

**Учредитель:**

Российская  
гастроэнтерологическая  
ассоциация

**Издатель:**

ООО «Издательский дом  
«М-Вести»  
E-mail: rm-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](http://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](mailto: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

**Editor-in-chief:**

V.T.Ivashkin

**Исполнительный директор проекта:**

Г.Г.Пискунов

**Production Manager:**

G.G.Piskunov

**Ответственный секретарь:**

Т.Л.Лапина  
(E-mail: [good.day@ru.net](mailto:good.day@ru.net))

**Editorial Manager:**

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

**Редакционная коллегия:**

Е.К.Баранская  
С.А.Булгаков  
П.С.Ветшев  
Г.И.Воробьев  
А.В.Калинин  
(зам. главного редактора)  
З.А.Лемешко  
А.Ф.Логинов  
И.В.Маев  
М.В.Маевская  
Ю.М.Панцырев  
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)

**Editorial board:**

Ye.K.Baranskaya  
S.A.Bulgakov  
P.S.Vetshev  
G.I.Vorobiev  
A.V.Kalinin  
(deputy editor-in-chief)  
Z.A.Lemeshko  
A.F.Loginov  
I.V.Mayev  
M.V.Mayevskaya  
Yu.M.Pantsyrev  
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)

**Редакционный совет:**

С.А.Алексеенко  
В.М.Арутюнян  
О.Я.Бабак  
Э.И.Белобородова  
Э.Г.Григорян  
А.К.Ерамишанцев  
Е.И.Зайцева  
А.Р.Златкина  
Г.Ф.Коротько  
С.А.Курилович  
В.А.Максимов  
С.Н.Маммаев  
Ю.Х.Мараховский  
Г.А.Минасян  
О.Н.Минушкин  
И.А.Морозов  
Ю.Г.Мухина  
А.И.Пальцев  
Л.К.Пархоменко  
В.Д.Пасечников  
С.Д.Подымова  
Г.В.Римарчук  
В.И.Симоненко  
А.В.Ткачев  
Е.Д.Федоров  
И.Л.Халиф  
Г.В.Цодиков  
А.В.Шапошников

Хабаровск  
Ереван  
Харьков  
Томск  
Ереван  
Москва  
Смоленск  
Москва  
Краснодар  
Новосибирск  
Москва  
Махачкала  
Минск  
Ереван  
Москва  
Москва  
Москва  
Новосибирск  
Харьков  
Ставрополь  
Москва  
Москва  
Санкт-Петербург  
Ростов-на-Дону  
Москва  
Москва  
Москва  
Ростов-на-Дону

**Editorial council:**

S.A.Alexeyenko  
V.M.Arutyunyan  
O.Ya.Babak  
E.I.Byeloborodova  
E.G.Grigoryan  
A.K.Yeramishantsev  
Ye.I.Zaytseva  
A.R.Zlatkina  
G.F.Korot'ko  
S.A.Kurilovich  
V.A.Maximov  
S.N.Mammaev  
Yu.Kh.Marakhovskiy  
G.A.Minasyan  
O.N.Minushkin  
I.A.Morozov  
Yu.G.Mukhina  
A.I.Pal'tsev  
L.K.Parkhomenko  
V.D.Pasychnikov  
S.D.Podymova  
G.V.Rimarchuk  
V.I.Simonenko  
A.V.Tkachev  
Ye.D.Fedorov  
I.L.Khalif  
G.V.Tsodikov  
A.V.Shaposhnikov

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

# Содержание

---

## К 100-летию присуждения И.П. Павлову Нобелевской премии

---

<i>Балалыкин Д.А.</i> Вклад И.П. Павлова в развитие физиологии пищеварительной системы .....	4
---	---

## Редакционная

---

Терапевтические возможности при гепатоцеллюлярной карциноме .....	11
---	----

## Лекции и обзоры

---

<i>Блюм Х.Е.</i> Гепатит С: современное состояние проблемы .....	20
<i>Герман С.В.</i> Особенности патогенеза, клиники и лечения кожного зуда при синдроме холестаза .....	26
<i>Володин Н.Н., Дегтярева А.В., Мухина Ю.Г., Дегтярев Д.Н., Пучкова А.А.</i> Алгоритм дифференциальной диагностики синдрома холестаза у новорожденных и детей первых месяцев жизни .....	33

## Оригинальные исследования

---

<i>Бондаренко О.Ю., Захарова Н.В., Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В., Самсонов А.А., Симаненков В.И.</i> Динамика симптомов и эндоскопической картины при стандартной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни .....	40
<i>Джаркенов Т.А., Хрусталёва М.В., Ратникова Н.П., Мовчун А.А.</i> Лечебная тактика при холангиолитиазе после холецистэктомии .....	46

## Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

---

<i>Брискин Б.С.</i> Профилактика и лечение гнойно-некротических осложнений панкреонекроза .....	50
--	----

## Новости колопроктологии

---

<i>Шельгин Ю.А., Благодарный Л.А., Титов А.Ю., Капуллер Л.Л., Максимова Л.В., Хмылов Л.М.</i> Характер заживления ран после геморроидэктомии, выполненной ультразвуковым скальпелем и традиционными способами .....	59
<i>Кузьминов А.М., Волков М.В.</i> Применение препарата «Нигепан» в консервативной терапии острого геморроя .....	65

## Страница главного гастроэнтеролога региона

---

<i>Зайцев С.В.</i> Опыт работы главного гастроэнтеролога Ярославской области .....	68
---	----

## Обмен опытом

---

<i>Кучерявый Ю.А., Гаджиева М.Г.</i> Висмута трикалия дицитрат в схемах терапии эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки гастроудоденальной зоны .....	71
<i>Шульпекова Ю.О., Маевская М.В., Ешану В.С., Ивашкин В.Т.</i> Возможности коррекции энцефалопатии у больных с тяжелыми поражениями печени .....	76
<i>Губергриц Н.Б., Василенко И.В., Zubov A.Д., Момот Н.В., Станиславская Э.Н.</i> Клиническое наблюдение злокачественной карциноидной опухоли поджелудочной железы .....	82

## Информация

---

<i>Ветшев П.С., Стойко Ю.М., Крылов Н.Н.</i> Профилактика, диагностика и лечение новообразований толстой кишки (По материалам Международного конгресса) .....	86
Правила для авторов .....	92

# Contents

---

## To the 100-th anniversary I.P.Pavlov of the Nobel price award

---

- Balalykin D.A.*  
I.P.Pavlov's role in development of physiology of alimentary system .....4

## Editorial

---

- Therapeutic options at hepatocellular carcinoma ..... 11

## The lectures and reviews

---

- Blum H.E.*  
Hepatitis C: state-of-the-art of the problem ..... 20
- German S.V.*  
Pathogenesis, clinical manifestations and treatment of pruritus  
in cholestatic syndrome..... 26
- Volodin N.N., Degtyaryev A.V., Mukhin Yu.G., Degtyaryev D.N., Puchkova A.A.*  
Differential diagnostic algorithm for cholestatic syndrome in newborns  
and children of the first months of life..... 33

## Original investigations

---

- Bondarenko O.Yu., Zakharova N.V., Ivashkin V.T., Lapina T.L., Mayev I.V.,  
Samsonov A.A., Simanenkov V.I.*  
Development of symptoms and endoscopic presentation at standard therapy  
of gastroesophageal reflux disease..... 40
- Dzharkenov T.A., Khrustalyeva M.V., Ratnikova N.P., Movchun A.A.*  
Medical tactics at cholangiolithiasis after cholecystectomy ..... 46

## National college of gastroenterologists, hepatologists

---

- Briskin B.S.*  
Prophylaxis and treatment of purulent-necrotic complications  
of pancreonecrosis ..... 50

## News of a coloproctology

---

- Shelygin Yu.A., Blagodarny L.A., Titov A.Yu., Kapuller L.L.,  
Maksimova L.V., Khmylov L.M.*  
Healing of wounds after the hemorrhoidectomy performed by ultrasound  
scalpel and traditional methods..... 59
- Kuzminov A.M., Volkov M.B.*  
Application of «Nigepan» drug in conservative therapy of acute hemorrhoids ..... 65

## Page of the main gastroenterologist of region

---

- Zaytsev S.V.*  
Experience of the chief gastroenterologist of the Yaroslavl area..... 68

## Exchange of experience

---

- Kucheryavy Yu.A., Gadzhieva M.G.*  
Bismuth tripotassium dicitrate in modes of therapy of erosions and ulcers  
of gastroduodenal mucosa..... 71
- Shulpekova Yu.O., Mayevskaya M.V., Yeshanu V.S., Ivashkin V.T.*  
Options of encephalopathy treatment in patients with severe liver lesions..... 76
- Gubergrits N.B., Vasilenko I.V., Zubov A.D., Stanislavskaya E.N.*  
Clinical case of the malignant carcinoid tumor of the pancreas..... 82

## Information

---

- Vetshev P.S., Stoyko Yu.M., Krylov N.N.*  
Prophylaxis, diagnostics and the treatment of large intestine neoplasms  
(proceedings of the International congress) ..... 86
- Rules for authors ..... 92

УДК

## Ведение в теорию и практику диагноза

С.П. Боткин и Г.А. Захарьин

Приступая к краткому описанию клинической деятельности С.П. Боткина и Г.А. Захарьина в день, когда мы отмечаем 140-летие образования кафедры пропедевтики внутренних болезней и 130-летие клиники пропедевтики внутренних болезней, хотелось бы сформулировать причину, которая побудила к публикации этого сообщения. Она чрезвычайно проста. С.П. Боткин и Г.А. Захарьин, будучи выдающимися клиницистами, подготовили почву и принимали непосредственное участие в создании специального направления внутренней медицины – пропедевтики внутренних болезней, или, как определял его Г.А. Захарьин, – практической семиотики.

**В**о вступлении в «Курс клиники внутренних болезней» в 1868 г. С.П. Боткин (ему тогда было 35 лет, 7 из которых он преподавал) кратко изложил свой взгляд на клиническую методологию, позволяющую врачу ставить правильный диагноз и непрерывно совершенствовать свое диагностическое мастерство (рис. 1). Он писал: «Объективность наблюдателя особенно развивается тогда, когда практикант будет относиться к своему больному первоначально как к простому физическому телу, забывая на время, что это тело одаре-

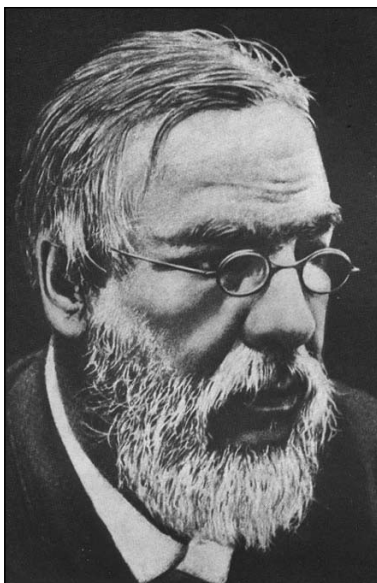


Рис.1. С.П.Боткин (1832 – 1889)

но способностью передавать свои ощущения, но не забывая, конечно, при этом, что он имеет дело с живым, чувствующим организмом. Мы поэтому начинаем исследование больного с собирания фактов при посредстве различных способов объективного исследования, куда принадлежат: общий осмотр всего тела больного, его скелета, мускулатуры, определение

степени развития его подкожного жирного слоя, осмотр кожи, определение ее температуры, степени влажности, осмотр слизистых оболочек (слизистой оболочки глаз, рта, губ и пр.); далее определяется число и свойство дыхательных движений, затем исследуется состояние периферических артерий, число и свойство пульсовых волн, место видимого и ощутимого сердечного толчка, узнаем его распространение и силу, количество и ритм сердечных сокращений; затем исследуем живот посредством ощупывания и потом приступаем к исследованию грудной и брюшной полости посредством постукивания и выслушивания; наконец, определяем количество и качество патологических и физиологических выделений.

Собрав факты этими различными способами объективного исследования, мы приступаем к расспросу больного о его субъективных ощущениях, предлагая ему вопрос: на что он жалуется в данную минуту? Этот последний способ обследования чрезвычайно затруднителен для каждого начинающего, во-первых, потому что многие болезненные ощущения сами по себе не представляют ясного, определенного характера, а во-вторых, редко можно встретить людей, умеющих ясно передавать свои болезненные ощущения... Можно найти весьма значительные анатомические расстройства организма без особенно резких ощущений со стороны больного, и, наоборот, весьма незначительные патологоанатомические изменения могут сопровождаться бесконечным рядом различного рода жалоб. Но, предположив исследование объек-

тивных явлений субъективным, начинающий практикант будет в состоянии дать истинное значение жалобам больного с возвышенной чувствительностью нервных аппаратов, не рискуя проглядеть важные патологические изменения у субъектов, мало жалующихся ...».

При этом указывалось: «Органы и отправления, о состоянии которых мы расспрашиваем больного, могут быть поставлены в следующем порядке: органы пищеварения, кровообращения, дыхания, мочеотделения, отделения пота, слюны и пр., движение. Чувствительность, органы чувств, половые органы; затем знакомимся с образом жизни больного, с его положением в обществе, и, наконец, определив его настоящее состояние (*Status praesens*), предлагаем больному вопросы относительно его прошлого, причем главнейшее внимание должно быть обращено на время появления припадков основного страдания. Собрав, таким образом, все факты, представляющие в данном случае как физиологические, так и патологические, мы приступаем к составлению теории данного случая. Теория эта должна состоять из критического разбора всех найденных фактов. Чем шире и многостороннее образование врача, тем вернее будет критика фактов и тем вернее, конечно, будет гипотеза — результат критического разбора всего найденного. Эта-то гипотеза и составляет... распознавание (*diagnosis*) болезни исследуемого индивидуума. Теория... будет при этом заключать в себе определенные причины различных патологических состояний и предсказаний дальнейшего течения и исхода болезни». Затем «... определяют показания к лечению и содержанию больного, и затем мы приступаем к наблюдению хода болезни и дальнейшему лечению больного; при этом или подтверждается, или опровергается составленная нами теория об индивидуальном случае... Не нужно забывать, что окончательное подтверждение этой теории является только в тех несчастных случаях, где усилия нашего лечения остаются тщетными; только посмертное анатомиче-

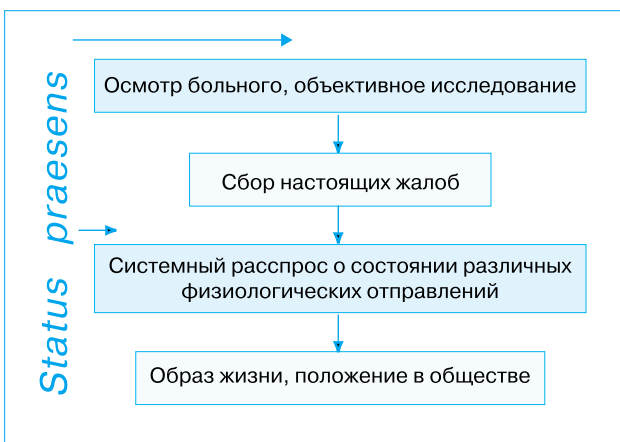
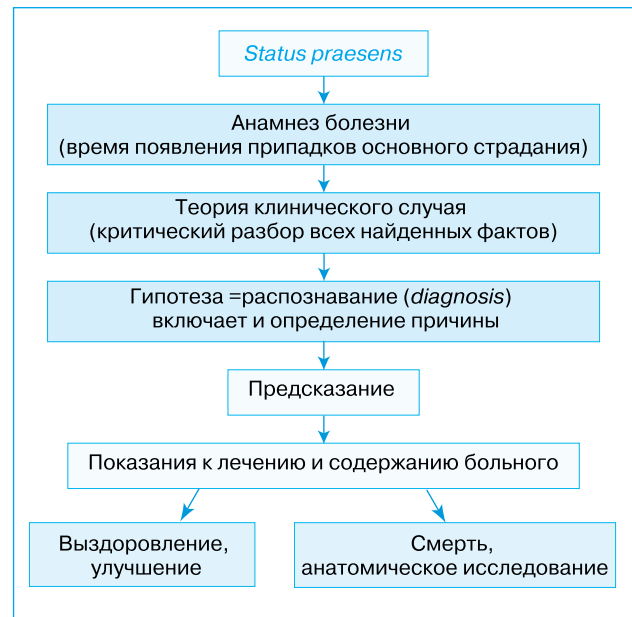


Рис. 2. Клинический метод С.П. Боткина



Клинический метод С.П. Боткина (2)

ское исследование субъекта опровергает составленную нами гипотезу или дает ей значение факта. Только посредством такого контроля своих гипотез может развиваться истинный практический врач... Упражнение в решении этих задач и составляет клиническое преподавание» (рис. 2).

Продолжением «Курса клиники внутренних болезней» послужили «Клинические лекции» С.П. Боткина, первый отдельный выпуск которых состоялся в 1885 г. (рис. 3). «Клинические лекции», как и «Курс клиники внутренних болезней», многократно переиздавались и немедленно переводились на немецкий, французский, а позд-

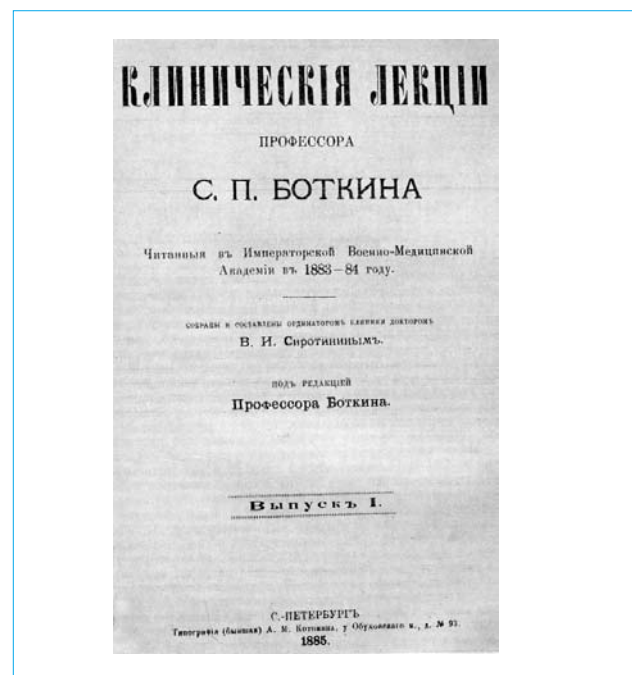


Рис.3. Клинические лекции С.П.Боткина. (1867 год)

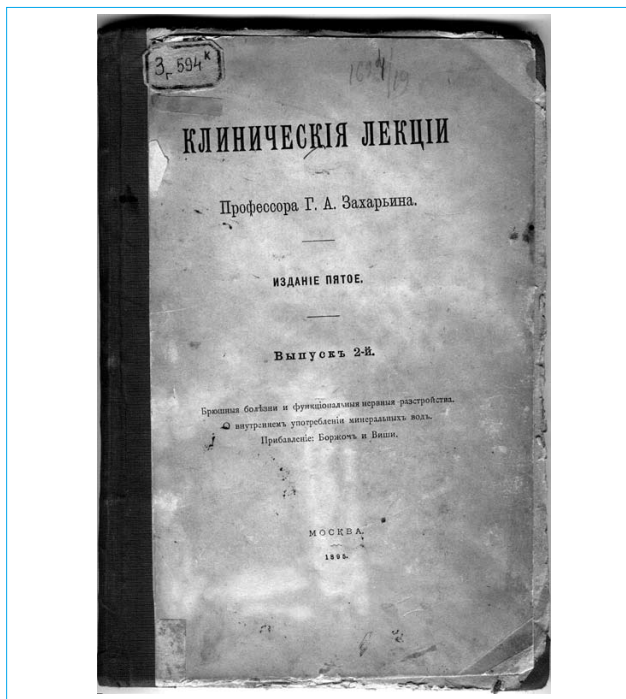


Рис. 4. Клинические лекции. (1889 год)

нее и на английский язык. Последнее их прижизненное издание состоялось в 1888 г. за год до кончины С.П. Боткина.

«Клинические лекции» Г.А. Захарьина были опубликованы в 1889 г., в год смерти С.П. Боткина (рис. 4). Следовательно, Г.А. Захарьин создал свой основной труд в возрасте 60 лет и соответственно через 22 и 4 года после выхода в свет «Курса клиники внутренних болезней» и первого издания «Клинических лекций» – работ, принадлежащих перу С.П. Боткина. Эти даты указывают на то, что Г.А. Захарьин должен был быть хорошо знаком с работами С.П. Боткина, о чем, во-первых, убедительно говорит детализированное представление Захарьиным методики обследования больного и, во-вторых, почти полное отсутствие совпадений разбираемых им клинических случаев с теми наблюдениями, которые были представлены в «Курсе клиники внутренних болезней» и «Клинических лекциях» С.П. Боткина. Вместе с тем такое расхождение в выборе тем может свидетельствовать о глубоком уважении, которое испытывал Г.А. Захарьин к С.П. Боткину, а также о наличии собственного огромного клинического материала и сформировавшихся самостоятельных научно-клинических направлениях, которым отдавали предпочтение школы обоих ученых. В своей лекции, посвященной разбору больной, страдавшей хлорозом, Г.А. Захарьин писал: «Некоторые врачи, например покойный профессор С.П. Боткин (в своих клинических лекциях о хлорозе), склонны даже отнести хлороз к нервным болезням. Вполне признавая, по собственной опытности, верность наблюдений его

и других, – наблюдений, образом которых может служить настоящий случай – думаю, однако, что безвредное воздействие на нервную систему бывает лишь моментом, вызывающим проявление еще тающейся, но уже существующей болезни».

Г.А. Захарьин начинал исследование (examen) с рассказа больного о его «главных страданиях» (например, болях, слабости, одышке и т. п.), их давности (неделя, месяц и т. д.), а затем спрашивал «сам по порядку», объясняя предварительно пациенту необходимость давать точные ответы на поставленные вопросы: «во-1-х утверждать или отрицать лишь то, что ему твердо известно, твердо памятно, ...а во-2-х, отвечать лишь о том, что спрашивается». Далее шел расспрос о «... настоящем, ...о важнейших условиях, в которых живет больной, и об образе жизни». Такой расспрос включал 12 пунктов: «местность, жилое помещение, обмывание больного, одежда, перечисление *pervina* (табак, чай, кофе, вино, водка, пиво), питье, пища, семейное положение, характер и продолжительность сна, деятельность умственная и телесная, отдых, размеры ежедневного пребывания в помещении и на вольном воздухе». В последующем шел расспрос о состоянии больного по «однажды принятому порядку», включавшему 21 пункт: «аппетит и жажда, язык, зубы, полость рта и глотка, желудок; кишки; задний проход; опорожнение мочевого пузыря; мужские половые органы, женские половые органы, «живот вообще»; «грудь вообще», а также органы движения и кровообращения; сон; душевное состояние; головная боль; головокружения; боли в шее, спине и конечностях; парестезии и анестезии; нервно-мышечный аппарат; зрение и слух; «общие покровы». Каждому пункту следовало подробное пояснение о способах получения достоверной информации (рис. 5)

Анамнез (*anamnesis*, воспоминание, припоминание) включал расспрос об истории «происхож-

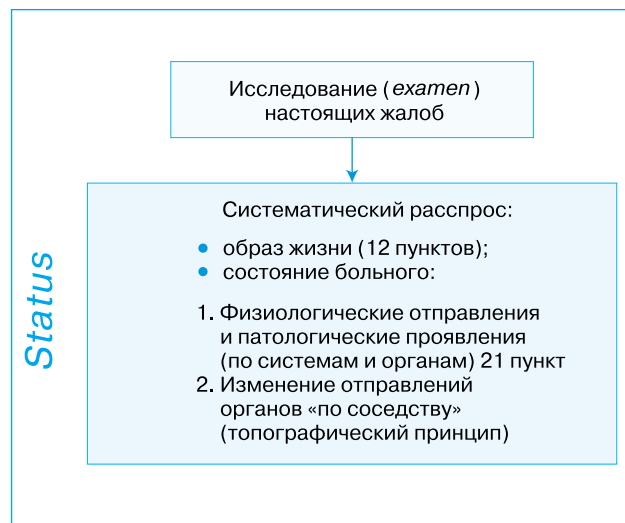


Рис. 5. Клинический метод Г.А. Захарьина (1)

дения, течения и ...лечения тех отклонений от нормы, наличие которых оказывается из распроса о настоящем состоянии».

