе. Выживаемость в среднем 12 мес.

Течение. Прогноз. У большинства больных прогрессирует холестаза, наблюдаются повторные обострения холангита с лихорадкой и формированием вторичного билиарного цирроза, портальной гипертензии, пече-

Таблица 4

Прогностически неблагоприятные факторы первичного склерозирующего холангита

Фактор	Mayo, 1989 (174 больных)	King's college, 1991 (126 больных)	Multi-centre, 1992 (426 больных)	Sweden, 1996 (305 больных)
Возраст	+	+	+	+
Уровень билирубина	+		+	+
Спленомегалия		+	+	
Гепатомегалия		+		
Гистологическая стадия	+	+	+	+
Активность ЩФ		+		
Заболевание кишечника	+			
Содержание гемоглобина	+			

ночной недостаточности, развитием холангиокарциномы.

Средняя продолжительность жизни при ПСХ с момента постановки диагноза, по данным клиники Мейо, составила 11,9 года [10]. Колебания средней продолжительности жизни со времени установления диагноза от 5 до 17 лет. Имеются также данные о более быстром прогрессировании заболевания.

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

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

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

Прогностически значимыми факторами являются возраст, гистологическая стадия поражения печени, спленомегалия, уровень билирубина, ЩФ, гемоглобина, гепатомегалия, сочетание с воспалительными заболеваниями кишечника (табл. 4). В многоцентровом исследовании показано независимое прогностическое значение первых четырех факторов [5]. Прогностический индекс рассчитывается по формуле: $R=0,535 \times \log$ билирубин мг/дл $+0,486 \times$ гистологическая стадия

$+0,041 \times$ возраст $+0,705$ (при наличии спленомегалии). Прогностический индекс оценивает продолжительность жизни больного и чрезвычайно важен для определения сроков хирургического вмешательства, трансплантации печени. Имеются сообщения о возможном прогностическом значении гаплотипа HLA DR4, при выявлении которого отмечено более быстрое прогрессирование болезни с развитием терминальной стадии уже в молодом возрасте.

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

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

Проведенные к настоящему времени контролируемые испытания урсодезоксихолевой кислоты, метотрексата, колхицина, D-пенициллина и циклоспорина А не выявили их влияния на прогрессирование болезни. В ряде неконтролируемых исследований отмечена эффективность приема при ПСХ глюкокортикоидов (ГКС), в том числе в

отношении гистологической картины. В других работах положительное влияние ГКС (в частности, в сочетании с колхицином) на течение болезни не выявлено. Приводятся единичные сообщения об улучшении лабораторных показателей и рентгенологической картины ПСХ при использовании назобилиарного лаважа с ГКС. Однако в других исследованиях эффективность данного вида лечения не подтверждена, а у некоторых больных развился билиарный сепсис. Применение азатиоприна, тетрациклина также оказалось неэффективным.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК), назначаемая как антихолестатическое и иммуномодулирующее средство, изучалась в первом развернутом плацебоконтролируемом исследовании: выявлено значительное улучшение биохимических данных и снижение активности заболевания по гистологическим показателям. Несмотря на то что в последующих исследованиях эти результаты не были подтверждены, УДХК применяется при ПСХ для купирования зуда [1]. Учитывая, что в ряде неконтролируемых исследований отмечен хороший эффект применения урсодезоксихолевой кислоты и метотрексата на ранних стадиях заболевания, а также улучшение гистологической и рентгенологической картины ПСХ, представляется целесообразной дальнейшая оценка комбинированного применения препаратов в контролируемых исследованиях при на-

значении лечения на ранних стадиях ПСХ, когда распространенность поражения протоков не столь значительна [12].

Значительные стриктуры желчных протоков требуют хирургического вмешательства. Общепринятый метод хирургического лечения — бужирование гепатохоледоха с наложением Т-образного дренажа. Длительность последующей клинической ремиссии определяется продолжительностью наложения дренажа. Применяют билатеральную гепатико-еюностомию и (или) искусственное протезирование.

Трансплантация печени признается единственным эффективным методом лечения

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

Одним из основных вопросов, обсуждаемых при выборе данного метода лечения, является своевременность выполнения транс-

плантации еще до развития терминальной стадии ПСХ. Ранняя посттрансплантационная выживаемость зависит от сроков выполнения операции и в 2 раза выше у больных, не нуждающихся перед вмешательством в интенсивном наблюдении. С целью определения оптимального времени трансплантации используется прогностическая модель ПСХ.

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

Список литературы

1. *Ивашкин В.Т., Буеверов А.О.* Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. — М.: Издательский дом «М-Вести», 2001.
2. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчных путей. — М: Геотар Медицина, 1999. — 797 с.
3. *Balasubramaniam K., Wiesner R.H., LaRusso N.F.* Primary sclerosing cholangitis with normal serum alkaline phosphatase activity // *Gastroenterology.* — 1988. — Vol. 95. — P. 1395–1398.
4. *Cooper J.F., Brand E.J.* Symptomatic sclerosing cholangitis in patients with normal alkaline phosphatase: two case reports and a review of literature // *Amer. J. Gastroenterol.* — 1988. — Vol. 83. — P. 308–311.
5. *Dickson E.R., Murtaugh P.A., Wiesner R.H.* et al. Primary sclerosing cholangitis refinement and validation of survival models // *Gastroenterology.* — 1992. — Vol. 103. — P. 1893–1901.
6. *Graziadei I.W., Wiesner R.H., Marotta P.J.* et al. Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis // *Hepatology.* — 1999. — Vol. 30. — P. 1121–1127.
7. *Harmatz A.* Hepatobiliary manifestation of inflammatory bowel disease // *Med. Clin. North. Am.* — 1994. — Vol. 78. — P. 1387–1994.
8. *Harrison J., McMaster P.* The role of orthotopic liver Transplantation in the management of primary sclerosing cholangitis // *Hepatology.* — 1990. — Vol. 20. (suppl.). — P. 14–19.
9. *Lazaridis K.N., Wiesner R.H., Porayko M.K.* et al. Primary sclerosing cholangitis // *Schiff's disease of the liver.* 8th ed. — Lippincott-Raen. — 1999. — P. 649–670.
10. *Nichols J.C., Gores G.J., LaRusso N.F.* et al. Diagnostic role of serum CA 19-9 for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis // *Mayo Clin. Proc.* — 1993. — Vol. 68. — P. 874.
11. *Olsson R., Danielsson A., Jarnerot G.* et al. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis // *Gastroenterology.* — 1991. — Vol. 100. — P. 1319–1323.
12. *Schramm C., Schirmacher P., Helmreich-Becker Gerken G.* et al. Combined therapy with azathiopine, prednisalon, and ursodial in patients with primary sclerosing cholangitis. A case series // *Ann. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 131. — P. 943–946.
13. *Vierling J.M.* Hepatobiliary disease in patients with inflammatory bowel disease // *S. Targan, F. Shamahan.* eds. *Inflammatory Bowel Disease: From Bench to bedside.* Baltimore, Williams & Wilkins, 1994. — P. 654.
14. *Wiesner R.H., Grambsch P.M., Dickson E.R.* et al. Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors and survival analysis // *Hepatology.* — 1989. — Vol. 10. — P. 430–436.

Primary sclerosing cholangitis

Podymova S.D.

Lecture is devoted to primary sclerosing cholangitis (PSC) – the infrequent disease with unknown etiology. PSC is usually presented as the autoimmune disease linked to HLA (positive interrelation with HLA-B8 (60–80%), DR3 (25–70%), DRw52 (100%), DR2 (70%) haplotypes) with high antibodies titers, associated to other autoimmune diseases. Elevation of autoantibodies titers is typical (ANA, SMA, perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibodies – p-ANCA; intestinal antibodies, antiribosomal p-antibodies – ARP). Diagnostics is based on criteria, confirming or excluding PSC. Effective medical therapy of PSC is not developed. The most justified medical intervention is the liver transplantation.

Key words: primary sclerosing cholangitis, perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibodies, ursodeoxycholic acid, liver transplantation.

УДК 616-003.829.1-056.7

Клинический случай: наследственный гемохроматоз или синдром перегрузки железом?

А.А. Баев¹, Ч.С. Павлов², М.В. Маевская², А.В. Лавров³, И.В. Александрова⁴, В.Т. Ивашкин²

(¹Медико-генетический научный центр РАМН, ²кафедра пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, ³кафедра медицинской генетики академии, ⁴Московский городской НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского)

Наследственный гемохроматоз (НГХ) – тяжелое многосистемное заболевание, связанное с генетическими дефектами, определяющими повышение всасывания железа в желудочно-кишечном тракте и его накопление в тканях организма. НГХ – одна из нозологических форм, для которой характерен синдром перегрузки железом (СПЖ), общим патогенетическим механизмом которого является избыточное накопление железа в органах и тканях. Определение первичной природы СПЖ является не только важным этапом клинического обследования пациента, определения прогноза и основных направлений лечения заболевания, но и показанием к обследованию родственников с целью определения риска развития заболевания у них. В статье приведен пример диагностического поиска у пациента с СПЖ.

Ключевые слова: синдром перегрузки железом, наследственный гемохроматоз, дифференциальная диагностика.

Синдром перегрузки железом, общим патогенетическим механизмом которого является избыточное накопление железа в органах и тканях, часто привлекает внимание врачей. Выделена и хорошо известна большая группа патологических процессов и заболеваний, приводящих к развитию СПЖ (см. таблицу). Серьезной проблемой проведения дифференциальной диагностики при наличии повышенных показателей обмена железа является исключение генетического характера нарушения – наследственного гемохроматоза. Правильная постановка диагноза определяет не только дальнейшую тактику ведения больного и прогноз, но и целесообразность обследования родственни-

ков пациента и обосновывает необходимость профилактики развития заболевания у них.

НГХ – наиболее часто встречающееся моногенное наследственное заболевание среди людей, имеющих корни в северо-западной Европе (европейцы, североамериканцы, австралийцы [4]: его распространенность – 3–8 случаев на 1000 населения [5, 6]. В России НГХ диагностируется крайне редко [2] или не диагностируется вовсе, чему способствует отсутствие осторожности врачей относительно данного заболевания, его значительная фенотипическая гетерогенность, отсутствие специфических симптомов. Классическая триада «бронзового диабета» – цирроз печени, сахарный диабет и пигментация

кожного покрова – редко бывает четко выражена и обычно характеризует терминальную стадию заболевания, в то время как прогностически очень важно поставить диагноз именно на начальной, доклинической, стадии, что позволяет предотвратить развитие тяжелых осложнений, в частности гепатоцеллюлярной карциномы, которая развивается у 30% больных НГХ на стадии цирроза печени. Долгое время основным методом выявления больных на доклинической стадии являлось определение повышения показателей обмена железа в сыворотке крови с последующим проведением биопсии печени и/или кожи.

С целью ранней диагностики актуальна проблема разработки диагностических алгоритмов,

базирующихся на проведении генетического анализа. Новый подход к диагностике НГХ берет начало в работах М. Simon и соавт. [8], показавших ауто-сомно-рецессивный характер наследования болезни и ее связь с локусом короткого плеча хромосомы 6 — областью расположения генов главного комплекса гистосовместимости. Это послужило предпосылкой к проведению скрининговых исследований у лиц молодого возраста и даже детей. После открытия гена, мутации в котором вызывают НГХ [7], стандартный диагностический поиск был дополнен молекулярно-генетическими методами.

Приводим клинический пример, иллюстрирующий сложности диагностического поиска в условиях многопрофильной клиники.

Больной Б., 42 лет, поступил в отделение гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней ММА им. И.М. Сеченова 07.10.2003 г. с жалобами на: выраженную общую слабость, одышку при незначительной физической нагрузке, тяжесть в правом подреберье без четкой связи с приемом пищи, головные боли, периодически возникающие боли в крупных суставах.

Из анамнеза установлено: больным считает себя с 1979 г.,



Рис. 1. Астенический синдром

Классификация синдрома перегрузки железом

1. Наследственный гемохроматоз («первичная» перегрузка железом):

- Наследственный гемохроматоз, обусловленный мутацией HFE-гена (HFE1)
- Наследственный гемохроматоз, не обусловленный мутацией HFE-гена

2. Вторичный синдром перегрузки железом (приобретенный синдром перегрузки железом):

- Анемии с неэффективным эритропоэзом: талассемии сидеробластные анемии
- Хронические гемолитические анемии
- Избыточное введение препаратов железа
- Многократные гемотрансфузии
- Хронические заболевания печени: хронические вирусные гепатиты В и С алкогольная болезнь печени поздняя кожная порфирия
- Синдром перегрузки железом в результате портокавального шунтирования крови
- Алиментарный синдром перегрузки железом

3. Другие формы синдрома перегрузки железом со смешанным механизмом формирования:

- Неонатальный гемохроматоз
- Ацерулоплазминемия
- Наследственная атрансферринемия

когда в возрасте 19 лет впервые во время службы в рядах Вооруженных Сил отметил слабость, недомогание, головокружение. По месту службы обследован в военном госпитале, где диагностирована анемия (Hb до 7,9 г/100 мл) неясной этиологии. Проводимое лечение — трансфузии эритроцитной массы, препараты железа, витамины B₆, B₁₂ — эффекта не дало (отмечено незначительное повышение уровня гемоглобина). Повторно госпитализирован в 1984 г. в связи с нарастанием астенической симптоматики. Клинический диагноз: гипохромная анемия неясной этиологии, назначены препараты железа, витамин B₆. В дальнейшем сохранялись признаки астенического

синдрома (рис. 1). Несмотря на отсутствие положительной динамики показателей красной крови (рис. 2), пациент более 5 лет получал препараты железа. В 1993 г. при обследовании в ГКБ № 81 определены показатели обмена железа: насыщение трансферрина железом (НТЖ) — 56%, железо сыворотки — 39,1 мкмоль/л (рис. 3), на основании чего был заподозрен НГХ, назначена биопсия печени. По ее результатам диагностирован формирующийся монолобулярный цирроз на фоне сидероза печени. Назначены: лечебный плазмоэритроцитаферез, трансфузия аутологичной эритроцитной массы, олифен, десферал, гемодез. В 1997 г. при очередной госпитализации в ГНЦ РАМН по данным исследования обмена порфириновых оснований поставлен диагноз: наследственная рефрактерная сидеробластная анемия. Проведены ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография

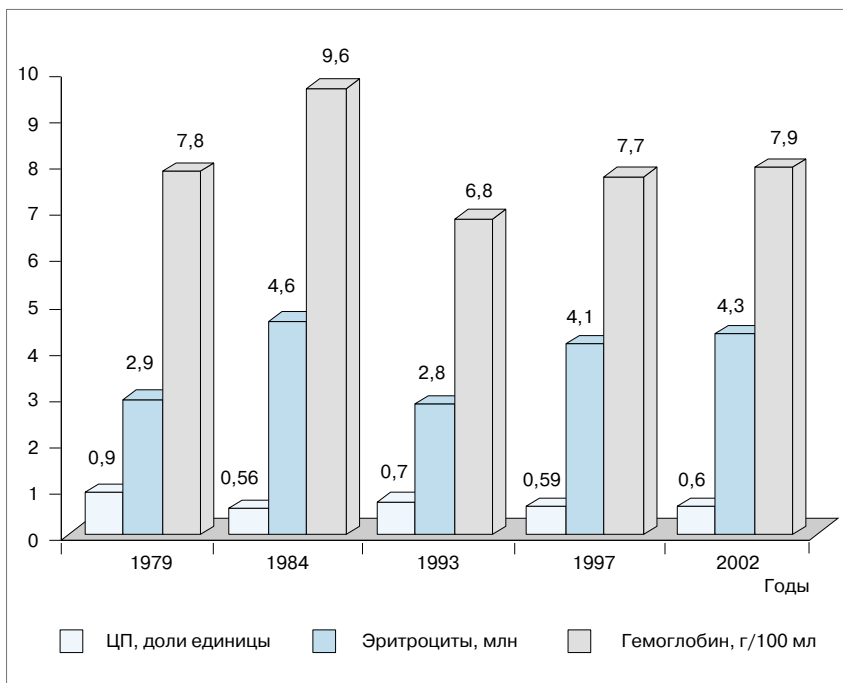


Рис. 2. Динамика анемического синдрома

(КТ): в левой доле печени выявлено образование размером 4,1×4,3 см. Выполнена лапароскопия с биопсией образования. По результатам морфологического исследования диагностирована гепатоцеллюлярная аденома II–III сегментов печени. Назначено лечение: трентал, витамин В₆, аллопуринол, десферал. В том же году в ВНЦХ РАМН больному проведены: левосторонняя кавальная лобэктомия, холецистэктомия, удаление и биопсия регенераторных узлов IV сегмента печени.

Несмотря на проведенное обследование и лечение, генез значительных отклонений показателей обмена железа (ферритин сыворотки до 5000 мкг/л, НТЖ до 99%) оставался неясным, что послужило основанием для госпитализации в гепатологическое отделение клиники пропедевтики внутренних болезней ММА им. И.М. Сеченова.

Из анамнеза: родился в 1960 г. в г. Пенза, рос и развивался нормально, окончил 10 классов, отслужил в рядах Вооруженных Сил. По специальности слесарь по ремонту металлического оборудования, профвред-

ности — масла, эмульсии. Курит по 1 пачке в день в течение 10 лет, употреблял алкоголь умеренно, в данный момент — не курит. Перенесенные заболевания: ОРЗ, детские инфекции, социально-значимые заболевания отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен. Же-

нат, двое детей. Наследственность: при обследовании в ГНЦ РАМН у сына пробанда 20 лет также диагностирована наследственная дизэритропоэтическая анемия (рис. 4, III-4). При поступлении: состояние относительно удовлетворительное, кожный покров бледный, гиперпигментация отсутствует, костно-мышечная система без особенностей, дыхание везикулярное, хрипов нет, тоны сердца ритмичные, звучные, пульс 72 удара в минуту, АД 120/70 мм рт. ст. Язык влажный с белым налетом у края, живот мягкий, безболезненный, печень пальпируется на 4–5 см ниже края реберной дуги по правой среднеключичной линии, плотной консистенции, поверхность гладкая, селезенка увеличена на 2 см.

Согласно данным анамнеза и результатам физикального обследования, больному поставлен предварительный диагноз: Анемия, вызванная нарушением синтеза порфириновых оснований. Цирроз печени, класс А по Child–Pugh, обусловленный синдромом перегрузки железом. Наследственный гемохроматоз?

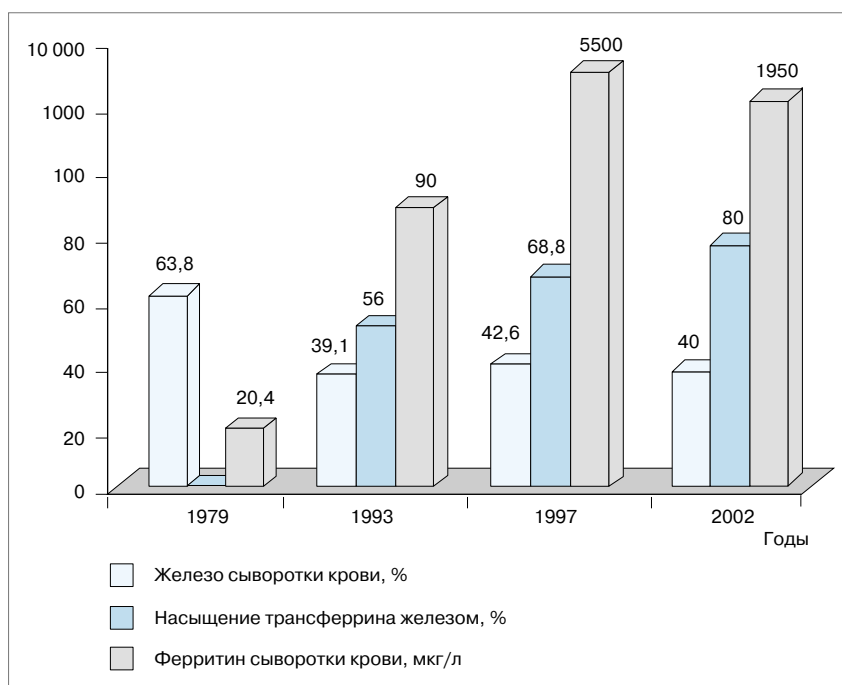


Рис. 3. Синдром перегрузки железом

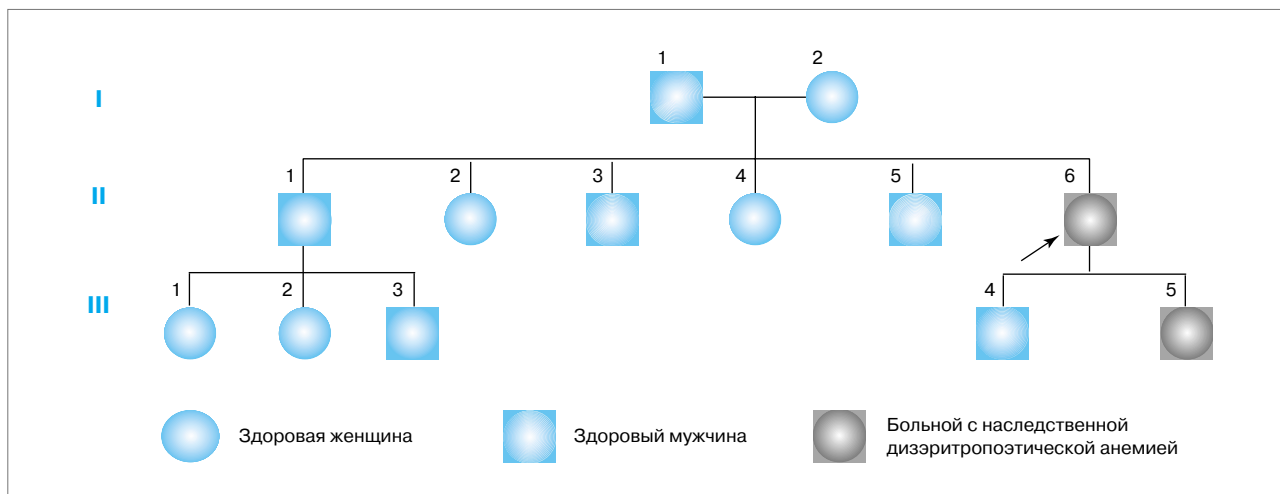


Рис. 4. Генеалогический анамнез

По результатам обследования обращает на себя внимание гипохромная анемия – эритроциты 4,3 млн, Hb 79 г/л, тромбоциты 190 тыс., лейкоциты 4,8 тыс., в лейкоцитарной формуле: палочкоядерные нейтрофилы – 1%, сегментоядерные нейтрофилы – 51%, лимфоциты – 34%, моноциты – 5%, эозинофилы – 7%; биохимический анализ крови: общий белок 8,1 г%, альбумин 4,3 г%, креатинин 0,9 мг%, мочевая кислота 5,4 мг%, билирубин общий 2,4 мг%, прямой 0,2 мг%, калий 4,3, натрий 142, ЩФ 76 ммоль/мл, АсАТ 60, АлАТ 57, ГГТП 33 МЕ; анализы мочи и кала без патологических изменений; коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время 43 с, протромбиновый индекс 80%, фибриноген 2,6 г/л; маркеры гепатитов: HBs Ag/Ab – abs, Hbe Ag/Ab – abs, HB core-Ab – abs, HCV RNA – abs, HCV Ab – abs; показатели обмена железа

существенно превышают соответствующие нормы: ферритин сыворотки 1962 мкг/л, железо сыворотки 39 мкмоль/л, НТЖ 80%. ЭФГДС: варикозное расширение вен пищевода 1-й степени, дуоденогастральный рефлюкс. ЭКГ: ритм синусовый, вертикальная ось сердца. КТ брюшной полости: признаки цирроза, портальной гипертензии, гемангиомы печени. УЗИ: печень увеличена, левая доля не визуализируется (удалена), правая – 292/225 мм, воротная вена 13,6 мм, в воротах образование размером 38×31 мм, структура печени уплотнена по портальным трактам, желчный пузырь удален, поджелудочная железа нормальных размеров. Ширина селезеночной вены в области ворот 12,6 мм, селезенка 177×90 мм, почки без особенностей. По результатам молекулярно-генетического анализа мутация с282у не обнаружена.

