

Научно-
практический
журнал для
клиницистов

2009, № 2

Главный редактор:
В.Т. Ивашкин

Исполнительный директор проекта:
Г.Г. Пискунов

Редакционная коллегия:
А.О. Буеверов (ответственный секретарь),
А.В. Калинин,
Т.Л. Лапина,
Е.Г. Лебедева,
А.Ф. Логинов,
И.В. Маев,
М.В. Маевская,
А.В. Охлобыстин,
А.С. Трухманов,
А.А. Шептулин,
Н.Д. Ющук

Учредители:
Российская гастроэнтерологическая
ассоциация,
ООО «Издательский дом «М-Вести»

Издатель:
ООО «Издательский дом «М-Вести»

Тираж: 4000 экз.

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

Подписной индекс:
82127 – по каталогу «Газеты. Журналы»
агентства «Роспечать»

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам печати,
телерадиовещания и средств массовых
коммуникаций 30.06.2000 г.
(ПИ № 77-3872)

Для корреспонденции:
125284, Москва, а/я 74
E-mail: mvinfo@m-vesti.ru

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

Информация о журнале на веб-сайте <http://www.m-vesti.ru>
Перепечатка материалов только с разрешения главного
редактора и издателя

Ответственность за достоверность рекламных публикаций
несут рекламодатели

© «Клинические перспективы
гастроэнтерологии, гепатологии», 2009

Российская гастроэнтерологическая ассоциация
Российское общество по изучению печени

Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии

Содержание

<i>Г.И. Сторожаков, А.Н. Ивкова</i> Патогенетические аспекты фиброгенеза при хронических заболеваниях печени	3
<i>А.О. Буеверов</i> Некоторые аспекты изучения апоптоза при хронических вирусных гепатитах	11
<i>С.А. Алексеенко, А.Ю. Щупак, О.А. Лебедево, Ю.Б. Пучков</i> Влияние урсосана на клиническую симптоматику, морфологические изменения в печени и показатели оксидативного статуса при гепатотоксических поражениях вследствие употребления спиртосодержащих дезинфектантов	18
<i>К.В. Жданов, Д.А. Гусев, А.Н. Рязанов</i> Адемeтионин в терапии хронического вирусного гепатита С	24
<i>И.Н. Григорьева, Т.И. Романова</i> Табакокурение как фактор риска развития панкреатита	30
<i>Т.П. Пинчук, И.Е. Галанкина, К.К. Ильяшенко, Е.И. Ермаченкова</i> Эффективность мексидола при эндоскопическом лечении химического ожога желудка	35
Резюме диссертаций: информация из ВАК России	40
Школа клинициста	45
Правила для авторов	46

Scientific
and practical
journal
for clinicians

2009, No 2

Editor-in-chief:
V.T. Ivashkin

Production Manager:
G.G. Piskunov

Editorial Board:
A.O. Bueverov (secretary-editor),
A.V. Kalinin,
T.L. Lapina,
E.G. Lebedeva,
A.F. Loginov,
I.V. Mayev,
M.V. Mayevskaya,
A.V. Okhlobystin,
A.S. Troukhmanov,
A.A. Sheptulin,
N.D. Yuschuk

Founders:
Russian gastroenterological
association,
Open Venture «M-Vesti»
Publishing house»

The publisher:
Open Venture «M-Vesti»
Publishing house»

Periodicity of the edition:
bimonthly

The magazine is registered by the Ministry
for the Russian Federation on affairs of press,
TV-radio broadcasting and mass media
on 30.06.2000
(PI № 77-3872)

For the correspondence:
125284, Moscow, p.o. 74
E-mail: mvinfo@m-vesti.ru

Russian gastroenterological association
Russian society for the study of the liver (RSSL)

Clinical prospects of gastroenterology, hepatology

Contents

<i>G.I. Storozhakov, A.N. Ivkova</i> Pathogenic aspects of fibrogenesis at chronic liver diseases	3
<i>A.O. Buyeverov</i> Some aspects of apoptosis at chronic viral hepatitis	11
<i>S.A. Alekseyenko, A.Yu. Schupak, O.A. Lebed'ko, Yu.B. Puchkov</i> Effect of ursosan on clinical symptomatology, liver morphology and oxydative status at hepatotoxic lesions caused by alcohol-containing disinfectants	18
<i>K.V. Zhdanov, D.A. Gusev, A.N. Ryazanov</i> Ademetionine in treatment of chronic viral hepatitis C	24
<i>I.N. Grigor'yeva, T.I. Romanova</i> Tobacco smoking as pancreatitis risk factor	30
<i>T.P. Pinchuk, I.E. Galankina, K.K. Il'yashenko, Ye.I. Yermachenkova</i> Mexidol efficacy at endoscopic treatment of corrosive burn of the stomach	35
Thesis abstracts: information from the Higher attestation commission	40
Tutorial for clinician	45
Rules for authors	46

УДК (616.36-002.12:891)-074

Патогенетические аспекты фиброгенеза при хронических заболеваниях печени

Г.И. Сторожаков, А.Н. Ивкова

Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета
ГОУ ВПО «Российский государственный университет Росздравсоцразвития», Москва

Цель обзора. В статье рассмотрены современные представления о фиброзе печени, особенностях патогенеза и механизмах его регуляции при различных хронических болезнях.

Основные положения. Типовой реакцией при хроническом поражении печени, вызванной множеством причин, включая алкоголь и персистирующие вирусные инфекции, является фиброз печени.

Фиброгенез – широко распространенный и универсальный процесс. Его основу составляет избыточное накопление протеинов внеклеточного матрикса и повышение активности тканевых коллагеназ, основным источником которых являются звездчатые клетки печени. Конечная стадия фиброза представлена циррозом печени, проявляющимся развитием печеночной недостаточности и сопровождающимся портальной гипертензией.

Многочисленные литературные данные свидетельствуют об обратимости фиброза печени. Спонтанное его разрешение может встречаться после прекращения воздействия на печень повреждающих факторов и успешного лечения соответствующих болезней, являющихся причиной развития фиброза.

Заключение. Результаты фундаментальных исследований в этой области применяются в клинической практике недостаточно. Однако понимание сути молекулярных основ фиброгенеза дает основания для разработки простых и надежных неинвазивных маркеров фиброза печени, эффективных антифиброзных препаратов для лечения больных с ее хроническими заболеваниями.

Ключевые слова: фиброз печени, хронические болезни печени, звездчатые клетки.

Pathogenic aspects of fibrogenesis at chronic liver diseases

G.I. Storozhakov, A.N. Ivkova

The aim of review. Article presents up-to-date concepts on liver fibrosis, features of pathogenesis and mechanisms of its regulation at various chronic liver diseases.

Original positions. Liver fibrosis is a typical response at chronic lesion of the liver, that has several causes, including alcohol and persistent viral infections.

Fibrogenesis is a widespread and universal process. Its is based on excessive accumulation of proteins of exocellular matrix and elevation of tissue collagenases activity, that are produced mostly by stellate cells of the liver. A final stage of fibrosis is the liver cirrhosis, manifested by development of liver failure and accompanying portal hypertension.

Numerous literature data prove reversibility of liver fibrosis. Its spontaneous resolution can develop after the arrest of damaging factors action on the liver and successful treatment of diseases that caused fibrosis.

Conclusion. Results of basic researches in this area are insufficiently applied in clinical practice. Comprehension of molecular mechanisms of fibrogenesis gives the basis for development of simple and safe non-invasive markers of liver fibrosis, efficient antifibrotic agents for treatment of patients with chronic liver diseases.

Key words: liver fibrosis, chronic liver diseases, stellate cells.

За последние несколько десятилетий накоплена значительная информация о фиброзе печени (ФП) и механизмах его прогрессирования. Данные обстоятельства отражают не только понимание сути молекулярных основ развития фиброза, но и дают возможность совершенствовать методы диагностики болезней печени.

Достигнутый прогресс привел к ясному пониманию того, что цирроз печени (ЦП) обратим, и к реалистичным ожиданиям того, что эффективная антифибротическая терапия существенно изменит ведение пациентов с болезнями печени и обеспечит благоприятный прогноз даже уже при развившемся циррозе.

В результате достигнутых успехов фиброз печени можно рассматривать как клиническую проблему, поддающуюся определенным диагностическим исследованиям и лечению. Настоящий обзор литературы – попытка осветить современные достижения в изучении молекулярно-биологических основ развития фиброза печени при различных ее болезнях.

Патогенез фиброза печени

ФП – результат длительного ее повреждения, сопровождаемого депозицией белков экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), итог прогрессирования хронических болезней печени (ХБП). Нарушение печеночной архитектоники с формированием фиброзных септ, узлов регенерации приводит в конечном счете к ЦП и нарушению печеночной функции [17].

Данное определение подразумевает, что ЦП – явление необратимое. Однако имеется достаточно доказательств обратимости этого процесса. Основными причинами ФП у лиц, проживающих в индустриально развитых странах, являются хронический гепатит С (ХГ С), злоупотребление алкоголем и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) [12].

В развитии ФП можно условно выделить 3 типа:

- I – быстро прогрессирующий – менее 10 лет;
- II – средний – 30–35 лет;
- III – медленно прогрессирующий – более 35.

На ранних стадиях ФП практически никаких явных клинических проявлений этого патологического процесса не отмечается и лишь морфологическое исследование биоптата позволяет обнаружить признаки начинающихся структурных изменений, выражающихся в чрезмерном накоплении ЭЦМ. Молекулярный состав измененной соединительной ткани при ЦП примерно одинаков независимо от этиологии процесса. Он считается результатом чрезмерного накопления ЭЦМ (рис. 1).

Естественное развитие хронического повреждения печени – прогрессирование фиброза, в конечном итоге приводящее к циррозу и гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК). Гепатоциты являются мишенями для большинства повреждающих агентов, включающих вирусы гепатита, метаболиты алкоголя, токсичные желчные кислоты и др. [8, 13]. Повреждение гепатоцитов сопровождается высвобождением радикалов кислорода, фиб-

рогенных медиаторов и активацией воспалительных клеток [8].

Молекулярный состав ЭЦМ

Многочисленные повреждающие агенты, являясь триггерами фиброгенеза, запускают процесс образования фибриллярных структур или чрезмерного синтеза и накопления ЭЦМ. Молекулярный состав измененной соединительной ткани при ФП примерно одинаков независимо от этиологии процесса [8].

Длительная персистенция активных клеток Ито приводит к аккумуляции протеинов ЭЦМ и прогрессированию фиброза. Молекулы ЭЦМ объединяются в большие молекулярные образования: коллагены, неколлагеновые гликопротеиды, глюкозаминогликаны, протеоглики и эластин. Накопление коллагена – важный этап развития ФП, так как он является основным компонентом, формирующим механический каркас органа.

Из 20 различных типов коллагена имеющих определенную функцию и специфическую локализацию, более 10 найдено в печени. За формирование фибрилл отвечают коллагены I, III и IV типов,

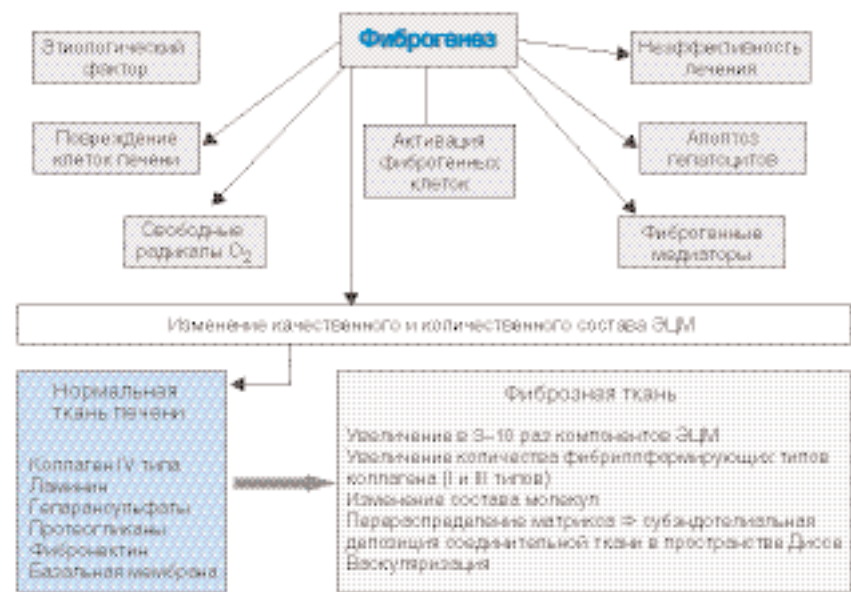


Рис. 1. Ключевые факторы, обуславливающие развитие фиброгенеза при хронических болезнях печени

формирующие базальную мембрану клеток. После повреждения печени большое значение приобретают ранние изменения матрикса в пространстве Диссе, который из базального мембраноподобного матрикса начинает преобразовываться в интерстициальный матрикс, состоящий преимущественно из коллагена III и IV типов, входящего в состав фибрилл и фибронектина [8].

Подобное изменение состава ЭЦМ в конечном итоге может напрямую стимулировать фиброгенез. Коллаген IV типа, фибриноген и урокиназный тип активатора плазминогена активируют *звездчатые клетки* (ЗК) путем стимуляции латентных цитокинов, таких как *трансформирующий фактор β1* (TGF-β1).

Фибриллярные коллагены могут связывать и стимулировать ЗК посредством дискоидинового домена рецептора DDR2 и интегринов. Более того, измененный ЭЦМ может служить «резервуаром» для факторов роста (ФР) и матриксных металлопротеиназ (ММП) [13].

В результате избыточного синтеза компонентов ЭЦМ синусоиды превращаются в капилляры, исчезают фенестры эндотелия. В итоге нарушается обмен веществ между гепатоцитами и кровью. Стенозирование синусоидов повышает сосудистое сопротивление в печени и способствует формированию *портальной гипертензии* – ПГ (рис. 2).

Прогрессирование фиброза нарушает архитектуру печени и обуславливает развитие ЦП и ПГ. К тому же длительная стимуляция эпителиальной пролиферации в

аномальной среде ЭЦМ (регенеративные узелки) предрасполагает к развитию ГЦК [8].

Регуляция синтеза ЭЦМ. В норме избыточного накопления коллагена не происходит из-за его постоянного протеолиза, осуществляемого специфическими белками, которые регулируют формирование ЭЦМ. Нарушение равновесия между синтезом и разрушением белков ЭЦМ является ведущим фактором образования фиброзной ткани. Его обеспечивает ряд металлопротеиназ.

Выделяют 3 основные группы этих ферментов:

- коллагеназы (ММП-1, 8, 13);
- желатиназы (ММП-2 и 9);
- стромолизины.

Активность данных ферментов контролируется циклооксигеназой II типа, экспрессия которой высвобождает в гепатоцитах ММП-2 и ММП-9. О Nunez и соавт. [12] показали, что уровень ММП-2 и ММП-9 повышался при гепатите С и коррелировал с индексом фиброза. Активность металлопротеиназ подавляется *тканевыми ингибиторами МП* (ТИМП). Среди четырех известных ТИМП универсальным и наиболее важным ингибитором ММП является ТИМП-1.

Ключевыми фиброгенными клетками, секретирующими ТИМП и синтезирующими коллаген, являются активированные клетки Ито (называемые также перицитами, адипозоцитами, липоцитами, ЗК) и портальные, перивенулярные миофибробласты (МФБ).

Активированные ЗК секретируют ТИМП-1 и вследствие этого иг-

рают основную роль не только в синтезе фиброзной ткани, но и в разрушении матрикса. При хроническом повреждении печеночной ткани замедляются процессы разрушения ЭЦМ, что связано с нарушенным балансом между уровнем экспрессии ММП и их тканевых ингибиторов (ТИМП) [8, 13].

Клетки Ито располагаются в пространстве Диссе между эндотелиальными клетками и поверхностью гепатоцитов, обращенной к синусу. В здоровой ткани печени число ЗК не превышает 5–8% среди всей клеточной популяции. Они играют важную роль в поддержании печеночного гомеостаза, включающего продукцию цитокинов и других медиаторов, экспрессию мембранных рецепторов, синтез и деградацию клеточного матрикса, регуляцию синусоидального кровотока, метаболизм ретиноидов [13].

Неактивные ЗК содержат большое количество ретиноидов. Эти клетки являются основным источником ретинола в организме. Кроме того, они экспрессируют *десмин* – белок, образующий филаменты, который также содержится в мышечной ткани.

Под воздействием индуцирующих факторов, различных иммунных клеток (Т- и В-лимфоциты, НК-клетки, полиморфно-ядерные лейкоциты, макрофаги) ЗК переходят из неактивной формы в активную (рис. 2), пролиферируют и увеличиваются. Из них исчезают капли жира, содержащие ретиноиды, увеличивается шероховатая эндоплазматическая сеть, появляется специфический белок гладких

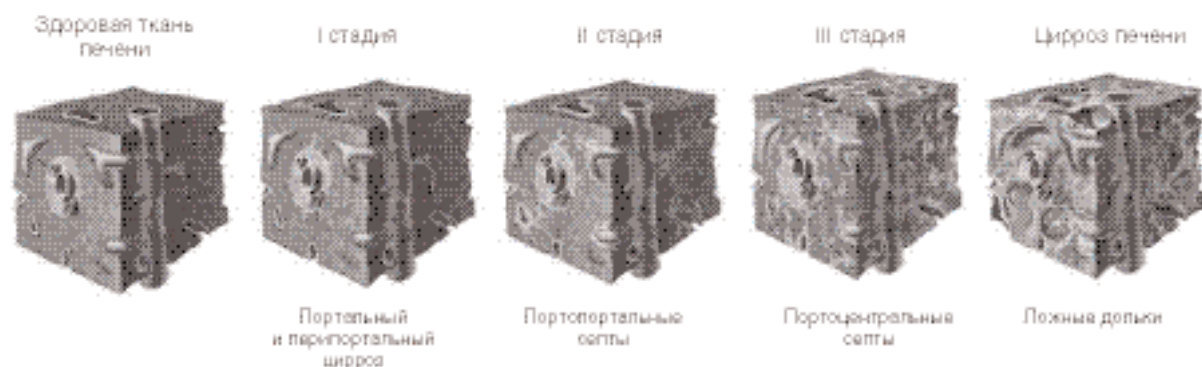


Рис. 2. Стадии фиброза печени



Рис. 3. Механизм активации звездчатых клеток
MMP – матриксные металлопротеиназы, TIMP – тканевые ингибиторы MMP, TGF- β , α – трансформирующий фактор роста β , α , PDGF – тромбоцитарный фактор роста, ET-1 – эндотелин 1, MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1, ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс, ЗК – звездчатые клетки

мышц α -актин, что придает им схожие черты с гладкомышечными клетками [13].

Главные изменения фенотипа клетки включают пролиферацию, фиброгенез, хемотаксис, сократимость, потерю витамина А, лейкоцитарную хемоаттракцию, синтез цитокинов, деградацию матрикса. Судьба активированных ЗК в момент повреждения печени включает избирательный выбор апоптоза и (или) возвращение к исходному фенотипу.

В процессе хронического воспаления увеличивается количество рецепторов к цитокинам, стимулирующих пролиферацию и фиброгенез. Активированные ЗК секретируют воспалительные хемокины, экспрессируют адгезивные молекулы и модулируют активацию лимфоцитов, особенно Т-хелперных клеток. Таким образом создается замкнутый круг из иммунных клеток и клеток Ито, которые взаимно активируют друг друга. Радикалы кислорода и протеазы усиливают точное повреждение [13].