Распознавание (*diagnosis*) по Г.А. Захарьину — это не «чисто механическое занятие, сбор сведений по известному порядку, напротив ...последнее есть весьма деятельное, пытлиное душевное состояние: данные, получаемые при распросе об объективном исследовании, неизбежно пробуждают известные предположения, которые врач тотчас же и старается решить ...вопросами и объективными исследованиями».

Г.А. Захарьин распознавал главную болезнь (*diagnosis morbi*) и второстепенные расстройства (*diagnosis aegri*). Если «*diagnosis* есть заключение о настоящем, то *prognosis* — основывающееся на диагнозе предположение о будущем: о том, как пойдет болезнь ...». Он писал: «...от правильного, верного, оправдывающегося на деле предсказания зависит репутация врача и доверие к нему больного. Нет нужды объяснять, в каком тяжелом положении находится врач, к которому не имеют доверия; еще тяжелее положение больного, вынужденного лечиться у врача, — если послед-

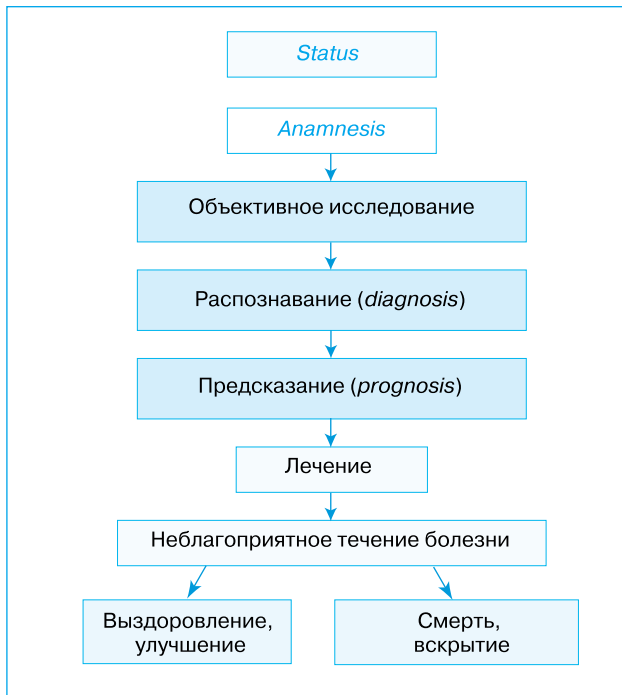


Рис. 6. Клинический метод Г.А. Захарьина (2)

ний — единственный в данной местности, к которому нет доверия» (рис. 6).

Г.А. Захарьин подразделял предсказание на 4 возможности: «1 — случай ...несерьезный, где опасности нет и быть не может; 2 — серьезный, где опасности налицо нет, но она, может быть, может появиться; 3 — случай опасный, но не безнадежный, где опасность уже налицо, но есть еще возможность хорошего исхода, следовательно еще

не потеряна надежда; 4 — случай безнадежный».

Лечение Захарьин делил на «коренное» и «паллиативное» и говорил, что лишь слабый врач довольствуется «паллиативной терапией». Как и С.П. Боткин, он считал, что «вскрытия имеют чрезвычайную важность для клиники, как для орудия успехов медицины, как науки». Ему принадлежат слова: «История медицины свидетельствует, что лишь успехи патологической анатомии сделали возможными успехи диагностики, дали возможность образоваться частной патологии, а следовательно, и частной терапии». Следует подчеркнуть, что оба клинициста были горячими сторонниками Р. Вирхова и рассматривали его как крупнейшего авторитета в медицине.

Метод физикального обследования больного занимал у Г.А. Захарьина относительно меньше места, чем у С.П. Боткина. В статье «Заметки об объективном исследовании» Г.А. Захарьин писал: «Не все болезненные явления одинаково важны для диагностики; наоборот, число важных для диагностики болезненных явлений далеко менее числа вообще всех болезненных явлений. Если сравнить сумму последних, которую должен усвоить студент при изучении семиотики, с тем ограниченным числом их, которым обходятся не только врачи, самые внимательные и добросовестные, в своей практике, но даже клиницисты, то окажется большая разница, прибавлю, что не только во врачебной практике, но и в клинике самые методы исследования гораздо проще (без потери при этом своей верности), чем обыкновенно рекомендуемые учебниками и преподаванием семиотики». С этим высказыванием корифея внутренней медицины можно было бы согласиться, если бы прежде не были изданы клинические лекции другого русского корифея С.П. Боткина, в которых блестящая диагностика базировалась преимущественно, а нередко и исключительно на виртуозной технике получения объективных симптомов и последующих умозаключениях (рис.

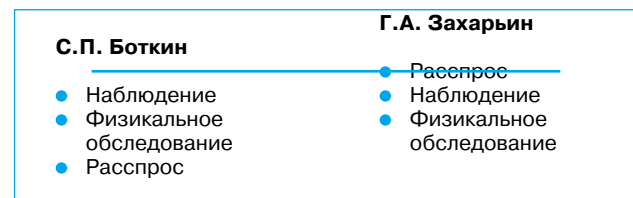


Рис. 8. Преобладающая последовательность проведения объективного обследования С.П. Боткина и Г.А. Захарьина

7). Поразительно, как сам С.П. Боткин на одной из лекций проводил перед слушателями типичное физикальное обследование больного со спинным клапанным расстройством сердца: «Ощупывая область сердца с целью определить место и качество сердечного толчка, вы прежде всего встречаетесь, несомненно, с ощущением *fremissement*

cataire, распространенном на довольно значительном пространстве. Встретив такое явление, вы стараетесь, конечно, прежде всего определить тот момент в деятельности сердца, с которым оно совпадает. Как видите, я ощупываю очень долго и внимательно, но все—таки должен признаться, что ясно определить этого не могу; мне кажется, что оно совершается то как будто во время систолы, то как будто после нее, то, наконец, перед ней; затем я не улавливаю ясно даже и самого времени сердечного сокращения. Обращаюсь к исследованию пульса, и тут я опять обращаю внимание на следующее явление: ритм пульса в лучевой артерии один, а сердечных сокращений — совершенно другой, пульсовых волн гораздо меньше, чем сердечных сокращений, и это обстоятельство опять лишает меня возможности ясно определить тот момент сердечной деятельности, с которым совпадает ощущение кошачьего мурлыканья... Осматривая шею больного, вы замечаете, в особенности на правой стороне, совершенно ясную пульсацию яремной вены, совпадающую с ясно ощутимыми, большими пульсовыми волнами и более сильным толчком сердца. Прижимая сонную артерию, вы видите, что это систолическое волнообразное поднятие вены продолжается, а если прижмете саму вену, то пульсация продолжается в нижней части вены. Одним словом, мы имеем дело с настоящим венным пульсом...»

Вместе с тем у Г.А. Захарьина мы нередко можем встретить такую оценку объективного статуса разбираемого больного: «Объективное исследование не показывает ничего ненормального в дыхательных органах, в сердце и больших сосудах, так же как и в грудном ящике...». Перечень и характеристика симптомов, которые составляли повседневный практический арсенал Г.А. Захарьина, крайне узки и не шли ни в какое сравнение с широкой симптоматической палитрой, которую использовал в клинической работе С.П. Боткин.

Г.А. Захарьин чрезвычайно критически оценивал входившие в клинику лабораторные методы исследования: например, желудочное зондирование с целью определения кислотности желудочного сока или для оценки эвакуации пищи, или подтверждения расширения желудка, «мелочное исследование мочи, ничего не дававшее для практики, и пр.». Он писал: «Во избежание недоразумения прибавлю, что не следует смешивать два разных дела: одно — выработку нового метода исследования, что всегда — дело почтенное, но дело собственного труда клинициста, а не предмет его занятий со слушателями, которым он должен сообщать лишь методы испытанные, заслуживающие применения в практике по ценности их результатов и, по возможности, необременительные для больного и врача; другое — приложение еще не созревших методов пред слушателями, ведущее к навязыванию последним приемов, не дающих

ничего нового и ценного, а однако обременительных для больного, вводящих врача в напрасную трату времени и сил и отвлекающих его внимание от фактов важных и однако легко добываемых».

Далее следует чрезвычайно важное, хотя и косвенное, определение того, как Г.А. Захарьин понимал сущность клинической школы: «...набирает такой врач массу мелочных и ненужных данных (напоминаю печальной памяти повальное «титрование») и не знает, что с ними делать; истратит свое время и внимание на сбор этих данных и, не пройдя правильной клинической школы, не замечает простых, очевидных и вместе с тем важнейших фактов или замечает, но не умеет пользоваться ими, оставаясь таким образом надолго (пока не научится тяжелым опытом), если не навсегда, — мелочным семиотиком и жалким диагностом, а следовательно и немощным терапевтом. Такой врач полагает всю «научность» своего образа действий в приложении «тонких» и конечно последних, новейших методов исследования, не понимая, что наука, — высшее здравомыслие, — не может противоречить простому здравому смыслу, который предписывает брать из массы данных лишь нужные, — прибегать лишь к тем методам исследования, которые действительно необходимы». Это высказывание не требует комментариев, под ним может подписаться любой опытный клиницист; чем опытнее и образованнее клиницист, тем меньше число лабораторных и инструментальных исследований привлекает он для обоснования диагноза, включая в этот перечень лишь самые необходимые.

Объяснение определенной недооценки Г.А. Захарьиним практической семиотики можно извлечь из актовой речи С.П. Боткина, прочитанной им в Военно-медицинской академии в 1886 г. и называвшейся «Общие основы клинической медицины»: «Еще на моей памяти, когда я начал только учиться практической медицине, ныне принятый метод объективного исследования больного, а также аускультация и перкуссия еще не составляли такого общего достояния, как теперь... Между моими учителями были люди, стоявшие тогда во главе московской практической медицины, не знавшие при этом почти элементарных приемов аускультации и перкуссии, и несмотря на это, однако же, эти деятели приносили несомненную пользу целым массам стекавшихся к ним больных. Некоторые из их советов больным, которые остались у меня в памяти, я должен признаться, выдержат и в настоящее время самую строгую критику... Невольно, однако же, является вопрос, каким путем достигали врачи... этого умения узнавать болезнь, назначать лечение? Врачи прежнего времени, лишенные почти совершенно тех способов исследования, которые в настоящее время составляют общую принадлежность каждого начинающего, путем опыта вырабатывали в



себе способность наблюдать без всяких вспомогательных средств, и нередко общее впечатление, производимое на врача, талантливого наблюдателя, видом больного, давало основание для окончательного заключения о его болезни и ее дальнейшего течения».

Г.А. Захарьин помимо наблюдения развил исключительную методологию сбора всех сведений о больном, «расспроса, доведенного до высоты искусства» (Н. Huchard). Это бросается в глаза любому, читавшему клинические лекции Г.А. Захарьина, о чем очень ясно высказался А. Ровинский в предисловии к американскому изданию лекций, вышедших в Бостоне в 1899 г.: «С огромным прогрессом последних лет во всех отраслях врачебного искусства различные и быстро растущие методы того, что называется физическим исследованием, все больше и дальше отодвинули на задний план индивидуальность больного. Нам угрожает приближение такого периода в медицине, когда болезни будут лечимы *per se*, без всякого внимания к характерным особенностям больного, страдающего ими. А между тем хорошо известно, что одна и та же болезнь принимает различные формы у различных индивидуумов в зависимости от типа, хотя и сходного с другими в существенном. Необходимо при этом ознакомиться с личностью больного как можно тщательнее или, другими словами, необходимо индивидуализировать каждый конкретный случай. Систематическое исследование посредством расспроса, веденного согласно определенному методу, единственное средство, позволяющее нам получить верное и достойное доверия исследование характерных особенностей больного, которое не может быть достигнуто ни одним из предложенных нам так называемых физических способов исследования. Это часто дает нам возможность ясно определить этиологию болезни (расспрашиванием больного об условиях и образе его жизни) и сильно поможет в достижении как общего, так и частного диагноза; это также часто снабдит нас ценным материалом для лечения. Этот метод расспроса ... ни в коем случае не механическое сопоставление различных фактов, из суммы которых посредством математического вывода, составляется формула диагноза; наоборот, это — «активное, ищущее состояние ума», потому что в то время, как собираются факты они классифицируются в уме расспрашивающего, и диагноз развертывается, так что к тому времени, когда данные совершенно собраны, диагноз или формулируется в уме, или уже легко сформулировался».

Исчерпывающая характеристика метода. Автор, безусловно, был знаком с Г.А. Захарьинным и излагал позицию последнего. Вместе с тем легко опровергнуть тезис о малой эффективности «так называемых физических способов исследования» в получении «характерных особенностей больного» хотя бы выдержкой из лекции С.П. Ботки-

на: «...встречая у верхушки сердца, несомненно, предсистолическое *fremissement cataire* и выслушивая предсистолический шум, наблюдая далее увеличение поперечника сердечной тупости, вы имеете в данном случае полное право говорить о существовании сужения левого венозного отверстия. А видя, что это дрожание так же, как и шум, продолжается и во время систолы, вы заключаете о существовании и недостаточности бикуспидального клапана, делая таким образом диагностику двух патологических состояний, часто встречающихся вместе и даже редко идущих порознь... Вы не забыли, вероятно, и того, что если в некоторых случаях сужения бывает только *fremissement cataire* без шума, то существуют и такие формы стеноза, где нет ни шума, ни *fremissement cataire* и есть только резкий акцент II-тона на легочной артерии, да увеличение правого желудочка, а *post mortem* оказывается нередко такое сужение отверстия, что оно едва пропускает мизинец, — и эти случаи далеко не представляют редкого исключения».

Различия в диагностической методологии С.П. Боткина и Г.А. Захарьина в известной мере определяли и круг больных, и болезни, которые наиболее успешно диагностировали и лечили два выдающихся врача. Спектр больных, которых разбирал С.П. Боткин на своих клинических лекциях, включал преимущественно лиц с патологией сердечно-сосудистой системы, с различными инфекциями, с заболеваниями легких и печени. Обращаясь к современной терминологии, его, безусловно, можно было бы считать в равной мере выдающимся кардиологом, выдающимся врачом-инфекционистом, выдающимся гепатологом, выдающимся фтизиатром, но прежде всего — выдающимся интернистом. Как участника двух войн его, бесспорно, следовало бы характеризовать и как военно-полевого терапевта, глубоко прочувствовавшего особое положение врача на войне. Он писал: «Особенность военной медицины состоит в особенности быта солдат... Чтобы выполнить возможно добросовестно задачу, представляющуюся военному врачу, необходимо самое основательное знание медицинских наук... Военный врач должен быть настолько хирургом и терапевтом, насколько он должен быть натуралистом, ибо без хорошего знания естественных наук немыслима разумная гигиена солдат... Изучение быта солдатского, во всех его возможных фазах, должно быть первым основанием главной деятельности военного врача: предупредить развитие болезней, уменьшить число заболевающих будет еще важнее, чем вылечить захворавшего». В одной из лекций в цикле «О сифилитическом страдании печени» С.П. Боткин дает анамнестические сведения о больном офицере с будничностью врача, хорошо знакомого с теми военными условиями жизни, о которых он сообщает на лекции: «На 24-м году от роду (следовательно 14 лет назад) заболел сифи-

лисом; сначала был твердый шанкр, потом появилась сыпь по телу, прошедшая от 4 фрикций; помнит также, что горло ему тогда прижигали, но принимал ли что-нибудь внутрь — не помнит. В 1877 году были язвы на ногах, долго ничему не уступавшие, но Пирогов прописал примочку, от которой ноги прошли. Затем весь поход, который делал на Балканах и за Балканами в отряде Гурко частью пешком и частью верхом, был здоров. Долго стояли на Шипке и в Тырнове. По окончании похода остался в Болгарии на службе и вернулся в Россию в 1885 году».

Г.А. Захарьин отдавал предпочтение в своих лекциях разбору больных с «брюшными болезнями и функциональными нервными расстройствами» желудочно-кишечного тракта, суставным ревматизмом и подагрой, «хронической бугорчаткой легких» По аналогии с клинической характеристикой С.П. Боткина его, несомненно, следовало бы считать в равной мере выдающимся гастроэнтерологом и выдающимся фтизиатром. Как и С. П. Боткин, он был также большим специалистом в области инфекционных болезней и сифилиса внутренних органов.

Методология диагноза, в рамках которой работали оба интерниста, определенным образом отличалась ввиду разных преобладающих пристрастий к получению семиотического портрета больного: у С.П. Боткина доминировала дифференциация болезни на основе *diagnosis per exlusionem* и *diagnosis ex observationae*, у Г.А. Захарьина — на основе *diagnosis ex observationae* и *diagnosis ex juvantibus*. Хотя, справедливости ради, следует

и здесь при надлежащем содержании и лечении отеки и излияния жидкости в полостях плевры и брюшины стали быстро исчезать и совершенно ясно выразилась картина, соответствующая нашему последнему предположению об аневризме восходящей части аорты ...улучшение его состояния было достигнуто главным образом вследствие применения закиси азота, которую он вдыхал в обычной смеси с кислородом во время своих приступов. Употреблялись также и амилнитрит и нитроглицерин, но эти средства не оказывали никакого эффекта, а вдыхание закиси азота обрывало приступы (левожелудочковой недостаточности. — Авт.) уже через несколько глубоких вдохов; и в этом действии закиси азота... мы убеждались уже не раз, и нам приходилось видеть такие случаи, где иногда ничто, кроме закиси азота, не приносило облегчения».

В статье «Терапевтические заметки» Г.А. Захарьин так описывал порядок лечения больных: «Прежде всего, конечно, следует индивидуализировать: старые люди хуже переносят температуру в 39 оС, чем дети таковую в 40 оС и выше; но вообще говоря, у взрослых, но не старых людей температура до 39 оС редко тревожит врача, а за 40 оС обыкновенно внушает опасения. Наиболее же требует внимания и тщательного анализа состояния больного температура между 39 оС и 40 оС... При брюшном тифе, если нет никакого другого беспокоящего симптома, я не лечу лихорадки. Если при такой температуре... замечаю, например, угнетение мозговой деятельности и одновременно явления прилива крови к голове (красное лицо), что часто бывает при брюшном тифе, — тогда назначаю не жаропонижающие, а 2 пивавки к носовой перегородке, мешок со льдом на голову, чего нередко бывает и достаточно; если замечаю изменения мозговой деятельности при бледном лице, то делаю холодные обливания головы, даю мускус, иногда (при грозящем отеке мозга) ставлю мушку на заднюю поверхность шеи; при слабом пульсе, особенно у лиц, привыкших к спиртным напиткам, даю вино, коньяк и возбуждающие; в других случаях для устранения беспокоящих симптомов приходится дать слабительное (при запоре и кишечном метеоризме). Если же, обсудив состояние больного, не нахожу оснований ждать пользы от назначенных и других средств или, приложив последние, не вижу достаточного облегчения и должен отнести внушающие опасения симптомы к высокой температуре, то прибегаю к противолихорадным средствам — каломелю, прохладным ваннам, антифебрину (реже антипирину), фенацетину, салициловому натру и хинину... Прибавлю, что приходится иногда (всего чаще при брюшном тифе) прибегать еще к одному гидротерапевтическому приему... (при значительном уже истощении больного): палящий жар туловища, конечности холодны, весьма слабый пульс, сильное мозговое

	С.П. Боткин	Г.А. Захарьин
с	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnosis per exlusionem</li> <li>● Diagnosis ex observationae</li> <li>● Diagnosis ex juvantibus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Diagnosis ex observationae</li> <li>● Diagnosis ex juvantibus</li> <li>● Diagnosis per xlusionem</li> </ul>

Рис. 8. Преобладающая методология дифференциального диагноза

отметить, что обычно все три формы дифференциальной диагностики, а тем более проводимой большими клиницистами, используются одновременно, лишь с большей или меньшей акцентуацией на ту или иную форму, что зависит от объема и качества наличных сведений о больном (рис. 8).

С.П. Боткин и Г.А. Захарьин были превосходными терапевтами и использовали весь имевшийся в тот период арсенал средств, включая лекарства, «кровоизвлечения», минеральные воды, климатотерапию и бальнеотерапию. Уместно привести примеры лечебной тактики, применявшейся в тех или иных условиях этими блестящими врачами. В лекции «Об аневризмах восходящей аорты» С.П. Боткин говорил: «Больной был помещен в клинику

возбуждение (бессонница и постоянный бред). В таких случаях я даю препараты брома и одновременно кладу разогревающий компресс на все тело: на постели расстилаются несколько фланелевых одеял, а поверх простыня, смоченная комнатной (или несколько холоднее) водою; ...больной, совершенно обнаженный, кладется на простыню и заворачивается сначала ею, а потом одеялами... больной успокаивается, перестает бредить, засыпает, палящий жар туловища и кожи конечностей проходит, пульс улучшается».

С.П. Боткина следует признать, безусловно, русским пионером того направления, которое сейчас получило название как «медицина, основанная на доказательствах». В цикле лекций, посвященных разбору больных с крупозной пневмонией, он писал: «Я уже указывал на то, какие затруднения представляет подобного рода исследование. Для этого прежде всего было необходимо два одинаковых ряда случаев крупозной пневмонии, чтобы

так и психологической нагрузки (ввиду необходимости решать наиболее сложные клинические задачи и выносить диагнозы нередко вопреки мнению своих коллег). Эти нагрузки были непомерно высокими, тем более, что Ни тот, ни другой не отличались отменным здоровьем. С.П. Боткин, страдавший тяжелыми приступами желчнокаменной болезни и перенесший несколько инфарктов миокарда, в одной из своих лекций отмечал: «...я сам, страдающий и страдавший уже и тогда желчными камнями и притом так сильно, что не только резко утомлялся от обычного труда, но настолько иногда падал духом, что ежеминутно думал о смерти, несмотря на то, что обращался к лучшим диагностам того времени как за границей, так и у нас, я не имел правильной диагностики и не знал, где причина моей болезни». С.П. Боткин умер при очередном приступе грудной жабы в возрасте 57 лет. Г.А. Захарьин, вероятно, имел высокое артериальное давление и скончался от кровоизлияния

#### Результаты исследования по крупозной пневмонии

Показатель	Антипирин	Каломель
Число больных	25	23
Средний возраст	27,5	25,6
Локализация пневмонии, %:		
правосторонняя	60,0	60,9
левосторонняя	40,0	34,7
двусторонняя	0	4,3
Срок от начала заболевания до госпитализации, дни	2,8	3,3
Назначение лечения после начала заболевания, дни	4,6	4,9
Продолжительность лихорадки после начала лечения, дни	8,1	7,1
Исчезновение бронхиального дыхания после начала лечения, дни	13,4	9,0
Число дыханий, в минуту	33	32
Пульс, уд./мин	94	94
Отношение пульса к дыханию	2,85	2,93
Летальный исход	1 (перикардит)	1 (перикардит)

потом, назначая в одном случае антипирин, а в другом каломель, получить сравнимые между собой величины». Ниже приводятся сведенные в одну таблицу результаты исследований С.П. Боткина и ординатора Александровской городской барачной больницы С. Посадского.