Больному поставлен клини-

ческий диагноз: Сидеробластная анемия, обусловленная врожденным нарушением порфиринового обмена. Цирроз печени, класс А по Child–Pugh, обусловленный синдромом перегрузки железом. Синдром портальной гипертензии: варикозное расширение вен пищевода 1-й степени. Гемангиома печени. Левосторонняя гемигепатэктомия в 1997 г. по поводу аденомы печени. Назначено лечение: десферал, мотилиум, ферментные препараты.

Рассмотрение данного наблюдения свидетельствует о сложности проведения дифференциальной диагностики в рамках синдрома перегрузки железом и серьезных последствиях длительной патогенетически не обоснованной терапии препаратами железа. По примеру зарубежного опыта молекулярно-генетические исследования должны занять достойное место и в арсенале российских клиник.

Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящий путей / Под ред. В.Т. Иващенко – М.: Издательский дом «М-Вести», 2002. – С. 209.
2. Михайлова С.В. и др. Распространение аллелей С282У, Н63Д и S65С гена HFE и предрасположенности к нарушениям метабо-

3. Павлов Ч.С. Наследственный гемохроматоз: диагностика и лечение // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2001. – № 5. – С. 2–7.
4. Andrews N.C., Levy J.A. Iron is

5. Bacon B.R., Powel L.W., Adams P.C. // Gastroenterology. – 1999. – Vol. 116. – P. 193–201.
6. De Gobbi M., Roerto A. et al. Natural history of juvenile hemochromatosis // Brit. J. Hematol. – 2002. – Vol. 117, N 4.

- P. 973–979.
7. *Feder J.N., Gnirke A., Thomas W.* et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis // *Nat. Genet.* — 1996. — Vol. 13. — P. 399–408.
8. *Simon M., Brissot P.* The genetics of hemochromatosis // *J. Hepatol.* — 1988. — Vol. 6. — P. 116.
9. *Simon M.* et al. Idiopathic hemochromatosis: demonstration of recessive transmission and early detection by family HLA typing // *New Engl. J. Med.* — 1977. — Vol. 297. — P. 1017–1021.

Clinical case: hereditary hemochromatosis or iron overload syndrome?

Bayev A.A., Pavlov Ch.S., Mayevskaya M.V., Lavrov A.V., Aleksandrova I.V., Ivashkin B.T.

Hereditary hemochromatosis (HH) is the severe general disease linked to genetic defects, that determine increased absorption of iron in gastro-intestinal tract and its accumulation in body tissues. HH is one of nosological forms, characterized by the syndrome of iron overload (SIO), having common pathogenetic mechanism of excessive accumulation of iron in organs and tissues. Diagnostics of SIO origin is not only the important stage of the patient clinical assessment, definition of the prognosis and management, but is also the indication for investigation of the patient's relatives to evaluate the risk of disease development. Article presents the example of diagnostic investigation in the patient with SIO.

Key words: syndrome of iron overload, hereditary hemochromatosis, differential diagnostics.

УДК [616.36-002:578.891]-06:616.831.322-004

Сочетание болезни Вильсона — Коновалова с хронической HCV-инфекцией

(Клинико-морфологическое наблюдение)

Т.П. Розина, О.Ю. Рахимова, Т.Н. Лопаткина, Т.М. Игнатова

(Кафедра терапии и профессиональных болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова; Академическая группа академика РАМН В.В. Серова)

Представлено редкое клинико-морфологическое наблюдение сочетания болезни Вильсона—Коновалова (БВК) с хронической HCV-инфекцией. Присоединение HCV-инфекции, фактором риска развития которой послужили плазмаферезы, вызвало обострение хронического заболевания печени (ХЗП), протекавшего до того с нормальными показателями аминотрансфераз. Адекватная медь-элиминирующая терапия привела к снижению активности гепатита. Обсуждается возможность проведения противовирусной терапии.

Ключевые слова: болезнь Вильсона—Коновалова, церулоплазмин, кольцо Кайзера—Флейшера, хронический гепатит С.

Болезнь Вильсона—Коновалова — генетически обусловленное нарушение метаболизма меди в печени, ведущее к снижению ее экскреции в желчь и избыточному накоплению в печени, головном мозге, почках, глазах и других органах. Заболевание наследу-

ется по аутосомно-рецессивному типу. Его распространенность составляет примерно 1:30 000, а частота носительства дефектного гена — 1:90–100 [8].

Манифестация болезни с признаков поражения печени наблюдается у 42–45% пациентов и представлена различными клиническими вариантами: фульминантной печеночной недостаточностью, острым гепатитом, хроническим гепатитом, однако чаще заболевание выявляется на стадии декомпенсированного цирроза печени (ЦП) с синдромом портальной гипертензии. У части больных длительно отмечаются бессимптомная гипертрансаминаземия и/или гепатомегалия, гепатоспленомегалия [2, 6, 11].

При морфологическом исследовании ткани печени наличие гистологических повреждений находят даже у бессимптомных больных. Самые ранние изменения, определяемые при световой микроскопии, включают накопление гликогена в ядрах перипортальных гепатоцитов и умеренную жировую инфильтрацию. Прогрессирующее увеличение количества и размеров липидных капель, состоящих из триглицеридов, в некоторых случаях напоминает стеатоз, индуцированный этанолом, и описывается как вторичный стеатогепатит в рамках неалкогольной жировой болезни печени. При этом частой находкой в биоптате являются тельца Маллори, которые выявляются в 25–86% случаев [1, 3, 4, 6].

Гистологические изменения в печени — от жировой инфильтрации до цирроза протекают с различной скоростью. У части больных поражение печени длительно может оставаться на стадии жировой дистрофии гепатоцитов. У большинства числа развивается гистологическая картина, неотличимая от хронического гепатита высокой степени активности с появлением мононуклеарно-клеточных инфильтратов в портальных трактах, состоящих

из лимфоцитов и плазматических клеток, развитием ступенчатых некрозов. В ряде случаев отмечаются мостовидные некрозы или мостовидный фиброз. Без лечения эти изменения приводят к формированию крупноузлового ЦП. Развитие цирроза может происходить в отсутствие значительной паренхимальной воспалительной инфильтрации или некрозов в ткани печени с формированием мелкоузлового варианта ЦП. Следует отметить, что у подавляющего большинства больных болезнью Вильсона—Коновалова при биопсии печени выявляют фиброз различной степени тяжести, несмотря на значительную вариабельность выраженности воспалительной инфильтрации — от минимальной неспецифической до характеризующей хронический гепатит высокого уровня активности [9, 10].

В последнее десятилетие отмечается широкое распространение вирусных поражений печени. В популяции частота хронической HBV-инфекции достигает 7–11%, HCV-инфекции — 2,5–3%. В доступной литературе нам не встретилось описания сочетания БВК с хронической HBV-инфекцией. R. Sallie и соавт. (1994) описали 6-летнюю девочку, у которой острый гепатит E в сочетании с БВК привели к развитию фульминантной печеночной недостаточности (ФПН). Заболевание манифестировало через 6 нед после проведенных в Индии каникул. Наличие БВК было доказано изменением концентрации меди в ткани печени, а репликация вируса гепатита E в ткани печени — посредством гнездовой полимеразной цепной реакции. Ребенку выполнена ортотопическая трансплантация печени. Развитие острого гепатита E в трансплантате не зарегистрировано, хотя HEV РНК в кале выявлялась еще в течение 30 дней после пересадки печени. Особенностью наблюдения явилось исчезновение тяжелого витили-

го после трансплантации и начала иммуносупрессивной терапии. Авторы предполагают, что вирусная инфекция может играть пусковую роль в развитии острой декомпенсации болезни печени у некоторых пациентов с БВК [7]. A. Nalecz и соавт. (1995) описали двух сестер, старшая из которых умерла от печеночной недостаточности, а у 13-летней младшей сестры диагностирована БВК в сочетании с хронической HCV-инфекцией. Клиническое выздоровление наступило после терапии D-пеницилламином, препаратами цинка и Интроном А [5].

Мы наблюдали больную БВК в сочетании с хроническим гепатитом С (ХГС).

Больная К., 27 лет, физиолог, поступила в клинику в феврале 2000 г. Из анамнеза: с 4-месячного возраста выявляется гепатомегалия. В 1973 г. (в возрасте до 1 года) — эпизод желтухи. В 2 года после инвазивных манипуляций — еще один эпизод желтухи. В последующем наблюдалась с диагнозом «хронический персистирующий гепатит» в связи с сохраняющейся гепатомегалией без изменения функциональных печеночных тестов. С 8-летнего возраста находилась под постоянным наблюдением в НИИ педиатрии г. Москвы. В 1982 г. для уточнения причины гепатомегалии выполнена пункционная биопсия печени. Обнаружена жировая дистрофия гепатоцитов, которая не получила правильной трактовки. Продолжала наблюдаться с прежним диагнозом, чувствовала себя удовлетворительно. В 1996 г. у 14-летней сестры при обследовании по поводу гастродуоденита выявлено повышение активности аминотрансфераз сыворотки крови. Летом 1999 г. у наблюдавшейся нами больной выявляется клиника тиреотоксикоза, диагностирован диффузный токсический зоб, проведены два курса лечения мерказолилом. После их окончания и 5 сеансов плазмафереза зарегистрировано повыше-

ние активности аминотрансфераз до 10–15 норм. Учитывая наличие поражения печени у сибсов в молодом возрасте, высказано предположение о наличии болезни Вильсона–Коновалова.

При обследовании обеих сестер осенью 1999 г. выявлено снижение уровня церулоплазмина сыворотки, однако кольцо Кайзера–Флейшера при осмотре роговицы в щелевой лампе не обнаружено, отмечалась «опалесценция» по краю роговицы у наблюдавшейся нами больной. В биохимических анализах вновь отмечено 10-кратное повышение активности АсАТ и АлАТ сыворотки крови. Маркеры вирусов гепатита В и С не найдены. Исследования экскреции меди с мочой выявило значительное повышение концентрации металла в моче (1540 мкг/сут) по сравнению с нормальными показателями (менее 40 мкг/сут). На основании имеющихся данных (снижение уровня церулоплазмина сыворотки, существенное увеличение экскреции меди с мочой, наличие семейного анамнеза) у обеих сестер диагностирована болезнь Вильсона–Коновалова. Результаты повторной биопсии через 17 лет (1999): в препарате фрагмент ткани печени с 5–6 портальными трактами, которые расширены, деформированы с признаками портального и перипортального фиброза за счет формирования полных и неполных портоцентральных септ. В портальной ткани, септах умеренно выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация, умеренная пролиферация холангиол. Встречаются единичные ложные дольки, окруженные тонкими прослойками фиброзной ткани. В части трактов строение терминальной пластины нарушено за счет формирования ступенчатых некрозов. В паренхиме диффузная гидрорическая и крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, встречаются единичные

тельца Маллори, внутридольковые лимфогистиоцитарные инфильтраты. Заключение: активный мелкоузловой цирроз печени.

С августа 1999 г. начата терапия купренилом 250 мг/сут с повышением дозы в течение месяца до 1000 мг/сут. В декабре 1999 г. доза купренила снижена до 750 мг. Больная наблюдается в нашей клинике с февраля 2000 г. При поступлении жалоб не предъявляла, при осмотре выявлялись гепатомегалия (размеры печени по Курлову 12/3–10–8 см), пальпировалась селезенка. В анализах: увеличение активности АсАТ сыворотки до 129,4 ед./л (норма 0–40), АлАТ – до 201,9 ед./л (норма 0–40), ГГТП – до 202,5 ед./л (норма 7–49), снижение церулоплазмина до 2 мг/дл (норма 20–40), увеличение суточной экскреции меди до 800 мкг. Уровень свободной меди в сыворотке крови – 3,86 мкмоль/л (в норме менее 1,6). Гормоны щитовидной железы в пределах нормальных значений. При вирусологическом исследовании в сыворотке крови впервые обнаружены anti-HCV и HCV РНК. При осмотре окулистом кольцо Кайзера–Флейшера не выявлено. Доза купренила увеличена до 1500 мг/сут. При дальнейшем наблюдении в клинике в течение 3 лет активность аминотрансфераз оставалась в пределах 2–3-кратного увеличения, нормализовались размеры селезенки, сохранялась небольшая гепатомегалия. Альбумин – 4,0 г/дл, протромбиновый индекс – 93%. Отмечено снижение суточной экскреции меди до 500 мкг/сут, что позволило снизить дозу купренила до поддерживающей – 750 мг/сут.

Таким образом, наличие ХЗП у сестры, длительная бессимптомная гепатомегалия, в последующем повышение активности АсАТ и АлАТ сыворотки крови явились предпосылкой для целенаправленного обследования на наличие БВК – опре-

деления уровня церулоплазмина сыворотки, суточной экскреции меди с мочой, осмотра окулистом для выявления кольца Кайзера–Флейшера. Гистологическое исследование без определения концентрации меди в ткани печени не позволило диагностировать данное заболевание в 1982 г., хотя выявление жировой дистрофии гепатоцитов в раннем возрасте очень характерно для БВК и всегда должно служить основанием для ее исключения. При повторной биопсии печени, проведенной в 1999 г. после 10–15-кратного повышения активности аминотрансфераз, обнаружены морфологические признаки, характерные как для БВК (тельца Маллори) и ХГС (пролиферация холангиол), так и для обоих заболеваний (жировая дистрофия гепатоцитов, внутридольковая и септальная лимфогистиоцитарная инфильтрация, ступенчатые некрозы, порто-центральные септы).

Ранняя диагностика БВК и своевременно начатая медь-элиминирующая терапия позволяют быстро достичь ремиссии заболевания, даже на стадии декомпенсированного ЦП с синдромом портальной гипертензии. Необходимо комплексное обследование всех молодых больных с признаками хронического диффузного заболевания печени или, как в нашем наблюдении, бессимптомной гепатомегалией с нормальной активностью аминотрансфераз сыворотки на выявление кольца Кайзера–Флейшера и установление уровня церулоплазмина, особенно при наличии семейного анамнеза. Отсутствие кольца Кайзера–Флейшера у ряда больных со сниженным уровнем церулоплазмина делает необходимым определение суточной экскреции меди с мочой, концентрации меди в ткани печени, а иногда проведение генетического обследования для диагностики БВК.

У наблюдавшейся нами больной с длительным анамнезом БВК в 1999 г., по-видимому, присоединилась HCV-инфекция,

фактором риска развития которой явились плазмаферезы. Известно, что сочетание двух или более этиологических факторов, например HBV- и HCV-инфекции, HCV-инфекции и алкоголя, HCV-инфекции и гетерозиготности по гену гемохроматоза, а также, как отмечено в сообщении R. Sallie и соавт. [7], БВК и острого вирусного гепатита E, ускоряет прогрессирование ХЗП и утяжеляет его прогноз [6]. В нашем наблюдении присоединение HCV-инфекции вызвало обострение ХЗП, протекавшего

до этого с нормальным уровнем аминотрансфераз. В последующие 4 года декомпенсации ЦП не отмечено. Лечение D-пеницилламином привело к уменьшению размеров селезенки и активности аминотрансфераз сыворотки крови. Эффективная медь-элиминирующая терапия, как правило, приводит к нормализации показателей АсАТ и АлАТ сыворотки в течение первого года лечения. Сохраняющаяся активность ХЗП у наблюдавшейся нами больной, несмотря на отчетливое снижение суточной экс-

креции меди с мочой, по-видимому, обусловлена присоединением к БВК хронического гепатита С.

Имеются сообщения о возможности проведения противовирусной терапии при сочетании БВК и ХГС. Так, A. Nalecz и соавт. добились ремиссии хронического гепатита С при проведении противовирусной терапии Интроном А на фоне продолжающегося лечения D-пеницилламином и препаратами цинка у больной БВК, старшая сестра которой погибла от печеночно-клеточной недостаточности [5].

Список литературы

1. *Blasco A., Domingues P., Colina F., Castellano G.* Wilson's disease. A histological review of 7 patients and the value of histological copper positivity in relation to other hepatopathies // *Med. Clin. Barc.* — 1992. — Vol. 98, N 6. — P. 207–211.
2. *Gitlin N.* Wilson's disease: the scourge of copper // *J. Hepatol.* — 1998. — Vol. 28. — P. 734–739.
3. *Gollan J.L., Gollan J.G.* Wilson disease in 1998: genetic, diagnostic and therapeutic aspects // *J. Hepatol.* — 1998. — Vol. 28. — P. 28–36.
4. *Jensen K., Gluud C.* The Mallory body: morphological, clinical and experimental studies // *J. Hepatol.* — 1994. — Vol. 4 (suppl. 1). — P. 1061–1077.
5. *Nalecz A., Socha J., Czlonkowska A., Gajda J.* Wilson disease with HCV infections // *Pediatr. Pol.* — 1995. — Vol. 70, N 5. — P. 431–434.
6. *Roberts E.A., Schilsky M.L.* A practice guideline on Wilson disease // *J. Hepatol.* — 2003. — Vol. 37, N 6. — P. 1475–1492.
7. *Sallie R., Chiyende J., Tan K.C., Bradley D.* et al. Fulminant hepatic failure resulting from coexisting Wilson's disease and hepatitis E // *Gut.* — 1994. — Vol. 35. — P. 849–853.
8. *Scheinberg H., Sternlieb I.* Wilson's disease. WB Saunders, Philadelphia, 1984.
9. *Schilsky M.L., Scheinberg I.H., Sternlieb I.* Prognosis of Wilsonian chronic active hepatitis // *Gastroenterology.* — 1991. — Vol. 100. — P. 762–767.
10. *Scott J., Gollan J.L., Samourian S., Sherloc S.* Wilson's disease, presenting as chronic active hepatitis // *Gastroenterology.* — 1978. — Vol. 74. — P. 645–651.
11. *Sternlieb I., Scheinberg I.* Wilson's disease // *Wright R.* et al., editors. *Liver and Biliary Disease.* London: W.B. Saunders Company, 1985. — P. 949–961.

Wilson disease combined to chronic HCV-infection

Rozina T.P., Rakhimova O.Yu., Lopatkina T.N., Ignatova T.M.

Rare case of combination of Wilson disease to chronic HCV-infection is presented from the clinical and morphological points of view. Addition of HCV-infection (for which plasmapheresis procedures were a risk factor) has caused a relapse of chronic liver disease, with elevation of serum transaminases. Adequate copper-removing therapy has resulted in decrease of hepatitis activity. The option of antiviral therapy is discussed.

Key words: Wilson disease, ceruloplasmin, Kayser–Fleischner ring, chronic hepatitis C.

УДК [616.36-002:578.891]-085.281+616.151-02

Коагулопатия дефицита, обусловленная нарушением синтеза К-витаминзависимых факторов свертывания крови, у больного хроническим гепатитом С на фоне противовирусной терапии

К.В. Жданов, Д.А. Гусев, Ю.В. Лобзин, Е.А. Селиванов, Т.А. Андреева

(Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург)

У пациента с хроническим гепатитом С на фоне длительной противовирусной терапии развился геморрагический синдром, связанный с угнетением в печени К-витаминзависимого синтеза факторов протромбинового комплекса свертывания крови (II, VII, IX и X). Содержание других факторов (III, IV, XI, XII, XIII), в том числе вырабатываемых в печени, но без участия витамина К (I, V), было в норме. Возможной причиной коагулопатии могло послужить нарушение поступления в организм витамина К вследствие соблюдения строгой диеты – полного исключения из рациона мясной, жирной пищи.

Ключевые слова: гепатит С, лечение, геморрагический синдром.

Современная этиотропная терапия хронических вирусных гепатитов нередко сопровождается развитием побочных эффектов со стороны различных органов и систем [2, 4]. Это прежде всего проявления гриппоподобного (лихорадка, озноб, вялость, мышечные и головные боли, потливость, боли в суставах) и диспептического (потеря аппетита, тошнота, сухость во рту, изменения вкусовых ощущений, боли в животе, расстройство стула, потеря массы тела) синдрома. Реже наблюдаются психические расстройства (депрессия, раздражительность, сонливость), нарушения памяти и зрения, головокружения, кожные изменения (сыпь, зуд, выпа-

дение волос, рецидивы герпеса, псориаза, красного плоского лишая, себореи), аутоиммунные феномены (тиреоидит, гепатит, тромбоцитопения, ревматоидный артрит и др.), гематологические нарушения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения), а также изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардия, гипо- и гипертензия, боли за грудиной) [1, 3, 6].

Перечисленные патологические отклонения могут возникать с различной частотой на определенных этапах терапии и в ряде случаев требуют либо снижения дозы препаратов (в среднем у трети пациентов), либо полной отмены лечения (в среднем у 10–15% больных) [5]. При этом

наряду с хорошо известными побочными эффектами могут развиваться и ранее неописанные феномены, связанные главным образом с длительным лечением и индивидуальными реакциями на него организма. Приводим случай из клинической практики.

Больной В., 40 лет, наблюдается в клинике инфекционных болезней ВМедА с февраля 2000 г. по поводу хронического вирусного гепатита С (РНК HCV+, генотип 3a) со слабо выраженной активностью (индекс гистологической активности 7 баллов) и тяжелым фиброзом (F3). Антитела к вирусу гепатита С (ВГС) и повышенная активность АЛТ выявлены впервые в декабре 1997 г. при обследовании.

довании в поликлинике по поводу плохого общего самочувствия. Пациент — человек социально адаптированный, с высшим образованием, занимается бизнесом. Вредных привычек и сопутствующих хронических заболеваний не имеет. Источник и длительность инфицирования ВГС установить не удалось.

В период с апреля по сентябрь 2000 г. был проведен 24-недельный курс монотерапии ИФН α по 3 млн МЕ 3 раза в неделю. Через 3 мес лечения отмечалась нормализация АлАТ и двухкратное снижение виремии (с 98 000 копий генома в 1 мл до 40 000). Однако к 6-му месяцу активность АлАТ вновь повысилась, а вирусная нагрузка достигла исходного значения. В связи с отсутствием эффекта терапия была прекращена, продолжено наблюдение. Лечение пациент переносил в целом неплохо. В первые 2 нед отмечался легкий гриппоподобный синдром в день инъекции, а также незначительная раздражительность и снижение концентрации внимания к концу курса лечения. Изменений гемограммы и коагулограммы не выявлялось.