Клетки Купфера, которые являются местными макрофагами, играют главную роль в процессах воспаления печени путем высвобождения свободных радикалов и цитокинов [13], тем самым обеспечивая аутокринную регуляцию [8].

Любое повреждение гепатоцитов сопровождается высвобождением свободных радикалов и фиброгенных медиаторов, в том числе и цитокинов, вовлечением лейкоцитов в воспалительный процесс [1].

Кроме того, фиброгенную активность МФБ печени стимулирует апоптоз поврежденных гепатоцитов [6]. Воспалительные клетки (лимфоциты, НК, полиморфноядерные клетки) активируют клетки Ито, синтезирующие коллаген. Они являются ключевыми в фиброгенезе печени [13].

Регуляторные механизмы фиброза печени

Процесс регуляции ФП изучен недостаточно. Большинство результатов получено при исследовании на культуре ЗК. В то же время понимание их роли *in vivo* осуществляется при изучении экспериментального фиброгенеза на лабораторных линиях мышей [4].

Гены, регулирующие фиброгенез. Полиморфизм генов объясняет разное течение ФП при ХБП. Однако результаты исследований данной проблемы крайне противоречивы и требуют дальнейшего изучения [4]. Многочисленные ис-

следования, посвященные проблеме ФП, позволили определить ключевые гены, инициирующие фиброгенез [4, 8].

Гены, регулирующие синтез воспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-10, IFN- γ , остеопонтин), определяют развитие ФП в ответ на воспаление. Гены, кодирующие НАДФН-оксидазу, регулируют как воспаление, так и депозицию ЭЦМ.

Данные ферментные системы сохраняют постоянную активность, продуцируя относительно низкие уровни свободнорадикальных веществ по отношению к базальным уровням и генерируют более высокие уровни перекисного окисления липидов (ПОЛ) в ответ на действие цитокинов [4]. Регуляция синтеза фиброгенных факторов (TGF, FGF и др.), vasoактивных субстанций (ангиотензин 2, норэпинефрин) и адипокинов (лептин и адипонектин) способствует образованию компонентов ЭЦМ [5].

Гены апоптоза клеток печени и (или) некроза (Bcl-xL, Fas-лиганды) влияют на степень повреждения гепатоцитов и последующий фиброзный ответ [5].

Кроме того, открыты специфические гены для каждого заболевания. Вариабельность генов, кодирующих воспалительные медиаторы (TNF- α , IL-1 β , IL-10, цитотоксичный Т-лимфоцитарный антиген-4, рецептор CD14, супероксиддисмутаза), может способствовать прогрессированию алкогольной болезни печени [5], тогда как роль в фиброгенезе печени полиморфизма генов цитохрома P-450, алкоголь- и альдегиддегидрогеназы, определяющих индивидуальную чувствительность к алкоголю, сомнительна [4, 28].

При *первичном билиарном циррозе* (ПБЦ) полиморфизм генов IL-1 β , антагониста рецептора IL-1, TNF- α ассоциирован с быстрым прогрессированием болезни. Кроме того, не исключается роль гена аполипопротеина E, некоторые аллели которого регулируют ответ на терапию урсодезоксихолевой кислотой [4].

Различные варианты ХГ С отвечают за персистенцию, противовирусный ответ, фиброгенные агонисты (ангиотензиноген, TGF-β1), способствуют прогрессированию фиброза [4]. Гетерозиготность по гену гемохроматоза как возможного фиброгенного фактора вызывает сомнение [4]. О генетических предрасположенностях НАСГ известно мало [7]. Возможно, что ангиотензиноген и TGF-β1 могут быть ассоциированы со степенью выраженности стеатоза [4].

Сигнальные внутриклеточные пути, инициирующие фиброгенез. Исследования внутриклеточных путей, регулирующих фиброгенез, сводятся, к сожалению, к изучению культуры ЗК и их роли *in vivo* на линии мышей. Основные митогенактивирующие протеинкиназы и PRAR-сигнальные пути (ядерные рецепторы для белков семейства пероксисомных пролифераторактивируемых рецепторов), регулируют основные фиброгенные свойства ЗК [4, 13].

Матрикс-регулирующие киназы стимулируют воспаление, инициируют пролиферацию и миграцию ЗК, тогда как c-Jun N-концевая киназа регулирует также апоптоз гепатоцитов и секрецию провоспалительных цитокинов в культуре ЗК [7]. TGF-β1 активирует SMAD-сигнальные пути (серин-треонинкиназы, активирующие цитоплазматические медиаторы), тем самым стимулируя фиброз печени [13].

Ядерный фактор NF-каппа В (фактор, регулирующий транскрипцию, модулирует многие медиаторы) может ингибировать активацию ФП. Роль других внутриклеточных сигнальных путей при ФП (Toll-подобные рецепторы-регуляторы иммунного ответа, антионкоген, β-катепсин-протеиназа, участвующая в апоптозе клеток) в настоящее время активно изучается [4].

Цитокины, регулирующие фиброгенез. Как неоднократно отмечалось в литературе, в процессе регуляции фиброгенеза огромную роль играют различные цитокины.

Их продукция в норме отсутствует или минимальна. При активации клеток и появлении физиологических и патологических стимулов продукция этих аутокринных, паракринных и эндокринных молекул возрастает, тем самым регулируя клеточный ответ на внешние стимулы [4].

Каскадный характер действия цитокинов объясняется индукцией выработки одним цитокином другого, а также синергизмом (например, γ-IFN и TNF-α) и антагонизмом (например, IL-4 с γ-IFN) во взаимодействии. Именно разбалансированность цитокиновой регуляции и нарушение равновесия альтернативных по биологической активности пулов молекул способствует развитию патологии [1].

Данные многих исследователей о патогенезе гепатитов и ФП свидетельствуют о том, что ее повреждение практически всегда сопро-

вождаются дисфункцией иммунной системы. Основой развития иммунокомплексных реакций являются нарушения цитокинового статуса, поскольку именно цитокины непосредственно участвуют в развитии воспаления, иммунного ответа и регенерации печени [2, 3].

Цитокины участвуют в регуляции развития воспалительной реакции печеночной ткани, апоптоза и некроза клеток печени, развитии холестаза и фиброза, но, как это ни парадоксально, данные цитокины одновременно являются медиаторами регенерации поврежденной ткани. В табл. 1 представлены основные цитокины, вовлеченные в процессы фиброгенеза печени.

Фактор некроза опухоли α (TNF-α) играет ключевую роль в развитии болезней печени. Данные клинических исследований указывают на то, что TNF-α опосредует не только ранние стадии

Таблица 1. Ключевые цитокины в фиброгенезе печени

Провоспалительные цитокины
интерлейкин-1 (TNF-α) – прототип провоспалительного цитокина, стимулирующий синтез белков острой фазы
интерферон γ (γ-IFN) – иммунорегуляторный цитокин, секретируемый Th1, индуктор TNF-α
IL-12 – контролирует дифференцировку Т-клеток в Th1
IL-18 – индуцирует γ-IFN, один из ранних факторов иммунного ответа
Противовоспалительные цитокины
растворимые рецепторы TNF – p-55, p-75 – блокаторы воспалительных процессов, регулируемых TNF
гликопротеин 130 – сигнальный цитокин для IL-6, регулирует регенерацию печеночных клеток и синтез иммуноглобулинов
IL-10 – регулирует функцию В-клеток
IL-4 и IL-13 – цитокины, секретируемые Th2, регулирующие функцию В-клеток и супрессоры провоспалительных цитокинов
Фиброгенные цитокины
Факторы влияющие на пролиферацию и на миграцию звездчатых клеток:
тромбоцитарный фактор роста (PDGF)
основной фактор роста фибробластов (FGF-2, FGF-b)
инсулиноподобные факторы роста (IGF)
Факторы влияющие на депозицию ЭЦМ:
TGF-β1 – трансформирующий фактор роста
Факторы, преимущественно стимулирующие контрактильность звездчатых клеток (помимо пролиферативного воздействия):
эндотелин 1 / тромбин / ангиотензин 2 / вазопрессин
Противофиброгенные цитокины
фактор роста гепатоцитов (противоапоптотный цитокин, промоутер печеночной регенерации – HGF)
интерферон α (IFN-α)

нарушения обмена в печени, но и переход к более развернутой стадии ФП.

Активация TNF- α и их рецепторов вызывает агрегацию рецепторов, что ведет к образованию различных адапторных белков, активирующих малоактивные киназы и протеазы, включая каспазы.

Митохондрии являются также важной мишенью для инициированных TNF- α сигналов, приводящих клетку к гибели. Последовательное освобождение из митохондрий активных форм кислорода, цитохромоксидазы и других факторов, индуцирующих апоптоз в конечном итоге способствует индуцируемому разрушению клетки [8].

Трансформирующий фактор роста β (TGF- β), по-видимому, является ключевым в развитии фиброгенеза. Он стимулирует синтез белков ЭЦМ, ингибирует их деградацию. Кроме того, в ЗК благоприятствует их переходу в миофибробластоподобные клетки. Стратегия, нацеленная на разрушение синтеза TGF- β 1 и регуляторных путей, значительно уменьшает развитие ФП на экспериментальных моделях [4].

Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) – наиболее мощный митоген для ЗК. Уровень PDGF регулируем в фибротической печени: его ингибирование ослабляет развитие экспериментального фиброгенеза печени [15].

PDGF определен как главный воспалительный фактор роста, играющий центральную роль в процессе восстановления ткани после острых и хронических поврежденных различных органов. В нормальной ткани печени экспрессия PDGF и его рецепторов ограничена мезенхимальными клетками стромы портального тракта и сосудами. При хронических болезнях экспрессия PDGF значительно возрастает.

Кроме того, число клеток, экспрессирующих PDGF-BB (изоформа PDGF), коррелирует и с воспалительной активностью, и с прогрессированием фиброза.

Song-Mei Lou и You-Ming Li выявили, что уровни экспрессии PDGF-BB в печени ассоциируются со степенью фиброза [11].

Цитокины с вазоактивными свойствами также участвуют в регуляции печеночного фиброгенеза. Вазодилаторные вещества (оксид азота, релаксин) проявляют антифибротический эффект. В то же время вазоконстрикторы (норэпинефрин, ангиотензин II) обладают противоположным эффектом [8].

Эндотелин 1 – мощный вазоконстриктор, стимулирует фиброгенез опосредованно через α -рецепторы [4].

Среди вазоактивных цитокинов ангиотензин II, вероятно, играет ведущую роль в фиброгенезе печени: стимулирует пролиферацию, миграцию ЗК, секрецию провоспалительных цитокинов и синтез коллагена [4].

Адипокины, которые являются цитокинами главным образом жировой ткани, также участвуют в регуляции печеночного фиброгенеза. Лептин необходим для активации ЗК и развития ФП [4]. В противоположность этому адипонектин значительно ингибирует печеночный фиброгенез *in vitro* и *in vivo* [4]. Эффекты этих цитокинов отчасти объясняют, почему ожирение влияет на развитие фиброза у пациентов с ХГ С [4, 13].

Профиброгенные факторы роста

Фибробластный фактор роста представлен большим семейством факторов, регулирующих комплекс биологических процессов, вовлеченных в ремоделирование ткани при неоангиогенезе, репарации, хроническом воспалении и онкогенезе [4, 14].

Наиболее изученным и специфичным представителем данного семейства является основной *фибробластный фактор роста* (FGF-2). Активность FGF-2 в нормальной ткани гораздо менее выражена, чем при воспалении, тканевом по-

вреждении и опухолевой инвазии [15].

FGF-2 лимитирует экспрессию мРНК TGF- β 1, одного из наиболее профиброгенных цитокинов, воздействующих на ЗК, стимулирует их синтез, миграцию и, как следствие, – депозицию компонентов ЭЦМ [15].

Инсулиноподобный ростовой фактор 1 (IGF-1, соматомедин С) наиболее активно продуцируется и секретируется в кровь печенью. Его секреция стимулируется соматотропным гормоном. IGF-1 определяется во всех органах и тканях, хотя и в меньшей степени, чем в печени [9, 13].

В здоровой ткани печени IGF-1 в значительном количестве синтезируется гепатоцитами, в которых экспрессия IGF-1 в 20 раз больше, чем в других ее клетках [13]. При ХБП уровень IGF-1 снижается прежде всего за счет нарушения биодоступности данного фактора.

Кроме того, увеличивается количество рецепторов к IGF на ЗК, что в итоге приводит к пролиферации последних, активному синтезу коллагена и, как следствие, прогрессированию ФП. Именно увеличением числа рецепторов к IGF-1 объясняется профиброгенное воздействие IGF [13].

Многие авторы считают, что такие клинические проявления ЦП, как снижение массы тела, гипотрофия мышц, снижение минеральной плотности костей, гипогонадизм, гипоальбуминемия, связаны со снижением анаболической функции IGF, что подтверждается применением низких доз IGF-1 у пациентов с ЦП. К сожалению, применение IGF-1 у пациентов с ХБП ограничено, так как данный фактор обладает антиапоптозным эффектом, что может повышать риск развития ГЦК [13].

Противофиброгенным фактором роста, на который возлагаются большие надежды, является *фактор роста гепатоцитов* (HGF) – гликопротеин, являющийся сильным митогеном для гепатоцитов и участвующий в регенерации печени.

Таблица 2. Факторы, способствующие развитию фиброза печени

Факторы активации ФП	Факторы прогрессирования ФП
Хронический гепатит С	
Наследственный ген гемохроматоза Ангиотензиноген Трансформирующий фактор роста β Фактор некроза опухоли α Аполипротеин E Моноцитарный хемоаттрактантный протеин тип 1 и 2	Алкоголь Коинфекция ВИЧ и ХГ В Длительность болезни Трансплантация печени Сахарный диабет Неэффективность противовирусной терапии
Алкогольная болезнь печени	
Интерлейкины: 1β , 10 Алкогольдегидрогеназа Альдегиддегидрогеназа Фактор некроза опухоли α Цитохром P-450 (полипептид 1)	Эпизоды острого алкогольного гепатита
Неалкогольный стеатогепатит	
Наследственный ген гемохроматоза Ангиотензиноген Трансформирующий фактор роста β	Возраст Выраженное ожирение Сахарный диабет Гипертриглицеридемия
Первичный билиарный цирроз	
Интерлейкин 1β Трансформирующий фактор роста β Аполипротеин E	
Аутоиммунный гепатит (АИГ)	
HLA II класса	АИГ 2-го типа Неэффективность терапии

Его синтез регулируют многие факторы, в том числе $IL-1\alpha$, $IL-1\beta$, $TGF-\beta$, IGF-1, глюкокортикоиды.

Предполагается, что противоматрицальный эффект HGF обуславливается на повышении коллагеназной активности в печени, которая инициирует деградацию компонентов ЭЦМ [22] и стимулирует экспрессию и активность протеаз, вовлеченных в разрушение ЭЦМ, таких как активатор плазминогена урокиназного типа, ММП [13].

При различных болезнях печени, сопровождающихся регенерацией ее клеток, концентрация сыровоточного HGF повышается [13]. Увеличение концентрации HGF у пациентов с ХБП может быть обусловлено как возросшим синтезом HGF, так и снижением протеолиза этого ФР в поврежденной ткани. Кроме того, HGF антагонис-

тически действует на $TGF-\beta 1$, что доказывается регенерацией гепатоцитов при ингибировании экспрессии $TGF-\beta 1$ [13].

Особенности фиброгенеза при хронических болезнях печени

В табл. 2 представлены ключевые факторы патогенеза фиброза печени при различных ее заболеваниях [4].

Патогенез ФП, индуцированного ХГ С, мало изучен. ХГ С «избегает» HLA-II контролируемого иммунного ответа. В результате инфицированные гепатоциты индуцируют активность воспалительных клеток. Оба фактора активируют ЗК [4, 13].

При *алкоголь-индуцированных болезнях печени*, основной мета-

болит алкоголя – ацетальдегид. Свободные радикалы кислорода активируют ЗК и стимулируют воспалительную и фиброзную активность. Этанол способствует росту грамотрицательной микрофлоры в кишечнике, что приводит к повышению уровня липополисахаридов в портальной крови и активации клеток Купфера через CD14/Toll-like рецепторные комплексы, продуцирующие активные радикалы кислорода [4].

Активация клеток Купфера также повышает продукцию $TNF-\alpha$, индуцирующих нейтрофильную инфильтрацию и образование оксидантов в митохондриях гепатоцитов и в итоге приводящих к апоптозу клеток печени [4].

Патогенез ФП при *НАСГ* изучен недостаточно. Гипергликемия и инсулинорезистентность приводят

к повышению уровня свободных жирных кислот и стеатозу печени, а свободные радикалы и провоспалительные цитокины – к апоптозу гепатоцитов и активации воспалительных клеток. В итоге прогрессирует ФП [4].

При ПБЦ Т-лимфоциты и цитокины инициируют воспаление в желчных путях [4]. Билиарные клет-

ки секретируют фиброгенные медиаторы, активирующие соседние портальные МФБ, перисинусоидальные ЗК, которые запускают процесс фиброгенеза.

Сведения об особенностях фиброгенеза при АИГ в настоящее время крайне ограничены.

Таким образом, успехи, достигнутые в области лабораторных ме-

тодов диагностики и лечения экспериментального ФП, позволяют надеяться на скорое применение этих достижений в клинической практике, успешное развитие стратегии антифибротической терапии с целью повышения эффективности лечения пациентов с ФП, улучшения качества жизни и прогноза болезни.

Список литературы

1. Фрейдлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции // Иммунология. – 2001. – № 5. – С. 4–7.
2. Шапиро И.Я., Сек Ок Сун, Кноринг Б.Е. Особенности иммунного ответа и цитокиновый статус при различных вариантах течения цирроза печени // Мед. иммунол. – 2002. – Т. 4, № 4–5. – С. 545–552.
3. Ягода А.В., Гейвандова Н.И., Хубиев Ш.М. Фактор некроза опухоли α при хронических вирусных гепатитах – патогенетическая роль // Иммунология. – 2000. – Т. 2. – С. 36–38.
4. Bataller R., Brenner D. Liver fibrosis // J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 115. – P. 209–218.
5. Biasi L. Avanzamenti in diagnostica infettivologica il fibroscan. Proceedings of the 5 congresso nazionale Societa Italiana Malattie Infettive e Tropicali – 2006 – 11–14 ottobre. – Catania – Taormina, Italia. – P. 6. Catania.

6. Canbay A., Friedman S., Gores GJ. Apoptosis- the nexus of liver injury and fibrosis // Hepatology. – 2004. – Vol. 39. – P. 273–278.
7. Day C. The potential role of genes in nonalcoholic fatty liver disease // Clin. Liver Dis. – 2004. – Vol. 8. – P. 673–691.
8. Friedman S., Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury // J. Biol. Chem. – 2000. – Vol. 275 (4). – P. 2247–2250.
9. Le Roith D., Insulin-like growth factors- molecular and cellular aspects. – CRCpress INC, USA, 2000. – P. 49–87.
10. Lotersztajn S., Julien B., Teixeira-Clerc F., Grenard P., Mallat A. Hepatic fibrosis- Molecular mechanisms and drug targets // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 2005. – Vol. 45. – P. 605–628.
11. Lou S., Li Y., Expression of platelet-derived growth factor-BB in liver tissues of patients with chronic hepatitis B // World J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 10 (3). – P. 385–388.