Г.А. Захарьин был большим знатоком лечебного действия минеральных вод, широко и с успехом применял их в лечении больных, используя главным образом — с учетом имущественного положения своих пациентов — привозные минеральные воды. Им разработана таблица минеральных вод по месту их получения, составу и рекомендуемой температуре приема. Пожалуй, эта таблица не потеряла своего значения и в наши дни (рис. 9).

Оба врача несли тяжелый груз как профессиональной (в силу громадной востребованности),

в мозг в возрасте 68 лет.

Оба знаменитых русских врача были выдающимися общественными деятелями. Известный немецкий клиницист Лейден на одном из заседаний Берлинского медицинского общества отметил, что благодаря усилиям Боткина петербургские больницы были «поставлены как в научном, так и во врачебном отношении настолько хорошо, что нам приходится для себя желать того же». Будучи гласным городской думы С.П. Боткин сумел «значительно улучшить медицинскую помощь «бедным классам» населения столицы за счет организации бесплатной врачебной помощи и бесплатного снабжения лекарствами. По его инициативе было реформировано аптечное дело, введен школьный санитарный надзор. Являясь председателем Общества русских врачей, он превратил его в

Группа	Источник	Твердых веществ	Двууглекислого натрия	Хлористого натрия	Магнезии	Извести	Температура
Эссенцуки	№ 17	108,1	61,5	32,6	4,1	4,6	9 °С
Эссенцуки	№ 18	115,2	65,8	38,8	4,6	5,3	9 °С
Эссенцуки	№ 4	81,13	46,0	26,7	1,8	4,5	9 °С
Vichy	Grande-Grille	70,1	48,8	5,3	3,0	4,3	32,8 °С
Vichy	Celestins	71,9	51,0	5,3	3,3	4,6	9 °С
Пятигорск	Мария-Терезия	217,5			19,9	7,0	8,5 °С

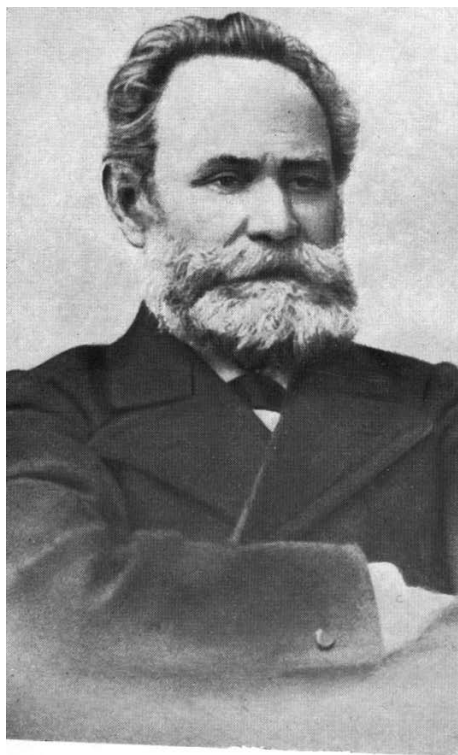
Рис.9 Фрагмент таблицы минеральных вод Г.А.Захарьина

авторитетную и профессиональную организацию. Одна из наиболее распространенных медицинских газет «Медицинский вестник» писала в 1882 г.: «Общественное сознание привыкло издавна видеть в С.П. Боткине стойкого борца за правду, справедливость, за свободу и за веру в лучшее будущее».

И.П. Павлов более 10 лет руководил экспериментальной лабораторией в клинике С.П. Боткина. В своем выступлении на заседании Общества русских врачей в Санкт-Петербурге, посвященном памяти С.П. Боткина, он сказал: «Покойный С.П. Боткин был лучшим олицетворением законного и плодотворного союза медицины и физиологии — тех двух родов человеческой деятельности, кото-

рые на наших глазах воздвигают здание науки о человеческом организме и сулят в будущем обеспечить человеку его лучшее счастье — здоровье и жизнь... Я имел честь в продолжении 10 лет стоять близко к деятельности покойного клинициста в ее лабораторной отрасли... Глубокий ум его, не обольщаясь ближайшим успехом, искал ключи к великой загадке: что такое больной человек и как помочь ему — в лаборатории, в живом эксперименте... На моих глазах десятки лет его ученики направлялись им в лабораторию, и эта высокая оценка эксперимента клиницистом составляет, по моему убеждению, не меньшую славу Сергея Петровича, чем его клиническая, известная всей России деятельность». После смерти С.П. Боткина, которого И.П. Павлов считал своим учителем и благодетелем, будущий великий физиолог впал в тяжелую депрессию и почти в течение года не был в состоянии выполнять какую либо научную работу.

В речи, посвященной памяти Г.А. Захарьина на заседании физико-медицинского общества (1898), профессор В. Снегирев отметил, что на долю врачей «...во главе с Захарьиным выпала тяжелая работа поднять имя и знамя ученого русского деятеля, возвести его на должную высоту и дать его деятельности широкий и независимый простор...». «Кто не помнит — говорил он — как врачи стояли у притолоки, не смея сесть; как были врачи, которые могли лечить только крепостных людей; как были домашние врачи, походившие на каких-то часовщиков, являвшиеся во фраках в установленные часы справляться о здоровье господ, за что милостиво выдавалось им «вознаграждение» из конторы и отпускались «пайки» к празднику мукой, овсом, птицей и т. д.; которых иногда допускали, иногда терпели, но на труд, советы и время которых смотрели легко и необязательно, и на присутствие врача смотрелось, как на обстановку, чем как на насущную необходимость». Г.А. Захарьину принадлежат слова, которые имеют величайший смысл: «Врач должен быть независим не только как поэт, как художник, но выше этого, как дея-



*И.П. Павлов*

тель, которому доверяют самое дорогое — здоровье и жизнь». За осуществление этого идеала Г.А. Захарьин и С.П. Боткин неустанно боролись на протяжении своих жизней. Как отмечали их современники, они были «вождями людей, и они много способствовали возвышению имени и положения медицинской профессии в России».

УДК

# Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени

Ч.С. Павлов, Ю.О. Шульпекова, В.Б. Золотаревский, В.Т. Ивашкин

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

В статье освещены современные представления о патогенезе, функциональном и клиническом значении фиброза печени. Описаны современные принципы инвазивной и неинвазивной диагностики фибротических изменений. Приведены основные формы фиброза, хронические заболевания печени, при которых они наблюдаются, и наиболее распространенные системы полуколичественной оценки морфологических признаков фибротического процесса.

**Ключевые слова:** Фиброз печени, патогенез, диагностика, биопсия печени, формы фиброза, полуколичественные системы оценки.

В современной гепатологии известно множество этиологических факторов (вирусы гепатитов, алкоголь, аутоиммунные реакции, генетически обусловленные метаболические нарушения), воздействие которых приводит к развитию хронических диффузных заболеваний печени.

Несмотря на разнообразие патогенетических механизмов воздействия на печень, развитие и хронизация процесса ее повреждения сопровождается системными, во многом однотипными, эволюционно устоявшимися, однонаправленными структурными изменениями ткани органа. Триггерные механизмы, запускаемые различными этиологическими факторами, приводят к развитию некро-воспалительной реакции различной степени выраженности. На определенных стадиях развития воспаления к процессам клеточной инфильтрации и дистрофии присоединяется активация печеночных фибробластов (клеток Ито), которые начинают синтезировать компоненты экстрацеллюлярного матрикса. Активация процессов фиброгенеза сопровождается, как правило, уменьшением признаков воспаления и приводит к нарушению структуры соединительнотканного каркаса печени, что во многом определяет функциональную несостоятельность последующих процессов регенерации паренхимы печени с развитием ложных долек и, в конечном счете, цирроза печени.

В узком смысле термин «фиброз печени» означает образование в ней волокнистой соединительной ткани. Являясь субстратом для развития основных осложнений цирроза печени (портальной гипертензии и печеночноклеточной недостаточности) и имея важное значение для формирования клинических проявлений болезни, фиброз не представляет собой самостоятельный патологический процесс, а входит в комплекс морфологических изменений при большинстве хронических заболеваний печени.

## Патогенез фиброза

Фиброз характеризуется избыточным развитием соединительной ткани печени в результате повторных и/или длительных повреждающих воздействий на печень. Внеклеточный матрикс печени в норме представлен коллагенами различных типов и различными неколлагеновыми компонентами (ламинином, эластином, протеогликанами, фибронектином и др.). При развитии фиброза печени преимущественно нарастает содержание коллагенов I, V, VI типов, ламинина, эластина, протеогликанов.

Основную роль в продукции соединительной ткани в печени (внеклеточного матрикса) играют звездчатые клетки, расположенные в перисинусоидальном пространстве. Звездчатые клетки

(клетки Ито, или ретиноидзапасающие клетки) находятся в тесной функциональной связи с гепатоцитами и макрофагами печени (клетками Купфера). В физиологических условиях клетки Ито находятся в состоянии покоя и представляют собой депо ретиноидов, и в отсутствие повреждения печени они секретируют противовоспалительный цитокин интерлейкин-10, который понижает уровень активности клеток Купфера.

В основе развития фиброза печени лежит активация звездчатых клеток. Как разворачивается этот процесс? В результате повреждения гепатоцитов при различных патологических воздействиях из разрушенных гепатоцитов выделяются различные биологически активные вещества, включающие перекиси и протеазы. Эти биологические активные вещества активируют макрофаги печени, а также эндотелий синусоидов. Активированные клетки, в свою очередь, начинают секретировать биологически активные вещества, вызывающие активацию звездчатых клеток. К разряду подобных веществ относятся провоспалительные цитокины – интерлейкин-1 (IL-1), фактор некроза опухоли альфа ( $TNF\alpha$ ), перекиси, оксид азота, эндотелин, но главная роль в активации звездчатых клеток принадлежит тромбоцитарному фактору (PDGF), активатору плазминогена, трансформирующему фактору роста бета 1 ( $TGF\beta 1$ ). Под их воздействием звездчатые клетки выходят из состояния покоя и претерпевают ряд превращений.

Превращения звездчатых клеток проходят определенные этапы (рис. 1). На первом этапе (*этапе инициации*) покоящиеся звездчатые клетки под действием перечисленных выше продуктов макрофагов и эндотелия утрачивают депо рети-

ноидов и начинают секретировать  $TGF\beta 1$  – фактор, который играет ключевую роль в развитии последующей аутоактивации звездчатых клеток. Под его воздействием они не только продолжают «активировать сами себя», но и приобретают способность мигрировать в участки воспаления. Следующий этап, *этап закрепления*, сопровождается превращением звездчатых клеток в миофибробласты – клетки вытянутой формы, содержащие фибриллы альфа-актина (что придает им некоторую способность к сокращению). Эти клетки продолжают секретировать  $TGF\beta 1$ , а также способны к выработке внеклеточного матрикса печени. Миофибробласты приобретают способность к активному делению в участках воспаления.

По современным представлениям, развитие фиброза печени нельзя объяснить только избыточной продукцией компонентов внеклеточного матрикса, скорее оно связано с нарушением равновесия процессов образования и деградации компонентов внеклеточного матрикса.

Непосредственно звездчатые клетки вырабатывают активные вещества разнонаправленного действия, обладающие способностью как стимулировать рассасывание внеклеточного матрикса, так и подавлять этот процесс (рис. 2). Основными ферментами, вызывающими деградацию межклеточного вещества, являются матриксные металлопротеиназы (ММП), главным активатором которых служит белок плазмин. Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ (ТИМП) подавляет активность ММП. Как ММП, так и ТИМП вырабатывают звездчатые клетки печени. Кроме того, звездчатые клетки способны тормозить активацию ММП путем подавления активности плазмина.

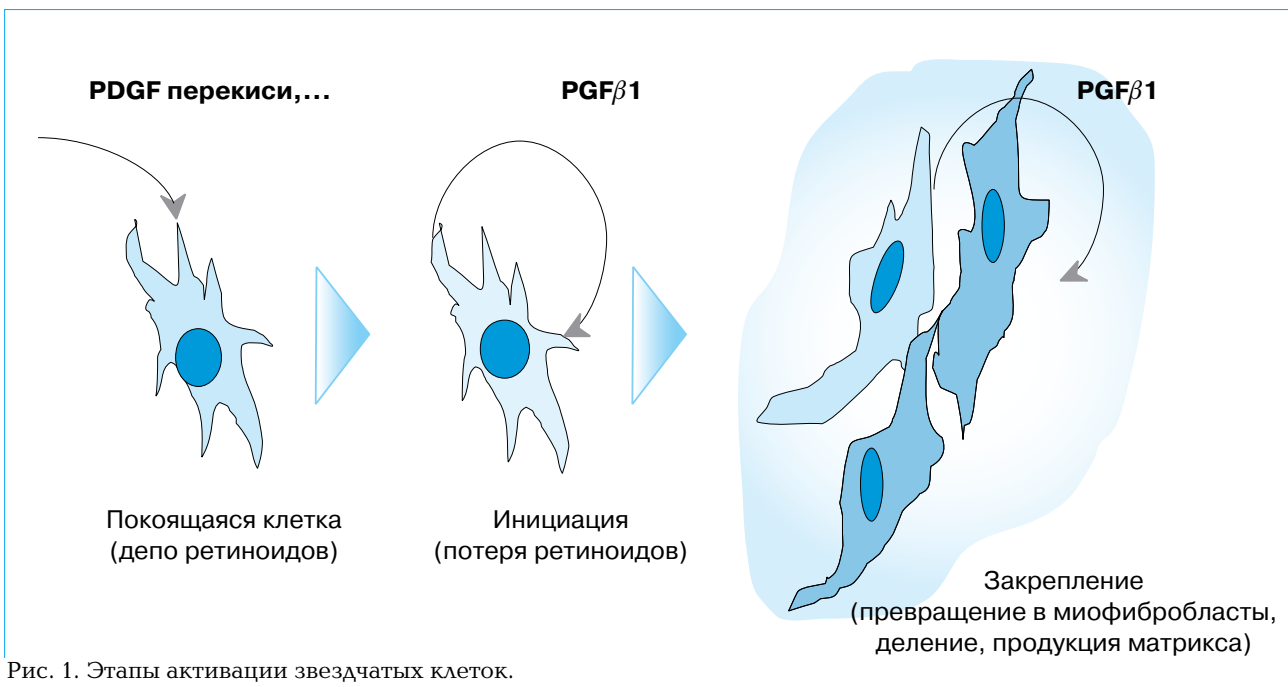


Рис. 1. Этапы активации звездчатых клеток.

- Нарушение активации ММП плазмином
- Подавление активных ММП посредством ТИМП

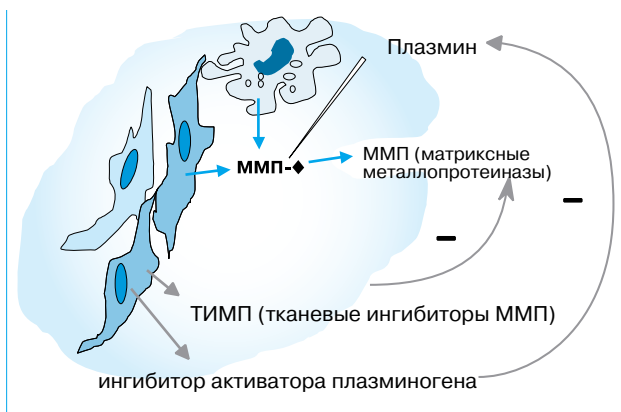


Рис. 2. Нарушение равновесия «продукция — деградация матрикса».

### Клиническое и функциональное значение фиброза:

Важность диагностики и оценки степени фиброза определяется теми функциональными и структурными последствиями, к которым приводит его развитие:

- нарушение процессов обмена между гепатоцитами и кровью в синусоидах (капилляризация последних);
- шунтирование крови (сброс ее из приносящих сосудов в печеночные вены);
- возможность прогрессирования хронического заболевания печени в сторону цирроза;
- сужает спектр и снижает эффективность лечебных мероприятий

Хорошо известно, какие последствия влечет за собой избыточное развитие соединительной ткани в печени. Одним из них может стать нарушение

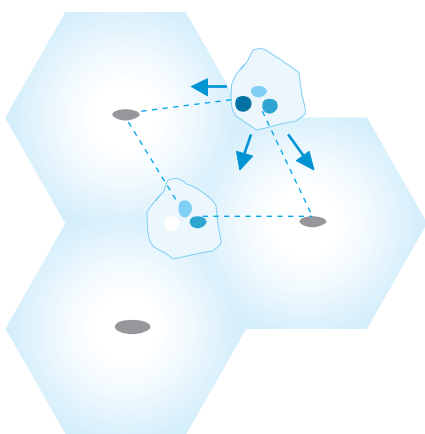
архитектоники печени с появлением ложных долек. Другим, при котором может наблюдаться даже в отсутствие ложных долек, является изменение стенок синусоидов и перисинусоидального пространства Диссе. В этом случае в перисинусоидальном пространстве откладывается избыточное количество внеклеточного вещества, оно расширяется, а его проницаемость снижается. Таким образом, нарушается обмен между кровью, протекающей по синусоидам, и гепатоцитами.

Одно из последствий избыточной активации звездчатых клеток — нарастание выраженности портальной гипертензии. Звездчатые клетки расположены по ходу синусоидов. В процессе активации и превращения в миофибробласты эти клетки накапливаются по ходу синусоидов и приобретают способность к частичному сокращению, что может приводить к нарастанию давления в синусоидах и усилению выраженности портальной гипертензии.

Фиброзные изменения возникают при большинстве хронических заболеваний печени: хронических вирусных гепатитах (В, С, В+D), аутоиммунном гепатите, алкогольной болезни печени (жировая дистрофия, алкогольный гепатит), первичном билиарном циррозе, первичном склерозирующем холангите, наследственном гемохроматозе, болезни Вильсона, дефиците  $\alpha$ -1 антитрипсина, врожденном фиброзе печени, лекарственных поражениях печени, хронической сердечно-сосудистой недостаточности. При тяжелом, неподдающемся лечению течении заболевания печени фиброз может принять прогрессирующее развитие и перейти в цирроз.

В зависимости от локализации и распространенности процесса различают следующие формы фиброза печени.

Схема развития фиброза



Портальный и перипортальный «звездчатый» фиброз при вирусном гепатите

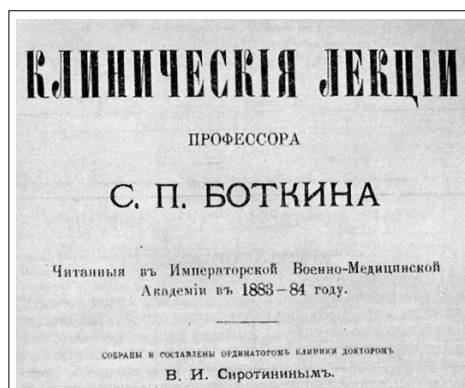


Рис. 3. Фиброз при различных типах повреждения печени: портальный и перипортальный фиброз (схема отражает закономерности развития и распространения соединительной ткани: от портальных трактов к центральной вене; представленный биоптат печени пациентки, страдающей вирусным гепатитом С (окраска по Ван Гизону, x 200) иллюстрирует характерный пример портального и перипортального фиброза).



- Веноулярный и перивеноулярный фиброз. Развивается в центре долек и стенках центральных (печеночных) вен. Характерен для хронического алкогольного гепатита, хронической сердечной-сосудистой недостаточности.

- Перицеллюлярный (вокруг гепатоцитов). Синтез коллагена осуществляется клетками Ито, расположенными в пространстве Диссе, при их активации и трансформации в миофибробласты. В результате отложения коллагеновых волокон нарушается обмен между гепатоцитами и плазмой крови в синусоидах. Перицеллюлярный фиброз наблюдается при хроническом вирусном гепатите и алкогольной болезни печени.

- Септальный — возникает на месте мосто-видных некрозов, например при вирусном гепатите. Образующиеся фиброзные септы соединяют соседние портальные тракты (порто-портальные септы) или портальные тракты и центральные вены (порто-центральные септы), что приводит к нарушению долькового строения печени. В септах можно увидеть сосуды-анастомозы (шунты), по которым кровь из ветвей воротной вены и печеночной артерии напрямую поступает в центральные (печеночные) вены в обход функционально-активной паренхимы печени, что приводит к развитию тканевой гипоксии и портальной гипертензии.

- порталный и перипортальный фиброз — характерный признак хронического гепатита (вирусного, алкогольного, аутоиммунного). Клетки воспалительного инфильтрата, локализованные в портальных трактах, выделяют цитокины (ТНФ, ИЛ-1, 2, 6), которые активируют фибробласты и синтез ими коллагена.

- перидуктальный фиброз — концентрическое разрастание фиброзной ткани вокруг желчных канальцев разного калибра. Наблюдается при склерозирующем холангите (первичном и вторичном) и имеет важное диагностическое значение.

- смешанный — самая частая форма фиброза, при которой представлены в разных соотношениях остальные формы фиброза.

Фиброзирование при различных типах повреждения печени развивается не по одинаковым законам. Один из типичных вариантов наблюдается при вирусных гепатитах (рис. 3), когда фиброз в начальных стадиях захватывает преимущественно портальные тракты, т. е. зону I печеночного ацинуса по Рапопорту. Отсюда соединительная ткань распространяется к зонам II и III. Это, вероятно, связано с тем, что и воспаление при вирусных гепатитах выражено преимущественно в зоне портальных трактов. Таким образом, фиброз, наблюдающийся при вирусных гепатитах, в ранней фазе наблюдается в зоне портальных трактов, в результате чего они приобретают «звездобразный» вид: портальные тракты расширены и имеют многоугольную форму.

## Диагностика фиброза печени

Основным способом получения ткани печени для последующей морфологической оценки является пункционная биопсия. Данная методика, предложенная впервые Ерлихом и Лукателло в 1884 г. и с внедрением в клиническую практику биопсийной иглы Менгини в 1958 г. отметившая свой второй день рождения, сегодня широко доступна и безопасна. Биопсия проводится в динамике с целью оценки стадии, прогрессирования поражения и эффективности лечения, а определение локализации и распространенности фибротического процесса позволяет прогнозировать риск развития осложнений хронического заболевания печени. Более активное внедрение биопсии ограничивается наличием нескольких проблем, не связанных напрямую с методикой ее выполнения: отсутствием нормативных документов, регламентирующих проведение манипуляции; нехваткой квалифицированных морфологов, способных объективно описать морфологические признаки и дать им количественную оценку и, наконец инвазивным характером процедуры и потенциальным риском развития осложнений, который непосредственно зависит от опыта врача, проводящего биопсию.