В течение последующих 9 мес наблюдения чувствовал себя хорошо, однако в крови сохранялись признаки активной вирусной репликации HCV и цитолитического синдрома. В связи с этим в июне 2001 г. как не ответившему на монотерапию интерфероном была назначена комбинированная противовирусная терапия (ИФН α по 3 млн МЕ 3 раза в неделю, рибавирин по 1000 мг/сут). Через 1 мес отмечены нормализация АлАТ и исчезновение РНК вируса из крови. Однако к 24-й неделе лечения наблюдался биохимический и вирусологический рецидив. Рибавирин был отменен. С целью достижения антифибротического эффекта оставлен ИФН α по 3 млн МЕ 3 раза в неделю. Из побочных явлений по-прежнему регистрировался гриппоподобный синдром в

день инъекции в начале терапии, а к 6-му месяцу — снижение массы тела на 5 кг, выпадение волос, раздражительность, вспыльчивость, рассеянность.

На фоне продолжающейся терапии в марте–апреле 2002 г. пациент, соблюдая пост, полностью исключил из рациона жирную и мясную пищу. При этом интенсивно занимался спортом. В мае 2002 г. (11-й месяц лечения) при относительно хорошем самочувствии стал замечать небольшие кровотечения из носа и десен, подкожные кровоизлияния, длительно сохраняющуюся кровоточивость микротравм лица после бритья. С этими жалобами обратился в клинику. Госпитализирован. При объективном обследовании отмечались краевая иктеричность склер, умеренная гепатоспленомегалия, кровоподтеки в местах инъекций. Результаты общего анализа крови, включая количество тромбоцитов, находились в пределах физиологических колебаний. При биохимическом исследовании крови наблюдались умеренное повышение активности АлАТ — 177,1 ед./л и АсАТ — 162,7 ед./л (норма 8–54 и 16–40), изменения со стороны других показателей отсутствовали. При анализе коагулограммы обнаружены увеличение времени свертывания по Ли–Уайту до 14 мин, резкое снижение протромбинового индекса до 23%, повышение протромбинового времени до 115 с. Содержание фибриногена соответствовало норме.

Для уточнения характера коагулопатии пациенту было выполнено развернутое исследование факторов свертывания крови. Отмечалось значительное снижение II фактора (протромбина), VII фактора (проконвертина), IX фактора (Крисмас-фактора) и X фактора (Стюарта–Прауэра). Как известно, все эти факторы относятся к факторам протромбинового комплекса, вырабатываемым в печени при обязательном участии витамина К. Содержание же других

факторов (III, IV, XI, XII, XIII), в том числе вырабатываемых в печени, но без участия витамина К (фибриногена и проакселерина), было в норме.

Указанные данные позволили предположить, что геморрагический синдром связан с угнетением в печени К-витаминозависимого синтеза протромбинового комплекса факторов свертывания крови. При этом другие функции печени, включая белковосинтетические, были не нарушены. Поскольку витамин К является жирорастворимым витамином, было высказано предположение, что соблюдение строгой диеты во время поста могло привести к нарушению его поступления в организм и впоследствии вызвать коагулопатию дефицита. Какую роль сыграла в данной ситуации длительная противовирусная терапия, не известно. Вероятно, она могла способствовать снижению общих компенсаторных возможностей организма на фоне проведенной совокупности причин.

Введение интерферона больному было прекращено, назначена комплексная интенсивная патогенетическая терапия: свежемороженая плазма по 500 мл через день (10 процедур); метаболическая инфузионная терапия (гепасол, 5% глюкоза, рибоксин, панангин, аскорбиновая кислота, эссенциале). Кроме того, ежедневно вводился этамзилат по 125 мг внутривенно и 1% викасол — 1 мл внутримышечно. Пациент принимал также гепатофальк по 2 капсулы 3 раза в день. На фоне проводимой терапии отмечалась отчетливая клинико-лабораторная динамика, которая выражалась в отсутствии проявлений геморрагического синдрома, увеличении протромбинового индекса. Однако отмена свежемороженой плазмы вновь вызывала рецидив коагулопатии.

Назначена консультация в Республиканском НИИ гематологии и трансфузиологии. Подтверждено изолированное ингибирование синтеза факторов

протромбинового комплекса. При этом возможные аутоиммунные причины коагулопатии были исключены. В частности, ингибиторы к факторам VII и IX не выявлялись. Специалисты института рекомендовали дальнейшее переливание свежемороженой плазмы под контролем показателей гемостаза, а при угрозе кровотечений — введение активированных концентратов факторов свертывания крови.

После выписки из клиники больной был поставлен на учет в городской антигемофильный центр, где ему проводились операции переливания по мере необходимости, т. е. при первых признаках начинающегося кровотечения. Переливали концентрат Фейба (нерекомбинантный активированный протромбиновый комплекс из плазмы человека), а также препарат Ново-Севен (рекомбинантный активированный VII фактор). Время между процедурами колебалось от 5 до 10 дней. Продолжались ежедневное введение викасола, прием этамзилата (по 1 таблетке 3 раза в день). Однако какой-либо определенной динамики не отмечалось. Показатели протромбино-

вого индекса не превышали 25–30%, а в сентябре 2002 г. наблюдались эпизоды макрогематурии и обширные подкожные кровоизлияния, которые потребовали экстренной госпитализации.

Данная ситуация продолжалась в течение 5 мес — до октября 2002 г, когда патогенетическая терапия была активизирована. Это выражалось в проведении курса гипербарической оксигенации (10 сеансов), назначении 3% глутоксима по 2 мл внутримышечно 3 раза в неделю в течение 3 мес, комплекса биологически активных добавок растительного и животного происхождения, содержащих кальций, цинк, витамины. Через 1 мес на фоне проводимого лечения периоды между переливаниями стали существенно увеличиваться (до 2–3 нед и более), уровень протромбинового индекса не опускался ниже 75%.

Во время очередного визита (март 2003 г.) пациент жалоб не предъявлял. Последнее введение препарата Ново-Севен осуществилось 2 января 2003 г. При объективном обследовании наблюдалась краевая субиктеричность склер и умеренная гепато-

спленомегалия при отсутствии проявлений геморрагического синдрома. Общий анализ крови без патологических изменений. Сохранились признаки цитолитического синдрома (АлАТ — 169,8 ед./л, АсАТ — 154,0 ед./л). Однако показатели коагулограммы находились в пределах нормальных значений.

Таким образом, в результате активно проводимой терапии наметилась тенденция к восстановлению селективно утраченной функции печени. Возможно, определенную роль сыграл и фактор времени. В любом случае необходимо наблюдение за состоянием гемостаза пациента.

Итак, современная противовирусная терапия хронического гепатита нередко сопровождается различными побочными действиями. При этом наряду с широко известными нежелательными эффектами могут развиваться новые феномены. В связи с этим крайне важен строгий клиничко-лабораторный мониторинг не только эффективности, но и безопасности противовирусной терапии для раннего выявления побочных явлений и своевременной их коррекции.

Список литературы

1. Серов В.В., Анросина З.Г. Хронический вирусный гепатит. — М.: Медицина, 2002. — 384 с.
2. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. — СПб: ТЕЗА, 1998. — 306 с.
3. Яковлев А.А., Виноградова Е.Н., Рахманова А.Г. Хронические вирусные гепатиты. — СПб: Изд-во

- НИИХ СПбГУ, 2002. — 290 с.
4. Fried M.W., Schiffman M.L., Reddy R. et al. Peginterferon Alfa-2a Plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection // *New Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347, N 13. — P. 975–982.
5. Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C. et al. Peginterferon Alfa-2b Plus Ribavirin Compared

- with Interferon Alfa-2b plus Ribavirin for Initial Treatment of Chronic Hepatitis C: Randomized Trial // *Lancet.* — 2001. — Vol. 358, N 9286. — P. 958–965.
6. Zeuzem S., Feinman V., Rasmussen J. et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C // *New Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343, N 23. — P. 1666–1672.

Deficiency coagulopathy caused by impaired synthesis of K-vitamindependent blood coagulation factors in patient with chronic hepatitis C at antiviral therapy

Zhdanov K.V., Gusev D.A., Lobzin Yu.V., Selivanov Ye.A., Andreyeva T.A.

Chronic hepatitis C patient, receiving long-term antiviral therapy, has developed hemorrhagic syndrome related to suppression of K-vitamindependent liver synthesis of prothrombin complex of blood coagulation factors (II, VII, IX and X). The contents of other factors (III, IV, XI, XII, XIII), including those, produced in the liver without vitamin K involvement (I, V), was normal. Coagulopathy may be caused by decreased supply of vitamin K due to a rigid diet — complete exclusion of meat and fat nutrients.

Key words: hepatitis C, treatment, hemorrhagic syndrome.

УДК 616.13/14-002-02:[616.98:578.891]-085.281

Успешное лечение интерфероном α и рибавирином криоглобулинемического васкулита, обусловленного HCV-инфекцией

Т.М. Игнатова, С.Ю. Милованова, Ю.В. Мозолевский, З.Г. Апросина

(Кафедра терапии и профессиональных болезней, кафедра нервных болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова; Академическая группа академика РАМН В.В. Серова)

У молодой больной хроническим гепатитом С и HCV-индуцированным криоглобулинемическим васкулитом (проявлявшимся триадой Мельтцера, синдромом Рейно и полиневропатией) получен эффект от лечения интерфероном α (ИФН α) и рибавирином: достигнут стойкий вирусологический ответ, а также ремиссия печеночного процесса и клинических симптомов васкулита, в том числе одного из его наиболее резистентных к интерферонотерапии проявлений – полиневропатии.

Ключевые слова: хронический гепатит С, смешанная криоглобулинемия, криоглобулинемический васкулит, полиневропатия, интерферон α .

При HCV-инфекции наряду с признаками поражения печени наблюдается широкий спектр внепеченочных поражений, среди которых особое место занимает криоглобулинемический синдром [1, 6].

Клинический синдром, связанный с наличием в сыворотке крови смешанных криоглобулинов (II и III типа), изучается уже на протяжении нескольких десятилетий. Он представляет собой системный васкулит с криоглобулинемическими иммунными депозитами, поражающий преимущественно мелкие сосуды с возможным вовлечением в патологический процесс различных органов и систем. Наиболее часто – это кожный васкулит (80–100% больных), вовлечение суставов (до 75%), поражение мышц, периферической нервной системы (около 25%), синдром Рейно (7–46%),

поражение почек – криоглобулинемический мезангиокапиллярный гломерулонефрит (до 30%), легочный васкулит, поражение слюнных желез. Значительно реже поражаются сосуды желудочно-кишечного тракта, коронарные сосуды сердца, сосуды головного мозга [5, 6].

Результаты клинико-эпидемиологических и вирусологических исследований, проведенных в 90-е годы, доказали роль HCV в качестве основного этиологического фактора смешанной криоглобулинемии (особенно II типа) и обусловленного ею васкулита. Частота выявления смешанной криоглобулинемии среди больных хроническим гепатитом С составляет от 34 до 54%. Лишь у части (до 30%) пациентов с HCV-инфекцией и криоглобулинемией возникают те или иные проявления криоглобулинемического васкулита.

Развитие васкулита изменяет клиническое течение HCV-инфекции и может определять прогноз [1, 5, 6].

Современное представление об этиологической роли HCV в развитии смешанной криоглобулинемии изменило подходы к лечению криоглобулинемического васкулита, которое на протяжении десятилетий сводилось к применению патогенетических средств (иммуносупрессанты, плазмаферез). Патогенетическая терапия результативна при активных формах васкулита, однако, не устраняя этиологического фактора (и даже способствуя активной репликации вируса), она не может привести к полному излечению. В последние годы постоянно совершенствующаяся этиотропная противовирусная терапия все более часто применяется в качестве терапии выбора [5, 6].

Основные исследования эффективности монотерапии интерфероном- α в отношении HCV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита (цит. по Della Rossa A. и соавт. [7])

Авторы, годы	Тип исследования	Количество больных	Доза интерферона	Частота достижения клинической ремиссии, %	Частота обострений после отмены лечения, %
Ferri S. и соавт., 1993	Рандомизированное, контролируемое	26	2 МЕ ежедневно в течение 1 мес, через день еще в следующие 5 мес	Частичная — 80	100
Casato M. и соавт., 1997	Проспективное, открытое	31	3 МЕ ежедневно в течение 3 мес, через день в следующие 9 мес	62	100
Misiani и соавт., 1994	Рандомизированное, контролируемое	27	3 МЕ через день в течение 24 нед	60	60
Mazzaro и соавт., 1994	Проспективное, открытое	18	3 МЕ через день в течение 12 мес	28, частичная — 50	—
Polzien и соавт., 1997	Проспективное, открытое	23	3 МЕ через день в течение 6 мес, у ответивших на лечение — до 40 мес	35	—
Lamprecht и соавт., 2001	Проспективное, открытое	8	9–30 МЕ в неделю	100	25

Положительное действие ИФН α в отношении проявлений криоглобулинемического васкулита впервые было продемонстрировано в 1987 г., т. е. еще до идентификации HCV [4]. Результаты последовавших в 90-е годы исследований эффективности монотерапии ИФН α в небольших группах больных (см. таблицу) обобщены в ряде обзоров [5–7]. При применении различных схем лечения у 28–100% больных (в среднем у 65%) отмечалось клиническое улучшение, проявлявшееся в исчезновении вирусемии и одновременном снижении уровня криокрита. Однако из-за высокой частоты ранних (около 90% в течение первых 6 мес наблюдения) и поздних рецидивов стойкая клиническая ремиссия достигалась редко, как правило, при нетяжелых начальных проявлениях васкулита. Наиболее резистентными к противовирусной терапии оказались невропатия и поражение почек. Более того, во время противовирусной терапии нередко были обострения проявлений криоглобулинемического васкулита, чаще всего поражения почек, невропатии, язвенно-некротического кожного васкулита [5]. Обострения могут быть обусловлены иммуностимулирующими эффектами ИФН α , а также механизмами резистентности к нему. О роли последних свидетельствует уменьшение частоты обострений при применении комбинированной противовирусной терапии и нестандартных схем лечения с более высокими дозами и ежедневным ритмом введения препаратов.

В настоящее время получены результаты первых

исследований эффективности комбинированной терапии (ИФН α в сочетании с рибавирином) [4, 8, 10]. Доказана более высокая эффективность такой терапии в отношении достижения стойкой ремиссии васкулита, в том числе ремиссии поражения почек, периферических нервов [3, 8]. Тем не менее большинство авторов делают заключение, что эффективность противовирусной терапии у больных с криоглобулинемией и ее проявлениями существенно ниже, чем у больных с HCV-инфекцией в целом. Считают, что при криоглобулинемическом васкулите требуются более длительная комбинированная терапия (до 18–24 мес), проведение ее повторных курсов [3, 5]. Больным активным криоглобулинемическим нефритом (остро-нефритический синдром, нефротический синдром с быстрым развитием почечной недостаточности) или генерализованным активным васкулитом (с поражением легких, ЦНС, желудочно-кишечного тракта), а также моторной полиневропатией рекомендуется патогенетическая терапия. Только по мере снижения активности васкулита может обсуждаться вопрос о присоединении противовирусной терапии и отмене иммуносупрессантов [3, 5, 6].

О сложностях лечения больных HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом свидетельствуют и данные, полученные в клинике им. Е.М. Тареева. Из 13 пациентов, имевших проявления криоглобулинемического васкулита до применения противовирусной терапии, у 6 наблюдались обострения васкулита во время лечения, у 5 — нестойкая ремиссия или отсутствие эффекта и лишь у 2 (при применении длительной и комбинированной терапии) достигнута ремиссия, продолжающаяся не менее 6 мес. Приводим одно из наблюдений успешного лечения.

Больная У., 42 лет, по профессии экономист. В анамнезе дважды роды, протезирование зубов. В ноя-

бре 1997 г. после переохлаждения впервые обнаружила геморрагические высыпания на коже голеней и стоп, исчезнувшие самостоятельно. В дальнейшем высыпания приняли рецидивирующий характер, провоцировались физической нагрузкой, переохлаждением, инсоляцией. В 1999 г. во время беременности рецидивов не было, однако после родов — ухудшение самочувствия, яркие высыпания на коже голеней, присоединились артралгии с вовлечением коленных суставов и суставов кистей, проявления синдрома Рейно (похолодание и изменение окраски пальцев рук при колебаниях температуры воздуха), выраженная общая слабость. При обследовании выявлялось повышение активности ревматоидного фактора (РФ) до 1:160 в сочетании с нулевым уровнем гемолитической активности компонента (СН50), в сыворотке крови обнаружены криоглобулины. Диагностирован геморрагический васкулит, однако лечение не проводилось. Осенью 2001 г. после инсоляции состояние резко ухудшилось: высыпания приобрели большую распространенность (предплечья, голени, бедра, нижняя половина живота), сопровождались кожным зудом; появилась пастозность голеней; впервые наблюдались артриты коленных суставов и суставов кистей; стала отмечать судороги в икроножных мышцах и мышцах стоп, чувство онемения, покалывания, боль жгучего характера в дистальных отделах рук и ног.

В декабре 2001 г. впервые госпитализирована в клинику нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева. При обследовании выявлены: пигментация и свежие элементы сосудистой пурпуры на коже голеней, бедер; суставы не изменены; кисти рук и стопы холодные на ощупь; небольшое увеличение размеров печени (12/1 — 9–8 см); признаки сенсорной полиневропатии аксонального типа, выявленные при осмотре неврологом и подтвержденные исследованием вибрационной чувствительности — 2'' (норма 10–12''), а также при электронейромиографии. В лабораторных показателях обращали

внимание 2–3-кратное повышение активности сывороточных аминотрансфераз, повышение активности РФ до 96,4 МЕ/мл при нулевом значении СН50, криоглобулинемия II типа с высоким уровнем криокрита (более 5%). Впервые при исследовании сыворотки крови на маркеры вирусов гепатита обнаружены anti-HCV, HCV RNA в титре 1:1000, генотип 1b. Признаков поражения почек, синдрома Шегрена не выявлено. При морфологическом исследовании печени — картина хронического гепатита С. Индекс гистологической активности — 6 из 18 баллов, фиброз — 3 из 6 баллов по Ishak.

Диагностированы хронический гепатит С низкой степени активности с системными проявлениями: криоглобулинемический васкулит с поражением кожи (сосудистая пурпура), суставов, периферической нервной системы (сенсорная полиневропатия); синдром Рейно.

В дальнейшем больная наблюдалась одновременно в клинике им. Е.М. Тареева и клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова. С февраля 2002 г. была начата комбинированная противовирусная терапия с адаптацией доз препаратов к массе тела (72 кг) — ПегИнтроном 100 мкг (около 1,5 мкг на 1 кг) 1 раз в неделю и ребетолом 1000 мг в сутки (более 13 мг на 1 кг) с быстрым первичным вирусологическим и биохимическим ответом (исчезновение HCV RNA из сыворотки крови, нормализация аминотрансфераз в течение первого месяца лечения) и быстрой положительной динамикой основных клинических проявлений заболевания. Исчезли и в последующем не рецидивировали сосудистая пурпура и артралгии, проявления синдрома Рейно. В конце апреля 2002 г. при неврологическом обследовании констатировано, что субъективные и объективные сенсорные нарушения полностью регрессировали. Более медленно отмечалось повышение уровня СН50, снижение РФ и криокрита вплоть до полного исчезновения криоглобулинов. Однако на 10-м месяце лечения при сохраняющейся клинической, биохимической и вирусологической ремиссии вновь повысился

уровень РФ (до 245 МЕ/мл), до нулевого значения снизился СН50, обнаруживались криоглобулины (следовой уровень). В связи с сохраняющимися изменениями этих показателей до конца 12-го месяца лечения, несмотря на стойкую клиническую ремиссию, хорошо переносившаяся противовирусная терапия была продолжена с заменой (по экономическим причинам) ПегИнтрона на ИФН α короткого действия — Интрон А по 3 МЕ через день с сохранением прежней дозы ребетола. В общей сложности лечение проводилось в течение 16 мес. Препараты были отменены в мае 2003 г. при констатации полной клинической ремиссии, отсутствия виремии и криоглобулинов, значительного снижения активности РФ, нормального уровня СН50.

В ноябре 2003 г. (через 6 мес после терапии) удерживается клиническая ремиссия, стойкий вирусологический и биохимический ответ на лечение, однако вновь отмечено повышение активности РФ, снижение СН50, следовая криоглобулинемия.

Таким образом, у больной с неутраченной длительностью течения HCV-инфекции (несколько факторов риска в разные годы жизни) заболевание манифестировало внепеченочными проявлениями на фоне клинически латентно протекающего поражения печени. Обнаруженные внепеченочные поражения типичны для криоглобулинемического васкулита: характерная триада Мельцера (сосудистая пурпура, артралгии, слабость), синдром Рейно.

Особого внимания заслуживают выявлявшиеся у пациентки признаки поражения периферических нервов. По данным некоторых зарубежных исследователей, периферическая невропатия наблюдается у 7–8% больных хроническим гепатитом С и является одним из наиболее ранних и частых признаков смешанной криоглобулинемии. По-видимому, она встречается чаще, чем диагностируется. У больных с бессимптомной криоглобулинеми-

ей показано применение электрофизиологических методов для своевременного выявления полиневропатии [10]. Полагают, что не только иммунокомплексные (эпинеуральные васкулиты), но и иммуноклеточные механизмы (обнаружение активированных Т-лимфоцитов в эпинеуральных инфильтратах при отсутствии признаков васкулита) играют роль в поражении периферических нервов при HCV-инфекции. Очевидно, этим можно объяснить резистентность к противовирусной терапии и наблюдаемую частоту обострения полиневропатии на фоне лечения. В клинике им. Е.М. Тареева у 7 (3%) из 235 больных хроническим гепатитом С выявлялось поражение периферических нервов, лишь у 3 оно отмечено в рамках криоглобулинемического васкулита [1]. В одном наблюдении

признаки яркой сенсомоторной невропатии, вероятно, латентно протекавшей до лечения, развились на фоне монотерапии ИФН α . Это обострение потребовало отмены противовирусных средств и применения глюкокортикостероидов с положительным эффектом.

Приведенный нами случай достижения стойкой (сохраняющейся в течение 6 мес) ремиссии криоглобулинемического васкулита, обусловленного HCV-инфекцией, является, по-видимому, первым в отечественной литературе наблюдением успешного применения противовирусной терапии при данной патологии и одним из редких наблюдений в зарубежной литературе, продемонстрировавшим положительное влияние противовирусной терапии в отношении периферической невропатии.

Хорошие результаты лечения

у наблюдавшейся больной могли быть обусловлены относительно молодым возрастом, небольшой длительностью клинических проявлений васкулита (в частности, невропатии), умеренным уровнем вирусемии до лечения и отсутствием цирроза печени, а также продолжительностью терапии с применением пегилированного ИФН α в комбинации с рибавирином в адекватных, адаптированных к массе тела, дозах. Быстрый (в течение первых 4 нед) первичный вирусологический и биохимический ответ на лечение является фактором, предсказывающим наиболее вероятное достижение стойкого эффекта. Однако настораживают колебания активности РФ, комплемента, что не исключает возможности рецидива заболевания в более поздние сроки и диктует необходимость тщательного дальнейшего наблюдения за больной.