12. Nunez O., Fernandez-Martinez A., Majano P. Increased intrahepatic cyclooxygenase 2, matrix metalloproteinase 2, and matrix metalloproteinase 9 expression is associated with progressive liver disease in chronic hepatitis C virus infection- role of viral core and NS5A proteins // Gut. – 2004. – Vol. 53. – P. 1665–1672.
13. Okazaki I., Ninomiya Y., Friedman S., Tanikawa K. Extracellular matrix and the liver, approach to gene therapy. – 1st ed. – Orlando: Academic Press, 2003. – P. 15–36, 100–110, 155–169.
14. Rusnati M., Presta M. Fibroblast growth factors/fibroblast growth factor receptors as targets for the development of anti-angiogenesis strategies // Curr. Pharm. Des. – 2007. – Vol. 13 (20). – P. 2025–2044.
15. Thomson A., Lotze M. The Cytokine Handbook, Fourth Edition, Two Volume Set (Hardcover). – 4st ed. – Orlando: Academic Press, 2003. – P. 785–806.

УДК 616.36-002.12-578

Некоторые аспекты изучения апоптоза при хронических вирусных гепатитах

А.О. Бугверов

Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Цель обзора. Привести литературные данные и результаты собственных исследований, освещающих роль апоптоза при хронических гепатитах В и С.

Основные положения. Накоплен значительный материал, позволяющий рассматривать апоптоз в качестве ключевого механизма патогенеза *хронических вирусных гепатитов* (ХВГ). Апоптоз гепатоцитов, инфицированных вирусом, с одной стороны, способствует элиминации внутриклеточного патогена, с другой, лежит в основе повреждения печеночной ткани.

Основной механизм гибели клеток при патологии печени представлен рецепторопосредованным апоптозом, то есть взаимодействием Fas-лиганда и Fas-рецептора, а также TNF α и TNF-рецептора. Лимфоциты воспалительного инфильтрата также могут уничтожаться инфицированными гепатоцитами, что представляет один из механизмов выживания вируса. Помимо этого апоптоз как лимфоцитов, так и гранулоцитов периферической крови достоверно выше у больных ХВГ, чем в контроле, как непосредственно после выделения, так и после суточной инкубации.

Уровень апоптоза лейкоцитов периферической крови достоверно коррелирует с сывороточной концентрацией TNF α . Показана возможность применения метода проточной цитофлуориметрии с целью оценки динамики апоптоза периферических мононуклеаров как прогностического фактора ответа на противовирусную терапию хронического гепатита С.

Заключение. Апоптоз – не только «модное» направление теоретической биохимии. Изучение этого важнейшего биологического процесса имеет существенное прикладное значение, в том числе для гепатологии.

Ключевые слова: хронические вирусные гепатиты, мононуклеары периферической крови, гепатоциты, апоптоз.

Some aspects of apoptosis at chronic viral hepatitis

А.О. Buyeverov

The aim of review. To present literature data and results of original investigations on the role of apoptosis at chronic hepatitis B and C.

Original positions. Significant data, allowing to consider apoptosis as the key mechanism of pathogenesis of *chronic viral hepatitis* (CVH) is accumulated. Apoptosis of hepatocytes infected by virus, on one hand, promotes elimination of endocellular pathogene, on another, underlies hepatic tissue damage.

The basic mechanism of destruction of cells at liver diseases is represented by receptor-mediated apoptosis, that is interaction of Fas-ligand and Fas-receptor, as well as TNF α and TNF-receptor. Lymphocytes of inflammatory infiltrate also can be destroyed by infected hepatocytes that represents one of mechanisms of virus surviving. Besides this, apoptosis of both lymphocytes and peripheral blood granulocytes is significantly higher in CVH patients than in controls immediately after sampling as well as after 24-hour incubation.

The intensity of hepatocytes peripheral blood apoptosis significantly correlates to serum TNF α concentration. Potential of flow cyto-fluorimetry method for evaluation of peripheral mononuclear cells apoptosis dynamics as prognostic factor of response to chronic hepatitis C antiviral therapy is demonstrated.

Conclusion. Apoptosis is not only a «fashionable» trend of theoretical biochemistry. Studying of this major biological process has essential practical value, including that for hepatology.

Key words: chronic viral hepatitis, mononuclear cells of peripheral blood, hepatocytes, apoptosis.

Среди прочих органов печень в наибольшей степени подвергается постоянной нагрузке патогенами, токсинами, опухолевыми клетками и пищевыми антигенами, что определяет особенности функции составляющих ее клеточных популяций. Известно, что на клеточном уровне постоянные деление и рост должны сопровождаться альтернативным процессом удаления рудиментарных клеток в эмбриональный период, а на протяжении всей жизни – старых, поврежденных и мутировавших клеток, а также клеток с измененными антигенными свойствами.

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

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

Вирусный гепатит представляет собой диффузную воспалительную реакцию печеночной ткани, инду-

цированную инфекцией гепатотропными вирусами. В случае персистенции *вирусов гепатита В* (HBV) или *С* (HCV) иммунное воспаление создает патогенетическую основу фиброгенеза, вследствие чего наступают цирротическая трансформация и развитие гепатоцеллюлярной карциномы. Среди многочисленных защитных противовирусных систем организма одно из ключевых мест принадлежит предотвращению вирусной репликации, диссеминации и персистенции [12, 17, 18].

При патоморфологическом исследовании печени выявляют округлые гомогенные эозинофильные образования, часто содержащие пикнотичное ядро. Эти образования, названные *тельцами Каунсильмена*, представляют собой гепатоциты в состоянии апоптоза [1]. Их количество существенно превышает таковое у здоровых лиц, что косвенно подтверждает роль апоптоза в патогенезе *хронических вирусных гепатитов* (ХВГ).

Накоплены многочисленные данные, свидетельствующие о способности протеинов HBV и HCV модулировать процессы клеточной гибели. В частности, подавление апоптоза инфицированных гепатоцитов *цитотоксическими Т-лимфоцитами* (ЦТЛ) представляет собой основной механизм выживания вируса во враждебном окружении макроорганизма [1, 12, 15].

В ЦТЛ-опосредованном апоптозе можно выделить 5 ключевых этапов:

- 1) распознавание антигена на поверхности клетки-мишени ЦТЛ и его конъюгация с клеткой-мишенью;
- 2) активация ЦТЛ;
- 3) запуск апоптоза при помощи комплекса Fas/FasL либо гранзимперфоринового пути;

4) отсоединение ЦТЛ;

5) гибель клетки-мишени путем осмотического лизиса и апоптоза.

Апоптотический сигнал передается посредством каскадной активации каспаз (относятся к семейству протеаз), подобно каскаду реакций коагуляции, и приводит к расщеплению клеточных структур. ЦТЛ-опосредованный апоптоз инициируется активацией «рецепторов смерти», которые запускают механизм клеточной гибели посредством каспазного каскада. Вначале активируются каспазы-8 и -10, на следующих этапах – каспазы-3, -6 и -9, обозначающиеся как эффекторные ввиду их непосредственного участия в уничтожении клетки.

Установлены два пути активации эффекторных каспаз: *внешний* и *внутренний*. Первый, к которому относится ЦТЛ-опосредованный апоптоз, обусловлен активацией «рецепторов смерти», второй – дисфункцией митохондрий [16].

Выявлены 8 рецепторов, вовлеченных во внешний путь, из которых наиболее изучен рецептор *фактора некроза опухоли α* 1-го типа (TNF α -R1) и рецептор Fas (CD95/APO-1). Fas, он же APO-1, или CD95, относится к мембранным белкам 1-го типа (молекулярная масса – от 42 до 50 кДа, 325 аминокислот). Взаимодействие TNF α и Fas с соответствующими рецепторами ведет к активации каспазы-8, которая содержит N-конец Fas-ассоциированного белка с доменом смерти (FADD) и осуществляет связь рецепторов с эффекторными каспазами [11].

Второй путь апоптоза запускается высвобождением цитохрома С из митохондрий. В цитоплазме цитохром С связывается с белком Apaf-1, формируя комплекс, связываемый с каспазой-9, и инициирует ее активацию. В дальней-

шем второй путь повторяет первый, так как каспаза-9 активирует эффекторные каспазы, как описано ранее [11, 16].

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

Результаты иммуногистохимических исследований показали, что на поверхности Т-лимфоцитов, формирующих воспалительный инфильтрат в печени при *хроническом гепатите С* (ХГ С), увеличена экспрессия Fas-лиганда (FasL). Секретируемый FasL, высвобождаемый из активированных Т-лимфоцитов, может служить апоптотическим сигналом для гепатоцитов, несущих на своей поверхности Fas-рецептор. У больных ХГ С выявлено усиление Fas-опосредованного апоптоза гепатоцитов, при этом экспрессия FasL нарастала параллельно прогрессированию болезни [5, 7, 14].

Лимфоциты, инфильтрирующие печень, распознают присутствие вирусных антигенов на гепатоцитах, активируются и экспрессируют FasL на своей поверхности. С другой стороны, инфицированные гепатоциты усиливают экспрессию рецепторов Fas и повышают чувствительность к Fas-опосредованному апоптозу [14].

Активация иммуноопосредованного апоптоза при ХГ С подтверждается также данными о повышении уровня перфорина/гранзима В у пациентов с циррозом печени в исходе ХГ С в отличие от

цирроза, вызванного невоспалительными заболеваниями, а также в отсутствие поражения печени [14]. В периферической крови спонтанный апоптоз Т-лимфоцитов у пациентов, инфицированных HCV, также значительно повышен относительно здоровых лиц [18].

Core-протеин HCV, хотя и является структурным компонентом вируса, может выполнять также регуляторную функцию, усиливая или ингибируя апоптоз. В ряде исследований показано, что этот белок выполняет как проапоптогенную, так и антиапоптогенную роль в зависимости от экспериментальных условий и типа используемых клеток, в то время как белки NS3 и NS5A проявляют только антиапоптотический эффект [13].

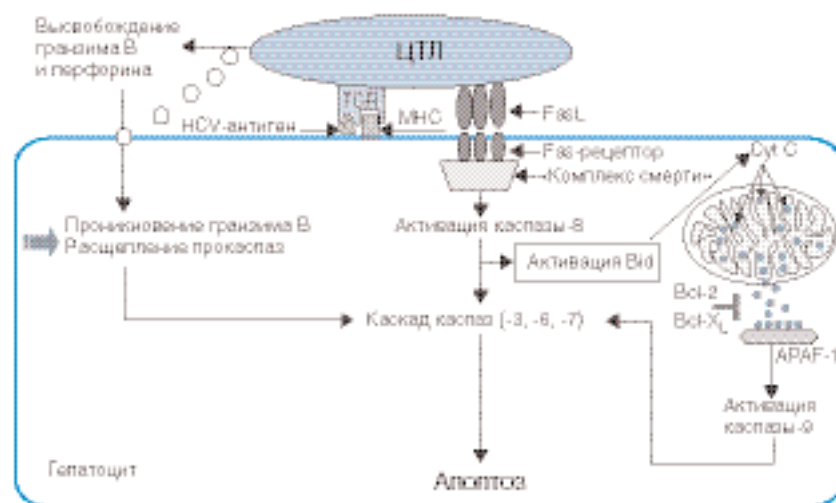
Модуляция апоптоза может включать в себя внутриклеточное связывание core-протеина с рецепторами TNF, Fas или лимфотоксина β или замещение собой сиг-

нальных молекул, таких как TNF-рецепторассоциированный фактор-2 (TRAF-2) или TNF-рецепторассоциированный домен смерти (TRADD). Показано, что core-протеин может ингибировать или активировать транскрипционный фактор NFκB, модулировать чувствительность гепатоцита к действию цитокинов.

Некоторые авторы отметили усиление такой чувствительности, в то время как другие – ее снижение или отсутствие существенных изменений [6, 13]. Кроме того, последние исследования показали, что core-протеин взаимодействует *in vitro* и ингибирует РНК-зависимую протеинкиназу (PKR), которая также вовлечена в процесс апоптоза.

Таким образом, белок HCV может модулировать апоптоз гепатоцитов при помощи прямых и непрямых механизмов (см. рисунок).

Принятая в настоящее время концепция механизмов иммунного



Апоптоз инфицированного вирусом гепатита С гепатоцита, опосредованный цитотоксическим Т-лимфоцитом

Активированный ЦТЛ распознает белки вируса при помощи *Т-клеточного рецептора* (TCR) *главного комплекса гистосовместимости* (МНС). Связывание Fas-лиганда с Fas-рецептором на поверхности инфицированного гепатоцита приводит к формированию комплекса, активирующего каспазу-8 и запускающего каскад каспаз, приводящий к апоптозу.

Кроме того, каспаза-8 может активировать белок Bid, что приводит к высвобождению цитохрома С (cyt C) из митохондрий. Высвобождение цитохрома С может быть блокировано белками семейства Bcl или усилено белками семейства Bax. Цитохром С затем может связываться с белком Араф-1 и активировать его, что приводит к активации каспазы-9, которая также запускает каскад каспаз. После распознавания TCR вирусного белка ЦТЛ может продуцировать цитотоксические гранулы, содержащие гранзим В и перфорин. Гранзим В поглощается гепатоцитом с помощью созданных перфорином пор в мембране. Гранзим В расщепляет прокаспазы, что также приводит к развитию апоптоза.

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

Какую информацию может дать клиницисту изучение апоптоза при ХВГ?

Во-первых, исследование процессов, ведущих к апоптозу клеток печени, дает возможность понять причины хронизации и прогрессирования воспаления печени и, что не менее важно, механизмы злокачественной трансформации и противоопухолевой защиты.

Во-вторых, изучение апоптоза позволяет разрабатывать новые методы терапии, в частности, уменьшающие избыточную гибель гепатоцитов. Одно из направлений в этой области – разработка ингибиторов так называемых *проксимальных каспаз* (каспазы-2, -8, -10).

В-третьих, применение методов экспресс-оценки апоптоза быстро обновляющихся популяций клеток помогает прогнозировать ответ на противовирусное лечение.

Приводим результаты наших исследований, иллюстрирующие возможности практической разработки указанных направлений.

Система Fas–FasL при хронических гепатитах В и С

Как указывалось ранее, внешний путь апоптоза начинается с лигандрецепторного взаимодействия. Представление о функции рецепторов клеточной гибели является теоретической базой для разработки оптимальной стратегии патогенетического лечения различных болезней, в том числе вирусных гепатитов.

Данные литературы свидетельствуют о том, что при вирусном ге-

патите апоптоз может быть как результатом прямого воздействия вируса, так и опосредованным иммунной реакцией. Запуск процессов апоптоза при проникновении в гепатоцит вируса следует рассматривать как защитный механизм, ибо в мертвой клетке репликация вируса невозможна. Поэтому «в интересах» вируса – подавить апоптоз и сохранить клетки жизнеспособными.

И действительно, некоторые кодируемые вирусами белки обладают антиапоптотической активностью, которая осуществляется подавлением функции проапоптотического (и противоопухолевого!) белка p53, инактивацией каспаз, усиленной экспрессией мощного ингибитора апоптоза Bcl-2 [6].

Интересно, что в норме Bcl-2 обнаружен в печени только в эпителии желчных протоков, постоянно контактирующих с желчью, но не в гепатоцитах [1]. О связи экспрессии Fas и последующего апоптоза с действием HCV свидетельствует и то, что после успешного лечения α -интерфероном количество Fas-положительных клеток резко уменьшается и коррелирует как со снижением активности аминотрансфераз, так и с уменьшением выраженности портальной и лобулярной лимфоидной инфильтрации ткани печени [9].

Результаты собственных исследований указывают на значительные различия в реализации механизмов уничтожения инфицированных вирусом гепатоцитов при ХГ В и С.

При ХГ С степень экспрессии Fas и FasL лимфоцитами воспалительно-инфильтрата достоверно превышала таковую при ХГ В: $2,3 \pm 0,2$ по сравнению с $0,9 \pm 0,2$ для Fas и $2,5 \pm 0,2$ – по сравнению с $1,1 \pm 0,3$ для FasL соответственно. Средний индекс TUNEL-положительных гепатоцитов, то есть гепатоцитов в состоянии апоптоза, в биоптатах печени составил $32 \pm 7,1\%$, что достоверно превышает количество таковых при ХГ В ($7,6 \pm 4,3\%$, $p=0,01$) и коррелирует с уровнем экспрессии

FasL клетками лимфоидного инфильтрата [4, 5].

Полученные результаты подтверждают ведущую роль клеточного ответа организма на антигены HBV и HCV в повреждении гепатоцитов. Обнаружено, что при ХГ В даже обширный воспалительный инфильтрат содержит мало лимфоцитов, экспрессирующих FasL. Поэтому ЦТЛ практически «безоружны» в окружении инфицированных вирусом клеток.

При ХГ С активированные Т-лимфоциты обладают мощным цитотоксическим потенциалом в виде высокого уровня экспрессии FasL для уничтожения инфицированных гепатоцитов, экспрессирующих белок Fas. Принципиальных различий в степени экспрессии Fas гепатоцитами у больных обеих групп не выявлено.

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

Апоптоз периферических мононуклеаров при хронических гепатитах В и С

Являясь универсальным биологическим механизмом, апоптоз при ХВГ может приводить к избыточной гибели не только гепатоцитов, но и других клеточных популяций, отражая либо системный иммуновоспалительный ответ на инфекцию, либо внепеченочную персистенцию вируса [8]. В связи с этим определенный интерес представляют наши исследования апоптоза периферических лейкоцитов при хроническом гепатите.

У больных ХГ В и С и у здоровых доноров определяли количество лимфоцитов и гранулоцитов периферической крови в состоянии

апоптоза непосредственно после выделения и после 24-часовой инкубации в культуральной среде методом проточной цитофлуориметрии, а также повреждение ДНК по скорости щелочной денатурации [3]. Показано, что апоптоз лимфоцитов и гранулоцитов был достоверно выше у больных ХВГ, чем в контроле, как непосредственно после выделения, так и после суточной инкубации.

Более интенсивный переход клеток в апоптоз наблюдался в подгруппе больных ХГ С, хотя здесь следует учитывать роль разного количества пациентов в подгруппах (12 – с гепатитом В, 22 – с гепатитом С). Выявлена также корреляция между степенью повреждения ДНК лимфоцитов и гранулоцитов и накоплением клеток в состоянии апоптоза после инкубации [4]. Помимо этого после суточной инкубации количество лейкоцитов обеих популяций в апоптозе достоверно коррелировало с сывороточной концентрацией TNF α , что подтверждается литературными данными [3, 10].

Полученные результаты свидетельствуют об усилении программированной гибели клеток периферической крови у больных ХВГ, что может отражать как повреждающее действие гепатотропных вирусов на лейкоциты (или их костномозговые предшественники), так и влияние системного действия провоспалительных цитокинов. Косвенное подтверждение последнего механизма – корреляция интенсивности апоптоза с сывороточным уровнем TNF α – цитокина с наиболее выраженным проапоптогенным эффектом.

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

Не вызывает сомнения факт значительных успехов в борьбе с HCV-инфекцией, которыми ознаме-

новались минувшие 10 лет. Благодаря введению в схемы противовирусного лечения *рибавирина* возросла доля больных с устойчивым вирусологическим ответом до 40–60% по сравнению с 15–20% при монотерапии *интерфероном*.

Комбинированная терапия *пегилированными интерферонами* и *рибавирином* приводит к устойчивому ответу в среднем у 62% пациентов, а при инфицированных «благоприятными» генотипами 2 и 3 – у 76–91%. В то же время значительное количество больных, резистентных к противовирусным препаратам, и высокая стоимость лечения побуждают к поиску новых критериев промежуточного контроля за эффективностью терапии. В настоящее время им служит весьма дорогостоящее количественное определение HCV РНК в сыровотке (вирусной нагрузки) на 4-й и 12-й неделях.