Существуют разные способы морфологической оценки выраженности фиброзных изменений в ткани печени, полученной при биопсии. В клинической практике широко применяется полуколичественная оценка фиброза у больных хроническими вирусными гепатитами. Различными группами исследователей предложено несколько систем такой оценки (Metavir, Knodell, Ishak). Согласно шкале Metavir, *первая* стадия фиброза характеризуется расширением и появлением портальных трактов звездчатой формы, *вторая* — образованием порто-портальных септ, *третья* — образованием порто-центральных септ и *четвертая* — образованием ложных долек. Основным неудобством при работе с этими системами является отсутствие четкого разграничения между критериями оценки фиброза печени, с одной стороны, и показателями выраженности некро-воспалительной реакции (индекс гистологической активности, ИГА) — с другой.

Очень удобной в повседневном применении является полуколичественная система оценки фиброза, разработанная В.В. Серовым в 1996 г. Автор выделяет 4 степени фиброза, которым присваивается разное количество баллов — от 1 до 4, а ИГА оценивается отдельно (табл. 1).

Морфологическая оценка всегда является субъективной и зависит от опыта и квалификации патоморфолога. С целью исключения данного обстоятельства итальянскими исследователями Т. Caballero и соавт. в 2001 г. предложена автоматизированная система количественной оценки

Таблица 3: Сывороточные маркеры фиброза печени.

Баллы	Степень фиброза	Характер фиброза
0	Фиброз отсутствует	Нормальные портальные тракты
1	Слабый	Фиброз и расширение портальных трактов, перипортальный фиброз
2	Умеренный	Перипортальный фиброз, портальные септы
3	Тяжелый	Портальные септы, фиброз с нарушением долькового строения печени
4	Цирроз	Сформированный цирроз

фиброза печени с помощью компьютерной программы «Фиброквант». В память компьютера внесены средние значения основных параметров структурных единиц печени (ширина портальных трактов, диаметр сосудов и т. д.). Заключение выдается на основании сравнения показателей, заложенных в компьютере, и индивидуальных показателей пациента.

При заболеваниях печени другой этиологии фиброз может развиваться по другим закономерностям. Это, в частности, иллюстрирует фиброз печени при алкогольной болезни печени, неалкогольном стеатогепатите (рис. 4). Избыточное развитие соединительной ткани начинается с периферических отделов дольки, поскольку в этих отделах гепатоциты наиболее подвержены повреждающим воздействиям этиологических факторов. Наблюдается развитие фиброза либо вокруг центральных венул (так называемый склерозирующий гиалиновый некроз) либо по ходу синусоидов по типу «проволочной сетки».

Стадии фиброза при неалкогольном стеатогепатите целесообразно оценивать по шкале, предложенной E. Brunt (1999, 2002), согласно которой первая стадия фиброза – это перисинусоидальный или перипортальный фиброз. Затем на более далеко зашедших стадиях он распространяется к портальным трактам.

Изменения печени, которые нельзя смешивать с патологическим фиброзом.

- Так называемый «физиологический фиброз», или фиброз глиссовой капсулы, который может выявляться при краевой биопсии печени.

- Субкапсулярный фиброз, имеющий вид коротких септ, которые распространяются в глубину печени не более чем на 2 мм. Это тоже физиологическое явление.

- Иногда можно расценить как фиброз изменения, наблюдающиеся при коллапсе стромы при активном гепатите (необходима окраска на эластические волокна).

Другая группа методов оценки фиброза печени

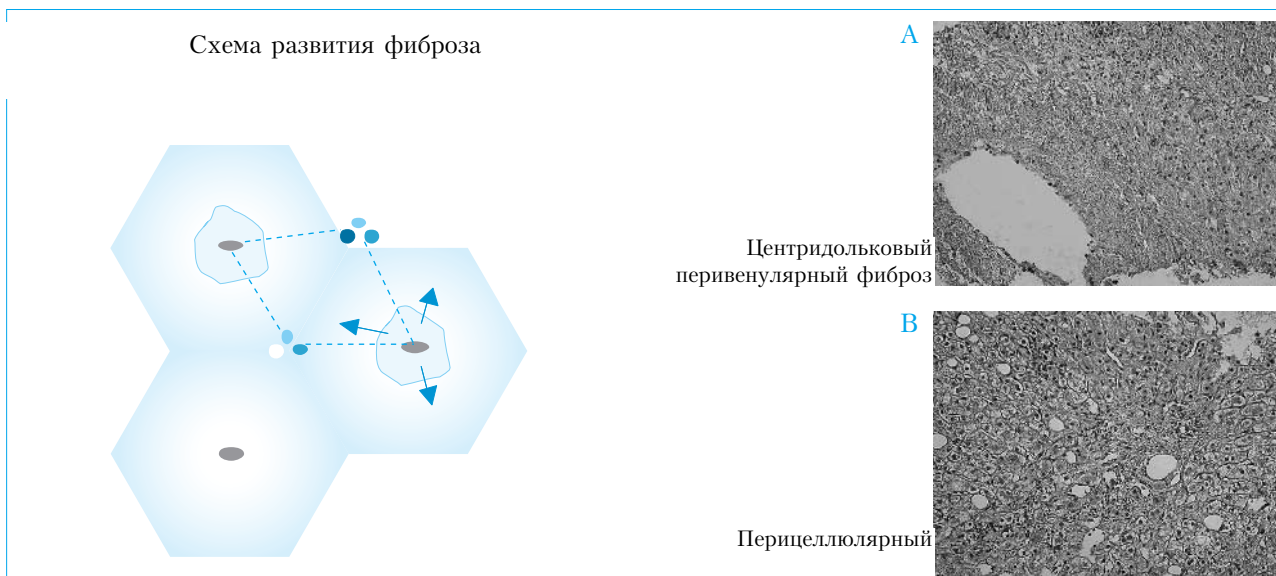


Рис. 4. Фиброз при различных типах повреждения печени: перицеллюлярный фиброз.

Схема отражает закономерности развития и распространения соединительной ткани: с периферических отделов дольки.

Представлены биоптаты печени: А) пациента, страдающего алкогольной болезнью печени (окраска гематоксилином и эозином. X100): центридольковый перивенулярный фиброз, распространяющийся на стенку центральной вены;

Б) пациента, страдающего алкогольной болезнью печени (окраска гематоксилином и эозином. X200): картина перицеллюлярного фиброза.

Фибробласты и коолагеновые волокна окружают гепатоциты

— это современные методы визуализации (УЗИ, КТ, МРТ). Отсутствие четких критериев оценки фиброза на ранних этапах его развития не позволяет использовать эту группу диагностических методов для определения распространенности и локализации процесса на предцирротических стадиях заболевания. Методы визуализации широко используются в диагностике осложнений цирроза печени (портальной гипертензии, асцита и т. д.).

Еще одна группа — биохимические и молекулярные методы. Модель диагностики основывается на наличии баланса между процессами фиброгенеза и фибринолиза. Основными регуляторными медиаторами являются матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы. В зависимости от преобладания активности одного из этих двух групп медиаторов нарушается равновесие процессов синтеза и деградации экстрацеллюлярного матрикса. Сама диагностика основывается на определении компонентов, входящих в состав экстрацеллюлярного матрикса, и продуктов, получаемых в результате его распада в сыворотке крови. Основные сывороточные маркеры фиброза печени представлены в табл. 2.

Результаты международных мультицентровых исследований показали высоко достоверную корреляцию между активностью процессов фиброгенеза и сывороточным уровнем коллагена IV типа,

других — очень быстро, а у основной массы — со средними темпами. Конкретные причины таких разных темпов на сегодняшний день до конца не поняты.

Что касается индивидуальных факторов, которые могут влиять на скорость прогрессирования фиброза, то помимо возраста и пола, установлено значение особенностей строения молекулы TGF $\beta$  и его рецепторов у различных людей. Как было отмечено выше, данный цитокин поддерживает звездчатые клетки в состоянии активации и стимулирует продукцию на соединительной ткани.

Кроме того, обнаружена связь степени развития фиброза с повышенным накоплением железа в ткани печени. Эти результаты подтверждены в нашей клинике. Ускоренное развитие фиброза в условиях перегрузки железом можно объяснить активацией перекисного окисления, продукты которого могут оказывать профиброгенное влияние. Развитию фиброза печени способствует злоупотребление алкоголем, а при стеатогепатите — наличие патологического ожирения.

Возможно ли лечить фиброз печени?

В некоторых работах показано, что фиброз печени может иметь обратное развитие. Так в экспериментах на животных было продемонстрировано обратное развитие фиброза печени при разрешении билиарной обструкции (Hammel P и соавт. 2001). Существуют также отдельные наблю-

Таблица 3: Сывороточные маркеры фиброза печени.

Маркер	Фиброгенез	Фибролиз	Специфичность к печени
<b>Коллаген IV</b>	+	-	+
<b>Коллаген VI</b>	+	(+)	+
<b>Коллаген XIV</b>	+	-	+
Ламинил	(портальный)	(+)	(+)
Тенасцин	+	-	(+)
Гиалуронан	(дольковый)	(+)	(+)
ТИММП-1	(+)	-	+
ММП-1	+	+	(+)
ММП-2	-	(+)	+
ММП-9	(+)	(+)	(+)

N-терминальным пептидом проколлагена III типа, гиалуроновой кислотой, ТИММП-1, что является серьезным основанием для продолжения исследований в этом направлении.

Прогностическое значение оценки фиброза

Фиброз у различных пациентов прогрессирует различными темпами. На рис. 5 представлены результаты исследования Т. Poynard и соавт., проанализировавших темпы развития фиброза печени при вирусном гепатите С в однородных группах пациентов. Было обнаружено, что у одних фиброз прогрессирует крайне медленно, у

других — очень быстро, а у основной массы — со средними темпами. Конкретные причины таких разных темпов на сегодняшний день до конца не поняты. Однако может ли иметь обратное развитие уже сформировавшийся цирроз печени на сегодняшний день неизвестно. Полученные данные касались II и III стадий фиброза. Таким образом, вероятно, существует точка обратимости фиброза, на которой еще можно повернуть вспять этот процесс. Но на какой стадии развития соединительной ткани находится эта точка, пока не известно.

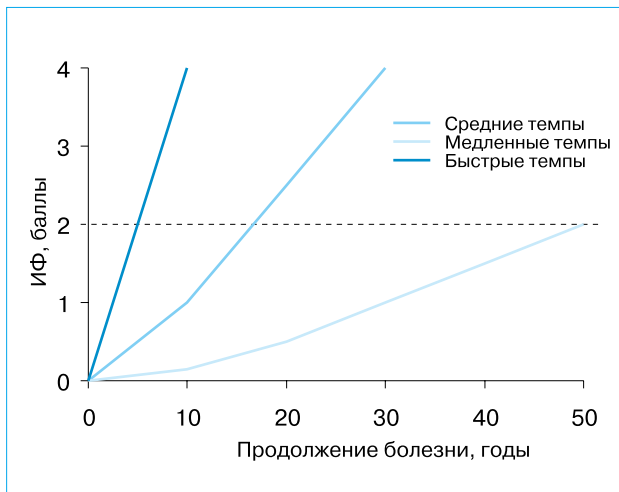


Рис. 5. Темпы прогрессирования фиброза (Roynard T и соавтор, 1997)

Какие факторы могут способствовать обратному развитию фиброза? В экспериментах подтверждено, что индукция апоптоза звездчатых клеток способствует тому, что развитие фиброза прекращается, и он претерпевает обратное развитие. Однако вызвать апоптоз звездчатых клеток *in vivo* крайне затруднительно, потому что их выживаемость поддерживают сами же компоненты соединительной ткани. В эксперименте также установлено, что выработка естественных ингибиторов веществ, стимулирующих развитие фиброза, может способствовать его обратному развитию (рис. 6).

Основные направления антифибротической терапии включают следующие принципы.

- Лечение следует строить с учетом особенностей основного заболевания
- При хроническом гепатите С показано, что долговременная терапия интерфероном-альфа даже при отсутствии вирусологического ответа способствует обратному развитию фиброза печени
- В будущем, возможно, будут применяться стратегии, направленные на регуляцию активнос-

#### Список литературы

1. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей, Москва, М – Вести, 2002.
2. Панфилов С.А., Панфилова Е.В. Диагностика заболеваний печени, билиарного тракта с курсом патологической анатомии. – М. БИНОМ. Лаборатория знаний 2003.
3. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1:431-435.
4. Ishak KG. Chronic hepatitis morphology and nomenclature. *Mod Pathol* 1994; 7:690-713.
5. Geller SA. *Hepatitis B and hepatitis C*. *Clin Liver Dis* 2002; 6:317-334.
6. Wanless IR, Nakashima E, Sherman M. Regression of human cirrhosis Morphologic features and the genesis of

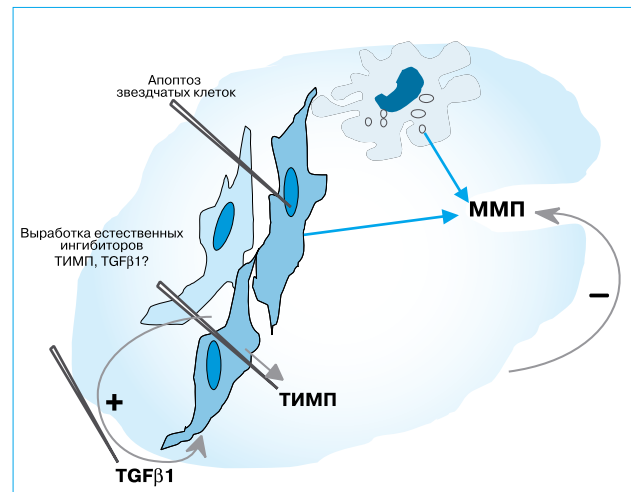


Рис. 6. Возможные факторы обратимости фиброза

ти звездчатых клеток и факторов, контролирующих синтез и деградацию матрикса печени.

#### Заключение:

Фиброз печени представляется сложным, многоступенчатым, эволюционно устоявшимся процессом в ответ на широкий спектр повреждающих факторов.

Биопсию печени с последующим морфологическим исследованием на сегодняшний день следует признать «золотым стандартом» в диагностике и оценке выраженности фиброза.

Будущее остается за биохимическими и молекулярными методами, в перспективе открывающими не только новые пути неинвазивной диагностики фиброза, но и предоставляющими новые возможности воздействия на механизмы развития фибротического процесса.

incomplete septal cirrhosis. *Arch Pathol Lab Med* 200; 124:1599-1607.

7. K. Kon, K. Ikejima, M. Hirose, M. Yoshikawa, N. Enomoto, T. Kitamura et al., Pioglitazone prevents early-phase hepatic fibrogenesis caused by carbon tetrachloride, *Biochem Biophys Res Commun* 291 (2002) 55-61
8. F. Marra, E. Efsen, R.G. Romanelli, A. Caligiuri, S. Pastacaldi, G. Batignani et al., Ligands of peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulate profibrogenic and proinflammatory actions in hepatic stellate cells, *Gastroenterology* 119 (2000) 466-478
9. A. Geerts, V. Rogiers, Sho-saiko-To: the right blend of traditional oriental medicine and liver cell biology [editorial; comment], *Hepatology* 29 (1999) 282-284
10. I. Shimizu, Y.R. Ma, Y. Mizobuchi, F. Liu, T. Miura, Y. Nakai et al., Effects of Sho-saiko-to, a Japanese herbal medicine, on hepatic fibrosis in rats [see comments], *Hepatology* 29 (1999) 149-160

Резюме на английском

УДК

# Лечение пациентов хроническим гепатитом С с исходно нормальным значением аланиновой аминотрансферазы

М.В. Маевская

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

Насколько надежен такой показатель, как уровень активности АлАТ в оценке воспалительного процесса в печени? Среди больных хроническим гепатитом С 30% имеют нормальный уровень этого показателя, еще у 40% он не превышает двукратного верхнего лимита нормы. Решение о тактике ведения таких пациентов принимается на основании целого ряда факторов, особое значение среди которых имеют результаты биопсии печени. Эффективность и безопасность противовирусной терапии при этом аналогична таковой у пациентов с повышенным уровнем активности АлАТ.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, аминотрансферазы, пегилированный интерферон, рибавирин.

С момента открытия вируса гепатита С прошло около 15 лет, но до настоящих дней интерес к самому вирусу и вызываемому им повреждению печени не ослабевает. Различные аспекты гепатита С продолжают активно изучаться. Одну из проблем можно определить следующим образом: нуждаются ли больные хроническим гепатитом С (ХГС) с нормальным значением аланиновой аминотрансферазы (АлАТ) в противовирусном лечении?

Ответ на этот вопрос не однозначен и требует анализа накопленных на сегодняшний день знаний. Обратимся к Интернациональным согласительным конференциям по гепатиту С, которые состоялись в 1997 г. в Национальном институте здоровья (Американская ассоциация по изучению печени) и в 1999 г. в Париже (Европейская ассоциация по изучению печени). По положениям этих конференций пациентов с нормальным уровнем активности АлАТ было рекомендовано исключить из схем противовирусного лечения. Обоснованием такого решения послужили следующие доводы: у этой категории лиц заболевание протекает, как правило, бессимптомно, а при гистологическом исследовании ткани печени у них определяется

минимальная или низкая степень некровоспалительной активности с крайне редкими случаями формирования цирроза печени. Более того, у 47% больных на фоне применения интерферона-альфа (ИФН-б) уровень АлАТ повышается и может оставаться в этих пределах даже после завершения курса терапии. Однако следует обратить внимание, что ответ на противовирусную терапию ИФН-б у лиц с нормальным уровнем АлАТ на момент окончания лечения составляет 35%, а стойкий вирусологический ответ (СВО) наблюдается в 15% случаев, что подобно таковому у пациентов с исходно повышенными значениями изучавшегося показателя. Следовательно, необходимо продолжить изучение естественного течения гепатита С у лиц с нормальным уровнем активности АлАТ для того, чтобы четко определить тактику ведения данной категории пациентов [4].

Насколько надежен рассматриваемый показатель в оценке воспалительного процесса в печени? АлАТ относится к индикаторным цитоплазматическим ферментам, повышение уровня активности которых свидетельствует о повреждении гепатоцитов и указывает на воспалительную природу заболевания печени. Чувствительность

показателя составляет 83%, специфичность – 84% в сравнении с изменением уровня фермента при заболеваниях другой, не печеночной, природы. При массивном гепатоцеллюлярном повреждении наблюдается сочетанное повышение активности митохондриального фермента – аспаратамино-трансферазы (АсАТ), что соответственно обусловлено повреждением митохондрий. Однако низкая активность АЛАТ не всегда указывает на здоровую печень. На уровень данного показателя влияет множество факторов. В частности, ложно низкая активность в присутствии повреждения печени возможны при гемохроматозе, дефиците витамина В6, формировании ЦП, блокаде токсинами внутриклеточного синтеза АЛАТ и т. д. [7]. Важно отметить и то, что не все поврежденные клетки печени высвобождают АЛАТ.

Обратимся к больным ХГС. Как правило, у пациентов с нормальным уровнем активности АЛАТ наблюдается мягкое течение болезни с отсутствием или слабо выраженным фиброзом при гистологическом исследовании ткани печени. Скорость прогрессирования заболевания у них значительно ниже по сравнению с пациентами с исходно высокой активностью АЛАТ. Тем не менее, ситуация не всегда столь оптимистична. По данным А. Alberti и соавт. [1], приблизительно 30% пациентов с ХГС независимо от пола и возраста имеют нормальный уровень активности АЛАТ на момент установления диагноза. У большинства из них нормальные значения АЛАТ сохраняются на протяжении длительного времени. Однако нередко может происходить реактивация заболевания печени с повышением данного показателя (рис. 1), предсказать такую ситуацию с помощью

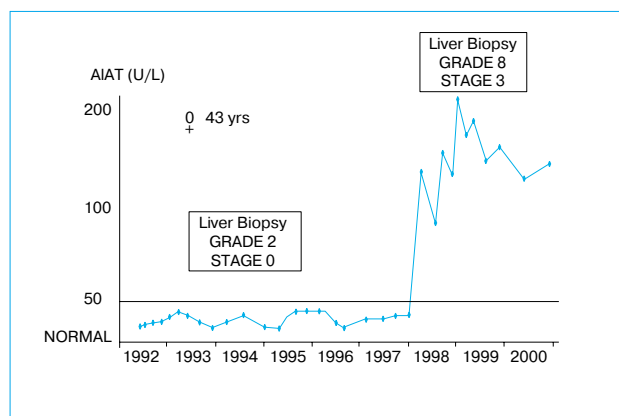


Рисунок 1. Реактивация АЛТ после 6 лет наблюдения за течением гепатита С. A. Alberti, L. Benvegnu J. of Hepatology 2003

каких-либо биохимических или вирусологических тестов не представляется возможным.

Приблизительно у каждого пятого больного с нормальным уровнем активности АЛАТ гистологически определяется фиброз и даже цирроз печени. В табл. 1 показаны результаты исследований ряда авторов, которые изучали гистологическую картину печени у пациентов с ХГС, имеющих нормальный уровень активности АЛАТ. По их данным, частота определения фиброза и/или цирроза печени колеблется от 0 до 60%, в среднем составляя 22% [1].

К настоящему времени достигнут прогресс в понимании гепатита С, и ряд положений прежнего консенсуса был пересмотрен в 2002 г. на Второй согласительной конференции Национального института здоровья (США). К моменту созыва конференции было проведено 5 исследований

Данные исследований, оценивающих стадию повреждения печени у больных хроническим гепатитом С при нормальном уровне активности АЛАТ [1]

Авторы	Больные с нормальным уровнем активности АЛАТ, абс. число	Фиброз при гистологическом исследовании, абс. число (%)
Alberti	16	6 (37)
Conry – Cantilena	72	5 (7)
Esteban	105	14 (13)
Gholson	50	20 (40)
Kolho	20	5 (25)
Naito	22	0 (0)
Okanone	36	2 (5,5)
Prati	41	0 (0)
Puoti	46	12 (26)
Serfaty	85	51 (60)
Shakil	51	21 (41)
Shindo	19	0 (0)
Silini	48	0 (0)
Yuki	21	0 (0)
Всего...	632	136 (22)

Результаты лечения больных хроническим гепатитом С с нормальным или субнормальным уровнем АЛТ комбинацией ИФН- $\alpha$ /рибавирин  
(National Institutes of Health Consensus Development Conference Management of Hepatitis C, 2002)

Авторы	Количество больных, абс. число	Уровень АЛТ	Генотип 1, %	Фиброз 0 или 1+, %	Стойкий вирусологический ответ, %
Gordon и соавт.	44	Менее 1,3 ВЛН*	65	89	36
Lee, Sherman.	19	Менее 1,5 ВЛН	84	84	47
Di Bisceglie и соавт.	24	Норма	80	50	25
Jacobson и соавт.	56	Норма	75	64	32
Sponseller и соавт.	24	Норма	64	71	50

по использованию комбинированной терапии у больных ХГС с нормальным уровнем активности АЛТ (табл. 2). Курс лечения составлял от 24 до 48 нед, доза ИФН- $\alpha$  варьировала от 3 до 5 млн МЕ, рибавирин назначался в дозе от 1000 до 1200 мг/сут. Никаких достоверных различий в эффективности комбинированной терапии пациентов с нормальным или субнормальным уровнем активности АЛТ в сравнении с больными, имевшими более высокие значения этого показателя не получено [8]. Более поздние публикации также подтверждают эти данные. В работе I.M. Jacobson и соавт [5] сравнивались два режима введения ИФН- $\alpha$ -2b (3 млн МЕ и 5 млн МЕ 3 раза в неделю) в комбинации с рибавирином в дозе 1000–1200 мг/сут у пациентов с гистологически доказанным ХГС, имевших нормальный (I группа) и повышенный (II группа) уровни активности АЛТ. При исследовании СВО достоверных отличий в обеих группах не установлено, повышение АЛТ de novo на фоне лечения было транзиторным и статистически незначимым. Кинетика вируса гепатита С на фоне антивирусной терапии также подобна у пациентов с нормальной и повышенной активностью АЛТ [6].