Список литературы

1. *Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В.* и др. Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции // Рос. мед. журн. — 2001. — Vol. 2. — P. 13–18.
2. *Bonomo L., Casato M., Afeltra A., Caccavo D.* Treatment of idiopathic mixed cryoglobulinemia with alpha interferon // Amer. J. Med. — 1987. — Vol. 83. — P. 726–730.
3. *Sacoub P., Lidove O., Maisonneuve T.* et al. Interferon α and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis // Arthr. and Rheum. — 2002. — Vol. 47. — P. 3317–3326.
4. *Calleja J.L., Albillos A., Moreno-Otero R.* et al. Sustained response to interferon-alpha or to interferon-alpha plus ribavirin in hepatitis C virus-associated symptomatic mixed cryoglobulinemia // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1999. — Vol. 13. — P. 1179–1186.
5. *Dammacco F., Sansonno D., Piccoli C.* et al. The cryoglobulins: an overview // Europ. J. clin. Invest. — 2001. — Vol. 31. — P. 628–638.
6. *Ferri C., Zignego A.L., Giuggioli D.* et al. HCV and cryoglobulinemic vasculitis // Cleve clin. J. Med. — 2002. — Vol. 69 (suppl. 2). — P. 1120–1123.
7. *Della Rossa A., Tavoni A., Baldini C., Bombardieri S.* Treatment of chronic hepatitis C infection with cryoglobulinemia // Curr Opin. Rheumatol. — 2002. — Vol. 13. — P. 231–237.
8. *Sabry A.A., Sobh M.A., Sheashaa H.A.* Effect of combination therapy (ribavirin and interferon) in HCV-related glomerulopathy // Nephrol. Dial. Transplant. — 2002. — Vol. 17. — P. 1924–1930.
9. *Zaltron S., Puoti M., Liberini P.* et al. High prevalence of peripheral neuropathy in hepatitis C virus infected patients with symptomatic and asymptomatic cryoglobulinemia // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1998. — Vol. 30. — P. 391–395.
10. *Zuckerman E., Keren D., Slobodkin G.* et al. Treatment of refractory, symptomatic, hepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia with ribavirin and interferon α // J. Rheumatol. — 2000. — Vol. 27. — P. 2172–2178.

Successful treatment of the cryoglobulinemic vasculitis, caused by HCV-infection, by interferon α and ribavirin

Ignatova T.M., Milovanova S.Yu., Mozolevsky Yu.V., Aprosina Z.G.

Article presents a case of young female patient with chronic hepatitis C and HCV-induced cryoglobulinemic vasculitis, manifesting by Meltzer triad, Raynaud's syndrome and polyneuropathy. Treatment by interferon α (IFN α) and ribavirin gave sustained positive virologic response, and remission of hepatic process and clinical manifestations of vasculitis, including polyneuropathy – that is one of the most resistant to interferon-therapy manifestations.

Key words: chronic hepatitis C, mixed cryoglobulinemia, cryoglobulinemic vasculitis, polyneuropathy, interferon α .

УДК [616.37-002.2+616.366-003.7]-085.24

Эффективность и безопасность препарата «Пензитал®» при комплексном нарушении пищеварения у больных хроническим панкреатитом и желчнокаменной болезнью

А.Л. Верткин, Е.И. Вовк

(Кафедра клинической фармакологии Московского государственного медико-стоматологического университета, ГКБ № 50 г. Москвы)

Синдром диспепсии и кишечные расстройства, в основе которых лежит хронический панкреатит и сопутствующие ему нарушения пищеварения, является одной из основных жалоб пациентов с желчнокаменной болезнью (ЖКБ) как до, так и после холецистэктомии. Такие симптомы, как периодическая боль в животе, вздутие живота и расстройство стула, существенно ухудшают качество жизни пациентов с ЖКБ и приводят к длительной, финансово-затратной и нередко малоэффективной фармакотерапии спазмолитиками, энтеросорбентами и препаратами панкреатина. Назначение нового препарата панкреатина «Пензитал®», содержащего 6000 ед. FIP липазы и покрытого энтерорастворимой оболочкой, способно в режиме монотерапии привести к нивелированию ведущих симптомов нарушенного пищеварения у больных хроническим панкреатитом и ЖКБ, а также уменьшить потребность в низкожировой диете.

Ключевые слова: холелитиаз, хронический панкреатит, препараты панкреатина.

Желчнокаменная болезнь и высокая литогенность желчи являются основными этиологическими факторами хронического панкреатита. Однако удельный вес холелитиаза в генезе хронического панкреатита в различных популяциях варьирует в пределах 23–92%: в Европе — около 25% случаев, в США — уже в $\frac{2}{3}$ случаев [10]. В России хронический панкреатит выявляют у 25% оперируемых по поводу холецистита и, по

данным ряда авторов, холецистэктомия не приводит к исчезновению заболевания поджелудочной железы [1, 3]. Основным механизмом развития панкреатита при ЖКБ является более или менее выраженная обструкция протоков поджелудочной железы в отсутствие первичного фиброза или кальцинирования паренхимы.

Таким образом, моторная дисфункция желчевыводящих путей и двенадцатиперстной кишки (ДПК), которая, в свою

очередь, приводит к нарушению пищеварения в целом, представляет одну из характерных особенностей холегенного панкреатита. Другой особенностью панкреатита при ЖКБ является относительная демографическая и конституциональная однородность больных, а также отсутствие взаимосвязи заболевания со злоупотреблением алкоголем. С клинической точки зрения это выражается в отсутствии у больных тяжелых нарушений эндокринной функции и внеш-

ней секреции поджелудочной железы. Следовательно, в генезе многокомпонентного синдрома нарушенного пищеварения (мальдигестии/мальабсорбции) при obstructивном холегежном панкреатите превалирует не первичное нарушение протеолиза и гидролиза липидов, а расстройство солюбилизации алиментарного жира в результате уменьшения или неритмичности секреции желчных кислот, холецистокинина и бикарбоната или при нарушении транзита химуса вследствие дискинезии ДПК и нарушения протеолиза в желудке. Во многих случаях именно дискоординация моторной активности ЖКТ и деятельности пищеварительных желез приводит при панкреатите на фоне ЖКБ к стойким расстройствам пищеварения, при которых требуется применение перманентной фармакотерапии и соблюдение диеты с низким содержанием жиров и экстрактивных веществ, что в итоге резко снижает качество жизни пациентов [3].

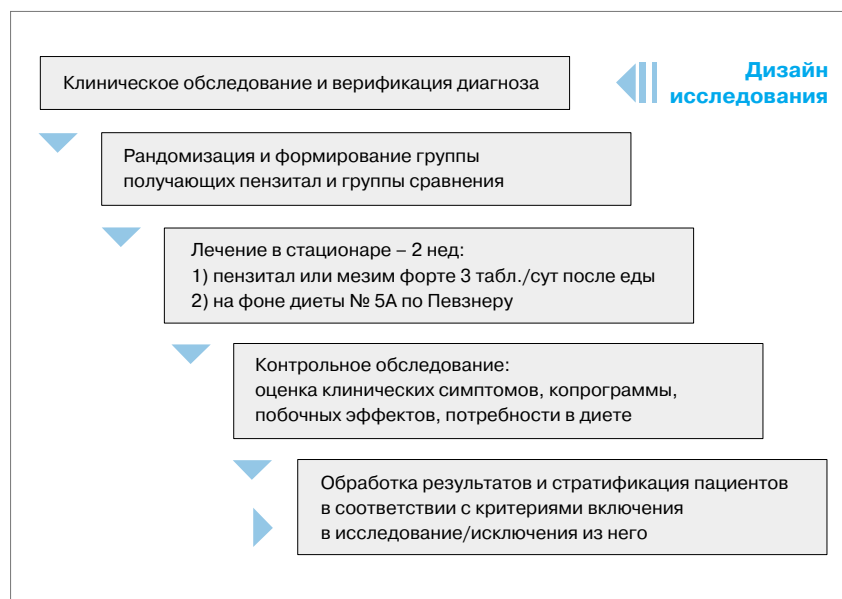


Рис. 1. Дизайн исследования

Превалирование симптомов мальдигестии, а также отсутствие тяжелых нарушений внешней секреции поджелудочной железы у больных панкреатитом на фоне ЖКБ послужили теоретической основой для применения простого панкреа-

тина как средства, способного скорректировать указанные комплексные расстройства пищеварения и в то же время экономически выгодного. Однако эффективное действие панкреатина у данной категории пациентов возможно только при соответствии лекарственного препарата ряду требований: наличие кишечнорастворимой оболочки таблетки панкреатина для защиты от инактивации соляной кислотой; достаточно высокое содержание липазы; быстрота диссоциации таблетки в желудочно-кишечном тракте.

Пензитал® (SHREYA LIFE SCIENCES), содержащий 6 000 FIP липазы в 1 таблетке, полностью соответствует указанным выше требованиям. Целью исследования было изучить эффективность и безопасность его применения при лечении нарушений пищеварения у пациентов с хроническим панкреатитом на фоне ЖКБ.

Материал и методы исследования

Исследование было организовано как простое, контролируемое, со сравнительной оценкой эффективности пензитала

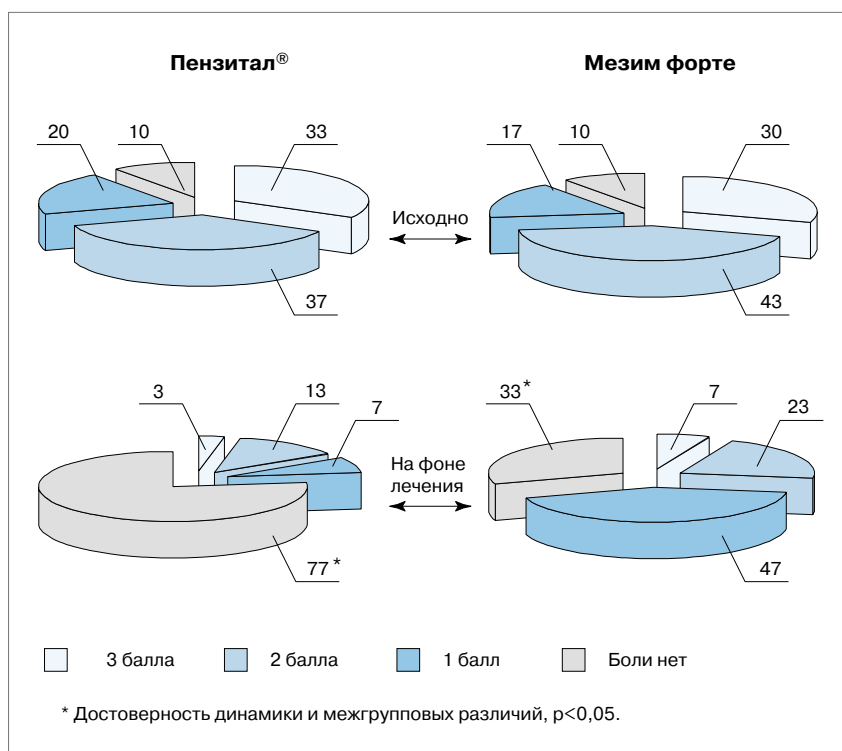


Рис. 2. Динамика выраженности боли в животе на фоне лечения (оценка пациентом, % от общего числа больных)

Таблица 1

Характеристика обследованных больных

Показатель	Группа получавших	
	пензитал*, n=30	мезим форте*, n=30
Возраст, М±SD	53,5±12,0	60,1±9,0
Пол, мужчины : женщины, %	30 : 70	33 : 67
Масса тела, кг	68,3±11,0	74,3±9,0
ЖКБ в анамнезе, лет	6,4±7,0	5,6±6,0

* Межгрупповые различия при уровне значимости $p < 0,05$: не значимо.

Таблица 2

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Все пациенты, n=60
Сопутствующие заболевания, %:	
ИБС, АГ	49
ожирение	25
хронический обструктивный бронхит	13
язвенная болезнь	13
Кислотность желудка, ед. рН:	
тело желудка	2,18±0,40
антральный отдел	3,55±0,90
Декомпенсация оцелачивания в антральном отделе желудка, %	40
Амилаза крови, ед/л	210,7±78,0
Лейкоциты крови, $\times 10^9$ /мл	6,7±2,0

и мезима форте в отношении симптомов мальдигестии у больных хроническим панкреатитом при ЖКБ. Пациенты были полностью информированы о целях, задачах и содержании исследования и добровольно согласились участвовать в нем. Дизайн исследования был одобрен на заседании этического комитета ГKB № 50 (рис. 1).

Эффективность препаратов панкреатина изучали на основании субъективной оценки изменений на фоне лечения выраженности основных симптомов нарушения пищеварения (боль в животе, вздутие живота, расстройство стула, изжога), потребности в диете с ограничением жиров и экстрактивных веществ, динамики данных физикального исследования (боль в животе и вздутие живота при мануальном исследовании), а также содержания нейтрального жира и жирных кислот в копрограмме. И пациенты, и курирующий их врач исходно и

по окончании курса терапии оценивали выраженность симптомов от 0 до 4 баллов с применением аналоговой шкалы, в соответствии с которой: 0 баллов – симптома нет; 1 балл – симптом слабый; 2 балла – симптом средней силы; 3 балла

– симптом выраженный. Кроме того, исходно и по окончании лечения исследовали уровень амилазы плазмы, содержание лейкоцитов периферической крови и кислотность в теле и антральном отделе желудка при эндоскопии. По окончании терапии пациент и курирующий врач субъективно оценивали ее эффективность с применением аналоговой шкалы от 0 до 3 баллов (3 балла – высокоэффективное лечение, 0 баллов – неэффективное).

В процессе исследования у больных регистрировали и в баллах от 1 до 3 оценивали нежелательные эффекты терапии: 1 балл – отсутствие нежелательных эффектов, 2 балла – незначительные нежелательные эффекты, не повлекшие прерывания лечения, 3 балла – приведшие к его прекращению.

Критериями объективной оценки эффективности лечения считали:

– исчезновение или нивелирование до 1 балла симптомов нарушения пищеварения у 75% и более пациентов выборки;

– исчезновение или уменьшение до незначительного содержания нейтрального жира в копрограмме у такого же количества пациентов;

– уменьшение до 1 балла по-

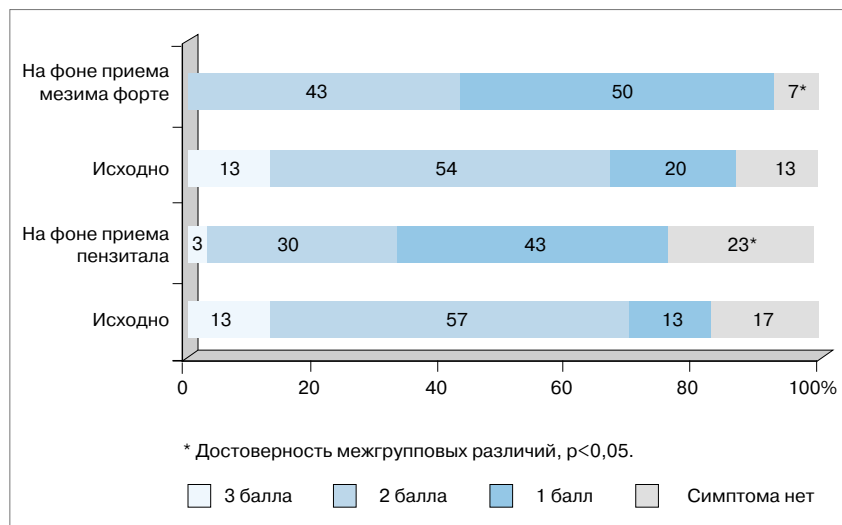


Рис. 3. Динамика выраженности симптома вздутия живота на фоне лечения (оценка пациентом, % от общего числа больных)

требности в диете с низким содержанием жира у 75% и более пациентов выборки;

– признание лечения не менее чем эффективным таким же количеством пациентов.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с вычислением критерия Стьюдента для парных переменных и применением χ^2 -теста для определения достоверности различий дискретных значений. Достоверность полученных данных и межгрупповых различий $p < 0,05$.

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст 18–75 лет;
- синдром нарушенного пищеварения;
- состояние вне обострения хронического панкреатита;
- состояние вне обострения хронического холецистита;
- согласие больного соблюдать больничный режим и диету № 5А по Певзнеру.

Критерии исключения из исследования.

- обострение или декомпенсация любого из хронических заболеваний внутренних органов;
- функциональные заболевания органов пищеварительной системы в анамнезе;
- ожирение выше III степени;
- постоянный прием каких-либо фармакологических препаратов;
- злоупотребление алкоголем;
- несоблюдение условий исследования.

В исследование были включены 60 больных (табл. 1) с хроническим панкреатитом на фоне ЖКБ, 30 из которых в течение 2 нед получали по 3 таблетки пензитала в сутки – по 1 таблетке непосредственно после основного приема пищи на фоне стандартной диеты № 5А по Певзнеру. В контрольную группу вошли также 30 пациентов, в течение 2 нед получавших мезим форте по аналогичной схеме. Рандомизация основной и контрольной групп

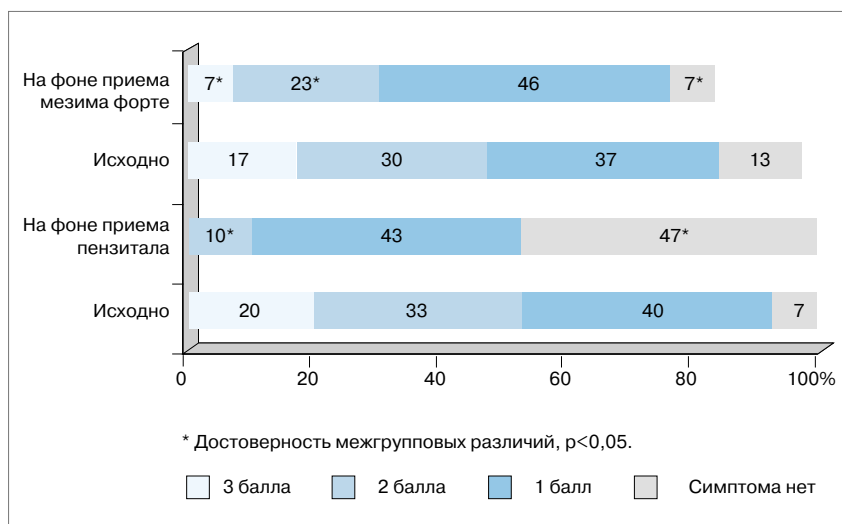


Рис. 4. Динамика выраженности симптома нарушения стула на фоне лечения (оценка пациентом, % от общего числа больных)

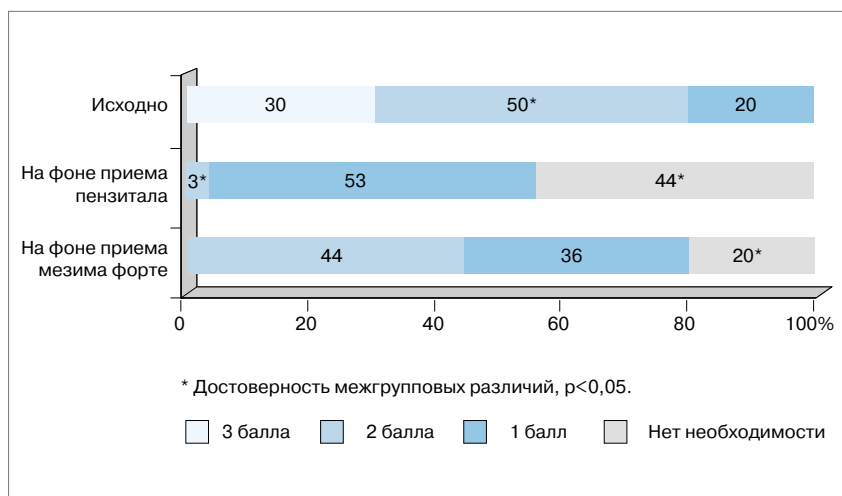


Рис. 5. Оценка пациентами потребности в диете с ограничением жиров и экстрактивных веществ до и на фоне лечения (в баллах, % от общего числа больных)

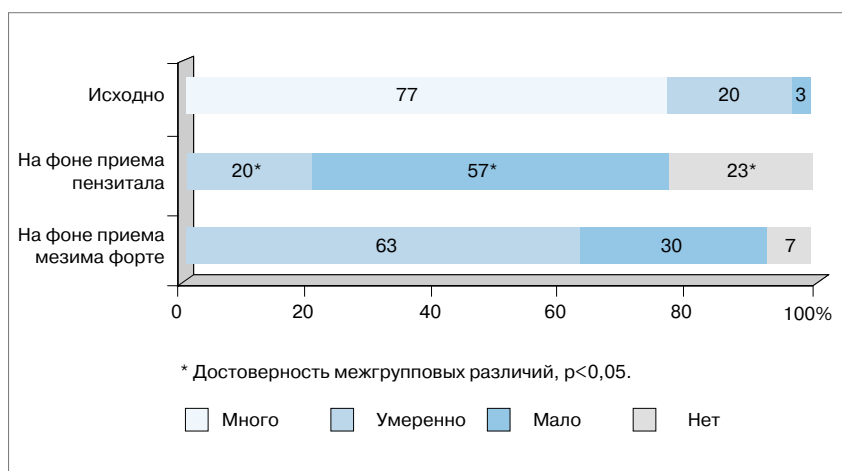


Рис. 6. Динамика содержания нейтрального жира в копрограмме при полуколичественной оценке на фоне диеты № 5А по Певзнеру

проводилась методом случайных чисел.

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении целевых параметров анамнеза и клинических данных оказалось, что из фоновых или сопутствующих заболеваний у больных наиболее часто встречались ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ), а также ожирение (табл. 2).

Кроме того, установлено, что у 40% пациентов, несмотря на нормальную или несколько сниженную кислотность в теле желудка, антральный отдел был декомпенсированным, что, возможно, является отражением дефицита секреции бикарбоната поджелудочной железой.

На фоне лечения у всех больных улучшилось самочувствие и уменьшилась выраженность основных симптомов диспепсии (рис. 2–4). Однако у получавших пензитал нивелирование до 1 балла по аналоговой шкале или исчезновение симптомов произошло у достоверно большего числа пациентов.

Существенно больше больных на фоне приема пензитала сообщили об уменьшении потребности в низкожировой диете (рис. 5).

В отличие от получавших мезим форте у пациентов, прини-

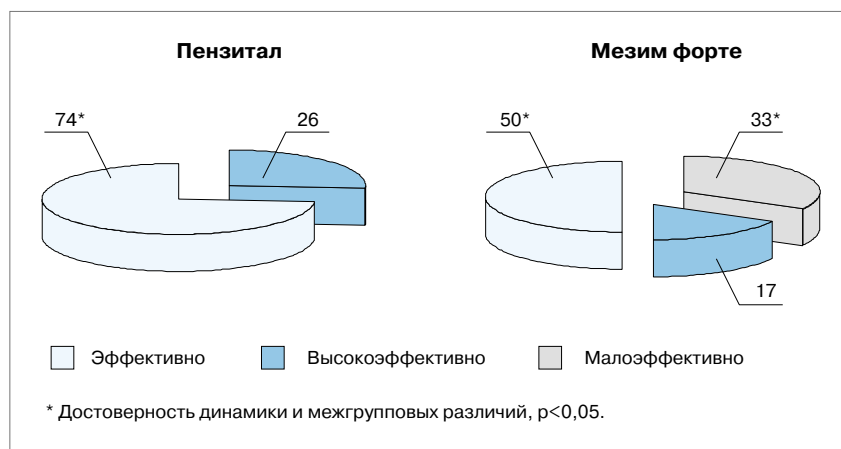


Рис. 7. Оценка пациентами эффективности лечения (0–3 балла, % от общего числа больных)

мавших пензитал, достоверное снизилось содержание нейтрального жира в копрограмме на фоне стандартной диеты № 5А по Певзнеру (рис. 6).