Для нашего исследования [2] были отобраны 3 группы пациентов:

- 1) больные ХГ С ($n=29$);
- 2) больные *хроническим вирусно-алкогольным гепатитом* – ХВАГ (ХГ С + алкоголь, $n=25$);
- 3) контрольная группа (здоровые доноры, $n=20$).

У всех пациентов в сыровотке выявлялись повышенные активность аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз (АлАТ, АсАТ), уровни анти-HCV иммуноферментным методом и HCV РНК – методом *полимеразной цепной реакции* (ПЦР). Во 2-ю группу вошли пациенты, имевшие все перечисленные критерии включения и употреблявшие свыше 80 г/сут этанола на протяжении не менее 5 лет. Гистологическая характеристика биоптатов печени включала определение *индекса гистологической активности* (ИГА) и индекса фиброза по R.G. Knodell.

Все пациенты получали комбинированную противовирусную терапию (*интерферон α -2а + рибавирин*) в стандартных рекомендованных дозах: 3 МУ 3 раза в неделю + 1000–1200 мг/сут соответст-

венно. Определение апоптоза МПК и сывороточной концентрации цитокинов (TNF α , IFN γ , IL-10, IL-12) проводили до начала лечения, через 2 и 24 нед после начала терапии. Количественное определение сывороточной концентрации HCV РНК методом ПЦР выполняли исходно и через 2 нед после начала лечения.

До начала лечения уровень апоптоза МПК был достоверно выше у больных ХГ С по сравнению с таковым в контрольной группе: $4,7 \pm 1,5$ vs $0,81 \pm 0,5\%$ ($p < 0,05$). Аналогичный результат получен во 2-й группе: уровень апоптоза МПК составил $2,9 \pm 1,9\%$. Достоверных различий между 1-й и 2-й группами не выявлено. Однако выявлена тенденция к несколько меньшему уровню апоптоза во 2-й группе.

При определении концентрации цитокинов в сыровотке крови достоверное отличие от группы контроля ($p < 0,05$) получено для IFN γ и TNF α в обеих группах пациентов. Различие между 1-й и 2-й группами было недостоверным.

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

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

- 1) методика значительно более простая и дешевая;
- 2) она позволяет многократно оценивать изменения количества клеток в состоянии апоптоза в ди-

наиме, в том числе на фоне противовирусной терапии.

Достоверно более высокий уровень апоптоза МПК при ХГ С, чем у здоровых доноров, относится к ряду ожидаемых и соответствующим результатам ранее проведенных исследований. На роль одного из основных проапоптогенных факторов – TNF α – в гибели МПК указывает сильная прямая корреляция его сывороточной концентрации с числом клеток в состоянии апоптоза, что подтверждает результаты предыдущего исследования.

Можно предположить, что апоптоз МПК при ХГ С осуществляется преимущественно по внешнему пути, через связывание TNF α с TNF-рецептором и последующей активацией каспазы-8.

Отсутствие значимых различий в уровнях апоптоза МПК при ХГ С и ХВАГ не уменьшает значимости алкоголя в качестве фактора прогрессирования ХГ С и в определенной степени объясняется длительной абстиненцией большинства пациентов с ХВАГ в момент забора крови. Тенденция к меньшему уровню апоптоза МПК в группе ХВАГ может быть обусловлена иммуносупрессивным действием алкоголя, хотя известно, что апоптоз гепатоцитов занимает значимое место в патогенезе алкогольного поражения печени.

Более высокие сывороточные уровни TNF α и IFN γ у больных ХГ С и ХВАГ определяют ключевую роль этих цитокинов в патогенезе системного воспалительного ответа при хроническом гепатите [2]. Оба цитокина характеризуются множе-

ственностью источников продукции и клеток-мишеней биологических эффектов.

Роль TNF α в апоптозе различных клеток, в том числе инфицированных HCV гепатоцитов, четко определена, тогда как IFN γ способствует противовирусной защите организма посредством активации клеточных иммунных реакций.

С позиции клинической практики наиболее важным из полученных результатов представляется усиление апоптоза МПК у больных ХГ С с первичным вирусологическим ответом на комбинированную противовирусную терапию интерфероном α и рибавирином.

Относительно низкий уровень первичного ответа (53,7%) определяется превалированием числа пациентов, инфицированных 1-м генотипом HCV, и 24-недельной продолжительностью лечения к моменту оценки результатов вне зависимости от генотипа. Более того, корреляция снижения вирусной нагрузки с нарастанием уровня апоптоза через 2 нед терапии наблюдалась только у больных ХГ С, ответивших на лечение.

Как отмечалось, общепринятым прогностическим критерием устойчивого ответа на противовирусную терапию считается *определение вирусной нагрузки* на 4-й и 12-й неделях лечения. Необходимо отметить, что по сравнению с последней стоимостью оценки апоптоза МПК методом проточной цитофлуориметрии приблизительно в 10 раз дешевле.

Безусловно, полученные нами результаты не диктуют необходимость кардинального изменения подходов к прогнозированию успеха терапии HCV-инфекции. Вместе с тем определение апоптоза МПК на 2-й неделе может рассматриваться как полезный и недорогой дополнительный метод ранней оценки эффективности противовирусного лечения.

Следует подчеркнуть необходимость тщательного сбора алкогольного анамнеза у больных ХГ С. Сочетание хронической HCV-инфекции и алкогольной болезни печени не только взаимно отягощает течение гепатита, но и характеризуется отсутствием корреляции уменьшения концентрации сывороточной HCV РНК с нарастанием уровня апоптоза МПК. Соответственно у данной категории пациентов оценка апоптоза МПК не может служить критерием ответа на противовирусную терапию.

Приведенные результаты научных исследований, накопленные за последние 10 лет, демонстрируют существенное значение расшифровки механизмов апоптоза в изучении патогенеза и оценке динамики течения болезней печени, в том числе на фоне этиотропной и патогенетической терапии. Можно быть уверенными, что исследование апоптоза и разработка путей селективного воздействия на него при тех или иных патологических состояниях внесет весомый вклад в создание новых методов диагностики и лечения многих болезней, в том числе ХВГ.

Список литературы

1. Аруин Л.И. Апоптоз и патология печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 1998. – Т. 8, № 2. – С. 6–10.
2. Буеверов А.О., Грязин А.Е., Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Апоптоз мононуклеаров периферической крови и оценка эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С // Клин. мед. – 2006. – Т. 84, № 9. – С. 39–44.
3. Буеверов А.О., Тихонина Е.В., Москалева Е.Ю. и др. Апоптоз периферических

лейкоцитов при хронических вирусных гепатитах // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2000. – Т. 10, № 6. – С. 30–33.

4. Дмитриева Е.В., Москалева Е.Ю., Буеверов А.О. и др. Апоптоз клеток лимфоцитарного инфильтрата и клеток печени при хронических вирусных гепатитах // Успехи клинической иммунологии и аллергологии / Под ред. А.В. Караулова. – М., 2002. – Т. 3. – С. 14–33.
5. Дмитриева Е.В., Москалева Е.Ю., Буеверов А.О. и др. Роль системы

Fas/Fas-лиганд в индукции апоптоза гепатоцитов при хронических вирусных гепатитах // Арх. пат. – 2003. – Т. 65, № 6. – С. 13–16.

6. Bantel H., Luger A., Poremba C. et al. Caspase activation correlates with the degree of inflammatory liver injury in chronic hepatitis C virus infection // Hepatology. – 2001. – Vol. 34. – P. 758–767.
7. Calabrese F., Pontiso P., Perrenazzo E. et al. Liver cell apoptosis in chronic hepatitis C correlates with histological but not biochemical activity or serum HCV-RNA levels //

Hepatology. – 2000. – Vol. 31. – P. 1153–1159.

8. *Darzynkiewicz Z., Bedner E.* Analysis of apoptotic cells by flow and laser scanning cytometry // *Methods Enzymol.* – 2000. – Vol. 322. – P. 18–39.

9. *Ghavami S., Hashemi M., Kadkhoda K.* et al. Apoptosis in liver diseases – detection and therapeutic applications // *Med. Sci. Monit.* – 2005. – Vol. 11. – P. 337–345.

10. *Hatano E.* Tumor necrosis factor signaling in hepatocyte apoptosis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 22, suppl. 1. – P. S43–S44.

11. *Herzer K., Sprinzl M.F., Galle P.R.* Hepatitis viruses: live and let die // *Liver Int.* – 2007. – Vol. 27. – P. 293–301.

12. *Jarmay K., Karacsony G., Ozsvaz Z.* et al. Assessment of histological features in chronic hepatitis C // *Hepatogastroenterology.* – 2002. – Vol. 49. – P. 239–243.

13. *Kato N., Yoshida H., Ono-Nita S.K.* et al. Activation of intracellular signaling by hepatitis B and C viruses: C-viral core is the most potent signal inducer // *Hepatology.* – 2000. – Vol. 32. – P. 405–412.

14. *Kountouras J., Chatzopoulos D., Zavos C.* Apoptosis in hepatitis C // *J. Viral Hepat.* – 2003. – Vol. 10. – P. 335–342.

15. *Natozi S., Rust C., Stadheim L.M.* et al. Hepatocyte apoptosis is a pathologic feature of human alcoholic hepatitis // *J. Hepatol.* – 2001. – Vol. 34. – P. 248–253.

16. *Patel T., Gores G.J., Steer C.J.* Apoptosis and the liver: a mechanism of disease, growth regulation, and carcinogenesis // *Hepatology.* – 1999. – Vol. 30. – P. 811–815.

17. *Sprinzl M.F., Rosset S., Male F.-F.* et al. Chronic viral infections causes an apoptosis resistant hepatocellular phenotype by induction of regeneration factors of the liver // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 42, suppl. 1. – P. 503 A.

18. *Toubi E., Kessel A., Goldstein L.* et al. Enhanced peripheral T-cell apoptosis in chronic hepatitis C virus infection: association with liver disease severity // *J. Hepatol.* – 2001. – Vol. 35. – P. 774–780.

УДК 616.36-008.64-036.1-087

Влияние урсосана на клиническую симптоматику, морфологические изменения в печени и показатели оксидативного статуса при гепатотоксических поражениях вследствие употребления спиртосодержащих дезинфектантов

С.А. Алексеенко, А.Ю. Щупак, О.А. Лебедько, Ю.Б. Пучков

Дальневосточный государственный медицинский университет, Городская клиническая больница №10, г. Хабаровск, Хабаровский филиал ДНЦ физиологии и патологии дыхания СО РАМН – Институт охраны материнства и детства

Цель исследования. По результатам клинико-лабораторных показателей оценить эффективность урсосана в комплексной терапии токсических гепатитов, обусловленных употреблением спиртосодержащих дезинфектантов.

Материал и методы. Наблюдались 2 группы пациентов с диагнозом «Токсическая гепатопатия тяжелой степени, обусловленная употреблением спиртосодержащих дезинфектантов» в возрасте от 23 до 45 лет. Первая группа (12 человек) получала базисную терапию, вторая (12 человек) в составе комплексной терапии – урсосан в дозе 750 мг в сутки. Проводилось клиническое обследование больных и изучение биохимических параметров крови; для интегральной оценки процессов свободнорадикального окисления гомогенизированных гепатобиоптатов использовали метод хемилюминесценции.

Результаты. У больных, получавших урсосан, помимо положительной клинической динамики отмечались активация антиоксидантной антирадикальной защиты и угнетение свободнорадикального окисления в гепатобиоптатах, а также снижение биохимических признаков цитолиза и холестаза в динамике заболевания и в сравнении с группой пациентов, получавших базисную терапию.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о патогенетической целесообразности и высокой эффективности применения урсосана в комплексной терапии токсических поражений печени вследствие употребления спиртосодержащих дезинфектантов.

Ключевые слова: поражения печени, гепатит, холестаз, урсосан.

Effect of ursosan on clinical symptomatology, liver morphology and oxydative status at hepatotoxic lesions caused by alcohol-containing disinfectants

S.A. Alekseyenko, A.Yu. Schupak, O.A. Lebed'ko, Yu.B. Puchkov

Aim of investigation. To estimate efficacy of ursosan by clinical and laboratory parameters in complex treatment of toxic hepatitis caused by alcohol-containing disinfectants.

Materials and methods. Two groups of patients with diagnosis of «Toxic severe hepatopathy caused by alcohol-containing disinfectants» in the age of 23 to 45 years were observed. The first group (12 patients) received the baseline therapy, the second (12 patients) within of complex treatment took 750 mg of ursosan per day. Clinical and biochemical investigation of patients was carried out; chemiluminescence was used for integrated evaluation of free-radical oxidation of homogenised liver biopsy samples.

Results. In patients receiving ursosan, besides clinical improvement, activation of anti-oxidative anti-radical protection and depression of free-radical oxidation in liver biopsy samples, as well as decrease of biochemical signs of cytolysis and cholestasis in development of disease and in comparison to patients at baseline therapy were detected.

Conclusion. Received data give pathogenic proof and show high efficacy of ursosan in complex treatment of toxic lesions of caused by alcohol-containing disinfectants.

Key words: lesions of the liver, hepatitis, cholestasis, ursosan.

В течение последних двух лет в Российской Федерации наблюдается массовое токсическое поражение печени у населения, проявляющееся внезапным развитием выраженной желтухи [8]. В подавляющем большинстве случаев заболеванию подвержены социально неблагополучные лица (без определенного места жительства, безработные), страдающие хронической алкогольной болезнью и склонные к употреблению дешевых алкогольных напитков, различных спиртосодержащих жидкостей, характеризующихся как «суррогаты алкоголя» [5]. Число госпитализированных в Хабаровский токсикологический центр с ноября 2006 г. по ноябрь 2007 г. составило 60 человек [11]. Все это определяет проблему острых отравлений веществами гепатотоксического действия как социально значимую.

Токсическое поражение печени клинически проявляется развитием желтухи, астеновегетативным синдромом, характеризуется упорным, тяжелым и длительным течением, резистентностью к стандартной терапии, что объясняется преобладанием холестатических процессов в печени [8]. При этом данные клинко-биохимического обследования больных не всегда объективно отражали тяжесть патологического процесса. В связи с этим разработка оптимальных схем диагностики и лечения заболевания является актуальной.

Известно, что нарушение процессов свободнорадикального окисления является одним из ведущих звеньев патогенеза различных заболеваний, а его признаки объективно отражают тяжесть поражения тканей и состояние защитных систем организма [3]. В литературе имеются сведения о нарушении свободнорадикального

окисления при хронических этаноловых гепатитах [9], хронических вирусных гепатитах В и С [6, 7]. Однако данных о состоянии свободнорадикального окисления при токсических гепатитах вследствие употребления спиртосодержащих дезинфектантов мы не встретили.

Рядом авторов показана высокая эффективность препаратов урсодезоксихолевой кислоты при лечении заболеваний печени алкогольной, вирусной этиологии [1, 10], но влияние урсосана на течение токсических гепатитов, обусловленных употреблением спиртосодержащих дезинфектантов, до настоящего времени не изучено.

Целью исследования были оценка влияния урсосана на клиническую симптоматику, морфологические изменения и процессы свободнорадикального окисления в печени при токсических гепатитах, обусловленных употреблением спиртосодержащих дезинфектантов.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 18 мужчин и 6 женщин в воз-

расте 24–70 лет с диагнозом токсического гепатита тяжелого течения вследствие употребления спиртосодержащих дезинфектантов. Преобладание мужчин обусловлено социальными особенностями заболевания, развитие которого большая часть пациентов связывала с повторным (в течение нескольких дней и даже недель) употреблением с целью алкогольного опьянения следующих дезинфицирующих средств: спиртосодержащей жидкости «Троя», спирта аптечного антисептического для наружного применения, технического спирта, купленного «с рук».

Проводилось клиническое обследование пациентов, морфологическое исследование биоптатов печени, полученных путем чрезкожной пункционной биопсии. Для стандартизации группы обследуемых учитывались только случаи с умеренной степенью активности гепатита.

Интегральную оценку процессов свободнорадикального окисления гомогенизированных гепатобиоптатов проводили методом хемилюминесценции (ХМЛ) на спектрометре LS 50B «PERKIN ELMER».

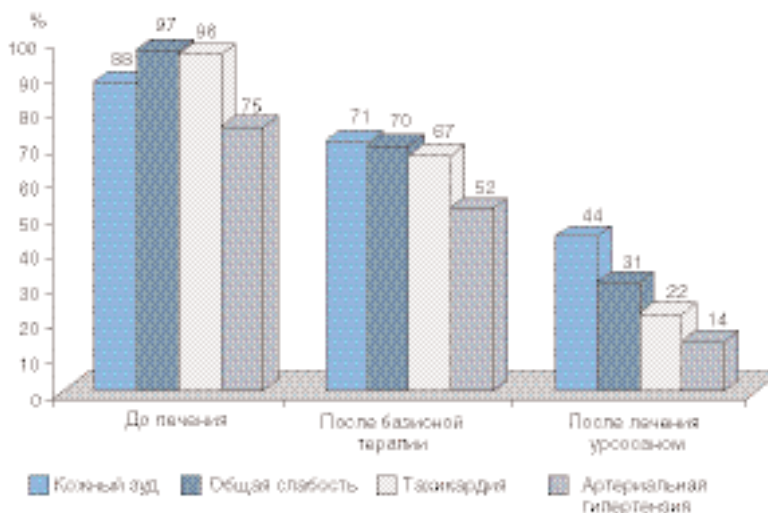


Рис. 1. Частота встречаемости симптомов в динамике заболевания в зависимости от получаемой терапии

Таблица 1. Показатели хемилюминесценции в динамике заболевания в зависимости от получаемой терапии, отн. ед.

Показатель	До лечения	После базисной терапии	После лечения с урсосаном
Ssp	0,223±0,011	0,216±0,014 p1>0,5	0,128±0,010 p2<0,001 p3<0,001
Sind-1	1,145±0,072	1,075±0,071 p1>0,5	0,577±0,047 p2<0,001 p3<0,001
h	0,776±0,043	0,713±0,035 p1>0,2	0,446±0,047 p2<0,001 p3<0,001
Slum	0,245±0,023	0,220±0,0221 p1>0,5	0,132±0,011 p2<0,001 p3<0,01
Sind-2	0,737±0,054	0,745±0,062 p1>0,5	0,416±0,053 p2<0,001 p3<0,001
H	0,656±0,047	0,639±0,057 p1>0,5	0,356±0,038 p2<0,001 p3<0,01

p1 – достоверность различий между показателями до лечения и после базисной терапии; p2 – до лечения и после лечения урсосаном; p3 – после базисной терапии и после лечения урсосаном.

Спонтанную и индуцированную Fe²⁺ ХМЛ проводили по общепринятой методике [4]. Определяли: светосумму за 1 мин спонтанной ХМЛ (Ssp), величина которой коррелирует с интенсивностью генерации свободных радикалов; максимум быстрой вспышки (H1) индуцированной ХМЛ, свидетельствующий о содержании гидроперекисей липидов; светосумму (Sind-1) за 2 мин после «быстрой» вспышки, отражающую скорость накопления перекисных радикалов липидной природы. Кинетику ХМЛ, инициированную перекисью водорода в присутствии люминола, анализировали по трем параметрам [2]: светосумме люминол-зависимой ХМЛ (Slum) за 1 мин, величина которой пропорциональна содержанию гидроксильных радикалов; максимуму свечения (H2), характеризующему потенциальную способность биологического объекта к перекисному окислению; светосумме за 2 мин ХМЛ (Sind-2), величина которой свидетельствует об активности антиоксидантной антирадикальной защиты. Интенсивность ХМЛ, измеренную в милливольтах, рассчитывали на 1 мг

влажной ткани и выражали в относительных единицах.