Следовательно, больные ХГС с нормальным уровнем активности АЛТ не должны исключаться из схем противовирусного лечения на основании только одного этого показателя. Более того, сделать вывод о том, что уровень активности АЛТ стойко нормален можно только при повторных исследованиях на протяжении не менее 3 мес [5, 8].

Решение о назначении противовирусной терапии больным ХГС с нормальным уровнем активности АЛТ должно приниматься на основании целого ряда факторов, основными из которых являются изменения гистологической картины ткани печени (наличие и степень выраженности фиброза), мотивация самого пациента на лечение, его возраст, генотип вируса гепатита С, давность инфекции, другие (кроме АЛТ) признаки серьезного повреждения печени (АсАТ больше нормы, тромбоциты меньше нормы и т. д.), клинические симптомы ХГС (например, астения), внепеченоч-

ные признаки, сопутствующие заболевания.

Если решение о противовирусном лечении принято, то оно проводится с использованием тех же лечебных схем, что и для пациентов с повышенным уровнем активности АЛТ [1, 2, 5, 6, 8].

Золотым стандартом по эффективности лечения ХГС считается сегодня комбинация пегилированного интерферона-альфа (ПЕГ-ИФН- $\alpha$ ) с рибавирином. СВО при использовании данной схемы лечения в течение 48 нед у пациентов с генотипом 1 составляет 42–51%, в то время как у пациентов с генотипом 2 и 3 (курс лечения – 24 нед) он намного выше – 78–82%. Эффективность применения комбинацией ПЕГ-ИФН- $\alpha$  в сочетании с рибавирином у пациентов, не ответивших на монотерапию ИФН- $\alpha$ , составляет 34–40%, у больных с рецидивом ХГС, после монотерапии ИФН- $\alpha$  эта цифра повышается примерно до 60% [3]. На момент проведения согласительной конференции по гепатиту С Национального института здоровья (2002 г.) никаких завершенных исследований по сравнению эффективности комбинации ПЕГ-ИФН- $\alpha$  и рибавирина у больных с нормальным и повышенным уровнями активности АЛТ не было.

В настоящее время существует одно завершенное проспективное исследование S. Zeuzem и соавт [9], отражающее эффективность сочетанного использования ПЕГ-ИФН- $\alpha$ -2a (Пегасис) с рибавирином (Копегус) у больных ХГС с персистирующим нормальным уровнем активности АЛТ. Результаты исследования были доложены на ежегодной встрече Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD) в 2003 г. и на встрече Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) в 2004 г. в Берлине. В изучаемую группу вошли больные ХГС со стойко нормальным уровнем активности АЛТ (исследование проводилось не менее 3 раз в течение 18 мес до лечения), которые были рандомизированы (3:3:1) для следующих схем лечения: ПЕГ-ИФН- $\alpha$ -2a (Пегасис) в дозе 180 мкг в неделю + рибавирин (Копегус) 800 мг/сут в течение 24 нед (212 пациентов); та же схема лечения, но в течение 48 нед (210 пациентов) и 69 человек, которым



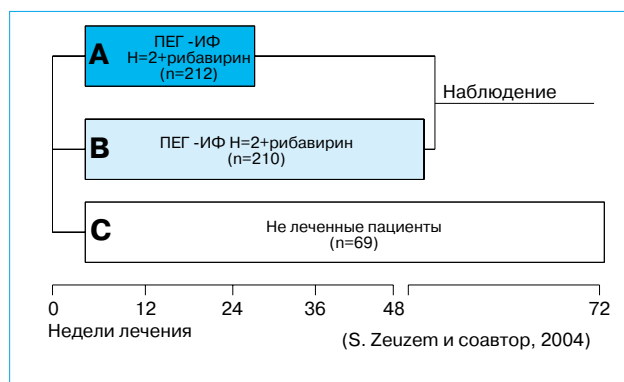


Рис. 2 Дизайн исследования

лечение не проводилось. Дизайн исследования показан на рис. 2. Основная цель исследования – оценить СВО, что означало отрицательный качественный тест на РНК вируса гепатита С (HCV РНК) методом полимеразной цепной реакции на 24-й неделе наблюдения после окончания терапии. Второстепенные цели были определены следующим образом: 1) эффективность лечения при различных генотипах HCV; 2) мониторинг уровня активности АлАТ во время и после лечения; 3) безопасность лечения. Все пациенты наблюдались в течение 72 нед.

Результаты исследования были следующими. СВО составил 30 и 52% для пациентов, которые лечились 24 и 48 нед соответственно. При генотипе 1 он составил 13 и 40% для групп, лечившихся 24 и 48 нед ( $p < 0,0001$ ), при генотипах 2 и 3 – 72% для лечившихся 48 нед ( $p = 0,452$ ) – рис. 3. Во время лечения ни у кого из пациентов не наблюдалось повышения уровня активности АлАТ.

Комбинированное лечение ПЕГ-ИФН-6-2а (Пегасис) и рибавирином (Копегус) больных ХГС с нормальным уровнем активности АлАТ эффективно и безопасно подобно таковому у больных с повышенными значениями данного показателя. Для этой категории пациентов сохраняется алгоритм лечения, основанный на генотипе вируса, т. е. больные с генотипом 1 также должны лечиться в течение 48 нед, а с генотипами 2 и 3 – в те-

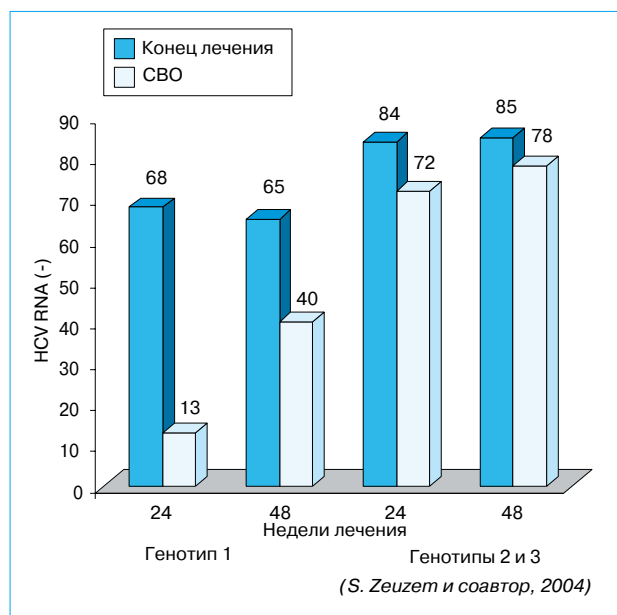


Рис. 2 Дизайн исследования

ние 24 нед. Показаниями для лечения больных должны служить другие факторы, независимые от исходного уровня активности АлАТ.

В заключение необходимо еще раз подчеркнуть, что 30% больных ХГС имеют нормальный уровень активности АлАТ, а еще у 40% больных он не превышает двукратного верхнего лимита нормы [8]. Несмотря на благоприятное течение заболевания у большинства пациентов, в ряде случаев (приблизительно в 22%) при гистологическом исследовании обнаруживается фиброз и/или цирроз печени. Решение о тактике ведения больных ХГС с нормальным уровнем активности АлАТ принимается на основании целого ряда факторов, особое значение среди которых имеют результаты биопсии печени. К препаратам выбора при назначении противовирусной терапии относят ПЕГ-ИФН-б и рибавирин.

### Список литературы.

1. *Alberti A., Benvegnu L.* Management of hepatitis C // *J. Hepatology.* – 2003. – Vol. 38. – P. 104–118.
2. *Bacon B.R.* Chronic hepatitis C and normal ALT: Consideration for treatment // *Amer. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 99, N. 9. – P. 1706–1707.
3. *Craxi A., Licata A.* Clinical trial results of peginterferons in combination with ribavirin // *Sem. Liver Dis.* – 2003. – Vol. 23 (suppl. 1). – P. 35–46.
4. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C, 26-27 February, Paris, France // *J. Hepatology.* – 1999. – Vol. 31 (suppl. 1). – P. 193–196.
5. *Jacobson I.M., Ahmed F., Russo M.W.* et al. Interferon alfa-2b (correction of alfa-2b) and ribavirin for patients with chronic hepatitis C and normal ALT // *Amer. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 99, N 9. – P. 1700–1705.
6. *Kronenberger B., Herrmann E., Micol F.* et al. Viral kinetics during antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and persistently normal ALT levels // *J. Hepatology.* – 2004. – Vol. 40, N 6. – P. 1442–1449.
7. *Kuntz E., Kuntz H.-D.* *Hepatology Principles and Practice* Springer – Verlag. Berlin, Heiderberg, – 2002. – P. 83–84.
8. National Institutes of Health Consensus Development Conference Management of Hepatitis C, 2002 // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 36 (suppl. 1). – P. 179–184.
9. *Zeuzem S., Diago M., Gane E.* et al. PEGASYS Study NR16071 Investigator Group Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 127, N 6. – P.



УДК

# Возможности прогрессирования алкогольного и неалкогольного стеатогепатита в цирроз печени

А.И. Хазанов

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

Наблюдается рост потребления алкоголя и частоты алкогольного стеатогепатита, а также увеличение числа лиц, страдающих выраженным ожирением и сахарным диабетом II типа, – наиболее частыми заболеваниями, приводящими к неалкогольному стеатогепатиту. Вместе с тем частота развития цирроза печени на базе алкогольного и неалкогольного стеатогепатита далеко неодинакова. Одна из причин такой разницы связана с частым возникновением острого алкогольного гепатита – этапа алкогольной болезни печени, ускоряющего развитие алкогольного цирроза печени. Среди различных клинико-морфологических вариантов неалкогольного стеатогепатита аналоги острого алкогольного гепатита крайне редки. Имеются в виду субфульминантные формы неалкогольного стеатогепатита по Людвигу. Поэтому циррозы печени на базе неалкогольного стеатогепатита не так часты и, вероятно, смогут занять лишь часть этиологической ниши, представленной пока криптогенными циррозами (5–13% и более от всех форм цирроза печени).

**Ключевые слова:** алкогольный стеатогепатит, неалкогольный стеатогепатит, стеатогепатитный цирроз печени.

На протяжении последних 15 лет повседневная практика гепатологов Москвы дает основание говорить об увеличении количества больных стеатогепатитом в 2,5–3,5 раза, прежде всего за счет *алкогольного стеатогепатита* (АСГ). В связи с этим возможные неблагоприятные исходы АСГ и *неалкогольного стеатогепатита* (НАСГ) становятся все более значимыми. Среди них, в первую очередь, заслуживает внимание *цирроз печени* (ЦП). Внимание к ЦП в данной ситуации естественно, ибо он остается главной причиной смерти у больных, страдающих диффузными заболеваниями печени. Считается, что в развитых странах около половины летальных исходов обусловлено вирусными циррозами, а несколько более половины суммарно составляют алкогольные и криптогенные формы цирроза печени [4, 10]. В последние годы выделены и интенсивно изучаются НАСГ [1, 3, 5, 7, 9], которые при длительном существовании также могут явиться причиной ЦП [9, 16, 17, 20, 21].

Циррозы печени, развивающиеся на почве АСГ и НАСГ, по-видимому, целесообразно называть стеатогепатитными [20]. Этот новый термин несколько отличается от бытовавшего ранее «жирового цирроза». Жировой цирроз диагностировался на основании избытка жира в цирротически перестроенной печени. Между тем термин «стеатогепатитный» указывает также на воспалительный процесс в печени и происхождение цирроза, по крайней мере, в патогенетическом плане. Главное место среди этих форм заболевания занимает алкогольный ЦП. Частота ЦП как исхода НАСГ пока не уточнена.

Развитие ЦП на фоне АСГ и НАСГ имеет ряд особенностей.

## Алкогольный стеатогепатит

Частота формирования указанной патологии определяется прежде всего уровнем потребления алкоголя (табл. 1). В нашей стране потребление

Таблица 1

## Страны Европы с высоким уровнем потребления алкоголя (1999 г.)

Страна	Потребления этанола на одного человека в год, л	Примечание
Российская Федерация	15	Дополнительно 6 л из "подпольных" источников
Франция	10,8	
Германия	10,6	
Италия	7,7	

алкоголя в целом за последние четверть века почти удвоилось. Эти данные взяты из отчета Минздрава РФ, а о дополнительном подпольном производстве и продаже спиртных напитков — из отчета председателя Комитета здравоохранения Государственной думы РФ профессора Н.Ф. Герасименко (2002).

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

В докладах о состоянии здоровья населения РФ, подготавливаемых Минздравом и Академией медицинских наук в последние годы, отмечается, что «алкогольная ситуация в стране на протяжении длительного времени весьма неблагоприятна»...

На совместной сессии АН и АМН РФ в декабре 2003 г. к наиболее тревожным причинам депопуляции страны отнесено избыточное потребление алкоголя, по которому мы стоим на одном из первых мест в мире.

Представление о частоте алкогольной болезни печени дают материалы крупного стационара: — ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, котором в 1993–2000 гг. лечилось 1457 больных с неонкологическими заболеваниями печени. У 615 (42,2%) диагностирована алкогольная болезнь печени (Пехташев С.Г. и др., 2002), из них у 127 (20,6%) наблюдался *острый алкогольный гепатит* (ОАГ) различной степени тяжести. Можно сразу сказать о вероятной неполноте этих данных — значительная часть

больных продолжала и продолжает скрывать свое пристрастие к алкоголю [2, 5]. Диагностическая ситуация может приблизиться к реальной только после внедрения в практику маркеров хронической интоксикации алкоголем (углеводнодефицитный трансферрин и др.).

Остановимся на различных дозах алкоголя — относительно «безопасных» и токсичных. Для мужчин безопасными, вернее, относительно безопасными дозами считали усредненные ежедневные дозы, соответствующие 30 мл этанола. При этом подчеркивалась нежелательность ежедневного употребления алкоголя и приема его натошак. Безопасных доз не существует для больных ЦП и другими алкогольно-вирусными заболеваниями печени. Строго контролируется соблюдение этого требования пациентами, которым предстоит интерферонотерапия или трансплантация печени.

Опасность различных уровней потребления алкоголя представлена в табл. 2. К приведенным данным следует добавить, что дозы Пенквино II часто выявляются в ближайшем анамнезе больных острым алкогольным гепатитом.

Актуальность проблемы алкогольного стеатогепатита видна также из динамики частоты летальных исходов у больных острым вирусным гепатитом и циррозом печени, находившихся на лечении в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко в 1980–1994 гг. В этот период несколько искусственно менялось потребление алкоголя в стране, в 1985–1989 гг. оно в среднем уменьшилось на треть [6]. В указанный отрезок времени наблюдалось медлен-

Таблица 2

## Оценка различных уровней потребления алкоголя (этанола) взрослым

Потребление алкоголя	Ежедневные дозы этанола, г		Характер поражения печени
	Мужчины	Женщины	
Относительно безопасный уровень для лиц с прежде неповрежденной печенью	Менее 30	Менее 20	У большинства отсутствует
Рискованный уровень	30-60	20-40	Стеатоз
Опасный уровень	60-80	40-60	Стеатогепатит
Циррогенный уровень:			
Пенквино I*	80-160	60-110	Цирроз у 6-8%
Пенквино II	160 и более	Более 110	Цирроз у 9-15%

Таблица 3

Частота летальных исходов от острого вирусного гепатита и цирроза печени у госпитализированных больных (ГВКГ им. Н.Н. Бурденко)

Заболевание	Продажа алкоголя						Всего больных	
	свободная		ограниченная		свободная			
	1980-1984 гг.		1985-1989 гг.		1990-1994 гг.		1980-1994	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Острый вирусный гепатит	18	41,9	13	30,2	12	27,9	43	100,0
Цирроз печени	90	40,4	35	15,7	98	43,9	223	100,0

ное и сравнительно небольшое снижение числа летальных исходов от острого вирусного гепатита (табл. 3). Летальность при циррозе печени в период ограниченной продажи алкогольных напитков снизилась в 2,6 раза. Восстановление свободной продажи этих напитков привело к росту данного показателя в 2,8 раза.

Материалы табл. 2 и 3 показывают также, как уменьшение потребления алкоголя влияет на состояние печени. В первую очередь, изменения заметны на потребляющих большие дозы этанола. В 1985–1989 гг. пьющим особенно трудно было ежедневно доставать поллитра водки и почти невозможно регулярно приобретать еще большее количества. Видимо поэтому снижение общего потребления алкоголя (по стране на 30–35%) прежде всего сказалось на существенном уменьшении числа больных острым алкогольным гепатитом, что наблюдалось уже через 3–4 мес от начала ограниченной продажи алкоголя. К концу первого года уменьшенной продажи все реже встречались обострения цирроза печени с летальным исходом. Уже на первом году ограничений отчетливо сократилось количество больных с обострением АСГ-алкогольных гепатитов с гипертрансаминаземией

Согласно собственным наблюдениям и данным литературы [4, 5, 8, 9, 16, 18], структура алкогольной болезни печени у стационарных больных характеризуется следующим образом: стеатоз печени – 70–75%; стеатогепатит – 15–25%; острый алкогольный гепатит – 10–15%; цирроз печени – 5–10%. Можно предположить, что в популяции стеатоз печени встречается чаще. При уточнении морфологических данных нами отмечено, что легкие формы ОАГ у 90% развивались на фоне стеатогепатита и у 10% – на фоне цирроза. При средней тяжести ОАГ стеатогепатит и цирроз встречались в равных долях, при тяжелых формах в 90% случаев ОАГ развивался на фоне цирроза и в 10% – на фоне стеатогепатита. Учитывая также классификацию Ju. Ludwig [20], можно полагать, что существенное уменьшение потребления алкоголя населением ведет к увеличению частоты

непрогрессирующих форм стеатогепатита, а увеличение потребления – к росту второй, особенно третьей, форм заболевания и учащению летальных исходов от цирроза печени.

### Неалкогольный стеатогепатит

В диагностике НАСГ необходимо исключить хроническую алкогольную интоксикацию, что нередко трудновыполнимо.

Ожирение, II тип сахарного диабета (инсулин-независимого) и гиперлипидемия отдельно или в комбинации наиболее часто способствуют развитию данной патологии. Всю эту группу больных объединяет инсулинрезистентность [1–3]. Жировая печень у «ожирелых» встречается в 4,6 раза чаще, чем в популяции. Тем не менее у 20–30% больных НАСГ ожирение, сахарный диабет и гиперлипидемия отсутствуют.

За последние четверть века количество больных с тяжелыми формами ожирения и сахарным диабетом почти удвоилось [1, 3, 11, 13, 17]. Наиболее тяжелые формы НАСГ отмечены при относительно редких по этиологии случаях заболевания и включают лекарственное повреждение печени, «септическую печень», последствия наложения илеоцеюального анастомоза и форсированного голодания с «лечебными целями» [9, 20].

Попытки найти новое место НАСГ среди основных заболеваний печени видны из материалов табл. 4, представленных одним из ведущих гепатологов мира Th. Poynard совместно с V. Ratziu [21]. Они впервые пробуют уравнивать циррогенность алкогольных и неалкогольных стеатогепатитов. Пока сколько-нибудь конкретной цифровой информации по развитию циррозов на фоне неалкогольных стеатогепатитов нет. Учитывая частоту циррозов печени неуточненной этиологии (криптогенных) – примерно 5–13% и более, допустимо предполагать, что исходы неалкогольных стеатогепатитов могут занять лишь небольшую часть этой этиологической ниши.

Основные клиничко-морфологические формы НАСГ представлены в классификации Ju. Ludwig

Таблица 4

Частота заболеваний печени, ведущих к фиброзу печени и возраст в момент выявления цирроза печени у 50% больных (Th. Poynard, V. Ratziu, 2002)

Факторы риска фиброза печени	Распространенность в мире	Возраст на стадии цирроза печени	
		Мужчины	Женщины
Инсулинрезистентность (сахарный диабет, ожирение, гиперлипидемия),	Генетический гемохроматоз	Нет данных	Нет данных
Злоупотребление алкоголем,	10% (600 млн человек)	61	61
Хроническая HBV-инфекция,	5% (300 млн человек)	65	67
Хроническая HCV-инфекция,	(180 млн человек)	69	74
Генетический гемохроматоз	(30 млн человек)	66	78

[20].

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

2. Макровезикулярная жировая печень с умеренными центролобулярными смешанными воспалительными инфильтратами, в 3-й зоне — умеренный фиброз. Медленное прогрессирование болезни может в части случаев привести к стеатогенному циррозу.

3. Подострый (субфульминантный) НАСГ. Жировая печень (чаще макро-микровезикулярная) с развитием субмассивных, по типу центрально-центральных, мостовидных некрозов со смешанными воспалительными инфильтратами. Эти сравнительно редкие формы могут вести к печеночной недостаточности и смерти в течение нескольких месяцев.

*Гистологическая картина НАСГ* неотличима от алкогольного заболевания печени.

В огромном большинстве случаев больные НАСГ страдают непрогрессирующими или медленно прогрессирующими вариантами заболевания по Ju. Ludwig [20]. Однако этот исследователь встречал изредка также подострые (субфульминантные) формы НАСГ. На протяжении десятилетий (правда, без целеустремленного поиска)

мы наблюдали всего 5 пациентов, страдавших быстро прогрессирующими формами НАСГ, которые очень близки к субфульминантным, приводимым Ju. Ludwig. У 3 больных в возрасте 41, 61 и 68 лет НАСГ развился на фоне септической печени, у 2 из них была тяжелая форма бактериального (подострого септического по старой терминологии) эндокардита, третий перенес раннее позвоночник с перерывом спинного мозга и последующим развитием сепсиса. У остальных 2 пациентов наблюдались НАСГ лекарственного происхождения: один из них длительно получал аспирин и тегретол (как обезболивающее средство), затем без назначения врача по поводу «простуды» принимал в течение нескольких дней большие дозы белого стрептоцида, другой длительно без перерывов принимал кордарон (амиодарон), а также аспирин. Возраст больных 67 и 54 года. В терминальный период каждого из 5 больных наблюдались яркая желтуха и печеночная кома. На вскрытии у всех определялись резко выраженная жировая дистрофия печени с распространенными некрозами и значительное разрастание фиброзной ткани, у 2 — с формированием четко выраженной цирротической перестройки печени.