Нежелательные эффекты лечения, не приведшие к прекращению терапии (категория 2), были зарегистрированы в 2 случаях. У больной, получавшей пензитал, к 7-м суткам лечения была выявлена крапивница на разгибательных поверхностях обеих кистей рук, самостоятельно исчезнувшая через 24 ч. Второй случай нежелательной реакции установлен у пациентки, получавшей мезим форте, у которой на фоне лечения развился стоматит. Больной была оказана помощь и реакция не расценивалась как повод для прекращения лечения.

При субъективной оценке эффективности лечения препаратами панкреатина пациенты также отдали предпочтение пензиталу, поскольку во всех случаях в целом определили терапию как эффективную или высокоэффективную (рис. 7).

При объективной оценке эффективности лечения препаратами панкреатина оказалось, что терапия пензиталом была достоверно более успешной ($p < 0,05$) при анализе каждого из 5 выбранных критериев (табл. 3).

Выводы

Терапия препаратом «Пензитал®» (SHREYA LIFE SCIENCES) позволяет эффективно и безопасно излечивать синдром нарушенного пищеварения у пациентов с хроническим панкреатитом при ЖКБ.

В отношении большинства симптомов нарушения пищеварения при хроническом панкреатите у больных с ЖКБ лечение данным препаратом является более эффективным, чем мезим форте.

Терапия пензиталом позволяет улучшить качество жизни пациентов с комплексными нарушениями пищеварения при хроническом панкреатите и ЖКБ, поскольку существенно уменьшает потребность в соблюдении диеты с низким содержанием жира и экстрактивных веществ.

Таблица 3

Объективная оценка эффективности лечения, % от общего числа больных (n)

Критерий эффективности ($\geq 75\%$ от n)	Пензитал	Мезим форте
Исчезновение/нивелирование симптомов нарушенного пищеварения: боль в животе	84	80
вздутие живота	66	57
расстройства стула	90*	53*
Исчезновение/нивелирование содержания нейтрального жира в копрограмме	80*	37*
Уменьшение потребности в низкожировой диете	97*	56*
Признание лечения не менее чем эффективным	100*	67*

* Достоверность межгрупповых различий, $p < 0,05$.

Список литературы

1. Охлобыстин А.В., Буклис Э.Р. Пищеварительные ферменты в гастроэнтерологии // Consilium Medicum. — 2003. — Т. 5. — № 6.
2. Петухов В.А., Куликов В.М., Туркин П.Ю. Диагностика и результаты лечения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы при желчекаменной болезни // Рос. мед. журн. — 2002. — Т. 10. — № 8–9.
3. Кузин М.И., Данилов М.В., Благовидов Д.Ф. Хронический панкреатит. — М.: Медицина, 1985.
4. Abrams C.K., Hamosh M., Dutta S.K. et al. // Gastroenterology. — 1987. — Vol. 92. — P. 125–129.
5. Farkas G., Takacs T., Baradnay G., Szasz Z. // Orv Hetil. — 1999. — Vol. 140, N 49. — P. 2751–2754.
6. Opekun A.R. Jr., Sutton F.M. Jr., Graham D.Y. Aliment. Pharmacol. Ther. — 1997. — Vol. 11, N 5. — P. 981–986.
7. Riley S.A., Marsh M.N. Maldigestion and malabsorption // Gastrointestinal and liver disease: pathophysiology/diagnosis/management, 6th ed by Mark Feldman, Bruce F. Scharschmidt, Marvin H. Sleisenger. — W.B. Saunders company, 1998.
8. Stead R.J., Skypala I., Hodson M.E. // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1988. — Vol. 2, N 6. — P. 471–482.
9. Tytgat G.J., Bruno M.J. Chronic Pancreatitis. Revised and updated from «Management of Gastrointestinal Diseases», ed by Sidney J. Winawer. — Times Mirror International Publishes LTD, London, 1996.
10. Ventrucchi M., Gullo L., Costa P.L. et al. // Ital. J. Gastroenterol. — 1980. — Vol. 12. — P. 76–78.

Efficacy and safety of Penzital preparation in complex digestion disorders at patients with chronic pancreatitis and cholelithiasis

Vertkin A.L., Vovk E.I.

Dyspeptic syndrome and intestinal disorders, caused by chronic pancreatitis and subsequent maldigestion, are the basic symptoms of patients with cholelithiasis before and after cholecystectomy. Such symptoms as episodes of abdominal pain, flatulence and stool disorders significantly decrease quality of life of the patients with gallstone disease and require long-term, expensive and, quite often ineffective pharmacotherapy including antispasmodics, enterosorbents and pancreatin preparations. New pancreatin preparation – Penzital®, containing 6000 FIP units of lipase with enteric-soluble coating, as monotherapy is able control the symptoms of indigestion in patients with chronic pancreatitis and cholelithiasis and decrease the requirement for low-fat diet.

Key words: cholelithiasis, chronic pancreatitis, pancreatin preparations.

УДК 616.36-004.2-085.24

Хофитол в терапии неалкогольного стеатогепатита

Е.Н. Широкова, В.С. Ешану, В.Т. Ивашкин

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

Исследована эффективность хофитола, препарата растительного происхождения, в терапии неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Проведен 28-дневный курс лечения, на фоне которого отмечена положительная динамика: купированы астенический синдром, боли и тяжесть в правом подреберье, диспептические расстройства. При оценке биохимических параметров выявлены достоверное снижение активности сывороточных трансаминаз с 3 до 1,5 нормы, нормализация уровня гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП); по данным УЗ-холецистографии нормализовалась сократительная функция желчного пузыря у больных с исходной гипомоторной дискинезией.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, хофитол.

Неалкогольный стеатогепатит — гетерогенная группа патологических изменений печени, характеризующихся воспалительной инфильтрацией на фоне жировой дистрофии гепатоцитов. Гистологические изменения, сходные с картиной алкогольного гепатита, впервые описали U. Ludwig и соавт. в 1980 г. у пациентов, не употребляющих алкоголь в количествах, вызывающих поражение печени.

Частота выявления НАСГ у больных, которым проводили биопсию печени, составляет в странах Западной Европы и США 7–9%. Считается, что во многих случаях (до 60–80%) цирроз печени «неясной этиологии» развивается на фоне нераспознанного НАСГ. Наиболее высок риск возникновения НАСГ у лиц с ожирением, инсулинонезависимым сахарным диабетом, гипертриглицеридемией.

В настоящее время считается, что НАСГ формируется под

действием двух импульсов. Первый — развитие стеатоза, в результате чего печень становится чувствительной к воздействию второго импульса — оксидативного стресса, при этом увеличивается перекисное окисление липидов, образуется еще больше реактивных форм кислорода, повышаются экспрессия TNF, инсулинорезистентность, что в конечном итоге приводит к гибели гепатоцитов и сопутствующему воспалению и фиброзу.

Течение крупнокапельного стеатоза печени с явлениями стеатогепатита обычно относительно доброкачественное. При мелкокапельном стеатозе темпы прогрессирования поражения печени выше, прогноз более тяжелый.

Согласно данным различных исследователей, спонтанное улучшение гистологической картины печени спустя 3,5 года отмечено у 3% больных, прогрессирование воспалительных изменений и фиброза — у 5–38%, декомпенсация печеноч-

ной функции и прогрессирование до стадии цирроза не наблюдались или развились соответственно у 2 и 15%.

Пяти- и десятилетняя выживаемость пациентов с НАСГ составляет 67 и 59% (у пациентов с алкогольным гепатитом 38 и 15%). От 1 до 2,9% всех трансплантаций печени выполняется по поводу НАСГ. При наблюдении за 30 больными с НАСГ-циррозом после трансплантации стеатоз в течение 5 лет определялся в 100%, однако только у 3 пациентов был стеатогепатит, у одного из них с прогрессирующим фиброзом.

Четкие схемы ведения пациентов с НАСГ не разработаны. При выборе метода лечения учитывают основные патогенетические факторы и фоновые болезни.

Подходы к лечению НАСГ:

— предотвращение накопления свободных жирных кислот в печени — снижение массы тела, компенсация сахарного диа-

бета, контроль гиперлипидемии; — уменьшение оксидативного стресса и эндотоксин-опосредованного освобождения цитокинов;

— применение экзогенных антиоксидантов — альфа-токоферола, бета-каротина, флавоноидов, микроэлементов (магний, селен, цинк).

Снижение массы тела достигается на фоне соблюдения диеты в сочетании с физической нагрузкой. Оптимальным является ее уменьшение на 10% от исходной со скоростью 500–1000 г в неделю. Кроме того, применяется медикаментозное или хирургическое лечение ожирения.

Для контроля гиперлипидемии назначаются средства, нормализующие обмен липидов, — статины (их эффект в терапии НАСГ не доказан), хофитол.

К препаратам, улучшающим чувствительность к инсулину, относятся бигуаниды (метформин), которые способствуют окислению свободных жирных кислот в митохондриях и уменьшают синтез жирных кислот. У больных НАСГ без диабета прием метформина в течение 3–6 мес приводит к значительному улучшению печеночных тестов, снижению индекса массы тела, распределению глюкозы и уменьшению объема печени. Другая группа препаратов, улучшающих чувствительность к инсулину, — тиазолидинедионы (розиглитазон, пиоглитазон) — редуцируют стеатоз, некро-воспалительные изменения и фиброз печеночной ткани у больных НАСГ. В качестве антиоксидантов в терапии НАСГ применяют бетаин, N-ацетилцистеин (предшественники глутатиона), альфа-токоферол и хофитол.

На базе клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова проводилось открытое исследование с целью изучения эффективности и переносимости хофитола у больных НАСГ.

Хофитол — препарат растительного происхождения из листьев артишока (*Synapsis scolymus*), основными составными частями которого являются кофеоловая и хининовая кислоты, флавоноиды; препарат содержит также витамины и ряд важных микроэлементов.

Первые упоминания об артишоке как лекарственном средстве относятся к IV в. до н.э. В 1630 г. Хиеронимус Бок опубликовал подробное описание артишока и указал на силу и действие экстракта: «Служит для излечения засоренной печени и почек, а также водянки». В XVIII и XIX вв. отмечалась эффективность артишока при лечении желтухи и печеночной недостаточности. С 1933 г. его используют при гиперхолестеринемии. В 1957 г. доказан холеретический эффект артишока, в 1995 г. — антиоксидантный и цитопротективный

К основным *механизмам действия* хофитола относятся:

1. Антиоксидантный, обеспечивающий стабилизацию мембран гепатоцитов и улучшение антиоксидантной функции печени.

2. Снижение уровня холестерина за счет холеретического усиления элиминации и снижения внутрипеченочного синтеза.

3. Нормализация состояния тиолдисульфидной системы и увеличение содержания сульфгидрильных групп (способствует образованию НАДФ-2, что свидетельствует о повышении синтеза белка).

4. Гипоазотемическое действие за счет плиферольных соединений и повышение фильтрационной функции почек.

Показания к применению хофитола: НАСГ, алкогольная болезнь печени, острые и хронические интоксикации гепатотоксическими соединениями, дискинезия желчевыводящих путей по гипотоническому типу, хроническая почечная и печеночная недостаточность, хронические нефриты, нарушение липидного обмена. К *противопоказаниям*

относятся желчнокаменная болезнь, непроходимость желчных путей и индивидуальная непереносимость препарата. При длительном приеме в высоких дозах возможно развитие диареи.

Материал и методы исследования

Исследование включало стадию скрининга, которая началась за 15 дней до начала приема препарата. Цель скрининга — установить, соответствует ли пациент критериям включения в исследование/исключения из него. После начала приема хофитола обследование проводилось на 2-й и 4-й неделях. Всего в исследование было включено 20 пациентов с НАСГ. Препарат принимался в течение 28 дней по 2 таблетки 3 раза в день перед едой.

Обследовались больные обоего пола с повышенной активностью трансаминаз, наличием УЗ-признаков стеатоза печени и данными биопсии печени, соответствующими морфологической картине хронического неалкогольного стеатогепатита. Диагноз НАСГ был поставлен путем исключения других причин поражения печени (вирусного, аутоиммунного, алкогольного, метаболического, лекарственного).

В исследование было включено 9 мужчин и 11 женщин в возрасте от 24 до 65 лет (средний $43,1 \pm 11,6$ года). У 18 (90%) пациентов была повышенная масса тела, индекс массы тела (ИМТ) составлял более 25 кг/м². У 6 (30%) больных выявлен сахарный диабет 2-го типа в стадии компенсации.

У 8 (40%) человек до приема препарата отмечался астенический синдром, у 10 (50%) — тяжесть в правом подреберье, у 12 (60%) — периодические боли в правом подреберье, 15 (75%) жаловались на тошноту, отрыжку, изжогу.

Активность сывороточных трансаминаз у всех больных ис-



Рис. 1. УЗ-признаки стеатоза: повышение эхогенности паренхимы (по сравнению с почкой), «яркая» печень

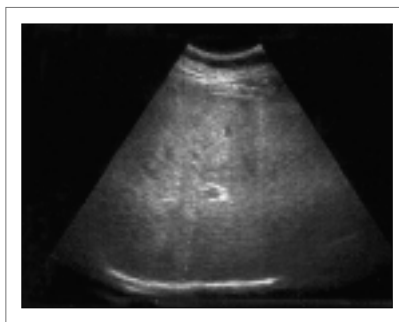


Рис. 2. УЗ-признаки стеатоза: гепатомегалия, размытый сосудистый рисунок

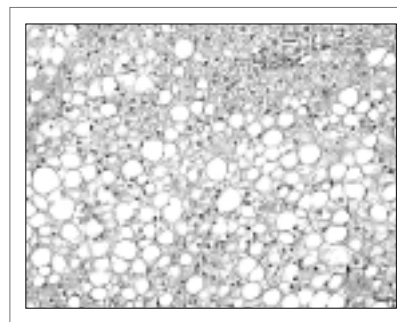


Рис. 3. Гистологические признаки стеатоза: крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов

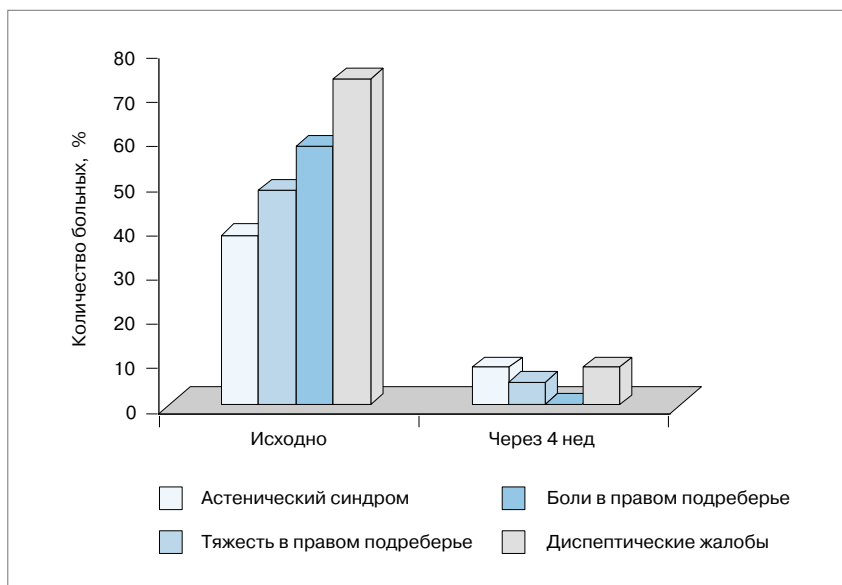


Рис. 4. Динамика клинических симптомов на фоне терапии хофитолом

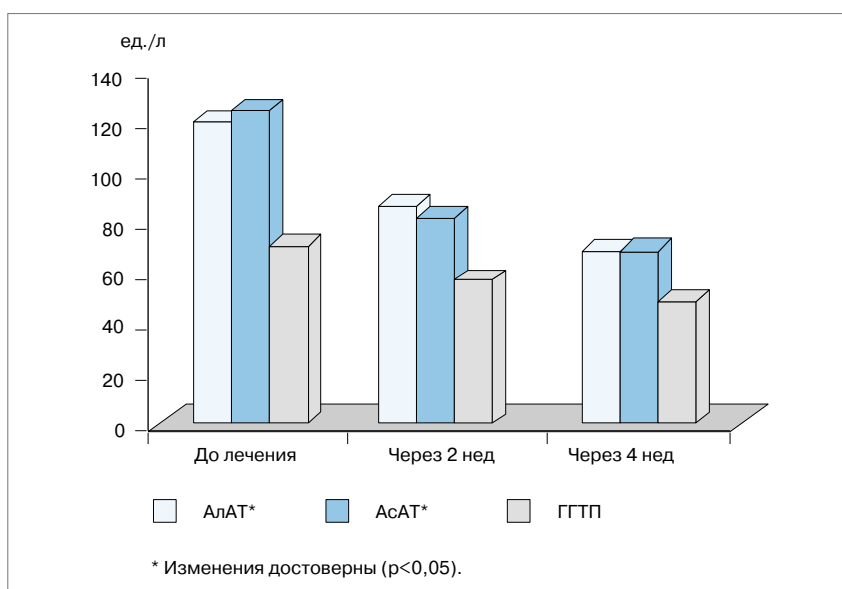


Рис. 5. Динамика активности АЛАТ, АсАТ и ГГТП на фоне терапии хофитолом

ходно была повышена в 3 раза, ГГТП – в 1,5 раза, показатели щелочной фосфатазы (ЩФ), белково-синтетической функции печени (альбумин и протромбин) были в пределах нормы. Отмечено повышенное содержание холестерина.

У всех пациентов выявлены УЗ-признаки стеатоза печени: повышенная эхогенность паренхимы по сравнению с почкой, «яркая» печень, гепатомегалия, размытый сосудистый рисунок (рис. 1, 2).

При исследовании функции желчного пузыря методом УЗ-холецистографии у 11 (55%) больных функция желчного пузыря была нормальной, у 5 (25%) обнаружена гипокинетическая дискинезия, у 4 (20%) – гиперкинетическая. Данные биопсии печени свидетельствовали о наличии стеатогепатита – диффузная крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов (рис. 3).

Результаты исследования и их обсуждение

Полный 28-дневный курс лечения закончили все 20 пациентов. В результате курсового приема хофитола у подавляющего большинства из них (90%) отмечалось субъективное улучшение самочувствия, у 2 изменений в самочувствии не произошло. У 75% (6 из 8) больных исчез астенический синдром, у 90% (9 из 10) уменьшилось чувство тяжести в правом подреберье, у 87%

(13 из 15) купировались диспептические жалобы, у всех больных прошли боли в правом подреберье (рис. 4).

В общем анализе крови динамики не наблюдалось (исходно у всех пациентов показатели были в пределах нормы). При исследовании биохимических параметров крови выявлено достоверное снижение активности сывороточных трансаминаз с 3 до 1,5 нормы (АлАТ с $122,5 \pm 67,5$ до $73 \pm 51,1$ ед./л; АсАТ с $124,1 \pm 106,0$ до $74,9 \pm 64,1$ ед./л, $p < 0,05$) – рис. 5. Отмечена нормализация ГТП с $77,8$ до $50,1 \pm 31,0$ ед./л, содержание ЩФ и билирубина оставалось в пределах нормы. Показатели уровня холестерина не изменились.

По данным УЗ-холецистографии сократительная функция желчного пузыря нормализовалась у 5 (25%) пациентов при его исходной гипотонии и у 4 (20%) – при гипермоторной дискинезии (рис. 6).

В конце исследования была проведена оценка эффективности препарата. Эффект оценивался как отличный в случае норма-

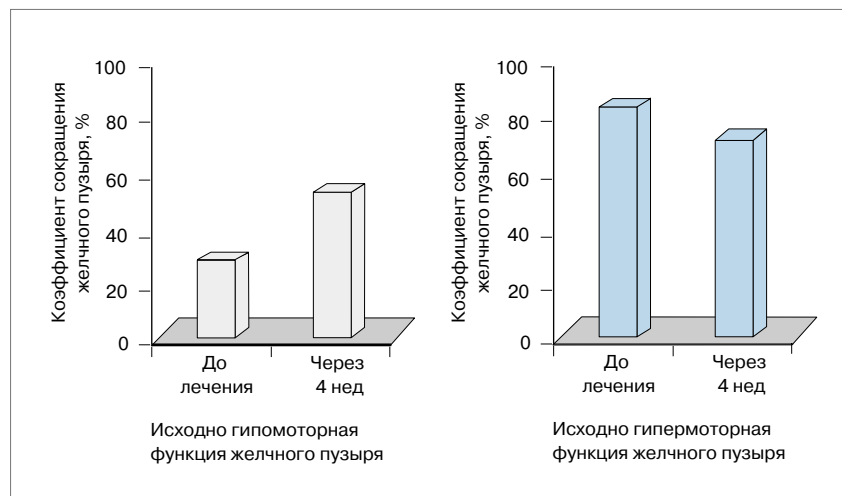


Рис. 6. Нормализация сократительной функции желчного пузыря на фоне терапии хофитолом

лизации биохимических показателей и функции желчного пузыря – 6 (30%) больных, хороший – при улучшении лабораторных показателей – 13 (65%) больных. У одного пациента отмечались незначительные снижение лабораторных показателей и улучшение функции желчного пузыря, что было расценено как удовлетворительный эффект.

Переносимость хофитола хорошая, побочных явлений, ал-

лергических реакций на прием препарата не выявлено.

ВЫВОДЫ

Эффективность, переносимость и отсутствие побочных явлений позволяют рекомендовать хофитол (по 2 таблетки 3 раза в день, в течение 28 дней) для применения в комплексной терапии больных неалкогольным стеатогепатитом.

Список литературы

1. Буверов А.О., Маевская М.В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита // Клин. перспективы гастроэнтерол. и гепатол. – 2003. – № 3. – С. 2–7.
2. Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О. Неалкогольный стеатогепатит // Болезни органов пищеварения. – 2000. – № 2. – С. 41–46.
3. Abdelmalek M. et al. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: Results of a pilot study // Amer. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96. – P. 2711–2717.
4. Charlton M., Kasparova P., Weston S. et al. Frequency of non-alcoholic steatohepatitis as a cause of advanced liver disease // Liver Transpl. – 2001. – Vol. 7. – P. 608–614.
5. Day C.P. Pathogenesis of steatohepatitis // Best Practise & Research Clinical Gastroenterology. – 2002. – Vol. 16. – P. 663–678.
6. Propst A., Propst T., Judmaier G., Vogel W. Prognosis in nonalcoholic steatohepatitis (letter) // Gastroenterology. – 1995. – N 108. – P. 1607.
7. Sanyal A.J. et al. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 123. – P. 1705–1725.
8. Zhou G. et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action // J. clin. Invest. – 2001. – Vol. 108. – P. 1167–1174.