После первичного клинико-лабораторного и морфологического обследования всем пациентам была назначена базисная терапия, включающая дезинтоксикацию (инфузия кристаллоидных растворов до 2,5 л/сут, гипертонического раствора глюкозы, витаминов групп В и С), прием энтеросорбентов, ферментов, гепатопротекторов (гептрал). Кроме того, 12 больных начали прием урсосана по 750 мг/сут (основная группа).

Повторное обследование обеих групп проводили через 30 дней. Полученные цифровые данные обрабатывали с помощью РС на базе процессора Intel Pentium IV с использованием программы Microsoft office Exel 2003, Statistica 6 для Windows XP.

Результаты исследования и их обсуждение

При поступлении в клинику жалобы и клиническая симптоматика у всех пациентов были сходными. Клинически заболевание характе-

ризовалось выраженным желтушным синдромом, астенизацией, сердечно-сосудистыми расстройствами (тахикардия, артериальная гипотония). Все пациенты жаловались на выраженный кожный зуд.

Результаты клинического обследования в динамике заболевания в зависимости от получаемой терапии представлены на рис. 1. Синдром желтухи после 30-дневного лечения сохранялся в обеих группах, хотя его интенсивность постепенно уменьшалась. Остальные манифестные симптомы в группе больных, получавших в составе комплексной терапии урсосан, угасали у большего количества больных, чем в группе сравнения. Так, кожный зуд на фоне лечения урсосаном исчезал у 56% больных против 29% в группе сравнения, астенический синдром – у 69% (в группе сравнения – у 30%), тахикардия и артериальная гипотония угасали у 78 и 86% больных соответственно (против 33 и 48% в группе сравнения).

Анализ ХМЛ-грамм гепатобиоптатов, представленный в табл. 1, свидетельствует об отсутствии статистически значимых изменений исследуемых параметров свободно-радикального статуса у пациентов, получивших традиционную терапию, в сравнении с аналогичными величинами, зарегистрированными у них до лечения. В то же время урсосан в аналогичной ситуации (до лечения – после лечения) продемонстрировал выраженные антиоксидантные антирадикальные свойства, о чем свидетельствует достоверное снижение величины Sind-2 в 1,77 раза. На этом фоне возросла перекисная резистентность исследуемого субстрата – амплитуда H статистически значимо снизилась в 1,82 раза. Активация антиоксидантных антирадикальных систем способствовала угнетению процессов свободнорадикального окисления в целом – величина Ssp достоверно уменьшилась в 1,74 раза. При этом статистически значимо сократилась продукция перекисных (Sind-1) и

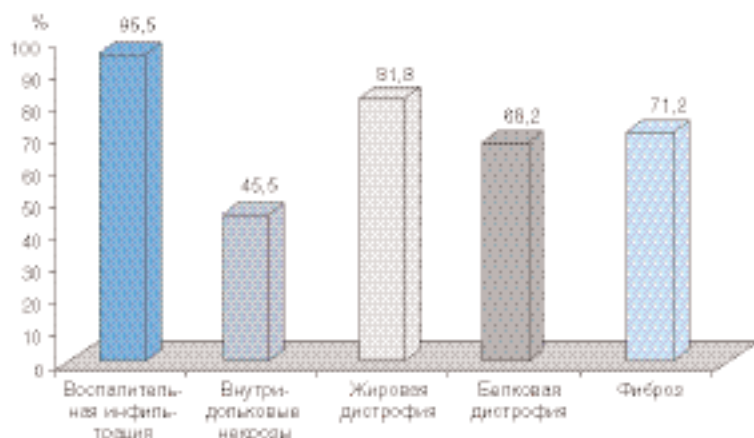


Рис. 2. Частота морфологических признаков токсического гепатита, %

гидроксил-радикалов (Slum) – в 1,98 и 1,81 раза, соответственно, а также снизилась концентрация гидроперекисей липидов (h) – в 1,74 раза (последнее свидетельствует о торможении начального этапа процессов пероксидации липидов). Результаты исследования соответствуют данным литературы о наличии у урсодезоксихолевой кислоты выраженных антиоксидантных антирадикальных свойств [12, 13].

Таким образом, в сравнении с пациентами, получившими только базисную терапию, у пациентов, дополнительно получавших урсосан, наряду с лучшим клиническим эффектом наблюдалось локальное (на органном уровне) угнетение процессинга свободных радикалов на фоне активации антиоксидантной антирадикальной защиты. Особенно следует отметить ингибирующий эффект урсосана в отношении продукции одного из наиболее токсичных радикалов – гидроксильного. В этой связи представлялось вероятным, что степень выраженности нарушений структурно-функциональных свойств ге-

патоцитов (цитоллиз, холестаза), т. е. нарушений, являющихся одним из проявлений свободнорадикального повреждения печени, у пациентов, дополнительно получавших урсосан, должна быть ниже, чем при традиционной терапии.

Данное предположение подтвердилось при анализе динамики гистологической активности токсического гепатита. Изменения в печени, выявленные у больных при поступлении в клинику (рис. 2), характеризовались: воспалительной инфильтрацией порталных и перипортальных зон (95,5%) различной степени выраженности с разрушением пограничной пластинки за счет лимфоцитов и макрофагов с формированием перипортальных некрозов (в 9,1% случаев), внутридольковыми некрозами с перифокальной воспалительной инфильтрацией из лимфоцитов и нейтрофилов (45,5%), жировой (крупнокапельной) дистрофией (81,8%), белковой (гидропической) дистрофией гепатоцитов (68,2%). Фиброзные изменения характеризовались: порталным (95,5%), перипорталь-

ным (77,3%), перисинусоидальным (71,2%) и перивенулярным (40,9%) склерозом.

В 31,8% случаев в гепатобиоптатах выявлялись клетки с признаками ацидофильной дегенерации (тельца Маллори). В 27,3% случаев имелись признаки внутриклеточного и внутрипротокового холестаза. Во всех биоптатах наблюдались расширение и деформация порталных трактов за счет склероза и клеточной воспалительной инфильтрации. Состав инфильтрата в основном был представлен лимфоцитами и макрофагами.

В сравнении с пациентами, получившими только базисную терапию, у подавляющего большинства пациентов, дополнительно принимавших урсосан (табл. 2), активность гепатита уменьшалась до минимальной (41,7%) и слабой (50%), и только у одного больного динамика активности не наблюдалась. Результаты лечения группы пациентов, получавших базисную терапию, были менее обнадеживающими: положительные изменения были отмечены у 5 (41,7%) больных, однако у 3 (25%) гистологическая активность осталась прежней и у 4 (33,3%) пациентов активность гепатита из умеренной перешла в тяжелую.

Иллюстрации к вышесказанному представлены на рис. 3 и 4. У обоих пациентов при поступлении установлен диагноз: токсический гепатит тяжелого течения, протекающий на фоне хронического алкогольного гепатита. При первичном морфологическом исследовании гепатобиоптатов выявлена умеренная гистологическая активность гепатита. После лечения у пациента Г., получавшего стандартную терапию, умеренная активность гепатита сохранялась, а у пациента М., в составе комплексной терапии получавшего урсосан, активность гепатита из умеренной стала минимальной.

Исследование корреляционных отношений на основе коэффициента ранговой корреляции Спирмена (*r*) выявило наличие прямых корреля-

Таблица 2. Гистологическая активность токсического гепатита в динамике заболевания в зависимости от получаемой терапии

Терапия	Активность гепатита до лечения	Активность гепатита после лечения			
		Положительная динамика		Отрицательная динамика	Динамика отсутствует
		минимальная	слабая	тяжелая	
Базисная	12 (100%)	2 (16,7%)	3 (25%)	4 (33,3%)	3 (25%)
Базисная + урсосан	12 (100%)	5 (41,7%)	6 (50%)	0 (0)	1 (8,3%)

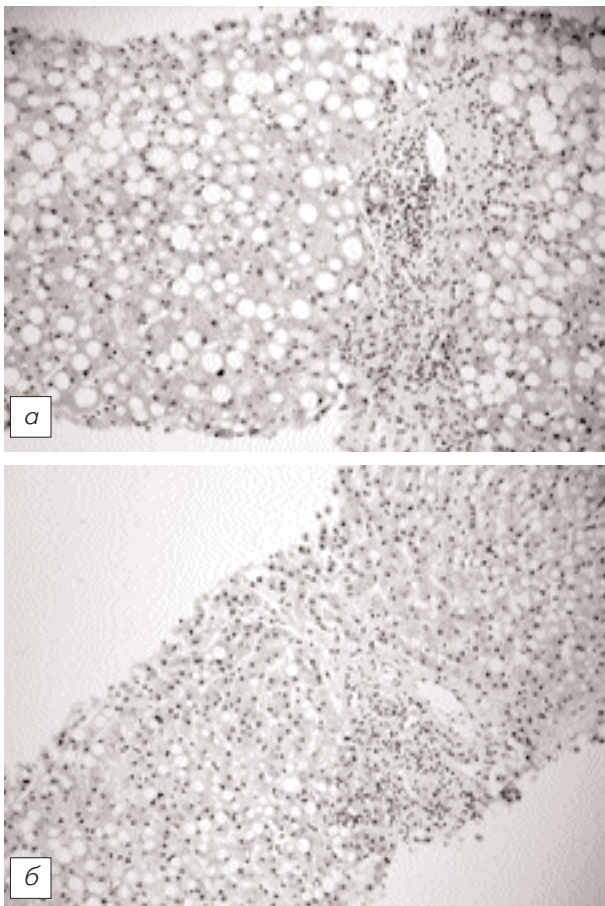


Рис. 3. Биоптаты печени пациента Г., 52 лет: а – до начала стандартной терапии. Выраженная жировая дистрофия и ацидофильная дегенерация гепатоцитов с умеренной продуктивной лимфогистиоцитарной и полинуклеарной инфильтрацией портального тракта (умеренная гистологическая активность); б – после проведения стандартной терапии. Умеренно выраженная жировая дистрофия гепатоцитов с сохранением продуктивной лимфогистиоцитарной инфильтрации портального тракта (умеренная гистологическая активность). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$

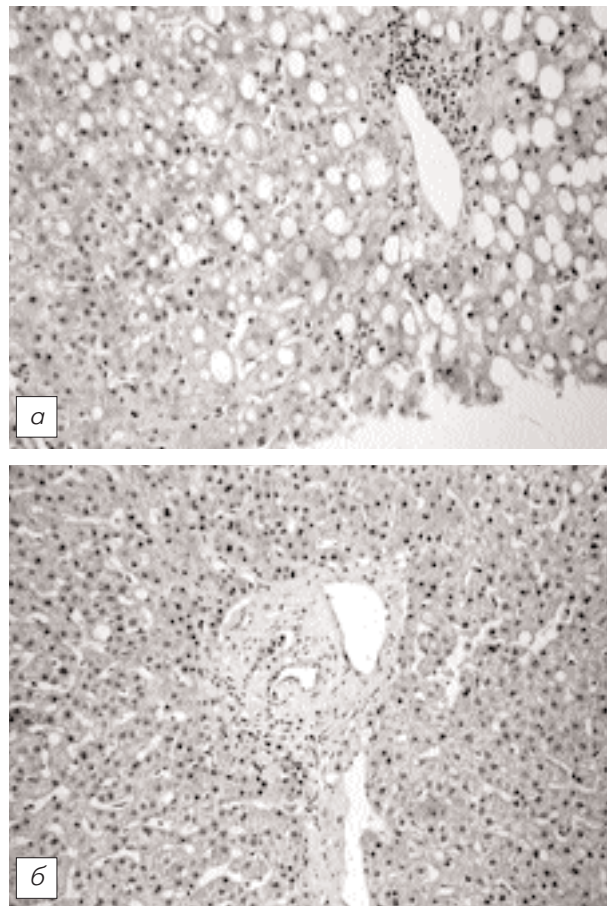


Рис. 4. Биоптаты печени пациента М., 48 лет: а – до начала лечения. Умеренно выраженная жировая дистрофия гепатоцитов с явлениями очаговой ацидофильной дегенерации, умеренной продуктивной лимфогистиоцитарной и полинуклеарной инфильтрацией с частичным повреждением пограничной пластинки (умеренная гистологическая активность); б – после проведения терапии с включением урсосана. Восстановление дольковой структуры печени; встречаются единичные жировые вакуоли в гепатоцитах перипортальной зоны (минимальная гистологическая активность). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

ционных связей между уровнем генерации свободных радикалов (Ssp) и морфологическими параметрами гистологической активности гепатита: некрозом гепатоцитов ($r=0,56$; $p<0,05$), внутриклеточным холестазом гепатоцитов ($r=0,67$; $p<0,01$), внутрипротоковым холестазом ($r=0,59$; $p<0,05$), белковой дистрофией гепатоцитов ($r=0,86$; $p<0,001$). Полученные данные согласуются с имеющимися сведениями о свободнорадикальных механизмах гистологической активности при токсических гепатитах.

На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы.

1. У пациентов, получающих комплексную терапию с привлечением урсосана, отмечается положительная клиническая динамика, проявляющаяся в виде угасания кожного зуда, астенического синдрома и сердечно-сосудистых расстройств.

2. Улучшение клинического статуса сопровождается активацией антиоксидантной антирадикальной защиты, снижением продукции свободных радикалов в гепатобиоптатах пациентов, получающих комплексную терапию в сочетании с урсосаном.

3. Результаты гистологических исследований свидетельствуют об

ослаблении местного СРО-опосредованного повреждающего эффекта и уменьшении активности гепатита у пациентов, получающих комплексную терапию с включением урсосана.

4. В данной клинической ситуации в механизмах, опосредующих гепатопротективное действие урсосана, важную роль играет его антиоксидантный антирадикальный эффект.

Таким образом, урсосан может быть рекомендован для применения в составе комплексной терапии токсических гепатитов, обусловленных употреблением спиртосодержащих дезинфектантов.

Список литературы

1. Агзамова Г.С. Опыт лечения урсодезоксихолевой кислотой хронических токсических гепатитов // Медицина труда и промышленная экология. – 2001. – № 1. – С. 39–42.
2. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: Метод. рекомендации. – СПб: Наука, 2000. – 198 с.
3. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах // Биология. Соросовский образовательный журнал, 2000.
4. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. и др. Свободные радикалы в живых системах // ВИНТИ АН СССР: Итоги науки и техники. Сер. биофизика. – М., 1991. – Т. 29. – 147 с.
5. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Токсический гепатит, вызванный отравлением суррогатами алкоголя // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2007. – Т. 17, № 1. – С. 4–8.
6. Мансурова Ф.Х., Мутихова Х.Ш., Олимова С.О. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных хроническим поражением печени HCV вирусной этиологии // Пробл. гастроэнтерол. – 2004. – № 1–2.
7. Мязин Р.Г., Емельянов Д.Н., Свириденко О.Ю., Лешина О.А. Влияние терапии гипохлоритом натрия на перекисное окисление липидов, антиоксидантную защиту и мезенхимально-воспалительный синдром у больных хроническими вирусными гепатитами В и С // Озонотерапия: Материалы VI Всерос. науч.-практ. конф. с международным участием «Озон в биологии и медицине», Н. Новгород, 2005 г.: Прил. к «Нижегород. мед. журн.», 2005. – С. 218–219.
8. Остапенко Ю.Н., Хонелидзе Р.С., Рожков П.Д. и др. Клинические проявления, диагностика и лечение отравлений спирто-содержащей жидкостью, осложнившихся токсическим поражением печени: Информационное письмо. – М., 2006. – 6 с.
9. Скалыга И.М. Состояние перекисного окисления липидов у больных с алкогольными гепатитами и влияние антиоксидантов // Сб. науч. работ Укр. НИИ клин. и эксперимент. неврол. и психиатр. / Под общ. ред. И.И. Кутько, П.Т. Петрюка. – Харьков, 1996. – Т. 3. – С. 525–526.
10. Широкова Е.Н., Кузнецова Е.Л., Мавская М.В. и др. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в лечении больных холестатической формой алкогольной болезни печени и первичным билиарным циррозом // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2007. – № 3. – С. 8–12.
11. Щупак А.Ю., Южно В.В., Матянин И.Н. и др. Клинико-лабораторные показатели, характеризующие явления цитолиза гепатоцитов и холестаза у пациентов с острыми отравлениями веществами гепатотоксического действия // Сб. трудов сотрудников МУЗ «Городская клиническая больница № 10», 2007. – Вып. 5. – С. 175–179.
12. Lukivskaya O., Zavadnik L., Knas M., Buko V. Antioxidant mechanism of hepatoprotection by ursodeoxycholic acid in experimental alcoholic steatohepatitis // Adv. Med. Sci. – 2006. – Vol. 5. – P. 54–59.
13. Pemberton P.W., Aboutwerat A., Smith A., Warnes T.W. Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis improves glutathione status but fails to reduce lipid peroxidation // Redox. Rep. – 2006. – Vol. 11, N 3. – P. 117–123.

УДК 616.36-002.12:578.891

Адеметионин в терапии хронического вирусного гепатита С

К.В. Жданов, Д.А. Гусев, А.Н. Рязанов

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Цель исследования. Оценить эффективность применения адеметионина (S-аденозил-L-метионин-1, 4-бутандисульфонат) при хроническом гепатите С (ХГС) и возможность его использования в современных схемах противовирусной терапии.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ лечения 33 больных ХГС, проходивших в клинике курс терапии стандартным интерфероном- α 2a и рибавирином в период с 2006 по 2008 г. В исследуемую группу вошли 13 пациентов, получавших адеметионин перорально в дозе 400 мг 2 раза в сутки в течение 8–12 нед в составе патогенетической терапии на фоне приема ИФН- α и рибавирина. Показаниями к назначению адеметионина, как правило, являлись выраженный холестатический, цитолитический и астенодепрессивный синдромы. Контрольную группу составили 20 пациентов, не получавших адеметионин.

Результаты. При генотипе 1 в исследуемой группе наблюдалось достоверное повышение частоты стабильного вирусологического ответа до 60%, в контрольной группе – 15,4%. Среди больных, у которых отмечен стабильный вирусологический ответ (СВО), биохимические показатели нормализовались у 100%, среди лиц, у которых СВО не достигнут, назначение адеметионина приводило к нормализации уровня печеночных ферментов и билирубина достоверно чаще, чем в контрольной группе. У больных, принимавших адеметионин, явления астенодепрессивного синдрома наблюдались в 2 раза реже по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Применение адеметионина при лечении больных хроническим гепатитом С с использованием комбинированной противовирусной терапии препаратами ИФН- α и рибавирина достоверно повышает частоту СВО при 1-м генотипе HCV.

Назначение адеметионина также повышает частоту и устойчивость биохимического ответа в виде регрессии билирубинемии, цитолитического и холестатического синдромов вне зависимости от вирусологического ответа при любом генотипе. Адеметионин существенно снижает риск развития побочных эффектов противовирусной терапии, в частности астенодепрессивного синдрома.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, адеметионин, противовирусная терапия.

Ademetionine in treatment of chronic viral hepatitis C

K.V. Zhdanov, D.A. Gusev, A.N. Ryazanov

Aim of investigation. To estimate efficacy of ademetionine (S-adenosyl-L-methionine-1,4-butane-disulfonate) application in chronic hepatitis C (CHC) and potential of its application in modern modes of antiviral treatment.

Materials and methods. Retrospective study of 33 patients with CHC treated by standard interferon α 2a and ribavirin in 2006–2008 was carried out. The basic group included 13 patients receiving oral ademetionine 400 mg bid for 8–12 wks within pathogenic treatment by IFN- α and ribavirin. Severe cholestatic, cytolytic and astheno-depressive syndromes, as a rule, were indications for ademetionine prescription. A control group included 20 patients who did not receive ademetionine.