В последние 10 лет мы таких больных не наблюдали. При этом надо отметить, что среди наших пациентов не было лиц после интенсивно-

Таблица 5

Степень или градация неалкогольного стеатогепатита по E. Brunt, 2000

Степень поражения печени	Стеатоз	Баллонная дегенерация	Воспаление
1-я - умеренная	1-2 (менее 33%)	Минимальная	Л - 1-2П - отсутствует или умеренно выражена
2-я - средняя	2-3	Отмечается в зоне 3	Л - 2П - умеренно выражена
3-я - тяжелая	3	Заметна в зоне 3	Л - 3П - 3

Таблица 6

Стадии неалкогольного стеатогепатита (по выраженности фиброза) по E.Brunt, 2000

Ста-дия	Фиброз 3-й зоны	Портальный фиброз	Мостовидный фиброз	Цирроз
1	Перицеллюлярный, перисинусоидальный, фокальный или экстенсивный	0	0	0
2	Перицеллюлярный, перисинусоидальный, фокальный или экстенсивный	Фокальный или экстенсивный	0	0
3	Мостовидные септы	Мостовидные септы	+	0
4	Объединение 3-х зон септами	Портальные тракты замещаются фиброзом и септами	Распространенный	+

го «лечебного» голодания, а также с илеоюнональными анастомозами. А именно у таких больных Ludwig наблюдал развитие субфульминантных форм НАСГ.

Редкость подострых (субфульминантных) форм НАСГ дает основание предполагать, что частота развития цирроза печени на фоне НАСГ будет меньшей, чем при АСГ [9, 18, 19]. С другой стороны, компоненты НАСГ относительно нередко оказывают влияние на развитие алкогольного, вирусного, а иногда лекарственного цирроза печени [19, 21]. Результаты исследований последних лет делают необходимым учитывать в клинической практике эту возможность.

Е. Brunt [13] предложила градационное и стадийное деление неалкогольного стеатогепатита по *морфологическим признакам*. Степень (градация) поражения печени определяется по выраженности некровоспалительного процесса (табл. 5), стадия – по интенсивности развития фиброза (табл. 6).

Предложенные в 2000 г. Ju. Ludwig и E. Brunt классификационные схемы неалкогольных стеатогепатитов нашли в последние годы широкое применение. Тем не менее в классификации E. Brunt имеются некоторые уязвимые места: не учтена, в частности, возможность развития некрозов. При выделении трех степеней НАСГ автор опускает наблюдаемую иногда в клинической практике 4-ю степень, куда в соответствии с классификацией Ju. Ludwig могли бы войти подострые (субфульминантные) формы с распространенными, в том числе мостовидными, некрозами. Ju. Ludwig подчеркивает, что биопсийный материал при подострых формах НАСГ удается получить редко. Можно предполагать, что эти трудности возникают как из-за редкости таких форм НАСГ, так и из-за прогрессирующего течения болезни, в связи с чем биопсия печени становится небезопасной.

Классификация E. Brunt основана на 51 биопсии печени у больных НАСГ. По-видимому, среди такого числа больных субфульминантного

течения НАСГ не наблюдалось. Между тем подобные формы заболевания все же встречаются, хотя и очень редко. При многолетних наблюдениях, как уже указывалось, нами выявлены лишь 5 случаев подострой (субфульминантной) формы НАСГ. При АСГ названные формы встречаются в десятки раз чаще.

Прямых исследований сравнивающих темпы развития ЦП на фоне НАСГ и АСГ, мало. S. Dam–Larsen и соавт. [15] изучали частоту возникновения ЦП у 417 больных с жировой печенью (подтвержденной морфологически). При наблюдении в течение 19,9 года развитие цирроза у лиц с неалкогольными гепатопатиями установлено в 0,6% случаев, при наблюдении в течение 12,7 года за лицами с алкогольными гепатопатиями оно отмечено в 22%. При повторных пункциях печени с интервалом 4–5 лет В. Vasop у 50% больных НАСГ наблюдал рост фиброза, у другой половины картина оставалась стабильной [12].

Представленные данные о стеатогепатитах [2, 4, 5, 9, 14, 16, 18, 19, 22] позволяют оценить общность и различия в частоте развития ЦП у больных неалкогольными и алкогольными стеатогепатитами (табл. 7).

Таблица 7

Частота развития цирроза печени в различных группах стеатогепатитов.

Вид стеатогепатита	Течение	Охват больных
Темпы прогрессирования	Частота возникновения	ЦП
НАСГ	чаще	относительно мало
АСГ	чаще	относительно мало
4/5	обычно медленное	Сравнительно небольшая
Высокоактивное, нередко близкое к острому	алкогольному гепатиту	1/5
Быстрое	Значительная	НАСГ
Малоактивное	1-я и 2-я степени	по E. Brunt
3/4	медленное	При наблюдениях в два–три десятилетия
– небольшая	Более активное	– 3-я степень
по E. Brunt	1/4	чаще медленное
Сравнительно малая	Подострое (субфульминантное)	по Ju. Ludwig
Очень небольшой (менее 0,3%)	Быстрое	Большая

Крайняя редкость подострых (субфульминантных) форм НАСГ, по клинико-морфологическим

Таблица 7

Частота развития цирроза печени в различных группах стеатогепатитов.

Вид стеатогепатита	Течение	Охват больных	Темпы прогрессирования	Частота возникновения ЦП
АСГ	Чаще относительно малоактивное	4/5	Обычно медленное	Сравнительно небольшая
	Высокоактивное, нередко близкое к острому алкогольному гепатиту	1/5	Быстрое	Значительная
НАСГ	Малоактивное - 1-я и 2-я степени по E. Brunt	3/4	Медленное	При наблюдениях в два-три десятилетия - небольшая
	Более активное - 3-я степень по E. Brunt	1/4	Чаще медленное	Сравнительно малая
	Подострое (субфульминантное) по Ju. Ludwig	Очень небольшой (менее 0,3%)	Быстрое	Большая

данным близких к острому алкогольному гепатиту, существенно уменьшает возможность их быстрого прогрессирования в ЦП [9, 20]. Вероятно, это является одной из причин более редкого возникновения ЦП при НАСГ, чем при АСГ [9, 19].

В заключение следует еще раз отметить, что большинство НАСГ прогрессирует в цирроз существенно медленнее и намного реже, чем значительная часть АСГ. Неблагоприятно прогрессирующее течение стеатогепатита наблюдается у лиц с избыточной массой тела, употребляющих токсические дозы алкоголя. Аналогично протекают алкогольно-вирусные стеатогепатиты. Наконец, сочетание НАСГ и вирусной инфекции, по-видимому, также отличается ускоренным прогрессированием патологических изменений в печени.

Все вышесказанное свидетельствует о том, что

в большинстве случаев развитие стеатогепатитного ЦП зависит от уровня активности патологического процесса в «стеатитной печени». Поэтому при АСГ необходима абстиненция. Как правило, степень активности воспалительно-некротического процесса в печени снижается спустя 3–12 мес от начала абстиненции. При НАСГ проводятся мероприятия по рациональному уменьшению массы тела и компенсации углеводного обмена, включая меры по борьбе с инсулинрезистентностью. Крайне нежелательны прием гепатотоксических лекарств и форсированное голодание, а также наложение илеоюнонального анастомоза у больных с ожирением и активной формой НАСГ.

Мероприятия по лечению АСГ и НАСГ рассматриваются как профилактика стеатогепатитного цирроза печени.

### Список литературы

1. Богомолов П.О., Павлова Т.В., Цодиков Г.В. Неалкогольный стеатогепатит при сахарном диабете // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2004. – № 1 (прил. 22). – С. 47.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: Изд. Дом М-Вести, 2000.
3. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – № 4. – С. 21–25.
4. Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О. Неалкогольный стеатогепатит // Болезни органов пищеварения. – 2000. – № 2 – С. 41–45.
5. Калинин А.В. Алкогольная болезнь печени // Клинические лекции по гастроэнтерологии и гепатологии / Под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. – М., 2002. – С. 127–163.
6. Хазанов А.И., Васильев А.П., Родин Ю.А. и др. Исходы острого вирусного гепатита, цирроза печени и цирроза – рака печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1995. – № 2. – С. 10–15.
7. Хазанов А.И. Алкогольная болезнь печени // Рос. мед. вестн. – 2002 – № 1. – С. 18–23.
8. Хазанов А.И. Стеатогепатит алкогольный и неалкогольный // Дифференциальная диагностика и лечение внутренних болезней / Под ред. Ф.И. Комарова. – Т. 2. Болезни органов пищеварения. – М.: Медицина. – 2003. – С. 277–280.
9. Хазанов А.И. Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит: основные характеристики и принципы лечения // Рос. мед. вестн. – 2004. – № 3. – С. 4–11.
10. Шерлок Ш., Дж. Джули. Заболевания печени и желчных путей. – М.: Гэотар медицина, 1999.
11. Angeliko E., Del Ben M., Conti R. et al. Insulin resistance (IR) but not reduced insulin secretion (I1) is associated to non alcoholic fatty liver disease // Hepatology. – 2003. – Vol. 38 (suppl. 2). – P. 190.
12. Bacon B. Clinical course and prognosis of non alcoholic steatohepatitis (NASH) // Falk Symposium Steatohepatiti. – 2000, Den Haag – P. 17.
13. Brunt E. Histological grading and staging for nonalcoholic steatohepatitis. // Falk Symposium Steatohepatiti. – 2000 (Abstract) – P. 14–15.
14. Cayon A., Crespo J., Guezza A. et al. Cytokine expression profile in the nonalcoholic steatohepatitis patients // Hepatology. – 2003. – Vol. 38 (suppl. 2). – P. 192.
15. Dam-Larsen S., M. et al. Histology and prognosis in fatty liver patients // Hepatology – 2004 –Vol. 40 (suppl. 1). – P. 170.



16. Hiromasa J. Common pathogenic mechanism in ASH and NASH // *Hepatology research*. – 2004. – Vol. 28, N 1. – P. 18–20.
17. James O. Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) // *Gut*. – 2000. – Vol. 32 (suppl. 1). – P. 18–19.
18. Lieber C.S. Cyp 2 E1: from ASH to NASH // *Hepatology research*. – 2004. – Vol. 28, N 1. – P. 1–11.
19. Lindor K.D. NASH and NAFL in 2004 // *World gastroenterology news*. – 2004. – Vol. 9, N 1 – P. 17–19.
20. Ludwig Ju. The pathology and classification of NASH // *Steatohepatitis Falk Symposium*. – 2000. (Abstract). – P. 12–13.
21. Poynard Th., Ratziv V. Prevention of hepatocellular carcinoma // *Basis mechanismus of digestive Diseases: the rationale for clinical management and prevention*/Ed. M. Farthing, P. Maltertheiner, Eurotext. – Paris, 2002. – P. 115–124.
22. Ratziv V., Calvez S. Le, Messous D. et al. Diagnostic value of biochemical markers (fibrosis) in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 40 (suppl. 1) – P. 175.

УДК

# Гепатоцеллюлярная карцинома: современное состояние проблемы

Хуберт Е. Блюм

*(Отделение внутренней медицины II, Медицинская клиника университета Фрайбурга)*

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является во всем мире одной из наиболее распространенных форм злокачественных опухолей. Ее частота в западных странах продолжает увеличиваться. Прогноз при отсутствии лечения исключительно неблагоприятный. В терапии больных в настоящее время применяются хирургические и нехирургические методы. Резекция, а в специально выбранных случаях трансплантация печени оказываются единственными потенциально радикальными методами лечения. Нехирургические методы (интервенционные, медикаментозные и иммунотерапевтические средства) применяются в зависимости от стадии опухоли, обеспечивая у многих пациентов отчетливое увеличение продолжительности жизни, удлинение безрецидивного периода, а в отдельных случаях даже излечение.

Поскольку у большинства больных ГЦК (с учетом наличия у них сопутствующего цирроза печени) повышенный риск возникновения опухоли сохраняется и после ее успешного хирургического или нехирургического лечения, особое значение приобретает вторичная профилактика рецидива или нового возникновения ГЦК. Наряду с разработкой прогрессивных методов лечения и мер вторичной профилактики, а также улучшением раннего распознавания ГЦК с помощью программы скрининга в клинической практике должны активно использоваться уже существующие возможности первичной профилактики развития опухоли.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярная карцинома, трансплантация печени, первичная профилактика, вторичная профилактика.

## Эпидемиология, факторы риска, патогенез

ГЦК — одно из самых часто встречающихся злокачественных опухолей [23, 26]. Ее распространенность в западных странах в последние десятилетия также значительно возросла и составляет 10–30 новых случаев заболевания на 100 000 жителей в год. Наряду с хроническими вирусными гепатитами В, С и D, наследственными заболеваниями печени и химическими канцерогенами наиболее частой причиной ГЦК служит хроническая алкогольная гепатопатия. Распространенность ГЦК у мужчин обычно в 4–10 раз выше, чем у женщин. Для клинической практики важен тот факт, что каждый пациент с хроническим поражением печени или циррозом имеет повышенный риск развития ГЦК. Степень риска коррелирует с тремя факторами: этиологией, длительностью

и активностью заболевания печени. Особенно высок риск возникновения ГЦК у больных циррозом печени, сформировавшимся на фоне хронического гепатита С (около 60% в течение жизни), хронического гепатита В (примерно 50% в течение жизни), гемохроматоза (около 40% в течение жизни), а также у пациентов с циррозом печени, вызванным алкоголем (около 30% в течение жизни). Более низкий риск возникновения ГЦК (менее 10%) наблюдается у больных первичным билиарным циррозом, а также циррозом печени, развившимся на фоне болезни Вильсона.

Одновариантный анализ различных признаков показал, что неблагоприятный прогноз течения ГЦК можно ожидать при наличии удлиненного протромбинового времени, тромбоза воротной вены, а также мутаций эстрогеновых рецепторов (варианты ER, vER). Многовариантный анализ

этих признаков позволил сделать заключение, что независимыми прогностическими факторами при ГЦК служат только уровень билирубина и наличие vER [45]. В клиническом отношении ГЦК является высокозлокачественной опухолью. В нелеченных случаях прогноз очень плохой. Несмотря на внедрение в практику различных методов лечения существенного увеличения продолжительности жизни больных в период с 1977 по 1996 г. достигнуто не было [9].

Патогенез ГЦК на молекулярном уровне в настоящее время окончательно не изучен [3, 32, 44]. Описаны мутации генов, участвующих в мутационном контроле ДНК (p53, HBV x Gen), контроле клеточного цикла (ген ретинобластомы 1, циклин D, p 16), апоптозе или торможении клеточного роста (манноза-6-фосфат/инсулиноподобный рецептор фактора роста, SMAD2, SMAD4) или межклеточных взаимодействиях и трансдукции сигнала (бета-катенин, APC, E-кадгерин). Далее были обнаружены эпигенетические модификации туморсупрессорных генов — «глушение генов» (gene silencing) посредством гиперметилирования. Правда, каждый из этих механизмов оказывается нарушенным лишь у части больных ГЦК. Таким образом, в генетическом отношении ГЦК представляет собой чрезвычайно гетерогенную группу опухолей [32]. Соответственно этому до сих отсутствует молекулярно-генетический тест, который помог бы диагностике ГЦК (в том числе ранней).

Необходимым и достаточным условием для возникновения ГЦК на фоне хронической инфекции HBV или HCV является, по-видимому, иммунный ответ против вируса [29]. Поэтому благодаря нейтрализации Fas-лиганд (FasL) моноклональными антителами анти-FasL в условиях *in vivo* удалось затормозить апоптоз и пролиферацию гепатоцитов, а также заблокировать развитие воспаления печени и возникновение ГЦК [30].

Наряду с повреждениями хромосом, мутациями и эпигенетическими изменениями на риск возникновения ГЦК влияет, вероятно, индивидуальный генотип ферментов, метаболизирующих ксенобиотики (генетическая осприимчивость). К таким ферментам относятся, в частности, N-ацетилтрансферазы (NAT), глутатион-S-трансферазы (GST) и фермент цитохрома P (CYP) 450, которые метаболизируют карциногены (например, афлатоксин B1, 4-аминобифенил и бензпирен).

Современные методы (субтрактивная гибридизация, выстраивание олигонуклеотидов и др.) позволяют определить профиль экспрессии генов ГЦК, имеющих патогенетическое, диагностическое, терапевтическое и прогностическое значение. Есть все основания ожидать, что в будущем в нашем распоряжении появятся важные в клиническом отношении молекулярные маркеры, которые уже сейчас имеют значение при опреде-

ленных лимфомах, раке кишечника и молочной железы.

## Диагностика и скрининг

Ранняя диагностика ГЦК и ее скрининг основываются на трех главных составляющих: методах лучевой диагностики, результатах лабораторных исследований, гистологических данных табл. 1). В группу лиц с повышенным риском развития ГЦК входят все больные с лабораторными признаками активной гепатопатии, а также пациенты с циррозом печени, которым потенциально может проводиться терапия. Стратегия скрининга — согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (European Association for the Study of the Liver [EASL]) — включает в себя определение уровня альфа-фетопротеина (АФП) и проведение ультразвукового исследования печени каждые 6 мес [4]. Однако данные о соотношении эффективности и стоимости этой стратегии, которые соответствовали бы принципам медицины, основанной на доказательствах, пока не опубликованы. Тем не менее в отдельных центрах благодаря применению такой стратегии примерно у 40% обследованных пациентов удалось выявить ГЦК на ранней стадии, когда еще можно было применить радикальные методы лечения [24].

Таблица 1

### Критерии диагностики ГЦК

- |  |
|--|
| <p>I. Гистопатологические изменения</p> <p>II. Неинвазивные критерии (только у больных циррозом печени):</p> <p>а) методы лучевой диагностики — совпадение результатов по меньшей мере двух методов (ультрасонографии, спиральной КТ, МРТ или ангиографии);</p> <p>б) комбинация критериев — обнаружение при лучевой диагностике очагового образования диаметром более 2 см с артериальной гиперваскуляризацией</p> <p>III. Показатели АФП более 400 нг/мл</p> |
|--|

Важное значение в диагностике ГЦК имеют лабораторные исследования. Уже в течение нескольких десятилетий проводится поиск специфичных и чувствительных маркеров ГЦК. Был исследован целый ряд потенциальных маркеров (Des-гамма карбоксипротромбин, глипикан, фракции АФП), не нашедших пока широкого применения в клинической практике. В настоящее время единственным маркером ГЦК является АФП, который, однако, имеет определенные ограничения, касающиеся чувствительности (39–64%) и

Таблица 2

## Классификация стадий ГЦК по Okuda

Распространение опухоли	Менее 50% печени	Более 50% печени
Асцит	Нет	Есть
Уровень альбумина, г/л	Более 3	Менее 3
Уровень билирубина, мг/дл	Менее 3	Более 3
Число баллов	0	1
Стадия I – 0 баллов	Стадия II – 1-2 балла	Стадия III – 3-4 балла

специфичности (76–91%). Уровень АФП, превышающий 20 нг/мл (а также более низкие показатели, проявляющие тенденцию к медленному росту), уже должен настораживать в отношении возможности ГЦК. Уровень АФП более 100 нг/мл очень подозрителен в плане наличия ГЦК, особенно, если при проведении лучевой диагностики обнаруживается картина, характерная для этой опухоли. Специфичность определения уровня АФП зависит, кроме всего прочего, от этиологии гепатопатии и оказывается у HBsAg-положительных больных более высокой (78%), чем у HBsAg-отрицательных пациентов (50%). Не отмечено также очень тесной корреляции между уровнем АФП и размерами опухоли.

Ведущее место в распознавании ГЦК – наряду с определением АФП – занимают методы лучевой диагностики. Особая роль отводится ультразвуковому исследованию, что обусловливается его широкой доступностью, невысокой стоимостью, необременительностью для больного. Ультразвуковое исследование может дополняться методами «гармоничного изображения тканей» (tissue harmonic imaging) – цветной доплер-сонографией, силовой доплер-сонографией, цветной доплер-сонографией с контрастным усилением, которые способны дать важную информацию, например, о васкуляризации опухоли, тромбозе или опухолевой инфильтрации воротной вены. В тех случаях, когда на основании данных неинвазивных методов лучевой диагностики и исследо-

вания уровня АФП высказывается подозрение на наличие ГЦК, для выбора терапевтической тактики и определения показаний к хирургическим (резекция, трансплантация печени) или нехирургическим способам лечения показано проведение других методов лечевой диагностики: динамической спиральной компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), а также ангиографии. При этом МРТ может лучше обнаруживать очаги опухоли небольших размеров (1–2 см), чем КТ.

## Определение стадии ГЦК

Предложены различные классификации стадий ГЦК. Единая международной классификации пока отсутствует. Принятая в большинстве онкологических обществ классификация злокачественных опухолей по системе TNM не имеет клинического значения в отношении ГЦК. К. Okuda предложил в 1985 г. систему баллов (табл. 2), которая наряду с оценкой распространения опухоли учитывает и функцию печени [33]. Это позволило впервые четко идентифицировать пациентов (стадия III по Okuda), у которых проводимое лечение уже не дает эффекта.

В качестве альтернативы предложена классификация стадий ГЦК с использованием так называемой шкалы CLIP [42]. Она также включает в себя комбинацию морфологических критериев ГЦК и оценку функции печени (табл. 3).

Таблица 3

## Классификация стадий ГЦК по шкале CLIP

Показатели	Стадия по Чайлду-Пью		
	А	В	С
Морфологическая характеристика ГЦК	Одиночный очаг с поражением менее 50% печени	Множественные очаги с поражением менее 50% печени	Множественные очаги с поражением более 50% печени
Уровень АФП, нг/мл	Менее 400	Более 400	
Тромбоз воротной вены	Нет	Да	
Число баллов	0	1	2

Таблица 4

## Выживаемость больных в зависимости от показателей шкалы CLIP

Число баллов по шкале CLIP	Средняя выживаемость, мес	Выживаемость, %	
		в течение 1 года	в течение 2 лет
0	36	84	65
1	22	66	45
2	9	45	17
3	7	36	12
4-6	3	9	0

Эта классификация дает возможность клиницисту давать более точную прогностическую оценку (табл. 4).

Ж.М. Llovet и соавт. представили в Барселоне классификацию (так называемую классификацию BCLC), аналогичную таковой с использованием шкалы CLIP (табл. 5). На основании этой классификации рекомендуется проводить выбор метода лечения соответственно той или иной стадии [19].

**Примечание.** ECOG – соответствует характеристике статуса по классификации EGOG; ПГ – поргальная гипертензия; стадии А, В – должны быть представлены все критерии; стадия С – если имеются критерии ECOG или критерии опухоли; стадия D: если имеется хотя бы один из 4 критериев.

## Лечение

Возможности лечения включают в себя хирургические и нехирургические методы. Инвазивные вмешательства, такие как трансплантация печени, резекция ГЦК и местная абляция, у специально отобранных больных оказываются потенциально радикальными. При этом 5-летняя выживаемость

может достичь 50–70% [31], что при сравнении с прежними показателями 3-летней выживаемости, составлявшими максимально 65%, свидетельствует о заметном прогрессе. По этическим соображениям естественное течение ГЦК в настоящее время не оценивается. Рандомизированные контролируемые исследования, в которых между собой сравнивались бы результаты применения трех методов лечения (трансплантации печени, резекции и местной абляции), до сих пор не проведены. Если использовать указанные способы невозможно, следует обсуждать вопрос о назначении медикаментозной терапии ГЦК. Ее, однако, приходится проводить в рамках научных исследований, поскольку данные об эффективности медикаментозного лечения (за исключением трансартериальной химиотерапии), которые соответствовали бы принципам доказательной медицины, пока не опубликованы.