Chofitol in therapy of non-alcoholic steatohepatitis

Shirokova Ye.N., Yeshanu V.S., Ivashkin V.T.

Efficacy of Chofitol – plant preparation, in the therapy of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) was studied. The 28-day treatment was carried out, that result in improvement of the asthenic syndrome, pain and heaviness at right hypochondrium, dyspeptic symptoms. At blood of biochemistry, the significant decrease in serum transaminases activity from 3N up to 1,5N was obtained as well as the normalization of γ -glutamyl-transpeptidase level. According to US-cholecystography gallbladder motility in patients with initial hypokinetic dyskinesia was normalized.

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, Chofitol.

УДК 615.243.4.036.8

Оценка эффективности комбинированной антисекреторной и полиферментной терапии при хроническом панкреатите с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью

Ю.А. Кучерявый

*(Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии
Московского государственного медико-стоматологического университета)*

Достаточно частой причиной неэффективности заместительной полиферментной терапии у больных хроническим панкреатитом (ХП) с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (ПЖ) является ацидификация двенадцатиперстной кишки на фоне декомпенсации механизмов ощелачивания. Исследование проводилось с целью оценки эффективности нового ингибитора протонной помпы рабепразола (париета) у больных ХП, получающих заместительную полиферментную терапию. В исследование включен 81 больной хроническим панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью, у которых по данным суточного мониторирования pH в желудке выявлены нормо- и гиперацидность. Пациенты были рандомизированы на три группы, получавшие заместительную ферментную терапию (креон, 100 тыс. ЕД FID в сутки) и ингибиторы протонной помпы: 30 человек принимали рабепразол 20 мг в сутки, 31 – рабепразол 10 мг в сутки и 20 – омепразол 40 мг в сутки. На фоне приема ингибиторов протонной помпы отмечены достоверная тенденция к редукции диареи, метеоризма и стеатореи, стабилизация индекса массы тела. При приеме рабепразола, отмечено достоверно более выраженное по сравнению с омепразолом купирование стеатореи и симптомов кишечной диспепсии, причем рабепразол в суточной дозе 10 мг оказался даже несколько более эффективным, чем в суточной дозе 20 мг. Полученные данные показывают необходимость использования рабепразола (париета) в суточной дозе 10 мг у больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ, получающих заместительную ферментную терапию, в том числе препаратами в энтеросолюбильной оболочке.

Ключевые слова: хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, ингибиторы протонной помпы, рабепразол.

Хронический панкреатит – прогрессирующее воспалительное заболевание поджелудочной железы, характеризующееся необратимыми морфологическими изменениями в паренхиме органа, которые

являются причиной абдоминальной боли и/или постоянного снижения функции ПЖ [13].

ХП по распространенности, росту заболеваемости, временной нетрудоспособности и причине инвалидизации является важной

социальной и экономической проблемой современной медицины. В структуре патологии органов желудочно-кишечного тракта он занимает от 5,1 до 9% [15], а в общей клинической практике – от 0,2 до 0,6% [6]. За послед-

ние 30 лет наблюдается общемировая тенденция к увеличению заболеваемости острым и хроническим панкреатитом более чем в 2 раза [11]. В России отмечен более интенсивный рост заболеваемости ХП, распространенность которого у взрослых составляет 27,4–50 случаев на 100 000 населения [5].

В клинической картине болезни преобладает синдром мальабсорбции и болевой абдоминальный синдром, разнообразный по характеру и интенсивности, связанный в большинстве случаев с нарушением оттока панкреатического сока и увеличением объема секреции ПЖ, приводящих как следствие к внутрипротоковой гипертензии [15].

В настоящее время лечение таких больных сохраняет актуальность как в теоретическом, так и в практическом отношении, что в большей степени обусловлено многогранностью патогенеза и полиэтиологичностью ХП. Данная проблема вызвана, в первую очередь, сложностью терапии, направленной на устранение упорного болевого синдрома, а также трудностями в диагностике, связанными с неспецифическими проявлениями заболевания, и выступающей на первый план клиникой поражения соседних органов.

Ведущим направлением медикаментозного воздействия при обострении ХП является подавление секреции ПЖ с уменьшением объема панкреатического сока и концентрации ферментов. Это должно приводить к созданию «функционального покоя» железу, снижению протокового и тканевого давления и уменьшению, таким образом, болевых ощущений. Достичь этого можно прямым подавлением панкреатической секреции и опосредованно через ингибирование синтеза соляной кислоты, которое приводит к уменьшению образования секретина и в определенной мере холецистокинина [14]. Теоретичес-

кие положения для указанного утверждения были выдвинуты еще сотрудниками лаборатории И.П. Павлова — И.Л. Долинским и Л.Д. Попельским, открывшими в 1894–1896 гг. наличие тесной сопряженности между панкреатической секрецией и соляной кислотой, поступающей из желудка в двенадцатиперстную кишку. В дальнейшем были выделены эффекторные субстанции — гормоны секретин и холецистокинин, оказывающие стимулирующее влияние на ПЖ.

С современных позиций уже стала канонической точка зрения, согласно которой в определенных условиях возможна трансформация названных физиологических механизмов в патологические, приводящие к развитию ХП. Данный факт явился причиной включения ХП в число кислотозависимых заболеваний органов пищеварения [1, 4] и введения в комплексную терапию обострения ХП антисекреторных препаратов — фамотидина [10], омепразола [6], лансопразола [8], эзомепразола [1] и рабепразола [7]. Однако до сих пор нет однозначного подхода к назначению блокаторов желудочной секреции у больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ.

Известно, что внешнесекреторной недостаточности ПЖ, сопровождающейся снижением секреции бикарбонатов, часто сопутствует ацидификация двенадцатиперстной кишки, приводящая к инаktivации принимаемых с заместительной целью полиферментных препаратов, что позволяет ряду авторов рекомендовать вводить в состав терапии ХП с внешнесекреторной недостаточностью блокаторы желудочной секреции (антациды, H₂-блокаторы, ингибиторы протонной помпы) [2, 5, 9].

Целью исследования явилось изучение клинической эффективности рабепразола (париета) при хроническом панкреатите с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью.

Материал и методы исследования

В исследование включались пациенты, находящиеся на амбулаторном диспансерном учете по поводу ХП с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью, получавшие в качестве заместительной терапии креон 100–150 тыс. ЕД FID липазы в сутки.

Критерии включения в исследование:

- эластаза кала менее 100 мкг/г;
- сохраняющаяся стеаторея;
- прогрессирующее похудание;
- диарейный синдром, метеоризм, дискомфорт в животе;
- отсутствие эффекта при увеличении дозы креона до 30 тыс. ЕД FID липазы на прием пищи;
- отсутствие эффекта при дополнительном приеме антацидных препаратов.

Критерии исключения из исследования:

- низкий комплайнс в период амбулаторного лечения;
- наличие гепатита, цирроза печени любой этиологии;
- эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки гастродуоденальной зоны в момент проведения исследования;
- обструктивный и аутоиммунный ХП;
- синдром мезентериальной ишемии.

Дальнейшее исследование проходило в два этапа. На первом (предварительном) этапе в соответствии с имеющимися критериями было отобрано 92 больных ХП с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью, в том числе 19 мужчин (20,7%) и 73 женщины (79,3%), средний возраст 57,5±3,8 года. Средняя длительность анамнеза составила 8,7±1,3 года. По этиологическому фактору в структуре обследованных было 17,4% больных алкогольным ХП и 62,0% — билиарным ХП; у 5,4% пациентов наблюдался смешанный вариант, а у 15,2% причину развития болезни установить не

удалось (идиопатический ХП).

Всем больным помимо стандартного физикального и лабораторного обследования, эзофагогастродуоденоскопии, ультразвукового исследования органов брюшной полости, копрологического исследования проведен суточный мониторинг рН желудочного содержимого. Процедуру проводили с помощью портативного ацидогастрометра «Гастроскан-24» («Исток-Система»), автоматически фиксирующего рН в теле желудка и двенадцатиперстной кишке в течение суток. Контроль установки зонда осуществлялся рентгеноскопически.

По данным суточного мониторинга рН желудочного содержимого анацидных состояний у больных выявлено не было. Гипацидность отмечена у 11 из 92 обследованных пациентов (12,0%), которые также были исключены из исследования. У всех оставшихся больных (81) как на фоне нормацидности, так и на фоне гиперацидности отмечена ацидификация двенадцатиперстной кишки со среднесуточным рН в ней от 1,8 до 4,4. Средний рН в двенадцатиперстной кишке составил $2,7 \pm 0,31$. В подавляющем большинстве случаев отмечен непрерывный тип кислотообразования в желудке.

С учетом выявленных изменений больным дополнительно назначались ингибиторы протонной помпы омепразол и рабепразол (второй этап исследования). Все больные (81) были рандомизированы на три группы в зависимости от назначенного препарата и его дозы:

- 1-я группа (30) – рабепразол 20 мг в сутки;
- 2-я группа (31) – рабепразол 10 мг в сутки;
- 3-я группа (20) – омепразол 40 мг в сутки.

Достоверных различий по полу, возрасту, этиологическому фактору, выраженности стеатореи и симптомов кишечной диспепсии между группами не отмечено.

Всем больным с заместитель-

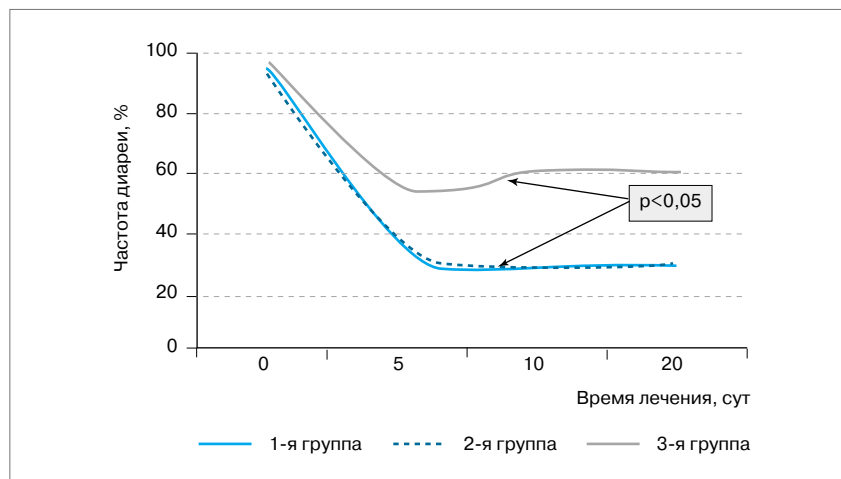


Рис. 1. Нормализация стула у больных ХП на фоне проводимой терапии

ной целью была пролонгирована терапия креоном из расчета 100 тыс. ЕД FID липолитической активности в сутки. Пациентам, принимавшим до начала исследования более высокие дозы полиферментных препаратов, для чистоты эксперимента доза последних была уменьшена до 100 тыс. ЕД FID.

Критериями оценки эффективности терапии служили:

- редукция диареи, метеоризма;
- отсутствие стеатореи;
- стабилизация/увеличение индекса массы тела (ИМТ).

Результаты исследования и их обсуждение

Исходно диарейный синдром отмечен у 95% больных. На фоне проводимой терапии наблюдалась достоверная тенденция к нормализации стула во всех группах (рис. 1).

К 5-му дню от начала лечения стул нормализовался у 33,3, 35,5 и 55,0% больных соответственно в 1, 2 и 3-й группах. Как видно на рисунке, в группах, получавших рабепразол, отмечена большая частота нормализации стула независимо от суточной дозы препарата. Однако достоверных различий по частоте купирования диареи между анализируемыми группами к данному сроку не выявлено. К 10-м суткам тера-

пии разница в частоте редукции диареи в группах, получавших рабепразол и омепразол, стала достоверной ($p < 0,05$), причем сохранилась отмеченная ранее тенденция, показывающая эквивалентную эффективность рабепразола в обеих выбранных суточных дозах. К 20-м суткам прослеживалась прежняя тенденция – частота редукции диарейного синдрома при дополнительном назначении рабепразола достигла 64,6–66,7%, тогда как в группе больных, получавших дополнительно к полиферментным препаратам омепразол, данный показатель не превысил 35%.

Метеоризм исходно был отмечен у всех больных. На фоне проводимой терапии обнаруживалась достоверная тенденция к редукции метеоризма во всех группах (рис. 2). Так, к 5-му дню от начала лечения метеоризм в 1, 2 и 3-й группах сохранялся у 30,0, 32,3 и 50% больных соответственно, а к 20-м суткам – у 26,6, 22,5 и 50,0%. Как видно на рисунке, в группах, получавших рабепразол, регистрировалась большая частота редукции метеоризма независимо от суточной дозы препарата. Однако несмотря на кажущуюся разницу полученных данных, достоверных отличий по частоте купирования синдрома метеоризма между анализируемыми группами не отмечено

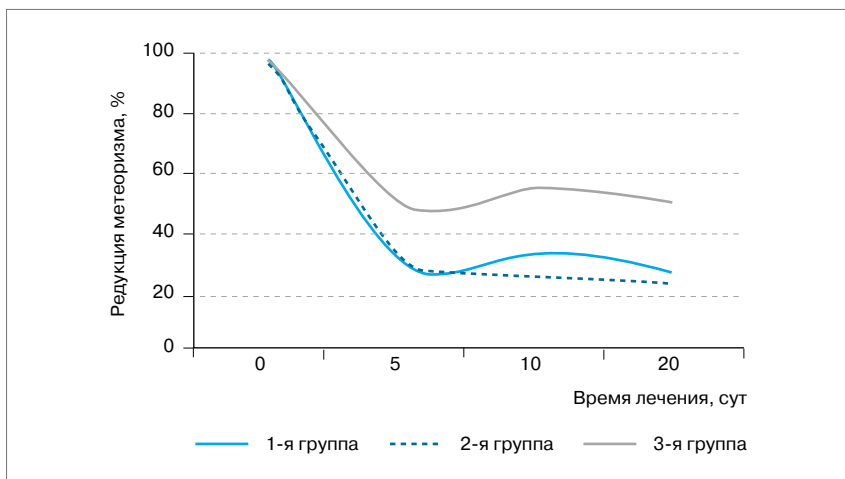


Рис. 2. Редукция метеоризма у больных ХП на фоне проводимой терапии

на протяжении всего периода исследования, что, по-видимому, связано с небольшим количеством больных в группах.

Исходно на фоне заместительной ферментной терапии нейтральный жир в кале определялся у всех больных. К 5-м суткам терапии во всех группах обнаружено достоверное снижение частоты стеатореи ($p < 0,05$). Так, отсутствие стеатореи на фоне лечения ингибиторами протонной помпы и креоном по данным копрологического исследования отмечено у 66,7, 74,2 и 30,0% больных (рис. 3) с сохранением наметившейся тенденции к моменту окончания исследования. Как видно на рисунке, уже к 5-м суткам стеато-

рея редуцировалась достоверно чаще у пациентов, получавших в составе терапии рабепразол без дифференциально значимых различий в 1-й и 2-й группах.

Таким образом, внешнесекреторная недостаточность ПЖ, проявляющаяся, в частности, снижением секреции бикарбонатов, характеризуется декомпенсацией механизмов оцелачивания в двенадцатиперстной кишке, даже у больных с нормальным уровнем кислотообразования в желудке. Прием полиферментных препаратов в энтеросолюбильной оболочке, защищающей минимикросферы креона в желудке, в данных условиях не всегда является адекватной мерой. С учетом ацидификации в

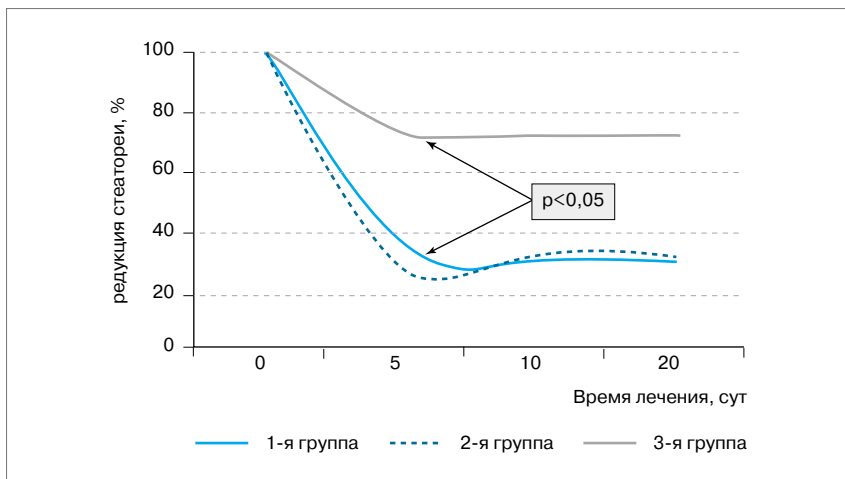


Рис. 3. Редукция стеатореи у больных ХП на фоне проводимой терапии

двенадцатиперстной кишке растворение кислотозащитной оболочки большинства гранул полиферментного препарата происходит в проксимальных отделах тощей кишки, где не происходит имеющего место в двенадцатиперстной кишке адекватного повышения активности липазы желчными кислотами. Нельзя исключить и тот факт, что в результате высвобождения части ферментов непосредственно в двенадцатиперстной кишке большинство последних инактивируется при $pH < 4,0$.

При воздействии названных механизмов эндогенно синтезируемые ферменты в условиях первичного их дефицита также частично инактивируются при низких значениях pH в двенадцатиперстной кишке, что ведет к вторичной панкреатической недостаточности, еще более усугубляя первичную внешнесекреторную недостаточность ПЖ. Данный факт косвенно подтверждается отсутствием эффекта от повышения дозы полиферментных препаратов и приема антацидов у части больных, поскольку в первом случае дозозависимый эффект не реализуется по указанным выше причинам, а антациды в силу механизма их действия и имеющихся нарушений не способны адекватно повысить интрадуоденальный pH.

При дополнительном назначении ингибиторов протонной помпы отмечена редукция стеатореи, диарейного синдрома и метеоризма более чем у 70% больных, причем у части пациентов дозы ферментного препарата были уменьшены. Достигнутые результаты также доказывают значимость ацидификации двенадцатиперстной кишки как одной из причин вторичной панкреатической недостаточности и частичной инактивации принимаемых полиферментных препаратов.

Таким образом, весьма обособленным является включение суточного мониторинга pH желудочного и дуоденального со-

держимого в схему комплексного обследования больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью, а введение антисекреторных препаратов в комплексную терапию больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью — достаточно эффективным.

Следует остановиться на эффективности выбранных схем терапии, прослеживаемой на всех этапах исследования. Так, в группах, получавших в составе терапии рабепразол, наблюдался наибольший клинический эффект, причем не зависящий от выбранных суточных доз препарата. То есть, рабепразол в суточной дозе 10 мг оказался либо одинаково эффективным, либо даже более эффективным, чем в дозе 20 мг. Хотя достоверных различий при проведенном анализе между группами, получавшими рабепразол в различных дозах, отмечено не было, выявленная тенденция представляется весьма интересной.

Конечно, полученные результаты трудно поддаются анализу вследствие небольшого количества больных в группах. Требуется проведение дальнейших исследований, однако логичное объяснение представленным данным все же есть. В о - п е р в ы х , большее число больных характеризовалось нормацидностью, что, по всей видимости, требует меньшей дозы антисекреторного препарата для адекватного предотвращения ацидификации двенадцатиперстной кишки. В о - в т о р ы х , при меньшем количестве ингибированных париетальных клеток сохранялись условия для своевременного растворения наружной капсулы ферментного препарата в желудке и необходимого смешивания микробиосфер с химусом до поступления в двенадцатиперстную кишку. В - т р е т ь и х , у больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ отсутствует потребность в круглосуточном подавлении кислото-

образования в желудке, поскольку холецистокинин-секретинный механизм патогенеза ХП в данной стадии заболевания уже давно реализован и не имеет патогенетического значения. Кроме того, выраженное ингибирование секреции соляной кислоты приводит к снижению темпов желудочного кислотного протеолиза и вносит существенные помехи в многоконтурную роль соляной кислоты в регуляции гастродуоденопанкреатобилиарных функций [3].

Указанные положения могут быть в полной мере применены к относительно более низкой эффективности омепразола, применяемого в схемах терапии. Конечно же, обращает внимание существенная разница анализируемых показателей в группах, получавших омепразол и рабепразол. По-видимому, ведущим фактором является то, что омепразол в отличие от рабепразола метаболизируется преимущественно системой цитохромов P-450. Как известно, при ХП имеются существенные изменения (индукция) этой системы [12]. Индукция цитохрома P-450 при рассматриваемой патологии является защитным механизмом, однако последний может оказаться «вредным», если истощены запасы антиоксидантов (что имеет место при ХП с внешнесекреторной недостаточностью) или применяется препарат, метаболизирующийся посредством системы цитохромов P-450, что в условиях повышенного образования свободных радикалов при ХП может приводить к повреждению паренхимы ПЖ [16].

Немаловажен и такой факт: применение блокаторов желудочной секреции у части больных ХП с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью, получающих заместительную полиферментную терапию, может быть достаточно длительным. С учетом относительной безопасности применения препаратом выбора является рабепразол. Опираясь на данные

проведенных исследований, более физиологичной и эффективной представляется суточная доза рабепразола 10 мг, принимаемая утром. Нельзя не отметить, что такая схема и более рациональна с точки зрения фармакоэкономики.

Достаточно высокий процент (20–30%) отсутствия эффекта лечения даже на фоне применения рабепразола свидетельствует о существовании дополнительных механизмов, усугубляющих синдром мальабсорбции при ХП. К числу последних может быть отнесена бактериальная контаминация тонкой кишки и билиарная дисфункция [12].

Средние значения ИМТ к моменту начала комбинированной терапии ингибиторами протонной помпы и полиферментным препаратом в 1, 2 и 3-й группах составили соответственно $16,9 \pm 0,65$, $17,1 \pm 0,47$ и $17,3 \pm 0,97$. В целом на фоне проводимого лечения с учетом купирования симптомов диспепсии, нормализации полостного пищеварения и пассажа кишечного содержимого, редукции диареи и стеатореи отмечена стабилизация ИМТ у 86,7, 90,3 и 80% больных. К 20-му дню лечения отмечена недостоверная тенденция к увеличению ИМТ во всех группах, средние значения показателя составили $17,4 \pm 0,57$, $17,3 \pm 0,29$ и $17,4 \pm 0,61$. Следует отметить, что оценка коррекции нутритивного статуса в столь короткий срок на основании динамики ИМТ мало информативна, что требует продолжения исследований.

Выводы

1. Одной из частых причин неэффективности заместительной ферментной терапии у больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ является ацидификация двенадцатиперстной кишки с инактивацией панкреатических ферментов. В ряде случаев это применимо и к полиферментным препаратам в энтеросолюбильной оболочке.

2. Введение суточного мониторинга рН желудочного и дуоденального содержимого в схему комплексного обследования больных данной категории позволяет дифференцировать причины низкой эффективности заместительной терапии, связанные с ацидификацией

двенадцатиперстной кишки.