Results. At genotype 1 in the basic group significant increase of frequency of sustained viral response up to 60%, in control group – 15,4% was obtained. Among patients with sustained viral response (SVO) biochemical scores were normalized at 100%, among patients with no SVO, prescription of ademetionine resulted in normalization of activity of hepatic enzymes and bilirubin level significantly more frequently often, than in control group. In patients receiving ademetionine, the signs of astheno-depressive syndrome were observed twice less often in comparison to that in control group.

Conclusion. Application of ademetonine at treatment of patients with chronic hepatitis C at combined antiviral treatment by IFN- α and ribavirin significantly increases frequency of SVO at the 1 HCV genotype.

Prescription of ademetonine also increases frequency and stability of serologic response as regression of bilirubinemia, cytolytic and cholestatic syndromes with no relation to viral response at any genotype. Ademetonine essentially reduces risk of development of side effects of antiviral treatment, in particular astheno-depressive syndrome.

Key words: chronic viral hepatitis C, ademetonine, antiviral treatment.

Моменту внедрения в широкую клиническую практику адеметионина прошло более 15 лет, в течение которых он зарекомендовал себя как эффективное патогенетическое средство в лечении большинства заболеваний печени и с успехом используется врачами разных специальностей. Однако, несмотря на широкое распространение и большой опыт применения, многие специалисты назначают адеметионин лишь для коррекции холестаза или как «просто гепатопротектор», недооценивая весь спектр его возможностей. В данной статье особое внимание уделено перспективам применения адеметионина при ХГС и его взаимодействию с современными

схемами противовирусной терапии.

Адеметионин (S-аденозил-L-метионин-1,4-бутандисульфат) обнаруживается в тканях всех живых организмов и является субстратом многих биологических реакций, включая трансметилирование, и предшественником незаменимых аминокислот, включая цистеин, таурин и глутатион [6]. Адеметионин синтезируется эндогенно из метионина и аденозинтрифосфата с участием адеметионинсинтетазы, 48% адеметионина образуется и метаболизируется в печени. В составе гептрала адеметионин находится в виде 1,4-бутандисульфата как более стабильного соединения.

Адеметионин является инициатором двух важных метаболичес-

ких процессов – транссульфулирования и трансметилирования (рис. 1) [11]. Последнее включает перенос метильных групп адеметионина на различные молекулы, включая фосфолипиды, нейротрансмиттеры, нуклеиновые кислоты, порфирины, а также лекарственные вещества, превращая их в активные субстанции. 85% реакций трансметилирования происходит в гепатоцитах. Одной из наиболее важных из них является синтез фосфолипидов, играющих важную роль во многих клеточных процессах, в частности, регулирующих активность Na^+/K^+ -АТФ-азы, комплекса « α -адренорецептор – аденилатциклаза», синтеза гистамина тучными клетками. Кроме того, адеметионин участвует в реакциях

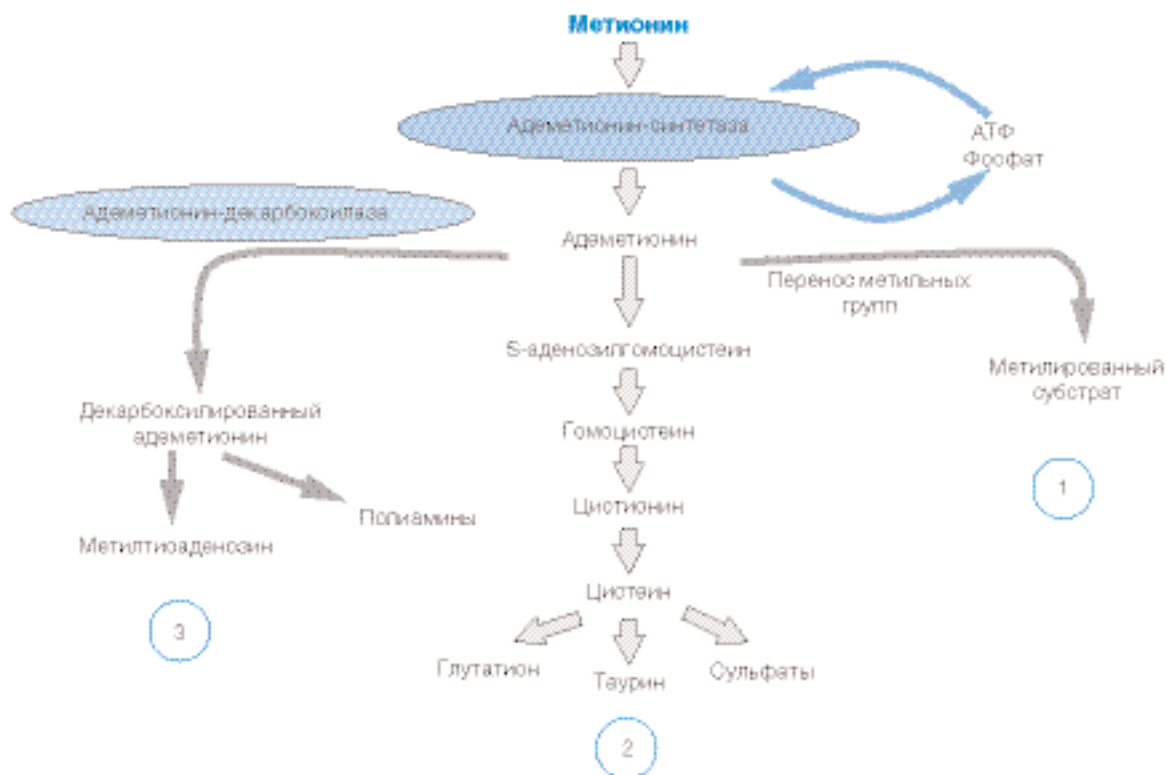


Рис. 1. Основные пути метаболизма адеметионина: 1 – трансметилирование, 2 – транссульфулирование, 3 – аминопропилирование) [11]

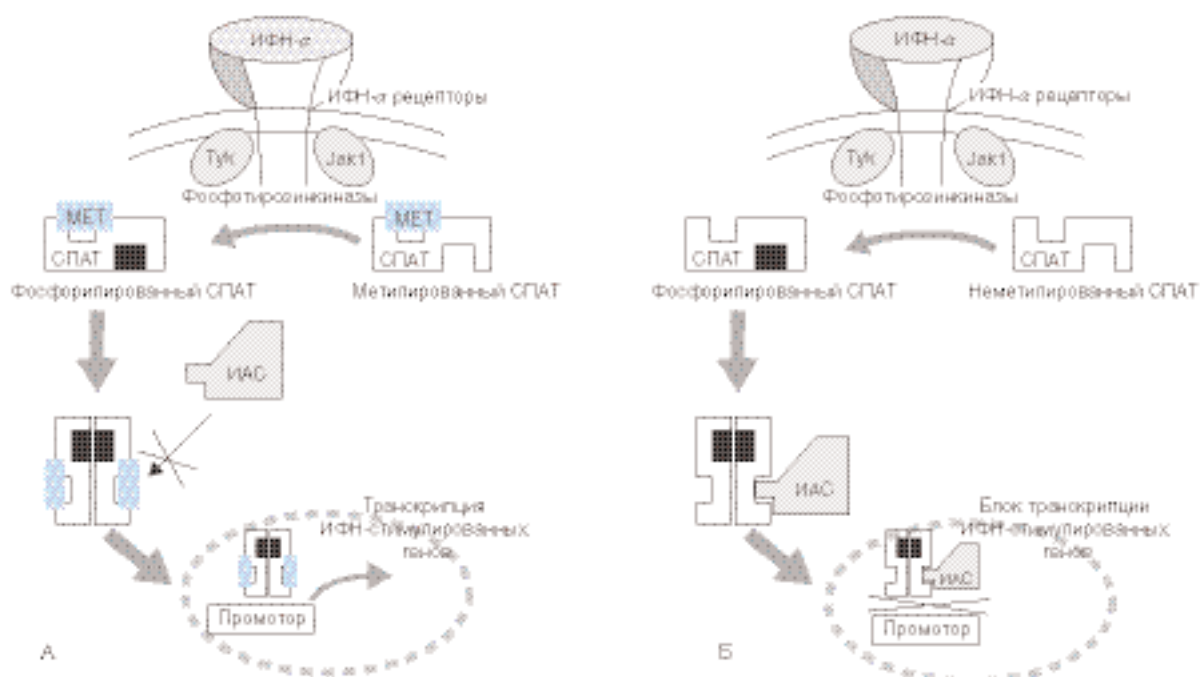


Рис. 2. Транскрипция ИФН-активируемых генов и блокирование транскрипции HCV-протеинами [5]

метилирования мембранных белков. Посттрансляционное метилирование большого числа клеточных протеинов существенно влияет на активность некоторых мембранных ферментов [2].

Отдавая метильную группу, адеметионин превращается в S-аденозилгомоцистеин, который затем гидролизуется с образованием гомоцистеина и далее – цистеина, предшественника таурина, глутатиона и сульфатов. Эти реакции играют ключевую роль в поддержании гомеостаза гепатоцитов, их нарушение приводит к дезорганизации всех последующих процессов.

В последнее время особое внимание уделяется HCV-индуцированному нарушению метилирования регуляторов транскрипции ИФН-α-стимулируемых генов как фактору, определяющему низкую эффективность противовирусной терапии. В этой связи использование адеметионина представляется весьма перспективным.

На сегодняшний день механизмы этих взаимодействий представляются следующим образом (рис. 2).

Основным путем передачи сигнала от ИФН-α-рецепторов является активация *сигнальных протеинов* – *активаторов транскрипции* (СПАТ), которые, в свою очередь, активируются путем фосфорилирования ИФН-α-рецептор-ассоциированными фосфотирозинкиназами [3]. Активированные протеины формируют димеры, проникающие внутрь ядра и связывающиеся с промоторами ИФН-α-стимулируемых генов, инициируя их транскрипцию [8, 9]. В дальнейшем димеры дефосфорилируются, диссоциируют и выводятся из ядра (см. рис. 2А).

Существуют два уровня негативной регуляции этих процессов. Первый – цитокин-индуцированное ингибирование ИФН-α-рецептор-ассоциированных фосфотирозинкиназ, блокирующее активацию метилированных СПАТ [3]. Второй – связывание СПАТ-димера *ингибитором активированного СПАТ* (ИАС) и блокирование его взаимодействия с промотором (см. рис. 2Б). Возможность этого взаимодействия зависит от метилирования СПАТ *аргининметилтрансферазой* (АМТ) [10]. Метилирование СПАТ блокирует присоеди-

нение ИАС к димеру, тогда как деметилирование СПАТ приводит к его связыванию ИАС.

В исследованиях *in vitro* было установлено, что экспрессия белков HCV приводит к уменьшению метилирования СПАТ и, как следствие, связыванию их ИАС. Показано, что процессы деметилирования СПАТ обусловлены избыточной HCV-индуцированной продукцией *каталитической субъединицы белковой фосфатазы 2А* (ПФ2Ак), которая связывается и блокирует АМТ [1, 4, 7]. В частности, низкая эффективность противовирусной терапии ИФН-α при 1-м генотипе HCV может быть обусловлена более интенсивной продукцией ПФ2Ак по сравнению с другими генотипами.

В дальнейших исследованиях было показано, что фармакологическая поддержка процессов метилирования может повысить количество метилированных СПАТ и восстановить транскрипцию ИФН-стимулируемых генов и, как следствие, повысить эффективность противовирусной терапии [4]. Наиболее подходящим для этих целей препаратом является адеметионин.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов в исследуемых группах

Характеристики		Исследуемая группа	Контрольная группа
Мужчины / женщины		8 / 5	12 / 8
Возраст		32,7±6,7	30,1±11,3
Генотип 1 / генотип «не 1»		10 / 3	13 / 7
Гистологическая активность (по METAVIR)	A1	2	5
	A2	5	12
	A3	6	3
Степень фиброза (по V. Desmet и соавт., 1995)	F1	1	7
	F2	3	11
	F3	7	2
	F4	2	–

Таблица 2. Исходные биохимические показатели пациентов

Показатель	Исследуемая группа	Контрольная группа
Билирубин, мкмоль/л	33,3±2,3	25,2±3,9*
АлАТ, МЕ/л	151,8±61,7	155,5±58,7
АсАТ, МЕ/л	85,5±8,8	88,2±10,1
ЩФ, МЕ/л	142,2±24,7	91,2±15,3**
ГГТП, МЕ/л	85,8±16,1	54,1±12,0*

* p<0,05; ** p<0,01

Материал и методы исследования

Для изучения влияния адеметионина на эффективность противовирусной терапии был проведен ретроспективный анализ карт 33 больных ХГ С, проходивших курс лечения ИФН-α и рибавирином в 2006–2008 гг. В исследуемую группу вошли 13 пациентов, получавших адеметионин (Гептрал®) в составе патогенетической терапии на фоне приема ИФН-α и рибавирина. Контрольную группу составили 20 пациентов, не получавших адеметионин. Обе группы были сравнимы по полу, возрасту и генотипу. Пациенты, получавшие адеметионин, в основном имели более высокий индекс гистологической активности и продвинутые стадии фиброза (в том числе два больных с компенсированным циррозом) по сравнению с контрольной группой, однако статистически значи-

мых различий не наблюдалось (табл. 1).

В свою очередь, по некоторым биохимическим показателям между группами наблюдались достоверные различия. Так, в исследуемой группе был достоверно выше уровень билирубина, щелочной фосфатазы и γ-глутамилтранспептидазы. Стоит отметить, что в контрольной группе перечисленные показатели также были выше нормы (табл. 2).

Перед началом курса лечения пациенты проходили обследование, включавшее клинический осмотр, определение роста и массы тела, анализы крови, мочи, биохимический анализ крови – уровень АлАТ, АсАТ, ЩФ, лактатдегидрогеназы, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, билирубина, общего белка, альбумина, триглицеридов, холестерина, K⁺, Na⁺, Cl⁻, сывороточного железа, тиреоидных гормонов. Проводилась также оценка специфических маркеров вирусных гепатитов,

HIV, определение генотипа вируса, уровня репликативной активности и пункционная биопсия печени с гистологическим исследованием гепатобиоптата. Астеноневротический и депрессивный синдромы оценивали по шкале депрессивных состояний Бека и тесту Спилберга–Ханина.

Условия включения пациентов в исследование: возраст более 18 лет, наличие anti-HCV в сыворотке крови и РНК HCV в количестве >1000 IU/мл, повышенный уровень активности трансаминаз, гистологическое подтверждение хронического гепатита при компенсированной функции печени (класс по Child–Pugh не выше А), отрицательный тест на беременность, добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Все пациенты получали стандартный интерферон-α2а («Rofeferon А®», «Hofmann La Roche», Швейцария) по 3 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю и рибавирин перорально. Доза рибавирина назначалась индивидуально в зависимости от генотипа и массы тела больных: при 1-м генотипе HCV – 1000 мг/сут при массе менее 80 кг и 1200 мг/сут при массе более 80 кг; при генотипе «не 1» – 800 мг/сут. Длительность лечения также определялась в зависимости от генотипа и составляла 48 нед при генотипе 1 и 24 нед – при генотипе «не 1». Эффективность противовирусной терапии оценивали по показателю стабильного вирусоло-

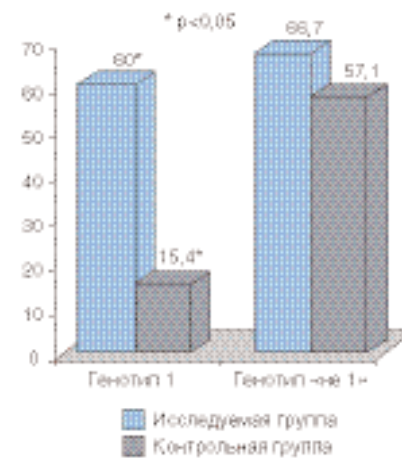


Рис. 3. Частота СВО у пациентов различного генотипа, %

гического ответа (СВО): отсутствие РНК HCV в сыворотке в течение 24 нед после окончания лечения.

Показаниями к назначению адеметионина, как правило, являлись выраженный холестатический, цитолитический и астенодепрессивный синдромы. Все пациенты получали препарат перорально по 400 мг 2 раза в сутки натощак в течение 8–12 нед.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенный анализ влияния адеметионина на эффективность терапии ИФН- α и рибавирином показал, что при генотипе 1 в исследуемой группе наблюдалось достоверное повышение частоты СВО по сравнению с контрольной группой; при генотипе «не 1» статистически значимых различий получено не было (рис. 3). Представленные результаты подтверждают данные исследований *in vitro*. Низкая эффективность терапии ИФН- α при 1-м генотипе HCV, обусловленная избыточной продукцией ПФ2Ак и деметилированием регуляторных протеинов, была успешно скорректирована применением донора метильных групп. С другой стороны, при 2- и 3-м генотипах HCV, когда нарушение процессов метилирования выражено в меньшей степени, применение адеметионина не дало существенного клинического эффекта. Таким образом, использование адеметионина является перспективным путем повышения эффективности интерферонотерапии при наличии предикторов неблагоприятного вирусологического ответа (1-й генотип).

Динамика биохимических показателей на фоне приема адеметионина свидетельствовала о его значимости как патогенетического средства в составе комплексной терапии ХГС. В группах больных, у которых в результате проведения курса противовирусной терапии был достигнут СВО, нормализация

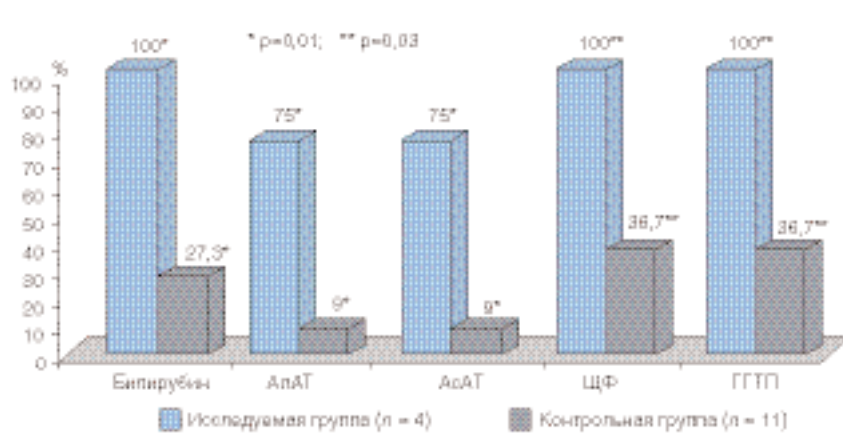


Рис. 4. Частота нормализации биохимических показателей у больных с 1-м генотипом HCV, не достигших СВО, %

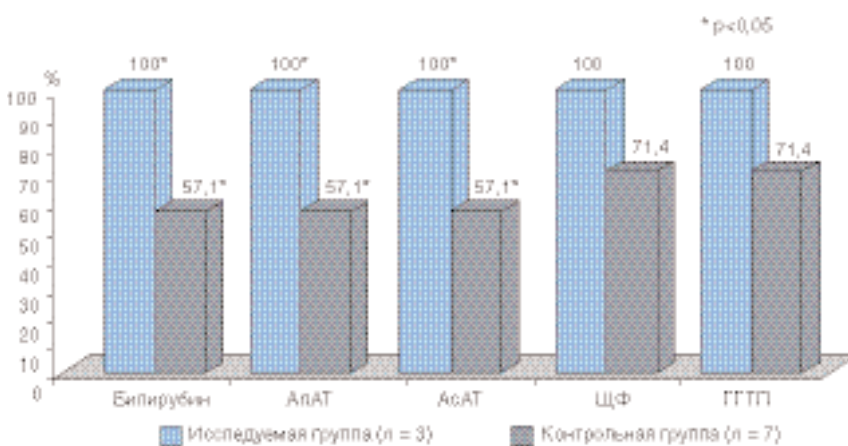


Рис. 5. Частота нормализации биохимических показателей у больных с генотипом HCV «не 1», %

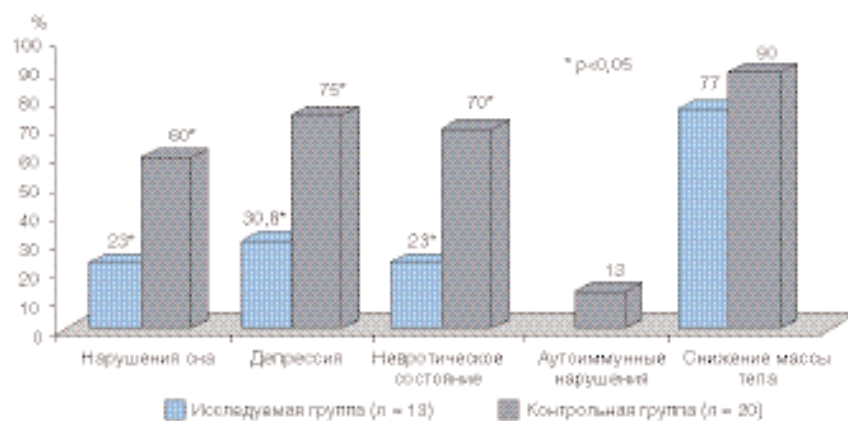


Рис. 6. Частота развития осложнений противовирусной терапии ХГС, %

биохимических показателей наблюдалась в 100% вне зависимости от исходных уровней и приема адеметионина. С другой стороны, у больных, не достигших СВО, назначение адеметионина приводило к нормализации уровня печеночных ферментов и билирубина

достоверно чаще, чем в контрольной группе (рис. 4, 5).

Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии адеметионина на течение ХГС вне зависимости от достижения вирусологической ремиссии. Его применение позволяет значительно

снизить гипербилирубинемию и купировать проявления цитолиза и холестаза у подавляющего большинства больных независимо от генотипа HCV.

Особый интерес представляет влияние адеметионина на развитие осложнений и побочных эффектов ИФН-терапии. У большинства больных, не получавших адеметионин в ходе лечения интерфероном, наблюдалось развитие астенодепрессивного синдрома в виде повышенной раздражительности, плаксивости, сниженного настроения, апатии, повышенной утомляемости, нарушений сна. В группе больных, принимавших адеметионин, явления астенодепрессивного синдрома отмечались в 2 раза реже (рис. 6).

У 3 из 20 пациентов контрольной группы наблюдались аутоиммунные нарушения в виде гипотиреоза. Среди больных, получавших адеметионин, аутоиммунные феномены зарегистрированы не были, однако небольшой объем выборки не позволяет судить о достоверном влиянии адеметионина на предотвращение развития аутоиммунных осложнений.

Заключение

Применение адеметионина (S-аденозил-L-метионин-1, 4-бутандисульфат) при лечении хронического гепатита С позволяет существенно расширить терапевтические возможности и благоприятно влияет на эффективность противо-

вирусной терапии. Прием адеметионина в стандартных дозах на фоне комбинированной противовирусной терапии препаратами ИФН- α и рибавирином достоверно повышает частоту СВО при 1-м генотипе HCV. Применение адеметионина также повышает частоту и устойчивость биохимического ответа в виде регрессии билирубинемии, цитолитического и холестатического синдромов вне зависимости от вирусологического ответа при любом генотипе. Адеметионин существенно снижает риск развития побочных эффектов противовирусной терапии, в частности астенодепрессивного синдрома.

Список литературы

1. *Blindenbacher A., Duong F.H., Hunziker L. et al.* Expression of hepatitis C virus proteins inhibits interferon alpha signaling in the liver of transgenic mice // *Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 124. – P. 1465–1475.
2. *Chawla R.K., Bonkovsky H.L., Galambos J.T.* Biochemistry and pharmacology of S-adenosyl-methionine and rationale for its use in liver disease // *Drugs*. – 1990. – Vol. 40 (Suppl. 3). – P. 91–110.
3. *Darnell J.E., Kerr I.M., Stark G.R.* Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins // *Science*. – 1994. – Vol. 264. – P. 1415–1421.

4. *Duong F.H., Filipowicz M., Tripodi M.* Hepatitis C virus inhibits interferon signaling through up-regulation of protein phosphatase 2A // *Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 126. – P. 263–277.
5. *Duong F.H., Christen V., Filipowicz M. et al.* S-Adenosyl-methionine and Betaine Correct Hepatitis C Virus Induced Inhibition of Interferon Signaling In Vitro // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 43. – P. 796–806.
6. *Friedel H.A., Goa K.L., Benfield P.* S-adenosyl-L-methionine. Review of its pharmacological properties and therapeutic potential in liver dysfunction and affective disorders in relation to its physiological role in cell metabolism // *Drugs*. – 1989. – Vol. 38. – P. 389–416.
7. *Heim M.H., Moradpour D., Blum H.E.* Expression of hepatitis C virus proteins inhibits

signal transduction through the jak-STAT pathway // *J. Virol.* – 1999. – Vol. 73. – P. 8469–8475.

8. *Horvath C.M.* STAT proteins and transcriptional responses to extracellular signals // *Trends Biochem. Sci.* – 2000. – Vol. 25. – P. 496–502.
9. *Ihle J.N.* Stats: signal transducers and activators of transcription // *Cell*. – 1996. – Vol. 84. – P. 331–334.
10. *Mowen K.A., Tang J., Zhu W., Schurter B.T. et al.* Arginine methylation of stat1 modulates IFN α /beta-induced transcription // *Cell*. – 2001. – Vol. 104. – P. 731–741.
11. *Stramentinoli G.* Pharmacological aspects of S-adenosylmethionine: pharmacokinetics and pharmacodynamics // *Am. J. Med.* – 1987. – Vol. 83 (5A). – P. 35–42.

УДК 616.37-002-02:613.84

Табакокурение как фактор риска развития панкреатита

И.Н. Григорьева^{1,2}, Т.И. Романова¹

¹ НИИ терапии СО РАМН, ² Новосибирский государственный медицинский университет

Цель обзора. Представить современные сведения о патогенетических механизмах воздействия табакокурения на клетки поджелудочной железы.

Основные положения. В эпидемиологических исследованиях доказано, что риск развития хронического панкреатита различной этиологии у курящих лиц повышен по сравнению с некурящими, причем степень риска нарастает с увеличением количества выкуренных сигарет. Табакокурение является независимым фактором риска развития алкогольного и идиопатического панкреатита. Никотин включается в различные патогенетические механизмы и оказывает влияние на течение этих заболеваний. Табакокурение приводит к истощению запасов витаминов С и А, а также снижает сывороточный уровень других антиоксидантов, что обуславливает повреждение ткани железы свободными радикалами. Никотин активирует протоонкоген H-ras, увеличивает уровень кальция в цитозоле с формированием кальцификатов и развитием локальной панкреатической гипертензии, что приводит к гибели клеток поджелудочной железы. В обзоре даны рекомендации по тактике ведения таких пациентов.

Заключение. Учитывая высокий процент инвалидизации пациентов с заболеваниями поджелудочной железы, необходимо обращать внимание на модифицируемые факторы риска панкреатита, в том числе табакокурение, и учитывать их при выборе тактики лечения.

Ключевые слова: поджелудочная железа, никотин, патогенез, кальций, протоонкоген.

Tobacco smoking as pancreatitis risk factor

I.N. Grigor'yeva, T.I. Romanova

The aim of review. To present modern data on pathogenic mechanisms of tobacco smoking influence on cells of the pancreas.

Original positions. In epidemiologic studies it was proved, that the risk of development of chronic pancreatitis of various etiology in smokers is higher in comparison to that in non-smokers, and the degree of risk grows with increase of cigarettes number per day. Tobacco smoking is an independent risk factor of development of alcoholic and idiopathic pancreatitis. The nicotine is involved in various pathogenic mechanisms and affects the course of disease. The tobacco smoking results in depletion of vit. C and A stores, and also reduces serum level of other antioxidants that causes damage of pancreatic tissue by free radicals. The nicotine activates protooncogene H-ras, increases level of calcium in cytosol with subsequent development of calcifications and focal pancreatic hypertension that damages cells of the pancreas. Review presents the guidelines on management approach of such patients.

Conclusion. Taking into account high rate of disability of patients with pancreatic diseases, it is necessary to pay attention to modified risk factors of pancreatitis, including tobacco smoking, and to take them into account at treatment choice.

Key words: pancreas, nicotine, pathogenesis, calcium, protooncogene.

Табачный дым содержит более 4500 химических веществ, часть из которых обладает фармакологической активностью. Так, при выкуривании 1 пачки сигарет средней крепости с общей массой табака 20 г образуется 0,0012 г синильной кислоты, примерно столько же сероводорода, 0,22 г пиридиновых оснований, 0,18 г никотина, 0,64 г аммиака, 0,92 г оксида углерода и не менее 1 г табачного дегтя [4]. Основным активным компонентом табака принято считать никотин. Это вещество активно включается в обменные процессы, взаимодействуя с центральными и периферическими никотинчувствительными холинэргическими рецепторами [22, 36], довольно быстро вызывая привыкание, которое, по мнению большинства специалистов, имеет наркотический характер [4, 37]. Никотин также приводит к изменениям внутренних органов, являясь фактором риска развития различных заболеваний, в том числе органов пищеварения [16, 19].

Опасность развития хронического панкреатита повышена у курящих лиц по сравнению с некурящими [10, 25, 38, 40] и степень такой опасности нарастает с увеличением количества выкуренных сигарет [2, 41]. У выкуривающих одну пачку сигарет в день риск возникновения панкреатита составляет: алкогольного генеза – 4,9, идиопатического – 3,1, билиарного – 1,3. При обследовании 166 пациентов из Италии и Швейцарии было выявлено, что курение увеличивает риск кальцификации *поджелудочной железы* (ПЖ) в 2,09 раза и значительно укорачивает сроки возникновения кальцификации [27].

Курение табака признано независимым фактором риска развития панкреатита различной этиологии, этот факт закреплен в нескольких классификациях данного заболевания: TIGAR-O, M-ANNHEIM [20, 35]. Согласно TIGAR-O, токсикометаболическими факторами риска являются: алкоголь, курение табака, гиперкальциемия, гиперлипиде-

мия, хроническая почечная недостаточность, органические составляющие токсинов [1].

Предположительно, никотин вызывает повреждение ткани поджелудочной железы путем активации поступления кальция внутрь клеток [16].

Курение приводит к истощению запасов витаминов С и А, а также снижает уровень других антиоксидантов в крови, что ведет к повреждению ткани железы свободными радикалами. Даже у пассивных курильщиков в крови понижена концентрация каротиноидов, альфа-каротина, ретинола, альфа- и гамма-токоферолов, криптоксантина. Прием 100 мг аскорбиновой кислоты практически полностью предотвращает индуцированное сигаретным дымом окисление белка. Показана отрицательная корреляционная связь потребления витамина Е с риском развития хронического панкреатита. Одно из ведущих мест в патогенезе хронического панкреатита занимают микроциркуляторные нарушения и дисбаланс работы антиоксидантной системы [2, 5].

Курение также снижает панкреатическую секрецию бикарбонатов, что приводит к повышению вязкости панкреатического секрета. В этих условиях возможны преципитация белка, закупорка протоков ПЖ белковыми пробками с формированием кальцификатов и развитием локальной панкреатической гипертензии. Курение является независимым фактором риска возникновения в поджелудочной железе кальцификатов [23], а отказ от курения в ранний период после выявления панкреатита снижает указанный риск [39]. При аутопсии у курящих лиц зарегистрированы гиперплазия эпителия панкреатических протоков и увеличение числа клеток с атипичными ядрами, причем у злобных курильщиков эти изменения более выражены [33]. В исследовании, проведенном U.A. Wittel и соавт. (2008) на грызунах, были выявлены морфологические изменения ПЖ (признаки хро-

нического воспаления) при ингаляции папиросного дыма, которые авторы связывают с опосредованным воздействием никотина и с нарушениями регуляции экзокринной функции железы, в том числе со снижением активности антипротеаз [44]. Никотин влияет и на эндокринную функцию ПЖ. H. Milnerowicz и соавт. (2007) было показано, что у курящих больных панкреатитом существенно более высокий уровень глюкозы сыворотки крови по сравнению с некурящими пациентами и здоровыми людьми, а концентрация инсулина ниже у курящих больных панкреатитом, чем у некурящих [30].

Таким образом, курение является одним из этиологических факторов панкреатита за счет включения никотина в патогенетические механизмы развития данного заболевания и оказывает влияние на его течение. В клиническом исследовании было выявлено, что лечение стандартным комплексом препаратов (таблетированный панкреатин, блокаторы протонной помпы) оказалось менее эффективным у лиц с высоким индексом курильщика, хотя достоверные различия получены не были [6]. Так, выраженное уменьшение или исчезновение болей наблюдалось на фоне терапии у 85% некурящих больных панкреатитом, в группе больных с низким индексом курильщика уменьшение или исчезновение болей на фоне лечения отмечали 75% обследованных. В то же время, в группе больных панкреатитом с высоким индексом курильщика (более 120 баллов) только 50% пациентов отмечали на фоне лечения уменьшение интенсивности или исчезновение боли. Различия в эффективности лечения авторы связывают с повышением внешнесекреторной функции ПЖ при активном курении.

Исходя из сказанного, при выборе тактики лечения и назначении препаратов больным панкреатитом необходимо учитывать наличие такого фактора риска развития данного заболевания, как ку-

рение. Препараты должны адекватно замещать экзокринную недостаточность ПЖ, обеспечивая ее «функциональный покой» и купируя болевой синдром. Этим требованиям полностью отвечает Креон 25000. При его приеме происходит инактивация трипсином холецистокинин-рилизинг фактора, снижается выделение холецистокинина, что приводит к уменьшению панкреатической секреции, падению внутрипротокового и тканевого давления, купированию болевого синдрома. Для коррекции системных метаболических процессов у больных с нарушениями пищеварения Креон 25000 применяется по 1–3 капсулы во время приема пищи. Дозы и длительность лечения подбираются индивидуально в зависимости от выраженности симптомов и динамики клинико-лабораторных показателей.

Механизмы воздействия никотина на клетки поджелудочной железы

Морфология секреторных клеток ПЖ типична для клеток, вырабатывающих белковый секрет. Понимание единых механизмов секреции позволяет представить возможные механизмы повреждений, которые возникают при воздействии различных факторов, в том числе никотина. До настоящего времени еще нет полного представления о путях транспорта и выведения секрета из клеток, установлены некоторые общие механизмы. Секреторный ответ возникает на внешний стимул «первичных мессенджеров» (посредников) – нейротрансмиттеров, гормонов, метаболитов. Секретогенные вещества, взаимодействуя с рецепторами мембран ацинарных клеток, индуцируют два пути стимуляции – нервный и гормональный. Один из них включает активацию аденилилциклазы, которая играет роль вторичного мессенджера [7]. Другой действует через мобилизацию пула внутриклеточного кальция.

Выделяют два основных класса рецепторов ацинарной клетки по их ответу на действие различных агонистов: связанных с накоплением кальция (холецистокинин, бомбезин, карбахолин) либо с активацией аденилил циклазы (секретин и вазоактивный интестинальный пептид) [15, 32, 42]. Показано воздействие никотина на ацинарные клетки ПЖ через второй путь экосекреции (увеличение пула внутриклеточного кальция), что в конечном итоге ведет к гибели клеток [32, 43]. Гастроинтестинальные гормоны, такие как холецистокинин, карбахолин и секретин, являются лигандами для панкреатических рецепторов. Они действуют через специфические медиаторные пути, что приводит к экзоцитозу панкреатических ферментов из зимогенных гранул ацинарных клеток, которые отвечают скоординированным выбросом секрета [3, 14, 24]. Подобный ответ указывает на наличие внутриклеточных мессенджеров, являющихся ключевыми факторами трансдукции сигналов [11]. Взаимодействие холецистокинина и холинергических агентов с их соответствующими рецепторами приводит к выпуску инозитол фосфата и 1,2-диацилглицерола, что ведет к мобилизации кальция и перемещению протеинкиназы С из цитозоля к мембране. Эти два процесса являются важными промежуточными этапами экзокринной секреции ПЖ [32, 43].

В эксперименте было показано, что никотин блокирует секрецию амилазы, увеличивает ее внутриклеточный пул [16]. При этом не выявляются различия между активностью рецепторов к холецистокинину в панкреатических клетках животных группы сравнения и в клетках интактных животных и подвергшихся действию никотина, что свидетельствует о нарушении никотином пострецепторных (внутриклеточных) механизмов секреции панкреатитов.

Никотин – агонист *никотинчувствительных холинергических ре-*

цепторов (nAChR) в центральной нервной системе, его фармакологические эффекты проявляются во взаимодействии с этими рецепторами [21, 22, 36]. Длительное воздействие никотина приводит к значительному увеличению числа никотин-связывающих участков в головном мозге, включая кору головного мозга, гипоталамус, гиппокамп [9, 29, 36]. Активация никотиновых рецепторов приводит ко входу кальция через открытые nAChR каналы, увеличивает вход кальция через потенциалзависимые кальциевые каналы и освобождает внутриклеточный кальций [12, 18, 21]. Холецистокинин и карбахолин мобилизуют внутриклеточный кальций, способствуя накоплению никотина в отдельных ацинарных клетках, что в конечном итоге индуцирует нарушение экзокринной панкреатической секреции [22].

Никотин стимулирует хромаффинные клетки надпочечников, увеличивает концентрацию фосфатов инозита и активирует транслокацию протеинкиназы С из цитозоля к мембране [31]. Все эти эффекты кальцийзависимые, а увеличение концентрации внутриклеточного кальция усиливает цитотоксическое действие никотина, инозитолтрифосфата и других агонистов рецепторов в клетках ПЖ [45].

Еще один возможный путь повреждения экзокринной функции ПЖ – это гиперэкспрессия онкогенов под действием никотина. Так, P. Chowdhury и соавт. (1994) выявили активацию *H-ras* гена в ацинарных клетках железы и увеличение концентрации неполноценного *ras*-белка p21 у крыс после длительного воздействия ингаляций никотина [17]. Мутации в *ras* гене нарушают нормальную продукцию белка p21, который в норме работает как молекула-выключатель сигнала, а измененный белок не выполняет данной функции [42]. Активация *ras*-белков вызывает выделение фосфатов инозита через соединение G-белка с рецептором, а также стимулирует фосфо-

липазу С через вторичные мессенджеры (диацилглицерол и инозитол трифосфат). Инозитол трифосфат стимулирует освобождение внутриклеточного кальция из эндоплазматического ретикулума, повышая уровень внутриклеточного кальция, что способствует повреждению ацинарных клеток [28, 34]. Ras-белки связывают нуклеотиды гуанина и участвуют в цикле перехода активного ГТФ в неактивный

ГДФ. Также ras-белки регулируют конечные точки пути передачи сигнала между митогенными факторами роста и внутриядерными факторами транскрипции, которые регулируют клеточное деление [8, 13, 26]. Никотин оказывает повреждающее действие на клетки ПЖ, воздействуя на пути передачи сигнала через H-ras ген. Активация никотином различных путей трансдукции приводит в конечном счете к высо-

кому уровню внутриклеточного кальция, что оказывает повреждающее действие на клетки ПЖ.