## Хирургические методы

Радикальными методами хирургического лечения являются резекция ГЦК, а у специально отобранных больных – трансплантация печени. Учитывая распространенную стадию опухоли,

Таблица 5

## Классификация BCLC по Ж.М. Llovet и соавт. [15]

Стадия	ECOG	Опухоль	Стадия по Okuda	Функция печени
А - ранняя: ГЦКА1	0	Одиночная	I	Отсутствие ПГ, уровень билирубина нормальный
А2	0	Одиночная	I	Наличие ПГ, уровень билирубина нормальный
А3	0	Одиночная	I	Наличие ПГ, уровень билирубина повышен
А4	0	Три опухоли менее 3 см	I-II	Стадии А-В по Чайлду-Пью
В - интермедиарная ГЦК	0	Множественные опухоли, размеры I-II		Стадии А-В по Чайлду-Пью
С - распространенная ГЦК	1-2	Инвазия сосудов или отдаленные метастазы	I-II	Стадия А-В по Чайлду-Пью
Д - терминальная	3-4	Все признаки		Стадия С по Чайлду-Пью

выявляющуюся у большинства больных к моменту постановки диагноза, часто одновременное наличие цирроза и его осложнений (включая сниженные функциональные резервы печени), а также коморбидность и немолодой возраст пациентов, первичное проведение хирургических вмешательств оказывается возможным лишь примерно у 20% больных.

Рецидивы ГЦК после успешной резекции опухоли развиваются в течение первых 5 лет после операции более чем у 70% пациентов. Причиной высокой частоты рецидивов в большинстве случаев выступают внутривенные метастазы, которые нередко имеются у больных с распространенной первичной опухолью с низкой степенью дифференцировки и инвазией сосудов. Другая причина кроется в проблеме мультицентричности ГЦК, т.е. в синхронном или метасинхронном возникновении других опухолей на фоне цирроза печени. Эти новые гепатоцеллюлярные карциномы, независимые от первичной опухоли, чаще всего лежат в основе поздних рецидивов. Исходя из сказанного, важное значение приобретает вторичная профилактика развития ГЦК у таких больных.

В принципиальном плане трансплантация печени представляет собой, бесспорно, самый эффективный метод лечения, поскольку при этом устраняется прокарциногенное поле, каким является цирроз печени. При соблюдении строгих критериев отбора (один очаг опухоли размером менее 5 см или три очага опухоли размером менее 3 см) и в случае отсутствия внепеченочных проявлений, а также инвазии сосудов 5-летняя выживаемость после трансплантации печени достигает 70% при частоте рецидивов 15% [25].

### Чрескожные инъекции этанола (ЧИЭ)

ЧИЭ – сравнительно недорогой, повторно применяемый метод лечения с помощью чрескожной местной абляции ГЦК, который сегодня используется наиболее часто. У специально отобранной группы пациентов (имеющих не более трех очагов опухоли с максимальным диаметром менее 3 см) указанный метод является безопасным и эффективным. При этом полный ответ на терапию может быть достигнут примерно у 80% больных. Несмотря на хорошие показатели 5-летней выживаемости пациентов (около 40–50%), по результатам ретроспективного анализа, данный метод уступает хирургической резекции ГЦК [1]. При увеличении размеров опухолей (до 3–5 см) частота достижения полной ремиссии снижается до 50%, при больших размерах она становится еще более низкой. Применение трансартериальной химиотерапевтической эмболизации в комбинации с последующей ЧИЭ повышает частоту ответа на лечение

по сравнению с таковой при применении только одного метода [2]. Кроме этанола могут использоваться инъекции уксусной кислоты, горячего раствора поваренной соли и др. Правда, значительный клинический опыт применения данных методов отсутствует, так что ЧИЭ рассматривается в настоящее время как оптимальный метод чрескожного инъекционного лечения ГЦК в случаях небольших размеров опухоли.

### Радиочастотная термоабляция (РЧА) и другие методы термического воздействия

В качестве альтернативы ЧИЭ получили распространение различные методы термического воздействия: РЧА, индуцированная высокочастотными волнами термотерапия [HiTT], лазериндуцированная термотерапия [LiTT]. Эти методы также применяются чрескожно, являются эффективными и редко оказывают побочные действия. В отличие от ЧИЭ для достижения полной абляции обычно бывает достаточно их однократного применения. Результаты первых исследований показывают, что РЧА столь же эффективна, как и метод ЧИЭ, но по частоте рецидивов превосходит его [18]. Прежде чем рекомендовать РЧА к широкому клиническому применению, необходимо проведение сравнительных рандомизированных контролируемых исследований с оценкой полноты локальной термоабляции, выживаемости больных, продолжительности безрецидивного периода ГЦК, стоимости, качества жизни.

### Трансартериальная химиотерапевтическая эмболизация (ТАХЭ)

ТАХЭ или трансартериальная эмболизация (ТАЭ), а при наличии частичного тромбоза воротной вены трансартериальная хемоперфузия (ТАХ) являются другими способами терапии, относящимися к методам местного интервенционного воздействия. Учитывая преимущественно артериальный тип снабжения ГЦК, после селективной катетеризации ветви А. hepatica, снабжающей опухоль, вводится липиодол – масляный контрастный препарат, накапливающийся большей частью опухолевыми клетками, смешанный с химиотерапевтическими средствами (митомидином, эпирубицином и др.). После этого проводится временная окклюзия сосуда (например, с помощью частичек крахмала или галактозы). При хорошей переносимости курсы терапии – в зависимости от ответа на лечение – могут быть проведены повторно с интервалами в несколько месяцев. Даже при достижении в отдельных случаях хорошего первоначального эффекта после однократного проведения ТАХЭ отдаленные результаты лечения, по данным метаанализа ран-

доминированных контролируемых исследований [20, 38], оказываются очень скромными. Недавно были опубликованы материалы рандомизированного исследования, согласно которым показатели выживаемости больных ГЦК с незначительно нарушенной функцией печени после проведения ТАХЭ были существенно лучше. Показатели 1- и 2-годичной выживаемости пациентов после ТАХЭ составили соответственно 82 и 63%, после ТАЭ — 75 и 50%, в контрольной группе — 63 и 27%. Авторы данной работы пришли к заключению: успех применения ТАХЭ в решающей степени зависит от отбора больных, основной эффект лечения связан с эмболизацией опухоли [21].

Использование правастатина, снижающего уровень липидов, и ТАХЭ способствуют дальнейшему повышению выживаемости пациентов: в группе больных, получавших правастатин, она составила в среднем 18 мес, в контрольной группе — 9 мес [14]. С учетом небольшого числа наблюдений (83 пациента) результаты этой работы являются недостаточно достоверными и нуждаются в подтверждении.

### Применение радиоактивного йода и липиодола

Внутриартериальное введение радиоактивного йода и липиодола представляет собой в концептуальном плане многообещающий метод лечения (в аспекте селективной внутренней лучевой терапии). Внутриартериальная инъекция, проведенная 26 больным с неоперабельными формами ГЦК, привела в 52% случаев к объективно хорошему ответу [16]. В качестве адьювантной терапии этот метод также, по-видимому, является эффективным [5]. Требуется оценка его в рамках контролируемых рандомизированных исследований.

### Медикаментозная терапия

Для лечения ГЦК исследовалась, в частности, интерферон(IFN)-альфа, системные химиотерапевтические и антигормональные препараты, а также иммуноконъюгированные антитела против АФП-продуцирующих гепатоцеллюлярных карцином. При далеко зашедших мультифокальных формах опухоли монотерапия IFN-альфа не привела к достоверному увеличению продолжительности жизни больных [22]. У большого числа пациентов эта терапия сопровождалась выраженными побочными эффектами, требовавшими ее прерывания. Таким образом, применение IFN-альфа в клинической практике для лечения ГЦК представляется нецелесообразным. Системные или местно действующие химиотерапевтические препараты, а также тамоксифен или антиандрогены тоже не ведут к достоверному увеличению продолжитель-

ности жизни [7, 8, 34, 37, 43].

Отдельные клинические исследования с небольшим числом наблюдений продемонстрировали положительное влияние на продолжительность жизни пациентов терапии мегестролом и талидомидом [11, 45], но подтверждения этих результатов в крупных исследованиях пока не получено. В пилотном исследовании была отмечена эффективность применения октреотида [15]. Однако последующие исследования этот вывод не подтвердили, так что октреотид не должен сегодня применяться для лечения ГЦК за исключением контролируемых научных исследований [13, 36].

В последние годы было установлено, что иммунная система может распознавать клетки опухоли и способствовать их специфическому разрушению. Опубликованы многообещающие результаты отдельных исследований, раскрывающие иммунотерапевтические подходы к лечению ГЦК с использованием инфузии аутологичных лимфоцитов [41] и дендритических клеток [17]. В итальянском пилотном исследовании было показано, что тимостимулин [35] или альфа-1-тимозин, синтетический полипептид, обладающий способностью стимулировать Т-клетки, при применении в комбинации с ТАХЭ приводят к повышению выживаемости больных с ГЦК [40]. В многоцентровом исследовании, проводимом под руководством университета Мартина Лютера в Галле-Виттенберге, изучается потенциальная эффективность применения тимостимулина (timoгизина) у больных с далеко зашедшими формами ГЦК.

### Экспериментальные направления лечения

В настоящее время в доклинических и клинических исследованиях изучается возможность использования новых многообещающих методов лечения ГЦК: иммунная или генная терапия, терапия онколитическими вирусами, ингибирование ангиогенеза и циклооксигеназы. Особенно выраженный эффект отмечен у 3-бромопирувата, который в доклинических экспериментальных исследованиях при внутриартериальном введении приводил к отчетливой ремиссии опухоли [10].

### Первичная профилактика

Наряду с разработкой новых методов лечения важное место должны занимать профилактические или терапевтические стратегии, направленные на предупреждение возникновения острого и хронического гепатита, а также развития цирроза печени [46]. В рамках первичной профилактики ГЦК у больных, имеющих повышенный риск возникновения опухоли (в частности, у пациентов с хроническим гепатитом В и С), оценивалась эффективность терапии IFN-альфа. У больных

хроническим гепатитом С, не имеющих цирроза печени или имеющих цирроз печени класса А по Чайлду–Пью, применение IFN-альфа снижало частоту развития ГЦК примерно на 50% (в ряде случаев также и у пациентов без биохимического или вирусологического ответа на терапию IFN-альфа).

### Вторичная профилактика

Прогноз у больных ГЦК, перенесших успешную операцию или эффективно леченных нехирургическими методами, ухудшается из-за развития новых очагов опухоли или метастазов. Частота рецидивов ГЦК в таких случаях составляет 15–20% в течение года. Примерно у 50% больных возникают новые очаги опухоли на фоне обычно сосуществующего цирроза печени, у 50% пациентов развиваются метастазы первичной опухоли. Поэтому сейчас разрабатываются многочисленные методы предупреждения развития ГЦК или ее рецидивов. Результаты пилотных исследований показали, что внутриаартериальное введение липиодола, маркированного радиоактивным йодом [16], пероральный прием ациклического ретиноида полипреновой кислоты [27, 28], применение IFN-бета [12], а также иммунотерапия с использованием аутологических лимфоцитов, активированных *ex vivo* IL-2 [41], повышают продолжительность безрецидивного периода у больных ГЦК после успешной резекции. Наряду с ними разрабатываются и подвергаются оценке новые направления лечения, основанные, в частности, на концепциях генной и иммунной терапии и ангиогенеза. Комбинацией этих новых направлений с известными хирургическими и нехирургическими методами лечения можно будет добиться повышения эффективности местных интервенционных способов терапии за счет снижения частоты рецидивов и предупреждения

образования новых очагов ГЦК.

### Практические итоги

В большинстве случаев ГЦК развивается на фоне цирроза печени, который может быть вызван многими этиологическими факторами. Важнейшее значение для скрининга ГЦК наряду с различными методами лучевой диагностики имеет определение уровня АФП. Благодаря проведению ультразвукового исследования и скринингу с определением АФП удается выявить ГЦК на ранней и потому потенциально излечимой стадии. В зависимости от числа, размеров и локализации опухолей, а также клинических критериев в настоящее время применяются различные хирургические (резекция, трансплантация печени) и нехирургические (ЧИЭ, РЧТА, ТАЭ или ТАХЭ) методы лечения. Все большую роль играет вторичная профилактика ГЦК с использованием более эффективных методов абляции опухоли, имеющая целью повышение продолжительности жизни больных.

Учитывая обычно плохой прогноз клинически манифестных форм ГЦК и возможность обнаружения с помощью скрининга субклинически протекающих вариантов опухоли, большое значение приобретает первичная профилактика ГЦК. Необходимо последовательно использовать уже существующие возможности первичной профилактики. К ним относятся: исключение токсических веществ (прежде всего алкоголя, особенно у больных хроническим гепатитом С), универсальная вакцинация против гепатита В, предупреждение инфекции HCV, своевременное распознавание наследственных заболеваний печени (например, гемохроматоза), а также раннее и эффективное лечение всех форм хронической гепатопатии с целью предупреждения их прогрессирования и развития цирроза печени и ГЦК.

### Список литературы

1. *Arii S., Yamaoka Y., Futagawa S.* et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan // *Hepatology*. – 2000. – N 32. – P. 1224–1229.
2. *Allgaier H.P., Deibert P., Olschewski M.* et al. Survival benefit of patients with inoperable hepatocellular carcinoma treated by a combination of transarterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection—a single-center analysis including 132 patients // *Int. J. Cancerr*. – 1998. – N 79. – P. 601–605.
3. *Bergsland E.K.* Molecular mechanisms underlying the development of hepatocellular carcinoma // *Semin. Oncol*. – 2001. – N 28. – P. 521–531.
4. *Bruix J., Sherman M., Llovet J.M.* et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver // *J. Hepatol*. – 2000. – N 35. – P. 421–430.
5. *Boucher E., Corbinais S., Rolland Y.* et al. Adjuvant intra-arterial injection of iodine-131-labeled lipiodol after resection of hepatocellular carcinoma // *Hepatology*. – 2003. – N 38. – P. 1237–1241.
6. *Burrel M., Llovet J.M., Ayuso C.* et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation // *Hepatology*. – 2003. – N 38. – P. 1034–1042.
7. *Cheng A.L., Yeh K.H., Fine R.L.* et al. Biochemical modulation of doxorubicin by high-dose tamoxifen in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma // *Hepatogastroenterology*. – 1998. – N 45. – P. 1955–1960.
8. *Chow P.K., Tai B.C., Tan C.K.* et al. High-dose tamoxifen in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma: A multicenter randomized controlled trial // *Hepatology*. – 2002. – N 36. – P. 1221–1226.
9. *El-Serag H.B., Mason A.C., Key C.* Trends in survival of patients with hepatocellular carcinoma between 1977 and 1996 in the United States // *Hepatology*. – 2001. – N 33. – P. 62–65.



10. *Geschwind J.F., Ko Y.H., Torbenson M.S.* Novel therapy for liver cancer: direct intraarterial injection of a potent inhibitor of ATP production // *Cancer Res.* — 2002. — N 62. — P. 3909–3913.
11. *Hsu C., Chen C.N., Chen L.T.* et al. Low-dose thalido- moide treatment for advanced hepatocellular carcinoma // *Oncology.* — 2003. — N 65. — P. 242–249.
12. *Ikeda K., Arase Y., Saitoh S.* et al. Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor-A prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer // *Hepatology.* — 2002. — N 32. — P. 228–232.
13. *Yuen M.F., Poon R.T., Lai C.L.* et al. A randomized placebo-controlled study of long-acting octreotide for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma // *Hepatology.* — 2002. — N 36. — P. 687–691.
14. *Kawata S., Yamasaki E., Nagase T.* et al. Effect of pravastatin on survival in patients with advanced hepato- cellular carcinoma. A randomized controlled trial // *Brit. J. Cancer.* — 2001. — N 84. — P. 886–891.
15. *Kouroumalis E., Skordilis P., Thermos K.* Treatment of hepatocellular carcinoma with octreotide: a randomised controlled study // *Gut.* — 1998. — N 42. — P. 442–447.
16. *Lau W.Y., Leung T.W., Ho S.K.* et al. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial // *Lancet.* — 1998. — N 353. — P. 797–801.
17. *Ladhams A., Schmidt C., Sing G.* et al. Treatment of non-resectable hepatocellular carcinoma with autolo- gous tumor-pulsed dendritic cells // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2002. — N 17. — P. 889–896.
18. *Lencioni R.A., Allgaier H.P., Cioni D.* et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized com- parison of radio-frequency thermal ablation versus per- cutaneous ethanol injection // *Radiology.* — 2003. — N 228. — P. 235–240.
19. *Llovet J.M., Bru C., Bruix J.* Prognosis of hepatoce- llular carcinoma: the BCLC staging classification // *Semin. Liver Dis.* — 1999. — N 19. — P. 329–338.
20. *Llovet J.M., Sala M., Castells L.* et al. Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma // *Hepatology.* — 2000. — N 31. — P. 54–58.
21. *Llovet J.M., Real M.I., Montana X.* et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial // *Lancet.* — 2002. — N 359. — P. 1734–1739.
22. *Llovet J.M., Burroughs A., Bruix J.* Hepatocellular carcinoma. // *Lancet.* — 2003. — N 362. — P. 1907–1917.
23. *Llovet J.M., Fuster J., Bruix J.* The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatoce- llular carcinoma. // *Liver Transpl.* — 2004. — N 10. — P. 115–120.
24. *Llovet J.M., Bruix J.* Unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of arterial embolization // *Radiology.* — 2004. — N 230. — P. 300–301.
25. *Mazzaferro V., Regalia E., Doci R.* et al. Liver trans- plantation for the treatment of small hepatocellular car- cinomas in patients with cirrhosis // *New Engl. J. Med.* — 1996. — N 334. — P. 693–699.
26. *Murray C.J., Lopez A.D.* Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study // *Lancet.* — 1997. — N 349. — P. 1269–1276.
27. *Muto Y., Moriwaki H., Ninomiya M.* et al. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, poly- prenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group // *New Engl. J. Med.* — 1996. — N 334. — P. 1561–1567.
28. *Muto Y., Moriwaki H., Saito A.* Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid in patients with hepatocellular carcinoma. // *New Engl. J. Med.* — 1999. — N 340. — P. 1046–1047.
29. *Nakamoto Y., Guidotti L.G., Kuhlen C.V.* Immune pathogenesis of hepatocellular carcinoma. // *J. exp. Med.* — 1998. — N 188. — P. 341–350.
30. *Nakamoto Y., Kaneko S., Fan H.* et al. Chronic hepati- tis by anti-fas ligand antibody therapy // *J. exp. Med.* — 2002. — N 196. — P. 1105–1111.
31. *Neuhaus P., Jonas S.* Liver transplantation in hepato- cellular carcinoma: new developments. // *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* — 2002. — N 91. — P. 1396–1400.
32. *Okuda K., Ohtsuki T., Obata H.* et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients // *Cancer.* — 1985. — N 56. — P. 918–928.
33. *Ozturk M.* Genetic aspects of hepatocellular carcino- genesis // *Semin. Liver Dis.* — 1999. — N 19. — P. 235–242.
34. *Perrone F., Gallo C., Daniele B.* et al. Tamoxifen in the treatment of hepatocellular carcinoma: 5-year results of the CLIP-1 multicentre randomised controlled trial // *Curr. Pharm. Des.* — 2002. — N 8. — P. 1013–1019.
35. *Palmieri G. B.E., Morabito A., Rea A.* et al. Thymostimulin treatment of hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis // *Int. J. Cancer.* — 1996. — N 8. — P. 827–832.
36. *Rabe C., Pilz T., Allgaier H.P.* et al. Clinical outcome of a cohort of 63 patients with hepatocellular carcinoma treated with octreotide // *Z. Gastroenterol.* — 2002. — N 40. — P. 395–400.
37. *Riestra S., Rodriguez M., Delgado M.* et al. Tamoxifen does not improve survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma. // *J. clin. Gastroenterol.* — 1998. — N 26. — P. 200–203.
38. *Simonetti R.G., Liberati A., Angiolini C., Pagliaro L.* Treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials // *Ann. Oncol.* — 1998. — N 8. — P. 117–136.
39. *Schwartz J.D., Schwartz M., Mandeli J., Sung M.* Neoadjuvant and adjuvant therapy for resectable hepato- cellular carcinoma: review of the randomised clinical tri- als // *Lancet Oncol.* — 2002. — N 332. — P. 593–603.
40. *Stefanini G.F., Foschi F.G., Castelli E.* et al. Alpha-1- thymosin and transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma patients: a preliminary experi- ence // *Hepatogastroenterology.* — 1998. — N 45. — P. 209–215.
41. *Takayama T., Sekine T., Makuuchi M.* et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial // *Lancet.* — 2000. — N 356. — P. 802–807.
42. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma // *Hepatology.* — 1997. — N 31. — P. 840–845.
43. The CLIP Group. Tamoxifen in treatment of hepatoce- llular carcinoma: a randomised controlled trial. CLIP Group (Cancer of the Liver Italian Programme) // *Lancet.* — 1998. — N 352. — P. 17–20.
44. *Thorgeirsson S.S.* Hunting for tumor suppressor genes in liver cancer // *Hepatology.* — 2003. — N 37. — P. 739–741.
45. *Villa E., Ferretti I., Grottola A.* et al. Hormonal thera- py with megestrol in inoperable hepatocellular carcinoma characterized by variant oestrogen receptors // *Brit. J. Cancer.* — 2001. — N 84. — P. 881–885.
46. *Von Weizsäcker F., Allgaier H.P., Blum H.E.* Prevention of hepatocellular carcinoma // *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* — 2002. — N 91. — P. 1393–1395.







УДК

# Роль апоптоза гепатоцитов и клеточных факторов его регулирования в прогрессировании хронического гепатита В.

Д.Т. Абдурахманов, Е.А. Коган, С.М. Демура, Т.Н. Некрасова, А. Азов

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

Экспрессия в ткани печени Fas-R и TGF- $\beta$ 1 и их роль в регуляции апоптоза гепатоцитов и повреждении печени при различной степени активности печеночного процесса и фиброза изучены с помощью иммуногистохимического исследования и TUNEL-test. Наиболее выраженный апоптоз гепатоцитов наблюдался при хроническом гепатите В умеренной или высокой степени активности, при этом важную роль в регуляции апоптоза играли TGF- $\beta$ 1 и Fas-R, экспрессия которого на мембране гепатоцита является, по-видимому, одним из механизмов селекции клеток, подлежащих уничтожению. Количество гепатоцитов в состоянии апоптоза при хроническом гепатите В составило в среднем лишь  $2,4 \pm 2,2\%$  от общего числа гепатоцитов, что подтверждает существование других, кроме апоптоза, механизмов элиминации вируса из ткани печени. Накопление TGF- $\beta$ 1 печеночными макрофагами при хроническом гепатите В стереотипная реакция на хроническую HBV-инфекцию. Уровень экспрессии TGF- $\beta$ 1 и Fas-R в ткани печени отражает активность воспаления и инициирует фиброз в печени, что соответствует данным клинико-морфологического исследования.

**Ключевые слова:** апоптоз, Fas-R, TGF- $\beta$ 1, хронический гепатит В

В последние годы в изучении патогенеза поражения печени при хроническом вирусном гепатите большое значение придается исследованиям на клеточном уровне с применением современных методов молекулярной биологии.