3. Применение ингибиторов протонной помпы у больных ХП с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью на фоне норм- и гиперацидности достоверно повышает эффективность заместительной полиферментной терапии.

4. Использование рабепразола (париета) безопасно и высокоэффективно, что позволяет рекомендовать этот препарат в суточной дозе 10 мг для включения в схему комплексного лечения больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ.

Список литературы

1. *Гриневиц В.Б., Успенский Ю.П., Ласый В.П., Пахомова И.Г.* Клиническое обоснование применения и эффективность нексиума в комплексной терапии хронического панкреатита // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2002. – № 1. – С. 20–22.
2. *Губергриц Н.Б., Христин Т.Н.* Клиническая панкреатология. – Донецк: ООО «Лебедь», 2000. – С. 147–186.
3. *Коротько Г.Ф.* Секрета поджелудочной железы. – М.: «Триада-Х», 2002. – 224 с.
4. *Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Григорьев П.Я.* и др. Терапия кислотозависимых заболеваний. Первое московское соглашение 5 февраля 2003 года // Эксперимент. клин. гастроэнтерол. – 2003. – № 4. – С. 3–18.
5. *Лопаткина Т.Н.* Хронический панкреатит // Нов. мед. журн. – 1997. – № 2. – С. 7–11.
6. *Маев И.В., Вьючнова Е.С., Дичева Д.Т., Овсянникова Е.В.* Эф-

- фективность ингибитора протонной помпы омепразола (лосека МАПС) при хроническом панкреатите в стадии обострения // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – № 6. – С. 54–57.
7. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Пирогова А.И., Овсянникова Е.В.* Эффективность париета в комплексной терапии обострения хронического панкреатита // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2003. – № 3. – С. 18–24.
 8. *Минушкин О.Н.* Хронический панкреатит: некоторые аспекты патогенеза, диагностики и лечения // Consilium medicum. – 2002. – № 1. – С. 23–26.
 9. *Охлобыстин А.В., Буклис Э.Р.* Современные возможности терапии хронического панкреатита // Леч. врач. – 2003. – № 5. – С. 32–36.
 10. *Симаненков В.И., Жидков К.П., Кнорринг Г.Ю.* Оценка эффективности применения длительных инфузий кватрела при обострениях хронических панкреатитов // Гедеон Рихтер в СНГ. – 2000.

- № 3. – С. 28–30.
11. *Хазанов А.И., Васильев А.П., Спесивцева В.Н.* и др. Хронический панкреатит, его течение и исходы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1999. – № 4. – С. 24–30.
 12. *Andren-Sandberg A., Hoem D., Gislason H.* Pain management in chronic pancreatitis // Europ. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2002. – Vol. 14. – P. 957–970.
 13. *Apte M.V.* et al. Chronic pancreatitis: complications and management // J. clin. Gastroenterol. – 1999. – Vol. 29. – P. 225–240.
 14. *Layer P.* et al. Feedback regulation of human pancreatic secretion // Gastroenterology. – 1990. – Vol. 98. – P. 1311–1319.
 15. *Pitchumoni C.S.* Chronic pancreatitis. Pathogenesis and management of pain // J. clin. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 27, N 2. – P. 101–107.
 16. *Tran T.M.* et al. Effects of a proton pump inhibitor in cystic fibrosis // Acta Paediatr. – 1998. – Vol. 87. – P. 553–558.

Efficacy of combined antisecretory and enzyme therapy at chronic pancreatitis with severe exocrine insufficiency

Kucheryavy Yu.A.

Duodenal acidification due to decompensated alkalization at chronic pancreatitis (CP) with pancreatic exocrine insufficiency is quite a frequent cause for failure to respond of enzyme supplementation therapy. Present study was carried out to estimate the efficacy of new proton pump inhibitor – rabeprazole (Pariet) in CP patients, receiving pancreatic enzyme replacement therapy. Overall 81 patients with chronic pancreatitis with exocrine insufficiency were investigated, after revealing normal or increased gastric acidity by 24-hour pH monitoring. Patients were randomized to three groups receiving enzyme replacement therapy (creon, 100 kU/day) and proton pump inhibitors: 30 patients received rabeprazole 20 mg/day, 31 – rabeprazole 10 mg/day and 20 – omeprazole 40 mg/day. On a background of proton pump inhibitors treatment significant improvement of diarrhea, meteorism and steatorrhea, stabilization of body mass index was obtained. At rabeprazole therapy, the relief of steatorrhea and intestinal dyspepsia symptoms was significantly more apparent in comparison to omeprazole. Rabeprazole at daily dose of 10 mg was even more effective, than at dose 20 mg/day. Obtained data show the necessity to use rabeprazole (Pariet) 10 mg/day in those CP patients with the pancreatic exocrine insufficiency, who receive enzyme supplementation, even for drugs with enteric-soluble coating.

Key words: chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, proton pump inhibitors, rabeprazole.

УДК 616.33-002.44-06:[616.98:579.835.12]

Ассоциация *cadA* и *vacA* штаммов *Helicobacter pylori* и язвенной болезни в организованной популяции г. Абакана

О.В. Штыгашева¹, В.В. Цуканов²*(¹Республиканская больница, г. Абакан, ²НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск)*

Была изучена генетическая структура *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) во взаимодействии с распространенностью язвенной болезни у коренных и пришлых жителей Хакасии. Эпидемиологический скрининг язвенной болезни осуществлен одномоментным (поперечным) методом на предприятии «Абаканвагонмаш» в г. Абакане. Всего обследовано 1411 человек (506 коренных, 905 пришлых жителей), что составило охват 93%. Основным методом диагностики язвенной болезни являлась эзофагогастродуоденоскопия, которая для эпидемиологического скрининга выполнена 469 пациентам (313 пришлых, 156 коренных жителей) и осуществлена по 25% случайной выборке. *H. pylori* определяли четырьмя методами: морфологическим – 228 человек, уреазным – 228, полимеразной цепной реакции (ПЦР) в биоптате – 114, серологическим – 550. У 51 пациента (30 пришлых, 21 коренной житель) выполнено определение *vacA*, *cadA*, *iceA*, *babA* типов и субтипов *H. pylori* микробиологическим методом и методом ПЦР.

Распространенность язвенной болезни у европеоидов, работающих на предприятии «Абаканвагонмаш», была равна 7,9%, у хакасов – 3,8% ($p < 0,001$). Частота выявления инфекции *H. pylori* у коренных и пришлых жителей была одинаковой и колебалась при применении разных методов от 85,4 до 97,8%. *vacA* штаммы *H. pylori* наблюдались у всех обследованных пациентов. Вместе с тем субтипы *vacA* среди европеоидов и монголоидов распределялись неодинаково. S1S2 субтипы отмечались у 70% пришлых жителей и у 42,9% хакасов ($p < 0,05$). *cadA* штаммы *H. pylori* обнаружены у 93,3%, а *iceA* *H. pylori* – у 73,3% пришлых жителей. У коренного населения эти показатели составляли соответственно 57,1 и 28,6% ($p < 0,01$).

У представителей двух популяций, проживающих на одной территории в одинаковых социально-экономических условиях, штаммы *H. pylori* отличаются весьма существенно. Это важный факт, во многом объясняющий различия распространенности патологии. Значение этого факта возрастает еще и в связи с тем, что различные штаммы *H. pylori* должны быть ассоциированы с различной структурой слизистой оболочки желудка, а также особенностями местного иммунного ответа на бактерии у коренных и пришлых жителей.

Ключевые слова: язвенная болезнь, *H. pylori*, распространенность.

В большинстве случаев заражение человека *H. pylori* происходит в детстве. В результате длительной пер-

систенции бактерий в желудке взрослого человека их число достигает 10^8 – 10^{10} . Необходимость приспособления к новым услови-

ям и большое количество микроорганизмов обуславливают их значительную изменчивость. В настоящее время принято счи-

Состояние кислотопродуцирующей функции желудка у обследованного населения, абс. число (%)

Популяция	Отдел желудка	Антацидность	Кислотность		
			низкая	нормальная	высокая
Пришлые жители, <i>n</i> =79	Кардиальный	12 (15,1)	18 (22,8)	30 (38,0)	19 (24,1)
	Антральный	8 (10,2)	31 (39,1)	26 (32,9)	14 (17,8)
Коренные жители, <i>n</i> =85	Кардиальный	7 (8,2)	17 (20,0)	35 (41,2)	26 (30,6)
	Антральный	15 (18,1)	44 (51,2)	21 (24,3)	5 (6,4)
P ₁₋₃		>0,4	>0,4	>0,5	>0,7
P ₂₋₄		>0,4	>0,3	>0,6	<0,01

тать, что эта изменчивость имеет клиническое значение.

Прежде всего выделяют четыре генетических локуса: *cagA*, *vacA*, *iceA* и *babA* [4]. Высказывается точка зрения, согласно которой *cagA* и *vacA* штаммы *H. pylori* играют важную роль в ульцерогенезе [3, 13]. Это мнение поддерживают авторы ряда крупных исследований [5, 6]. Вместе с тем в Европе существует иной подход [11]. В нескольких работах ученых из Азии продемонстрирована высокая частота цитотоксических штаммов *H. pylori* у здоровых лиц [9, 10, 15]. Определенная сложность этой проблемы связана со значительными различиями генетической структуры бактерий в разных странах мира [12]. Несомненно, что вопрос о связи *cagA* и *vacA* штаммов *H. pylori* с язвенной болезнью нуждается в дальнейшем изучении.

Материал и методы исследования

Эпидемиологический скрининг язвенной болезни осуществлен одномоментным (поперечным) методом на предприятии «Абаканвагонмаш» (г. Абакан). Всего обследовано 1411 человек (506 коренных, 905 пришлых), что составило охват 93%. Основным методом диагностики язвенной болезни являлась эзофагофиброгастро-дуоденоскопия, которая для эпидемиологического скрининга выполнена у 469 пациентов (313 пришлых, 156 коренных) и осу-

ществлена по 25% случайной выборке. В контексте данной работы коренными жителями считали хакасов, к пришлым относили всех лиц другой национальности, более 95% среди которых составляли русские, украинцы и белорусы. У 164 человек (79 пришлых, 85 коренных) выполнена интрагастральная рН-метрия [11].

H. pylori определяли следующими методами: морфологическим (в биоптатах из антрального отдела желудка после окраски по Гимзе и световой микроскопии), уреазным (в биоптатах из антрального отдела желудка при помощи реактива, приготовленного по прописи: мочевины – 2 г, 0,5% фенол-рот – 10 мл, азид натрия – 20 мг в 100 мл 0,01 М фосфатного буфера, pH 5,5 [12], методом ПЦР в биоптате из антрального отдела желудка [13]. Иммуноферментным методом в сыворотке крови определялись IgG *H. pylori* тест-системами «Иммунокомб» фирмы «Organics», (Израиль) [12] и IgG *cagA H. pylori* тест-системами «Вектор Бест» (Новосибирск). При этом морфологический и уреазный методы применялись у 228 человек (106 коренных, 122 пришлых), метод ПЦР – у 114 (53 коренных, 61 пришлый), определение IgG *H. pylori* осуществлялось у 550 пациентов (236 коренных, 314 пришлых). Для регистрации IgG *cagA H. pylori* на базе республиканской больницы г. Абакана были отобраны 80 коренных жителей (40 с язвенной болезнью, 40 без нее) и 80 пришлых (соответственно 40 и 40).

У 51 пациента (30 пришлых, 21 коренной) выполнено определение *vacA*, *cagA*, *iceA*, *babA* типов и субтипов *H. pylori* микробиологическим методом и методом ПЦР [7] в лаборатории «Литех» (Москва) под руководством профессора В.М. Говоруна при участии микробиолога доктора медицинских наук Л.В. Кудрявцевой. Статистический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ SPSS, разработанного в Стэнфордском университете (США).

Результаты исследования и их обсуждение

Язвенная болезнь в популяции европеоидов, работающих на предприятии «Абаканвагонмаш», диагностирована у 7,9% (у мужчин – 11,8%, женщин – 3,6%), в популяции хакасов – у 3,8% (у мужчин – 5,1%, женщин – 2,2%), $p < 0,001$. Соотношение случаев язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и язвенной болезни желудка равнялось у пришлых жителей 4:1, у коренного населения 2:1.

Кислотообразующая функция желудка не имела принципиальных различий у обследованных групп населения и не могла в полной мере объяснить дифференциацию уровня патологии. При этом следует выделить тенденцию к более выраженной нейтрализующей функции в антральном отделе желудка у коренного населения (см. таблицу).

Частота диагностики инфекции *H. pylori* у сотрудников предприятия была очень высокой и составляла у пришлых жителей при использовании серологического метода 86,5%, уреазного — 92,6%, метода ПЦР в биоптате — 97,8%, морфологического — 95,4%, у коренного населения — соответственно 85,4; 91,8; 95,2 и 91,4%. Эти данные демонстрируют одинаковую выявляемость бактерий в обследованных популяциях. Естественно возникает вопрос: как *H. pylori* ассоциирован с язвенной болезнью, если ее распространенность у европеоидов значительно выше, чем у монголоидов? Для ответа на этот вопрос целесообразно изучить ряд проблем, среди которых существенное место занимают свойства бактерий. В Хакасии мы получили чрезвычайно интересные в этом отношении результаты. *vacA* штаммы *H. pylori* наблюдались у всех обследованных пациентов. Вместе с тем субтипы *vacA* у европеоидов и монголоидов распределялись неодинаково. S2 субтип *vacA* выявлен у 14,3% европеоидов и у 39,1% хакасов ($\chi^2=4,1$; $p<0,05$), S1S2 субтипы — соответственно у 70 и 42,9% ($\chi^2=3,8$; $p<0,05$). M1 субтип *vacA* регистрировался у 36,6% европеоидов и у 9,5% монголоидов ($\chi^2=4,8$; $p<0,05$). M2 субтип — у 33,3 и 61,9% ($\chi^2=4,1$; $p<0,05$). *capA* штаммы *H. pylori* отмечались у 93,3%, а *iceA* — у 73,3% пришлых жителей, в группе коренного населения — соответственно у 57,1% ($p<0,01$) и 28,6% ($p<0,01$). Эти данные были подтверждены при обследовании серологическим методом 160 человек. *capA* штаммы *H. pylori* обнаружены у 60% европеоидов и у 36,5% монголоидов ($\chi^2=9,0$; $p<0,01$), *babA* — у 17,9 и 21,7%.

Таким образом, у представителей двух популяций, проживающих на одной территории в одинаковых социально-экономических условиях, штаммы *H. pylori* различаются весьма значительно. Это во многом

объясняет различные показатели распространенности патологии. Значение указанного факта возрастает также в связи с тем, что различные штаммы *H. pylori* должны быть ассоциированы с различиями в структуре слизистой оболочки желудка, особенностями местного иммунного ответа на бактерии у коренных и пришлых жителей.

При сопоставлении полученных нами результатов с данными работы, выполненной в Москве В.М. Говоруном и его сотрудниками, обнаруживаются определенные различия [7]. В московской популяции S1 субтип *vacA* отмечался у 63% обследованных европеоидов (в Абакане — у 16,7%), S1S2 субтипы *vacA* — у 16% (в Абакане — у 70%), M1 субтипы *vacA* выявлены у 15% пациентов (в группе европеоидов Абакана — у 36,7%), *capA* штаммы *H. pylori* — у 93% (в Абакане — у 93%), *iceA* — у 80% (в Абакане — у 73%), *babA* — у 39% (в Абакане — у 17,9%). Это позволяет считать, что экологические условия имеют значение в детерминировании характеристик популяции *H. pylori* в организме хозяина.

Столь же значительными были различия результатов при исследовании связи между генетическими маркерами *H. pylori* и язвенной болезнью. При использовании метода ПЦР у пришлых жителей *capA* отмечался у 80%, а *iceA* — у 70% пациентов с гастритом, у больных язвенной болезнью эти показатели были равны 100% ($p>0,4$) и 75% ($p>0,8$). У хакасов, страдающих гастритом, *capA* регистрировался в 50% случаев, *iceA* — в 27,8%, а у пациентов с язвенной болезнью — соответственно в 100% ($p>0,1$) и 33,3% ($p>0,6$) случаев. При использовании серологического метода *capA* определялся у 47,5% хакасов с язвенной болезнью и у 25% с гастритом ($\chi^2=4,4$; $p<0,05$), т. е. сохранялась зависимость, отмеченная при применении метода ПЦР. У пришлых жителей с язвенными дефектами

и без них *capA* наблюдался с одинаковой частотой.

Привлекают внимание данные, полученные для субтипов *vacA*. S1 штаммы *H. pylori* выявлены у 20% пришлых лиц, страдающих гастритом, и у 15% с язвенной болезнью ($\chi^2=0,1$; $p>0,5$). S1S2 штаммы регистрировались у 85% пришлых лиц с язвенной болезнью и только у 40% пациентов с гастритом ($\chi^2=6,4$; $p<0,05$). В этой же популяции M1 штаммы *H. pylori* фиксировались у 60% больных с гастритом и у 25% пациентов с язвенной болезнью ($\chi^2=3,5$; $p>0,05$), M1M2 штаммы — соответственно у 10 и 40% пациентов ($\chi^2=2,9$; $p>0,1$). В пределах проведенного исследования нам не удалось обнаружить зависимость между ассоциацией *iceA* и *babA* *H. pylori* и язвенной болезнью у жителей г. Абакана.

В итоге полученные данные позволяют сделать вывод, что у хакасов с язвенной болезнью ассоциируются *capA* штаммы *H. pylori*, а у пришлых жителей — S1S2 субтипы *vacA* штаммов.

В заключение необходимо отметить, что сведения о возможности обнаружения различных штаммов *H. pylori* у популяций, проживающих на одной территории, впервые появились в работе D.Y. Graham и соавт. в 2000 г. Y. Yamaoka и соавт. сообщили, что представители популяций европейского, азиатского, афроамериканского и южноамериканского происхождения, проживающие в Хьюстоне, имеют очевидные отличия генетической структуры *H. pylori* [15]. Мы согласны с выводом, сделанным американскими коллегами, о возможности консервации штаммов *H. pylori* у популяций, имеющих различное происхождение. Одним из объяснений дифференциации распространенности язвенной болезни у европеоидов и монголоидов Хакасии является отличие генетической структуры *H. pylori* и различия во взаимодействии микро- и макроорганизма у обследованных.

Список литературы

1. Ланина Т.Л. Основные принципы диагностики *Helicobacter pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1999. – № 2. – С. 41–45.
2. Мьши В.Г. Секреторная функция желудка и язвенная болезнь. – Новосибирск: Наука, 1987. – 178 с.
3. Atherton J.C., Peek R.M., Jr., Tham K.T. Clinical and pathological importance of heterogeneity in vacA, the vacuolating cytotoxin gene of *Helicobacter pylori* // Gastroenterology. – 1997. – Vol. 112. – P. 92–99.
4. Blaser M.J. *Helicobacter pylori* and gastric diseases // BMJ. – 1998. – Vol. 316, N 5. – P. 1507–1510.
5. Brenner H., Rothenbacher D., Bode G. The individual and joint contributions of *Helicobacter pylori* infection and family history to the risk for peptic ulcer disease // J. Infect. Dis. – 1998. – Vol. 177, N 4. – P. 1124–1127.
6. Donati M., Moreno S., Stomi E. Detection of serum antibodies to CagA and VacA and of serum neutralizing activity for vacuolating cytotoxin in patients with *Helicobacter pylori*-induced gastritis // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 1997. – Vol. 4, N 4. – P. 478–482.
7. Momynaliev K.T., Govomn V.M., Kudryavtseva L.V. Genotyping of *Helicobacter pylori* from patient with duodenal ulcer in Moscow region, Russia // Gut. – 2002. – Vol. 51 (suppl. 1). – P. 17.
8. Monteiro L., Birac C., Megraud F. Detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy by polymerase chain reaction // *Helicobacter pylori*: techniques for clinical diagnosis and basic research / Ed. by A. Lee, F. Megraud. – 1996. – P. 112–120.
9. Mukhopadhyay A.K., Kersulyte D., Jeong J.Y. Distinctiveness of genotypes of *Helicobacter pylori* in Calcutta, India // J. Bacteriol. – 2000. – Vol. 182, N 11. – P. 3219–3227.
10. Ogura K., Kanai F., Maeda S. High prevalence of cytotoxin positive *Helicobacter pylori* in patients unrelated to the presence of peptic ulcers in Japan // Gut. – 1997. – Vol. 41, N 4. – P. 463–468.
11. Owen R.J., Peters T.M., Varea R. Molecular epidemiology of *Helicobacter pylori* in England: prevalence of cag pathogenicity island markers and IS605 presence in relation to patient age and severity of gastric disease // Immunol. Med. Microbiol. – 2001. – Vol. 30, N 1. – P. 65–71.
12. Van Doorn L.Y., Figueiredo C., Megraud F. Geographic distribution of *Helicobacter pylori* vacA genetic types // Abs. Dig. Dis. Week, New Orleans. – 1998. – N 459. – P. 1–14.
13. van Doorn L.J., Figueiredo C., Sanna R. Clinical relevance of the cagA, vacA, and iceA status of *Helicobacter pylori* // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 115. – P. 58–66.
14. Yamaoka Y., Malaty H.M., Osato M.S. Conservation of *Helicobacter pylori* genotypes in different ethnic groups in Houston, Texas // J. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 181, N 6. – P. 2083–2086.
15. Zheng P.Y., Hua J., Yeoh K.G. Association of peptic ulcer with increased expression of Lewis antigens but not cagA, iceA, and vacA in *Helicobacter pylori* isolates in an Asian population // Gut. – 2000. – Vol. 47, N 1. – P. 18–22.

Association of cagA and vacA *Helicobacter pylori* strains to ulcer disease in organized population in Abakan town (Khakassia)

Shtygasheva O.V., Tsukanov V.V.

To assess the *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) genetic structure according to the prevalence of ulcer disease in Khakassia indigenous and alien inhabitants.

Epidemiological screening for ulcer disease was performed by one-time (cross) method for the staff of «Abakanvagonmash Co» in Abakan town. We examined 1411 employees (506 natives, 905 aliens), that made 93%. The main diagnostic technique for ulcer disease was esophagogastroduodenoscopy. It was performed as epidemiological screening in 469 patients (313 aliens and 156 natives) in 25% people at random selection. We determined *H. pylori* by four different techniques: morphological method in 228, urease test in 228, PCR in biopsy specimen in 114 and serological test in 550 patients. In 51 patients (30 aliens and 21 natives) vacA, cagA, iceA, baba *H. pylori* types and subtypes were defined by microbiological and PCR methods.

The prevalence of ulcer disease in Caucasian employees from «Abakanvagonmash Co» was 7,9%, in Khakassians 3,8% ($p < 0,001$). The prevalence of *H. pylori* infection in indigenous and alien inhabitants didn't differ from one another and fluctuated at application of different techniques within the range of 85,4% to 97,8%.

VacA strains of HP were found in all the tested patients. Uneven distribution of vacA subtypes was found in Caucasians and Mongoloids. Si83 subtypes of vacA were found in 70% of aliens and in 42,9% of Khakass inhabitants ($p < 0,05$). CagA strains of *H. pylori* were determined in 93,3%, and iceA of *H. pylori* – in 73,3% of alien inhabitants. In natives these features were 57,1% ($p < 0,01$) and 28,6% ($p < 0,01$) respectively.

In the representatives of two populations, inhabiting the same area and living at the same social-economical conditions the *H. pylori* strains show considerable differences. This fact to great extent explains the differences in prevalence of this pathology. This is also significant because different *H. pylori* strains should be related to the differences in the stomach mucosa and peculiarities of local immune response to bacteria in natives and aliens.

Key words: ulcer disease, *Helicobacter pylori*, prevalence.

УДК 616.98:579.835.12

Обсуждение проблемы инфекции *Helicobacter pylori* в ходе Европейской гастроэнтерологической недели

А.А. Шептулин, О.А. Марданова

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

В период с 1 по 5 ноября 2003 г. в Мадриде проходила 11 Объединенная европейская неделя гастроэнтерологии (ОЕНГ), в работе которой приняли участие многие ведущие гастроэнтерологи не только из Европы, но и из США, Канады, стран Азии, Африки и Латинской Америки. В ряду других вопросов обсуждались патофизиологические и терапевтические аспекты инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

В нескольких докладах рассматривались вопросы эпидемиологии инфекции *H. pylori*. Так, R. Krcoupa и соавт. (Чехия) отметили, что за период с 1996 по 2000 г. заболеваемость населения Чехии язвенной болезнью снизилась с 11,7 до 8,0%, при этом доля *H. pylori*-положительных гастродуоденальных язв в общей структуре язвенной болезни уменьшилась с 62,2 до 43,2%. По сообщению O.V. Reshetnikov и соавт. (Россия), у детей и взрослых, проживающих в Новосибирском регионе, в общей структуре штаммов инфекции *H. pylori* преобладают CagA-штаммы (60%), причем диспепсия и пептические язвы в группе взрослых выявляются в основном у лиц, инфицированных этими штаммами. M.H. Kim и соавт. (Южная Корея) обнаружили, что даже генотипы одного

и того же штамма *H. pylori* могут встречаться у детей, подростков и взрослых с различной частотой. Так, генотип *sla VacA*-штамма выявлялся у лиц моложе 20 лет в 45,2% случаев, а у лиц старше 50 лет — лишь в 14,9%.

Несколько докладов были посвящены оценке роли инфекции *H. pylori* в развитии и прогрессировании *хронического гастрита* (ХГ). Так, P.C. Fratila и соавт. (Румыния) в своих исследованиях, проведенных с помощью электронной микроскопии, показали, что эти микроорганизмы проникают в собственную пластинку, вызывая повреждение клеток слизистой оболочки желудка (СОЖ), пикноз ядер, разрывы стенки капилляров, а также выход эритроцитов из сосудистого русла, тогда как успешно проведенная эрадикация способствует уменьшению сосудистых повреждений.

В патогенезе ХГ, развивающегося при инфекции *H. pylori*, могут принимать участие и другие факторы. O. Lee и T. Kim (Южная Корея), обследовав 143 *H. pylori*-положительных и *H. pylori*-отрицательных больных с синдромом диспепсии, обнаружили корреляцию между рН желудочного сока и содержанием в нем аммиака, с одной стороны, и степенью обсеменен-

ности СОЖ и выраженностью ХГ, с другой. По мнению авторов, это является свидетельством важной роли аммиака, вырабатываемого *H. pylori*, в повышении рН желудка и развитии ХГ.

S. Osopnaya и соавт. (Великобритания) изучали плотность тучных клеток в СОЖ у 57 *H. pylori*-положительных и 18 *H. pylori*-отрицательных больных ХГ. В первой группе плотность тучных клеток в СОЖ была выше, чем во второй, содержание последних коррелировало с выраженностью воспаления. По мнению авторов, это делает вероятным участие тучных клеток в патогенезе ХГ. N.C. Drndarevic и соавт. (Югославия), используя иммуногистохимический метод, установили, что у *H. pylori*-положительных больных ХГ отмечается повышение пролиферации эпителиальных клеток. Отсутствие данных изменений у *H. pylori*-отрицательных пациентов свидетельствует, как считают авторы, о том, что усиление пролиферативной активности эпителиоцитов СОЖ при ХГ обусловливается инфекцией *H. pylori*.

R. Surani и соавт. (Италия), проанализировав результаты гастродуоденоскопии с биопсией СОЖ антрального и фундального отделов желудка у большо-

го числа больных ХГ (1310 человек), показали, что корреляция между инфицированностью *H. pylori* и развитием атрофии и кишечной метаплазии является достоверной только у пациентов моложе 49 лет и исчезает у более пожилых пациентов. По мнению авторов, это делает целесообразным проведение эрадикации лишь у лиц молодого возраста. Изучая вопрос о возможности регрессии атрофических изменений и кишечной метаплазии после эрадикации *H. pylori* Р.Е.Т. Afcilla и соавт. (Финляндия) обнаружили, что через 3 года после успешной эрадикационной терапии уменьшение выраженности атрофии СОЖ в антральном отделе наблюдается у 52% больных, тогда как выраженность кишечной метаплазии после эрадикации не изменяется.

Серия докладов была посвящена исследованию взаимосвязей между инфекцией *H. pylori* и раком желудка (РЖ). Изучая частоту выявления *H. pylori* при РЖ на материале резецированных желудков у 184 больных, О. Lee и соавт. (Южная Корея) доказали, что вне зависимости от локализации опухоли самая высокая частота обнаружения инфекции отмечается в СОЖ тела желудка (70–100%), значительная меньшая (50–77%) — в СОЖ вблизи новообразования и в антральном отделе. При этом антитела к *H. pylori* определялись лишь у 54%, что, как полагают авторы, делает необходимым проведение с целью диагностики наличия *H. pylori* у больных РЖ множественной биопсии. По данным М. Танака и соавт. (Япония), в японской популяции у больных РЖ (особенно при кишечном типе) преобладает генотип *H. pylori* hrgA.

М. Lawniczak и соавт. (Польша) изучали удельный вес *H. pylori* в ряду других факторов риска РЖ. Обследовав 270 больных РЖ и 205 лиц контрольной группы соответствующего пола и возраста, авторы от-

метили, что инфицированность и частота выявления антител к CagA-штаммам *H. pylori* была одинаковой в обеих группах (соответственно 94,4 и 86,3%; 54,4 и 52,5%), в то время как частота наследственной отягощенности у больных РЖ (17,5%) оказалась почти вдвое выше, чем в контрольной группе (9,3%). Авторы пришли к заключению: наследственная предрасположенность повышает риск развития РЖ в 2 раза, а сочетание ее с наличием антител к CagA-штаммам *H. pylori* — в 3 раза.

В нескольких докладах изучались пути реализации канцерогенного действия *H. pylori*. J.C. Yang и соавт. (Тайвань), сравнивая между собой группы больных с различными заболеваниями (РЖ, ХГ, доброкачественные язвы), показали, что патогномичными для пациентов с РЖ являются два специфических протеина: протеин хемотаксиса с молекулярной массой 36,7 kD, встречающийся у 50% больных РЖ, и пролинпептидаза с молекулярной массой 40,8 kD — определяется у 69% пациентов. Возможная роль этих белков в канцерогенезе нуждается, по мнению авторов, в уточнении.

А. Karameris и соавт. (Греция) установили, что у больных РЖ инфекция *H. pylori* может стать триггером повышенной активности теломеразы — белка, ассоциированного с иммортализацией (безудержным размножением) клеток, активность которого в СОЖ в норме невысока. По данным J. Kotynia и соавт. (Польша), определенную роль в канцерогенезе при *H. pylori*-ассоциированном гастрите может играть и повышенная активность тирозинкиназы, которая коррелирует с гиперпролиферацией эпителиальных клеток СОЖ.

Р. Conturek и соавт. (Польша) представили результаты экспериментальных исследований с использованием монгольских песчанок (идеальной модели для изучения рака желудка):

у всех животных через 30 нед после заражения *H. pylori* развивался ХГ с высокой степенью дисплазии, а также обнаруживались увеличение содержания гастрина, активация апоптоза, повышенная экспрессия циклооксигеназы-2 и рецептора гамма, активирующего пролиферацию пероксисом (PPAR γ). Как полагают авторы, циклооксигеназа-2 и PPAR γ могут служить мишенью при разработке хемофилактики РЖ.

Р. Lage и соавт. (Португалия) подтвердили благоприятное влияние эрадикации *H. pylori* на течение MALT-лимфомы желудка: отдаленные, продолжавшиеся в течение 5 лет, наблюдения за 44 больными с MALT-лимфомой, у которых была проведена успешная эрадикация, показали, что у 43 из них достигнута полная регрессия MALT-лимфомы (причем уже в первые 4 мес), а реинфекция отмечена лишь у 4 пациентов (у 2 из них возник рецидив MALT-лимфомы).

В нескольких работах изучалась возможная связь между инфекцией *H. pylori* и функциональной диспепсией (ФД). С. Osonnaya и соавт. (Великобритания) ознакомили с результатами метаанализа 24 исследований, включавших в общей сложности 6776 больных ФД, с оценкой их самочувствия через 3 и 12 мес. Согласно полученным данным, исчезновение симптомов диспепсии у таких пациентов возможно, но лишь у 1 из 15 больных. F. Burda и соавт. (Испания) также считают, что поскольку эрадикация *H. pylori* дает клинический эффект у небольшого числа больных ФД, а расчетная стоимость каждого успешного случая лечения (в сопоставлении со всеми пролеченными пациентами) оказывается очень высокой (\$ 2432), проведение эрадикационной терапии у *H. pylori*-положительных больных вряд ли можно считать оправданным. G.M. Vuzas (Венгрия) обнаружил, что у *H. py-*

lori-положительных больных ФД качество жизни нарушено в большей степени, чем у *H. pylori*-отрицательных. Эрадикация инфекции приводила к улучшению качества жизни пациентов, однако уже через год оно вновь было ниже, чем у здоровых.

По-прежнему, нет единства взглядов на роль *H. pylori* в развитии *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ). В некоторых докладах вновь отстаивалась точка зрения о протективном влиянии инфекции на слизистую оболочку пищевода у таких пациентов. По данным R.F. Harvey и соавт. (Великобритания), риск развития клинических проявлений ГЭРБ у *H. pylori*-положительных больных достоверно ниже, чем у *H. pylori*-отрицательных. В работах L. Jonaitis и соавт. (Литва), J.C. Pereira-Lima и соавт. (Бразилия) отмечалось, что *H. pylori* у пациентов с эрозивным рефлюкс-эзофагитом встречается достоверно реже, чем с неэрозивными формами заболевания. По мнению авторов, это подтверждает защитную роль инфекции в развитии ГЭРБ.

В то же время A. Leodolter и соавт. (Германия), обследовав 6215 больных ГЭРБ, не обнаружили корреляции между частотой выявления *CagA*-штаммов *H. pylori* и тяжестью течения ГЭРБ, а также быстротой исчезновения клинических симптомов на разных стадиях заболевания. В работе M. Abdel-Latif и соавт. (Ирландия) было, наоборот, показано, что *H. pylori* стимулирует продукцию нуклеарного фактора каппа-В, активатора протеина-1, циклооксигеназы-2, интерлейкина-8 в эпителиальных клетках слизистой оболочки пищевода что может приводить к развитию рефлюкс-эзофагита, включая пищевод Барретта.

Ряд докладов был посвящен возможной роли *H. pylori* в развитии других заболеваний. N. Sassa и соавт. (Италия) изу-

чали влияние эрадикации инфекции на течение гиперпластических полипов желудка (ГПЖ). При обследовании 222 больных с ГПЖ *H. pylori* была обнаружена у 93 (42%), проведенная в дальнейшем эрадикационная терапия оказалась успешной у 80% из них. Эрадикация *H. pylori* способствовала регрессии полипов (в первые 3 мес), причем у 13% пациентов они практически исчезли. У *H. pylori*-отрицательных больных, а также у пациентов, у которых эрадикация оказалась неэффективной, размеры полипов в динамике не изменились.

По сведениям H. Fakheri и соавт. (Иран), у детей *H. pylori* может обусловить дефицит железа и низкий уровень ферритина в сыворотке крови. Как показали исследования, проведенные A. Poulou и соавт. (Греция), эрадикация *H. pylori* приводит к благоприятным изменениям в структуре факторов риска ишемической болезни сердца: снижению уровня триглицеридов и фибриногена, повышению содержания липопротеидов низкой плотности в сыворотке.

M. Gabrielli и соавт. (Италия), обследовав больных с атеросклерозом сонных артерий, обнаружили связь между частотой выявления *CagA*-штаммов *H. pylori* и нестабильностью атеросклеротических бляшек. F. Cremonini и соавт. (Италия) провели метаанализ исследований, выполненных по схеме случай–контроль, с целью определить возможную корреляцию между вирулентными штаммами *H. pylori* и различными вариантами нарушения мозгового кровообращения. Связь оказалась достаточно слабой; в большей мере она прослеживалась между частотой выявления антител к *CagA*-штаммам *H. pylori* и нарушением мозгового кровообращения в крупных церебральных артериях.

J. Kountouras и соавт. (Греция) изучали возможную связь

между острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатией и *H. pylori*. Авторы обнаружили инфекцию у 9 из 10 наблюдавшихся пациентов. Эндоскопически в таких случаях определялся ХГ. Авторы сделали вывод о необходимости продолжения исследований, которые могли бы показать участие *H. pylori* в развитии неврологического заболевания.

N.E. Daryany и соавт. (Иран) провели обследование 137 больных сахарным диабетом (СД) и пришли к заключению, что нет корреляции между частотой инфицирования *H. pylori* и заболеваемостью СД, а также различий между частотой диспептических жалоб у *H. pylori*-положительных и *H. pylori*-отрицательных больных СД. В то же время эрадикация инфекции способствовала, по данным авторов, уменьшению выраженности диспептических жалоб у *H. pylori*-положительных больных и улучшению у них течения СД. M. Candelli и соавт. (Италия), поставив целью проверить вывод о том, что у *H. pylori*-положительных больных СД I типа эффект эрадикации оказывается более низким, чем у пациентов контрольной группы с диспепсией, и что эрадикация улучшает у таких больных процессы метаболизма, пришли к заключению об отсутствии предполагаемых различий, а также об отсутствии улучшения процессов метаболизма через 6 мес после эрадикации.

F. Nakasato и соавт. (Япония) сообщили о результатах изучения частоты инфекции *H. pylori* и эффективности ее эрадикации у 50 больных с идиопатической рецидивирующей крапивницей (ИРК) и у 22 пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП). У больных с ИТП инфекция встречалась чаще, чем у пациентов с ИРК (соответственно в 81,8 и 52% случаев). Успешная эрадикация способство-

вала у 35% больных с ИРК развитию полной, а у 30% — частичной ремиссии. В свою очередь, у 10 из 16 пациентов с ИТП эффективная эрадикация привела к увеличению числа тромбоцитов и позволила отменить у них кортикостероидную терапию.

Значительное число докладов было посвящено оценке *исходов эрадикационной терапии* и возможностей повышения ее эффективности. Н. Lee и соавт. (Южная Корея) применяли схемы квадротерапии (коллоидный субцитрат висмута по 120 мг 4 раза в сутки, метронидазол в дозе 500 мг 4 раза в сутки, тетрациклин 500 мг 4 раза в сутки, блокаторы протонного насоса в стандартных дозах 2 раза в день) у больных язвенной болезнью, у которых тройная схема эрадикации, включавшая амоксициллин, кларитромицин и блокаторы протонного насоса в стандартных дозах, оказалась неэффективной. Применение в указанных ситуациях квадротерапии было эффективным в 88,6% случаев, причем схемы с рабепразолом и эзомепразолом давали более высокую частоту эрадикации (соответственно 90,5 и 94,7%), чем схемы с омепразолом (67,7%). Как свидетельствовали результаты многовариантного анализа, достоверным фактором, снижающим эффективность эрадикации, было курение.

Ј. Ваго и соавт. (Хорватия) у 235 больных с неязвенной диспепсией сравнивали эффективность двух схем эрадикационной терапии, включавших в себя лансопризол (30 мг 2 раза в сутки), амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки) и кларитромицин (250 мг 2 раза в сутки в первой схеме и 500 мг 2 раза в сутки — во второй). Как следовало из полученных данных, эффективность эрадикации в обеих группах была практически одинаковой и составила соответственно 81 и 82%. Наиболее значимым фактором, снижав-

шим эффективность эрадикации (до 40% в первой группе и до 38% — во второй), оказалось наличие исходной резистентности к кларитромицину.

G.M. Buzas (Венгрия) провел метаанализ исследований (1993—2002 г.), посвященных оценке эффективности эрадикационной терапии и включавших в общей сложности 3939 больных и 30 различных схем. Частота эрадикации при применении тройных схем, содержащих блокаторы протонного насоса, составила в среднем 82,9%, причем эффективность схем с омепразолом, лансопризолом и пантопризолом, назначавшихся в эквивалентных дозах, была одинаковой. Эффективность тройной схемы с ранитидин висмут цитратом продемонстрирована в 83,6% случаев. Наиболее низкой (69,6%) она была при использовании классической тройной схемы. Частота эрадикации при применении тройных схем с H₂-блокаторами продолжительностью 10—14 дней (83,6%) оказалась такой же, как и при назначении тройных схем с блокаторами протонной помпы. Правда, этот вывод был сделан только на основании открытых исследований.

M. Katicic и соавт. (Хорватия) изучали возникновение реинфекции *H. pylori* у 399 больных, у которых выполнена успешная эрадикация. Частота инфекции в течение первого года наблюдения составила 4,51%, первых 4 лет — 8,77%. Новых случаев реинфекции в последующие 4 года не отмечено. Полученные авторами данные согласуются с результатами работы С. Kim и соавт. (Южная Корея), наблюдавших 533 пациента после успешной эрадикации и показавших, что частота реинфекции в течение последующих 3 лет составляла у них 4,3%.

В нескольких докладах проверена оценка резистентности *H. pylori* к отдельным препаратам, входящим в схемы эрадикационной терапии. Так,

С. Kolasek и соавт. (Польша) уже у детей в возрасте до 13 лет обнаружили высокую частоту устойчивости инфекции к метронидазолу (25%) и азитромицину (21%) при полном отсутствии устойчивости к амоксициллину.

По наблюдениям N. Horiki и соавт. (Япония), за период с 1998 по 2003 г. частота резистентности к кларитромицину возросла с 4,2 до 12,6%. G. Sammarota и соавт. (Италия) исследовали чувствительность *H. pylori* к антибиотикам у 71 больного, у которых 2 предшествующих курса эрадикации не дали эффекта. Устойчивость к кларитромицину обнаружена в 100% случаев, к метронидазолу — в 98,6%, к левофлоксацину — в 70,1%, к тетрациклину — в 12,5% случаев. Лишь чувствительность к амоксициллину сохранялась высокой у всех больных. На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что при определении схем 3-й линии более предпочтительным следует считать назначение амоксициллина и тетрациклина.

В то же время T.T. Koivisto и соавт. (Финляндия), обследовав 432 больных с инфекцией *H. pylori*, пришли к заключению, что высокая частота ее устойчивости в финской популяции отмечается лишь к метронидазолу (37%), тогда как к кларитромицину остается низкой (2%). Низкую устойчивость к кларитромицину (3,7%), хотя и несколько возросшую за последние 3 года (с 1,3%), обнаружили также G. Kiudelis и соавт. (Литва).

Часть исследований была направлена на совершенствование схем эрадикационной терапии и улучшение их переносимости. Так, W. Koizumi и соавт. (Япония) сравнили частоту рецидивов язв желудка и двенадцатиперстной кишки у *H. pylori*-положительных больных, получавших поддерживающее лечение ранитидином и ранитидином в комбинации с эка-

бетом — новым местнодействующим противоязвенным препаратом, обладающим бактерицидной активностью и препятствующим адгезии *H. pylori* к слизистой оболочке. Механизм действия препарата отличается от такового у антибиотиков и связывается с его способностью подавлять уреазную и АТФ-азную активность инфекции. Частота рецидивов через 1 и 2 года поддерживающей терапии у больных, получавших ранитидин и экабет, оказалась достоверно ниже (соответственно 4,4 и 13,0%), чем у принимавших только ранитидин (29,6 и 66,1%). Достигнутые результаты дали основание рекомендовать длительное применение комбинации ранитидина и экабета с целью профилактики рецидивов язвенной болезни.

Е.С. Nista и соавт. (Италия) с целью уменьшения частоты и выраженности побочных эффектов, обусловленных воздействием антибиотиков на кишечную флору, применили (в дополнение к стандартной 7-дневной тройной схеме, содержащей рабепразол в дозе 20 мг 2 раза в сутки, кларитромицин в дозе 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин в дозе 1000 мг 2 раза в сутки) пробиотик *V. clausii*. Последний назначали в дозе 2×10^9 спор в течение

14 дней. Сравнительная оценка частоты побочных эффектов при применении схем, содержащих и не содержащих *V. clausii*, показала значительное снижение частоты тошноты (с 48 до 25%), болей в подложечной области (с 64 до 44%), диареи (с 32 до 25%) у больных, принимавших антибактериальные средства в комплексе с пробиотиком.

Ф. Iасоринi и соавт. (Италия) провели сравнительный анализ эффективности новой 7-дневной эрадикационной схемы, содержащей эзомепразол (20 мг в сутки), левофлоксацин (500 мг в сутки) и азитромицин (500 мг в сутки), и стандартной схемы эрадикации, включавшей эзомепразол в дозе 20 мг 2 раза в сутки, кларитромицин в дозе 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин в дозе 1000 мг 2 раза в сутки. Частота эрадикации оказалась одинаковой (соответственно 71 и 72%), тогда как побочных эффектов при применении схемы с левофлоксацином и азитромицином, назначавшихся 1 раз в сутки, зарегистрировано достоверно ниже (11 и 33%).

Е.С. Nista и соавт. (Италия) изучали эффективность применения моксифлоксацина (препарата из группы фторхинолонов), назначавшегося в дозе 400 мг в сутки в составе 7-дневных

эрадикационных схем в комбинации с эзомепразолом в дозе 20 мг в сутки и тинидазолом в дозе 500 мг в сутки (группа А) или в комбинации с эзомепразолом в дозе 20 мг 2 раза в сутки и амоксициллином в дозе 1000 мг в сутки (группа В). Проведено сравнение с эффективностью стандартной схемы эрадикации, включавшей эзомепразол в дозе 20 мг в сутки, кларитромицин в дозе 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин в дозе 1000 мг 2 раза в сутки (группа С). Частота эрадикации у больных групп А и В, получавших моксифлоксацин (соответственно 91,91 и 81,18%), была достоверно выше, чем при применении стандартной схемы (66,6%).

Таким образом, обзор представленных устных и стендовых докладов, показывает, что проблема инфекции *Helicobacter pylori* полностью сохраняет актуальность и по-прежнему привлекает к себе внимание многих гастроэнтерологов. Основные усилия ученых направлены в настоящее время на дальнейшее изучение механизмов неблагоприятного действия *H. pylori*, возможной связи этой инфекции с различными заболеваниями (в том числе не гастроэнтерологическими), на совершенствование методов ее лечения.