Как известно, поражение печени при хроническом гепатите В (ХГВ) проходит через определенные стадии: инфицирование вирусом клеток печени — развитие персистирующего иммунного воспаления — фиброз — цирроз — дисплазия гепатоцитов — рак печени. На каждой из этих стадий ведущую роль играют спе-

цифические белки — цитокины, которые регулируют межклеточные взаимоотношения путем воздействия на определенные клеточные рецепторы (рис. 1).

Цитокины синтезируются в печени как гепатоцитами, так и непаренхиматозными клетками (макрофагами, клетками Ито, лимфоцитами, эндотелиоцитами и др.). Ключевую роль в развитии персистирующего воспаления с последующим апоптозом и некрозом гепатоцитов играют провоспалительные цитокины (IL-2, TNF- $\beta$ , Fas-ligand).

Установлено, что основным механизмом гибели клеток при

хроническом вирусном гепатите является апоптоз. Задолго до открытия феномена апоптоза был описан один из характерных гистологических признаков вирусного гепатита — округлые эозинофильные образования, часто содержащие пикнотическое ядро (тельца Каунсилмена); они представляют собой гепатоциты в состоянии апоптоза. Одной из главных характеристик апоптоза клетки является дефрагментация ее ДНК, определение которой лежит в основе большинства методов выявления апоптоза, в частности TUNEL-теста.

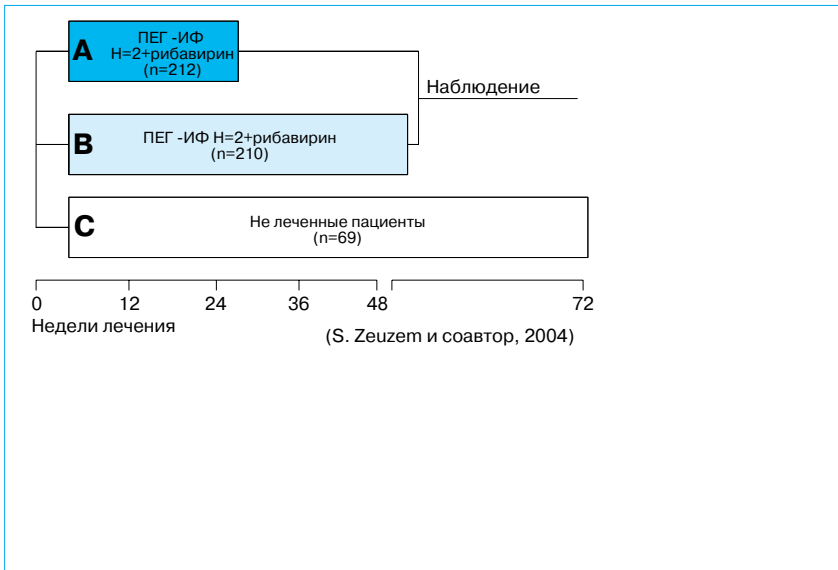


Рис. 1. Патогенез поражения печени при хронической HBV-инфекции

Основную роль в регуляции апоптоза гепатоцитов играет взаимодействие Fas-L, синтезируемого клетками иммунной системы, со специфическим клеточным рецептором (Fas-R), расположенным на мембране гепатоцитов [3, 9] (рис. 2). Fas-R синтезируется в цитоплазме гепатоцитов и затем экспрессируется на мембране, однако механизмы, влияющие на процесс синтеза и экспрессии рецепторов, остаются неизученными.

Персистирующее иммунное воспаление стимулирует развитие фиброза печени. TGF-β1 — ключевой цитокин фиброгенеза в печени, а основной его мишенью являются звездчатые клетки Ито, активация которых стимулирует избыточный синтез коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса,

откладывающихся в пространстве Диссе (так называемый феномен «капилляризации» синусоидов) и нарушающих процессы

обмена между паренхимой печени и кровью (рис. 3).

Целью исследования было изучение экспрессии в ткани

печени Fas-R и TGF-β1 и их роли в регуляции апоптоза гепатоцитов и повреждении печени при различной степени активности печеночного процесса и фиброза (по данным клинико-лабораторного и морфологического исследований).

### Материал и методы исследования

Экспрессию в ткани печени Fas-R и TGF-β1 изучали с использованием специфических моноклональных антител (DAKO, Biosource, США) на пункционных биоптатах печени 59 больных хроническим гепатитом В. Иммуногистохимическое окрашивание осуществляли в соответствии с инструкцией производителя тест-систем. Результаты реакций оценивали визуально полуколичественным

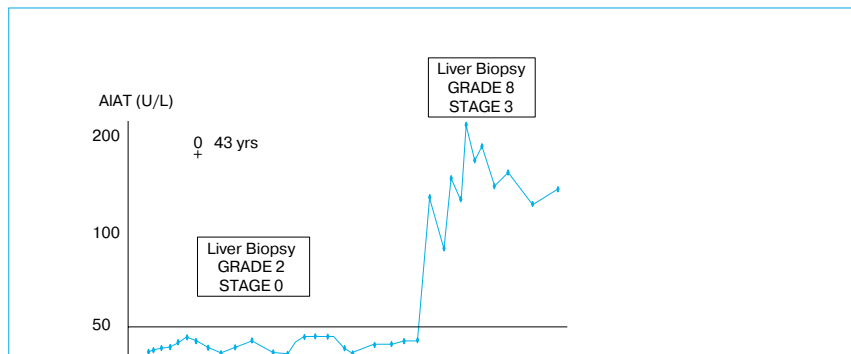


Рис. 2. Роль Fas-L и Fas-R в развитии апоптоза и повреждения печени

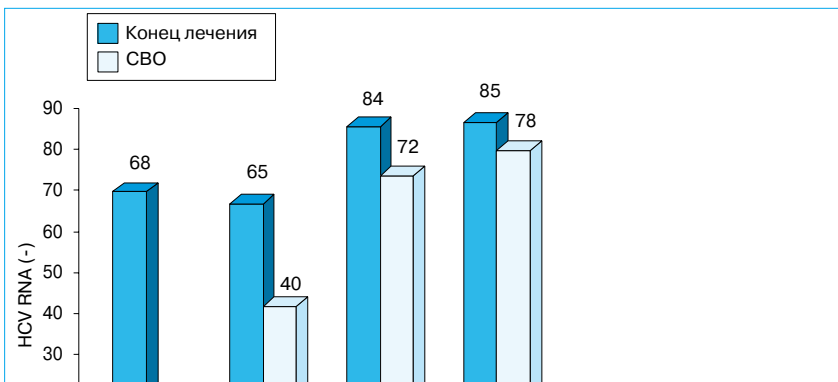


Рис. 3. Роль TGF-β1 в развитии фиброза печени

методом по 4-балльной шкале (0–3) с применением методики анализа, которая имела прототипом работу К. Mochizuki и соавт. [8].

Для изучения апоптоза гепатоцитов у 20 больных ХГВ использовали TUNEL-test (Enzo ApopDetek cell death assay system, Enzo Diagnostics, США), основанный на присоединении терминальной диоксинуклеотид-трансферазы к свободным 3-ОН концам ДНК, которые становятся доступными на ранних стадиях апоптоза. В результате реакции клетки, вступившие в апоптоз, приобретают коричне-

вое окрашивание. Апоптозный индекс (АИ) определяли как долю положительно окрашенных клеток на 3000 гепатоцитов.

У всех больных проводилась полуколичественная оценка активности воспаления и степени фиброза в биоптате печени по методике К. Ishak и соавт. Результаты обработаны методом вариационной статистики с вычислением критерия Стьюдента. При корреляционном анализе для количественных данных использовали параметрический критерий Пирсона ( $r$ ), для качественных признаков непараметрический критерий Спирмена ( $rs$ ).

### Результаты исследования и их обсуждение

В ткани печени экспрессия Fas-R, как правило, определялась в гепатоцитах в области воспалительного инфильтрата,

определялся в клетках Купфера, а также в клетках воспалительного инфильтрата и гепатоцитах, расположенных в области воспалительного инфильтрата и в перивенулярной зоне (рис. 4 и 5). При этом наблюдалась прямая и достоверная корреляция уровня экспрессии TGF- $\beta$ 1 в гепатоцитах и клетках воспалительного инфильтрата в портальной и (или) перипортальной зоне с активностью АлАТ ( $rS=0,38$ ;  $p=0,003$ ) и индексом гистологической активности ( $rS=0,34$ ;  $p=0,008$ ). Уровень экспрессии TGF- $\beta$ 1 в клетках Купфера не отличался у больных с различной активностью воспаления по данным как биохимического, так и морфологического исследования.

Экспрессия TGF- $\beta$ 1 в гепатоцитах и клетках воспалительного инфильтрата нарастала по мере усиления фиброза в печени и становилась наивысшей при выраженном фиброзе (5–6

в среднем  $2,4 \pm 2,2\%$  (от 0,08 до 8,1%). Клетки, вступившие в апоптоз, определялись, как правило, на границе воспалительного инфильтрата и в очагах «некроза». TUNEL-test выявил несколько видов фигур апоптоза гепатоцитов при ХГВ, которые, по-видимому, отражают его стадии: сморщенные клетки с конденсированным хроматином и интенсивно окрашенными пикнотичными ядрами, округлые апоптозные тельца и фрагменты апоптозных телец (рис. 6).

Оценка выраженности апоптоза гепатоцитов в зависимости от степени экспрессии в ткани печени Fas-R и TGF- $\beta$ 1 показала прямую и достоверную корреляцию АИ с уровнем экспрессии TGF- $\beta$ 1 ( $rS=0,49$ ;  $p=0,025$ ). АИ составил 2,1% у больных с отсутствием или минимальной (0 и 1 балл) экспрессией Fas-R и 2,8% при умеренной или выраженной (2 и 3 балла) экспрессии.

В среднем в группе обследо-

Таблица 3

Основные клиничко-морфологические показатели активности воспаления в печени в зависимости от уровня экспрессии Fas-R в гепатоцитах ( $M \pm SD$ )

Экспрессия	Число больных	АлАТ	АсАТ	Индекс активности	Индекс фиброза
0	16	43 $\pm$ 33	36 $\pm$ 21	4,1 $\pm$ 1,2	1,4 $\pm$ 0,9
1	23	69 $\pm$ 50	53 $\pm$ 35	6,3 $\pm$ 3,2	1,9 $\pm$ 1,6
2	11	293 $\pm$ 300	194 $\pm$ 198	8,8 $\pm$ 2,6	3,0 $\pm$ 1,5
3	9	309 $\pm$ 263	201 $\pm$ 133	8,6 $\pm$ 3,2	2,4 $\pm$ 1,6

прежде всего в перипортальной зоне, а также вокруг очагов некроза (см. таблицу).

Более высокая степень экспрессии Fas-R на гепатоцитах сопровождалась нарастанием выраженности синдрома цитолиза (повышение активности аминотрансфераз) и активности воспаления в печени. При этом у больных, не экспрессирующих Fas-R, наблюдалась минимальная активность по данным биохимического и морфологического исследований.

TGF- $\beta$ 1 наиболее интенсивно

баллов по системе Ishak, что свидетельствовало о формировании или наличии цирроза печени). Однако при статистическом анализе различия оказались недостоверными ( $p=0,084$  и  $p=0,057$  соответственно для экспрессии в гепатоцитах и воспалительном инфильтрате), что было обусловлено, в первую очередь, небольшим числом больных с тяжелым фиброзом (всего 5). Выраженность фиброза в печени не зависела от уровня экспрессии TGF- $\beta$ 1 в клетках Купфера.

АИ у больных ХГВ составил

ванных АИ составил  $2,4 \pm 2,2\%$ , не превышая при минимальной активности воспаления 0,5–1% и достигая при умеренной и высокой активности 1,5–8%. Это соответствует данным К. Luo и соавт. [7] о росте апоптоза параллельно усилению активности воспалительного процесса в печени. Тем не менее и в нашем, и в приведенном выше исследовании количество гепатоцитов в состоянии апоптоза не превышало в среднем 35% от всех гепатоцитов. Такие показатели могут свидетельствовать

либо о низком и неэффективном апоптозе при ХГВ, что обуславливает персистенцию вируса в организме, либо указывать на то, что апоптоз инфицированных гепатоцитов не является основным механизмом элиминации HBV из ткани печени.

Полученные результаты позволяют поддержать концепцию F.V. Chisari и соавт. о существовании более эффективного и предпочтительного, чем лизис гепатоцитов, механизма элиминации HBV из организма. Исследования на трансгенных мышках показали, что при ХГВ вирус инфицирует практически все гепатоциты, в то время как Т-лимфоциты могут вызывать некроз и (или) апоптоз лишь около 5% инфицированных гепатоцитов [1, 4]. Более выраженный апоптоз может привести к развитию фульминантного гепатита вплоть до летального исхода, поэтому уничтожение вируса осуществляется путем его внутриклеточной инактивации без повреждения клетки — нецитолитический механизм элиминации вируса.

В то же время при ХГВ апоптоз гепатоцитов имеет более выраженный и незавершенный характер ( $2,4 \pm 2,2\%$ , по данным нашего исследования) в отличие от физиологического апоптоза ( $0,02 \pm 0,04\%$ ) [2], что подтверждается отсутствием или редким выявлением фигур фагоцитоза апоптозных телец. В связи с этим можно предположить, что при усиленном апоптозе у больных ХГВ печень не успевает элиминировать избыток апоптозных телец путем их фагоцитоза или выталкивания в просвет синусоидов. Поэтому повышенный и незавершенный апоптоз может привести к аутолизу апоптозных телец с выбросом цитозольных ферментов и активных веществ и развитию воспалительной реакции, характерной для некроза. Подтверждает это предположение корреляция АИ с активностью АлАТ ( $rS=0,41$ ;  $p=0,07$ ) и морфологическим

индексом воспаления ( $rS=0,40$ ;  $p=0,08$ ), хотя и статистически недостоверная (прежде всего из-за небольшого количества наблюдений).

Важнейшую роль в регуляции апоптоза клеток печени играет взаимодействие Fas-L, который синтезируют клетки иммунной системы, со специфическим рецептором (Fas-R), расположенным на мембране гепатоцита. В нашем исследовании экспрессия Fas-R наблюдалась чаще всего в гепатоцитах расположенных в области воспалительного инфильтрата или на границе с ним. При этом выраженность экспрессии Fas-R коррелировала с уровнем активности АлАТ ( $rS=0,62$ ;  $p<0,001$ ) и морфологическим индексом активности ( $RS=0,54$ ;  $p<0,001$ ). При отсутствии или минимальной экспрессии Fas-R почти не выявлялись клетки в состоянии апоптоза. Результаты наших исследований подтверждают данные других авторов, которые указывают на то, что в норме экспрессия Fas-R в печени минимальна или отсутствует и значительно усиливается при инфицировании вирусами гепатита [8, 11]. При ХГВ наблюдается преимущественная экспрессия Fas-R в участках воспалительного инфильтрата, распространяющегося в паренхиму долек («interface hepatitis»), и корреляция выраженности экспрессии Fas-R с активностью печеночного процесса [8]. Можно предположить, что экспрессия Fas-R на гепатоцитах является одним из механизмов селекции клеток, подлежащих уничтожению. Однако, несмотря на то, что при ХГВ вирус инфицирует почти все гепатоциты, экспрессия Fas-R отмечалась только у определенной части гепатоцитов. Поэтому наряду с инфицированием вирусом, видимо, существуют и другие механизмы, вызывающие экспрессию Fas-R.

В проведенном нами исследовании отмечена в большинстве

случаев экспрессия TGF- $\beta$ 1 в клетках Купфера. Это свидетельствует о том, что печеночные макрофаги являются основным источником синтеза TGF- $\beta$ 1 [5, 6]. Причем экспрессия TGF- $\beta$ 1 в клетках Купфера не зависела от активности воспалительного процесса и выраженности фиброза. Можно предположить, что синтез и секреция TGF- $\beta$ 1 клетками Купфера является стереотипной ответной реакцией на хроническую HBV-инфекцию. Помимо клеток Купфера, экспрессия TGF- $\beta$ 1 наблюдалась в гепатоцитах, прилегающих к области перипортального воспаления и очагам некроза, а также в клетках воспалительного инфильтрата. Выявлена прямая корреляция уровня экспрессии TGF- $\beta$ 1 с морфологическим индексом активности ( $rS=0,54$ ;  $p<0,001$ ) и уровнем активности АлАТ ( $rS=0,62$ ;  $p<0,001$ ). Кроме того, усиление экспрессии TGF- $\beta$ 1 в гепатоцитах и клетках воспалительного инфильтрата сопровождалось увеличением АИ ( $rS=0,49$ ;  $p<0,05$  и  $rS=0,44$ ;  $p<0,05$  соответственно). У больных с высоким уровнем экспрессии TGF- $\beta$ 1 в ткани печени отмечалась тенденция к нарастанию выраженности фиброза.

Наши данные подтверждают предположения о том, что TGF- $\beta$ 1, наряду со своим известным просклерогенным действием, обладает сильной провоспалительной и проапоптогенной активностью. При этом гепатоциты являются не только мишенью для TGF- $\beta$ 1, но и источником его синтеза в ответ на повреждение. Результаты выполненного нами исследования подтверщаются работами других авторов, в которых показано, что гепатоциты являются местом синтеза TGF- $\beta$ 1, который провоцирует и поддерживает воспаление в печени [10, 11]. Можно предположить следующую модель повреждения печени при хроническом гепатите В с участием TGF- $\beta$ 1: в ответ на инфицирование вирусом происходит активация



клеток Купфера, которые синтезируют и выделяют большое количество TGF- $\beta$ 1, вызывающего апоптоз и повреждение гепатоцитов; повреждение гепатоцитов, в свою очередь, стимулирует синтез новых молекул TGF- $\beta$ 1 и развивается неконтролируемое самоподдерживающееся воспаление, что в дальнейшем приводит к усилению фиброгенеза в печени, в котором основное значение принадлежит также TGF- $\beta$ 1.

### Заключение

Наиболее выраженный апоптоз гепатоцитов наблюдался при хроническом гепатите В умеренной или высокой степени активности, при этом важную роль в регуляции апоптоза гепатоцитов играют TGF- $\beta$ 1 и Fas-R, экспрессия которого на мембране гепатоцита является, по-видимому,

одним из механизмов селекции клеток, подлежащих уничтожению. Количество гепатоцитов в состоянии апоптоза при хроническом гепатите В составило в среднем лишь  $2,4 \pm 2,2\%$  от общего числа гепатоцитов, что подтверждает существование других, кроме апоптоза, механизмов элиминации вируса из ткани печени.

Накопление (синтез) TGF- $\beta$ 1 печеночными макрофагами (клетками Купфера) при хроническом гепатите В стереотипная реакция на хроническую HBV-инфекцию. Уровень экспрессии TGF- $\beta$ 1 и Fas-R в ткани печени отражает активность воспаления и инициирует фиброз в печени, что соответствует данным клинико-морфологического исследования.

Таким образом, учитывая

ведущую роль ряда цитокинов, прежде всего Fas-R/Fas-L и TGF- $\beta$ 1, в регуляции процессов воспаления и фиброза печени, препараты, блокирующие их синтез и действие, наряду с противовирусными могут стать перспективными в лечении хронического вирусного гепатита.

В настоящее время методы терапии, направленные на подавление воспаления и прогрессирования фиброза, приблизились к порогу их клинического использования. Существует множество вариантов лечения, хорошо обоснованных на теоретическом и биологическом уровнях. Уже имеется ряд экспериментальных исследований успешного применения моноклональных антител к TGF- $\beta$ 1 и Fas-R. Следующий шаг – проверка их безопасности и клинической эффективности.

### Список литературы

1. *Chisari F.V.* The immunobiology of viral hepatitis // Ed. I.N. Crispe. T-lymphocytes in the Liver: Immunobiology, Pathology and Host Defense. New York: Wiley, 1999. - P. 117-138.
2. *Galle P.R.* Apoptosis in liver disease // J. Hepatol. - 1997. - Vol. 25. - P. 405-412.
3. *Galle P.R., Krammer P.H.* CD95-induced apoptosis in human liver disease // Semin. Liver Dis. - 1998. - Vol. 18. - P. 141-151.
4. *Hillemann M.R.* Overview of the pathogenesis, prophylaxis and therapy of viral hepatitis B, with focus on reduction to practical applications // Vaccine. - 2001. - Vol. 19. - P. 1837-1848.
5. *Knittel T., Kobold D., Saile B.* et al. Rat liver myofibroblasts and hepatic stellate cells: different cell populations of the fibroblast lineage with fibrogenic potential // Gastroenterology. - 1999. - Vol. 117. - P. 1205-1221.
6. *Knittel T., Mehde M., Kobold D.* et al. Expression patterns of matrix metalloproteinases and their inhibitors in parenchymal and non-parenchymal cells of rat liver: regulation by TNF-alpha and TGF-beta1 // Hepatology. - 1999. - Vol. 30. - P. 48-60.
7. *Luo K., He H., Zhu Y.* Fas expression and DNA impairment of hepatocyte in chronic hepatitis B // Chung Hua Nei Ko Tsa Chih. - 1996. - Vol. 35, N 11. - P. 750-752.
8. *Mochizuki K., Hayashi N., Hiramatsu N.* et al. Fas antigen expression in liver tissues of patients with chronic hepatitis B // Hepatology. - 1996. - Vol. 24, N 1. - P. 7-13.
9. *Peter M.E., Krammer P.H.* Mechanisms of CD95 (APO-1/Fas)-mediated apoptosis // Curr. Opin. Immunol. - 1998. - Vol. 10. - P. 545-551.
10. *Schuchmann M., Galle P.R.* Apoptosis in liver disease // J. Gastroenterol., Hepatol. - 2001. - Vol. 13, N 7. - P. 785-790.
11. *Schulte-Hermann R., Bursch W., Grasp-Kraupp B.* Apoptosis in liver biology and disease // Progress in Liver Disease / Ed. J.L. Boyer, R.K. Ockner, 1995. - Vol. 13. - P. 1-36.

## Role of hepatocyte apoptosis and regulating cellular factors in the progression of chronic hepatitis

Abdurakhmanov D.T., Kogan Ye.A., Demura S.M., Nekrasova T.N., Azov A.

Expression of Fas-R and TGF- $\beta$ 1 in hepatic tissue and their role in regulation of hepatocyte apoptosis and liver damage at various degree of activity of hepatic process and fibrosis are investigated by immunohistochemical investigation and TUNEL-test. The most severe apoptosis of hepatocytes was observed at chronic hepatitis B of moderate or high activity, with TGF- $\beta$ 1 and Fas-R playing important role in regulation of apoptosis. Their expression on hepatocyte membrane is, apparently, one of the mechanisms of selection of cells liable to destruction. The quantity of hepatocytes in the state of apoptosis at chronic hepatitis B was only  $2,4 \pm 2,2\%$  of total number of hepatocytes that indicates existence of other, except for apoptosis, mechanisms of virus elimination of hepatic tissue. TGF- $\beta$ 1 accumulation by liver macrophages at chronic hepatitis B is a typical response to chronic HBV-infection. Expression of TGF- $\beta$ 1 and Fas-R in hepatic tissue reflects activity of inflammation and initiates liver fibrosis that corresponds to the data of clinical and morphological investigation.

**Key words:** apoptosis, Fas-R, TGF- $\beta$ 1, chronic hepatitis B.