Таким образом, в большинстве исследований доказана роль табакокурения как фактора риска развития панкреатита, однако механизмы действия остаются до конца неизученными, что требует дальнейших клинических и экспериментальных исследований.

Список литературы

1. Горгун Ю.В. Современные представления об этиологии хронического панкреатита. Мед. панорама 2003; 2:64–8.
2. Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит. М.: ОАО Медицина, 2005.
3. Полак Дж.М., Блум С.Р., Райт Н.А. и др. Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта. М.: Медицина, 1989.
4. Радбиль О.С., Комаров Ю.М. Курение. М.: Медицина, 1988.
5. Слесивцев В.Н., Калинин А.В. Факторы риска развития хронического панкреатита и рака поджелудочной железы. Клинический перспект. гастроэнтерол., гепатол. 2008; 2:17–27.
6. Шифрин О.С., Соколова И.А., Леонюк А.Е., Ашитко М.А. Фактор курения и лечение болевой формы хронического алкогольного панкреатита. <http://www.liver.ru/>
7. Шубникова Е.А., Коротко Г.Ф. Секретиция желез. М.: Изд. МГУ, 1986.
8. Barbacid M. Ras gene. Annu. Rev. Biochem. 1987; 56:779–827.
9. Benwell M.E., Belfour D.J.K., Anderson J.M. Evidence that tobacco smoking increases the density of (-)[3H]nicotine binding sites in human brain. J. Neurochem. 1988; 50:1243–7.
10. Bourliere M., Barthet M., Berthezene P. et al. Is tobacco a risk factor for chronic pancreatitis and alcoholic cirrhosis? Gut 1991; 32:1392–5.
11. Bruzzone R. The molecular basis of enzyme secretion. Gastroenterology 1990; 99:1157–76.
12. Burgoyne R.D. The relationship between secretion and intracellular free calcium in bovine adrenal chromaffin cells. Biosci. Rep. 1984; 4:605–11.
13. Capella G., Cronauer-Mitra S., Peinado M.A., Perucha M. Frequency and spectrum of mutations at codons 12 and 13 of the c-K-ras gene in human tumors. Environ. Health Persp. 1991; 93: 125–31.
14. Chey W.Y. Gastrointestinal Hormones, pancreatic biliary and intestinal secretions. In: In: Jerzy GB, ed. Gastrointestinal Hormones. New York: Raven Press, 1980.
15. Chowdhury P., Montague D.C., Rayford P.L. et al. Nicotine alters pancreatic gene (Ha-ras) expression and induces point mutation and exocrine pancreatic injury. XVI Proceedings of the International Cancer Congress. New Delhi, India. Rao RS, Deo MG, Sanghvi LD, Mitra I, eds. Bologna, Italy: Monduzzi Editore, 1994.
16. Chowdhury P., Doi R., Nishikawa M. et al. Carbachol and cholecystokinin enhance accumulation of nicotine in rat pancreatic acinar cells. Pancreas 1995; 10:154–60.
17. Chowdhury P., MacLeod S., Udupa K.B., Rayford P.L. Pathophysiological effects of nicotine on the pancreas: an update. Exp. Biol. Med. (Maywood) 2002; 227(7): 445–454.
18. Eberhard D.A., Holz R.W. Cholinergic stimulation on inositol monophosphate formation in bovine adrenal chromaffin cells: distinct nicotinic and muscarinic mechanisms. J. Neurochem. 1987; 49:1634–43.
19. Egawa S., Takeda K., Fukuyama S. et al. Clinicopathological aspects of small pancreatic cancer. Pancreas 2004; 28:235–40.
20. Etamad B., Whitcomb D.C. Chronic Pancreatitis: Diagnosis, Classification, and New Genetic Developments. Gastroenterology 2001; 120:682–707.
21. Hillard C.J. Effects of nicotine and nicotine agonist on calcium influx into brain synaptosomes. NIDA Monograph. Serv. 1988; 81:324.
22. Hillard C.J. Neurochemistry of nicotine. In: Watson RR, Ed. Drugs of Abuse and Neurobiology. Boca Raton, FL: CRC Press, 1992:85–114.
23. Imoto M., DiMaggio E.P. Cigarette smoking increases the risk of pancreatic calcification in late-onset but not early-onset idiopathic chronic pancreatitis. Pancreas 2000; 21(2):115–119.
24. Konturek S.J. Gastrointestinal hormones and gastric secretion. In: Jerzy GB, ed. Gastrointestinal Hormones. New York: Raven Press, 1990: 529–564.
25. Lin Y., Tamakoshi A., Hayakawa T., Ogawa M., Ohno Y. Cigarette smoking as a risk factor for chronic pancreatitis: a case-control study in Japan. Pancreas. 2000; 21: 109–114.
26. Lowy D.R., Zhang K., DeClue J.E., Williamsen B.M. Regulation of p21 ras activity. Trends Genet 1991; 7:346–351.
27. Maisonneuve P., Frulloni L., Mulhaupt B. et al. Impact of smoking on patients with idiopathic chronic pancreatitis. Pancreas 2006; 33(2): 163–168.
28. Majumdar A.P.N., Vesenka G.D., Dubick M.A., Geokas M.C. Evaluation of the role of calcium in cytotoxic injury in isolated rat pancreatic acini. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1986; 139: 530–537.
29. Marks M.J., Burch J.B., Collins A.C. Effects of chronic nicotine infusion on tolerance development and nicotinic receptors. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1983; 226: 817–825.
30. Milnerowicz H., Sliwinska-Mosson M., Rabczynski J. et al. Dysfunction of the pancreas in healthy smoking persons and patients with chronic pancreatitis. Pancreas 2007; 34(1): 46–54.
31. Nakaki T., Sasakawa N., Yamamoto S., Kato R. Functional shift for muscarinic to nicotinic cholinergic receptors involved in inositol triphosphate and cyclic GMP accumulation during primary culture of adrenal chromaffin cells. Biochem. J. 1988; 251: 397–403.
32. Neer E.J. Heterotrimeric G. Proteins: organizer of transmembrane signals. Cell 1995; 80: 249–257.
33. Okusaka T., Yamada T., Maekawa M. Serum Tumor Markers for Pancreatic Cancer: The Dawn of New Era? JOP. J. Pancreas (Online) 2006; 7(4): 332–336.
34. Schanne F.A., Kane A.B., Young E.E., Farber J.L. Calcium dependence of toxic cell death: a final common pathway. Science 1979; 206: 700–702.
35. Schneider A., Lohr J.M., Singer M.V. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. J. Gastroenterol. 2007; 42(2): 101–119.
36. Schwartz R.D., Keller K.J. Nicotine cholinergic receptor binding sites in the brain: regulation in vivo. Science 1983; 220: 214–216.
37. Shiffman S., Masson K.M., Henningfield J.E. Tobacco dependence treatments: review and prospectus. Ann. Rev. Publ. Health. 1998; 19(2): 335–358.
38. Talamini G., Bassi C., Falconi M. et al. Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Dig. Dis. Sci. 1999; 44: 1301–1311.
39. Talamini G., Bassi C., Falconi M. et al. Smoking cessation at the clinical onset of chronic pancreatitis and risk of pancreatic calcifications. Pancreas 2007; 35(4): 320–326.
40. Talamini G., Falconi M., Bassi C. et al. Chronic pancreatitis: relationship to acute pancreatitis and pancreatic cancer. J. Pancreas (Online) 2000; 1 (3, suppl.): 314–317.

41. *Tandon R.K., Sato N., Gard P.K.* Chronic pancreatitis: Asia-Pacific consensus report. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002; 17: 508–518.

42. *Valencia A., Kjeldgaard M., Pai E.F., Sander C.* GTPase domains of ras p21 oncogene protein and elongation factor Tu: analysis of three-dimensional structures, sequence families, and functional sites. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1991; 88: 5443–5447.

43. *Williams J.A., Hootman S.R.* Stimulus-secretion coupling in pancreatic acinar cells. In: Gro VLW, Brooks FB, Dimagno EP, et al., Eds. *Exocrine Pancreas: Biology, Pathology and Diseases*. New York: Raven Press, 1986:123–139.

44. *Wittel U.A., Hopt U.T., Batra S.K.* Cigarette smoke-induced pancreatic damage-experimental data. *Langenbecks Arch. Surg.* 2008; 393(4): 581–588.

45. *Zhang G.H., Melvin J.E.* Nicotine increases $[Ca^{2+}]_i$ in rat sublingual mucous acini by stimulating neurotransmitter release from presynaptic terminals. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1994; 207: 292–301.

УДК 616.348-062.1

Эффективность мексидола при эндоскопическом лечении химического ожога желудка

Т.П. Пинчук, И.Е. Галанкина, К.К. Ильяшенко, Е.И. Ермаченкова

НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, Москва

Цель исследования. Изучить влияние 5% раствора мексидола на результаты лечения некротических ожогов желудка при введении препарата непосредственно в очаг поражения.

Материал и методы. Под наблюдением находились 32 больных с химическим ожогом желудка (ХОЖ) IV степени, 16 из которых, наряду с медикаментозной и местной лазерной терапией (лазер «Мустанг», инфракрасный диапазон, сила тока 10 мА, частота 2500 Гц, экспозиция воздействия до 10 мин), в края ожоговой язвы вводили раствор мексидола.

Результаты. Введение мексидола в края ожоговой язвы дополнительно к принятой ранее терапии позволило получить положительный эффект, характеризующийся сокращением сроков отторжения ожогового струпа на 44%, уменьшением суммарной дозы лазерного облучения на 33%, ускорением сроков репарации ожоговых язв.

Выводы. Предложенный лечебный комплекс позволил снизить частоту развития постожогового декомпенсированного стеноза желудка на 31%.

Ключевые слова: мексидол, эндоскопия, химический ожог желудка.

Mexidol efficacy at endoscopic treatment of corrosive burn of the stomach

Т.П. Pinchuk, I.E. Galankina, K.K. Il'yashenko, Ye.I. Yermachenkova

Aim of investigation. To study the effect of 5% mexidol solution in treatment of necrotic burns of the stomach at direct injection in the focus of lesion.

Materials and methods. Overall 32 patients with CBS of the IV degree were observed, 16 of them along with pharmaceutical and local laser treatment («Mustang» laser, infra-red range, current strength – 10 mA, frequency – 2500 Hz, exposition – up to 10 mines), received injections of mexidol solution was into the edges of burn ulcer.

Results. Injection of mexidol solution into the edges of burn ulcer in addition to standard treatment provided beneficial effect described by decrease of terms of eschar casting-off by 44%, reduction of integral laser exposure dose by 33%, decrease of terms of burn ulcers reparation.

Conclusions. Proposed medical complex allowed to decrease frequency of the burn-related decompensated gastrostenosis by 31%.

Key words: mexidol, endoscopy, corrosive burn of the stomach.



стрые повреждения верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются одним из наиболее распространенных проявлений поражения прижигающими веществами [1, 3, 4, 10].

Сочетанное повреждение пищевода и желудка отмечают у 33–48% больных, а изолированное поражение желудка – у 19–32% [1, 5, 11]. Рубцовый стеноз выходного отдела желудка, требующий оперативного вмешательства, разви-

вается у 67,7% больных с химическим ожогом желудка (ХОЖ), распространяющимся на его мышечный слой (IV степень) [2, 8, 10].

Определение тяжести химического ожога в настоящее время базируется на данных эндоскопичес-

ких исследований [2, 5, 10, 11], классификация которых предусматривает оценку как глубины повреждения, так и его распространенности. Различают катаральный (I степень), эрозивный (II степень), язвенный (III степень) и некротический (IV степень) ожоги верхних отделов ЖКТ [2, 5, 6].

Основным методом лечения пациентов с химическим ожогом II–IV степени является *эндоскопическая лазерная фотостимуляция* (ЭЛФС), проводимая в сочетании с комплексной медикаментозной терапией, включающей дезинтоксикационные, гормональные, противовоспалительные, антибактериальные и антисекреторные препараты [3, 8]. ЭЛФС заключается в облучении обожженной ткани низкоэнергетическим лазером. Экспозиция облучения, количество лечебных сеансов зависят от степени и объема поражения пищевода и желудка [2, 6]. Такая тактика позволяет снизить частоту развития рубцовых стенозов желудка только до 37,2% и это диктует необходимость разработки новых подходов к решению данной проблемы.

У больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, а также с острыми изъязвлениями гастродуоденальной зоны как в крови, так и в слизистой оболочке вокруг зоны изъязвления имеется значительный перекисный дисбаланс [9]. Применение синтетических антиоксидантов в комплексном лечении этих пациентов позволяет существенно улучшить репарацию язв как за счет ускорения их заживления, так и подавления образования грубого постязвенного рубца [9, 10].

Целью данной работы была оценка эффективности применения 5% раствора мексидола при лечении некротических ожогов желудка путем введения препарата непосредственно в очаг поражения на фоне использования комплексной медикаментозной терапии и ЭЛФС.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 25 мужчин и 7 женщин с ХОЖ IV степени в возрасте 53 ± 6 лет.

Причиной химического ожога верхних отделов ЖКТ явился прием уксусной (9 набл.), серной и азотной кислот (15 набл.), жидкости «Крот» (4 набл.), нашатырного спирта (5 набл.) и неизвестной жидкости прижигающего действия (4 набл.). Только у 7 из 32 больных ХОЖ IV степени был изолированным.

В 8 наблюдениях язвенно-некротический ожог желудка сочетался с эрозивным ожоговым эзофагитом, в 11 – с язвенным, а в 6 – с язвенно-некротическим. У 13 больных повреждение распространялось на двенадцатиперстную кишку в виде эрозивного (5 набл.), язвенного (6 набл.) и некротического дуоденита (2 набл.).

Всем пациентам с ХОЖ IV степени при общей медикаментозной терапии проводили ЭЛФС низкоэнергетическим лазером «Мустанг» (инфракрасный диапазон, сила тока – 10 мА, частота – 2500 Гц, экспозиция воздействия на один орган не более 10 мин).

У 16 из 32 больных лечение сочетали с инъекциями мексидола в края ожоговой язвы (исследуемая группа больных). Одну группу сравнения составили 16 больных, которым проводили лечение без инъекций мексидола. Вторую – 26 больных с язвенно-некротическим ожогом желудка, проходивших лечение ранее до внедрения эндоскопических методов. Им проводилась только интенсивная медикаментозная терапия. Результаты лечения ожога желудка оценивали по динамике клинических, рентгеноэндоскопических и морфологических показателей.

Диагностические эндоскопические и рентгенологические исследования верхних отделов пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки осуществляли по стандартной методике.

Лечебные эндоскопические исследования, включающие ЭЛФС, осуществляли 3 раза в неделю. Решение о местном введении мексидола принимали при первой плановой *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС), которую выполняли сразу же после перевода больного из отделения токсикологической реанимации (на 3–5-е сутки). При обнаружении ХОЖ IV степени, распространяющегося на физиологические сужения (антральный отдел желудка, кардия), а также при циркулярном поражении тела желудка проводили эндоскопическое введение 4 мл 5% раствора мексидола в края язвы.

Перед введением препарата визуально определяли зону, наиболее опасную в плане развития рубцового стеноза. Так, при циркулярном поражении тела желудка и его антрального отдела большую часть препарата (3,0 мл) вводили в дистальный край язвы, а при локализации ожога в области кардии – в проксимальный. Инъекционную иглу вкалывали, отступая 1–1,5 см от края дефекта, в визуально неизмененную слизистую оболочку, так как плотный инфильтрированный край дефекта затруднял последующую диффузию препарата из места введения в окружающие ткани. Показателем правильного выбора места инъекции являлось образование мягкого подслизистого инфильтрата до 1,0 см в диаметре после введения 1,0 мл препарата. Мексидол вводили из 4 точек по 1,0 мл в каждую. Расстояние между этими точками определяли исходя из площади поражения. Оно составляло не менее 2 см. Это обеспечивало более равномерное распределение препарата в подслизистой и слизистой оболочках.

После введения мексидола инъекционную иглу извлекали из канала эндоскопа и вводили лазерный световод. Лазерную фотостимуляцию проводили по принятой в клинике методике [2, 7]. Облучение начинали с того края язвы, в который препарат ввели раньше.

Для оценки влияния мексидола на течение репаративного процесса у 4 больных было выполнено динамическое морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки из краев ожоговых язв и грануляционной ткани из дна до введения препарата (на 5–7-й день ХОЖ) и далее через 2–3 дня после каждой последующей инъекции (по 5–7 биоптатов). Всего изучено 147 биоптатов. Одну группу сравнения составили 34 больных с ХОЖ IV степени, которым проводили динамическое морфологическое исследование в процессе ЭЛФС без введения мексидола. Вторую – 11 пациентов, получавших только медикаментозное лечение (без ЭЛФС и без мексидола) [2, 4].

Результаты исследования

Основной задачей диагностической ЭГДС являлось определение тяжести и распространенности химического ожога верхних отделов ЖКТ, что и формировало последующую лечебную тактику. Язвенное повреждение (III степень ХОЖ) не сопровождается образованием рубцовых стенозов, так как процесс не распространяется на мышечный слой стенки органа. Поэтому наиболее важным при ЭГДС являлась дифференциальная диагностика некротического ожога (IV степень ХОЖ). Главным визуальным критерием было наличие ожогового струпа, представляющего собой некротические массы серовато-зеленоватого цвета, плотно фиксированные к стенке желудка. При ожоге III степени ожоговый струп отсутствовал, а на дне язвы определялся фибрин. У пациентов с ХОЖ IV степени по мере отторжения некротических масс дно язвы заполнялось множественными грануляциями до 0,2–0,5 см в диаметре, которые в некоторых случаях достигали 1 см. У пациентов с ХОЖ III степени на дне и краях язвы при эндоскопическом исследовании грануляционная ткань не визуализировалась.

Основным клиническим и рентгено-эндоскопическим критерием эффективности проводимого лечения у пациентов с язвенно-некротическим ожогом являлась частота развития декомпенсированного стеноза желудка, что требовало оперативного лечения. Так, среди 26 пациентов, получавших только медикаментозное лечение, декомпенсированный стеноз желудка развился у 20 больных (76,9%) [2]. Частота стеноза у пациентов, получавших медикаментозную терапию и ЭЛФС, составила 62,3%, а у получавших дополнительно инъекции мексидола – 31,3%. Для более детального анализа результатов лечения в исследуемой группе (с мексидолом) и группе сравнения были выделены подгруппы неоперированных и оперированных больных (см. таблицу).

Анализ показал, что эндоскопическое лечение было эффективным у 11 больных (68,8%), а в группе сравнения – только у 6 (37,5%). Выявлено, что при использовании мексидола для достижения хорошего клинического результата на каждого больного потребовалось меньшее количество сеансов эндоскопического лечения (в среднем на 52%) и меньшее время ЭЛФС (на 33%). Темпы формирования декомпенсированного рубцового стеноза желудка были более низкими, проходимость желудка сохранялась почти на 2 нед дольше.

Одним из показателей темпов регенерации стенки желудка при ожоге являлась длительность фиксации некротических масс в дне дефекта. Чем быстрее язва очищалась от некротических тканей, тем быстрее в ней происходили процессы регенерации. При местном введении мексидола отторжение ожогового струпа от дна язвы наступало раньше на 3–8 дней (в среднем на 44%), а срок пребывания в стационаре неоперированных больных был меньше на 2 нед (т. е. на 24%). Такой эффект связан не только с введением в края ожоговой язвы раствора мексидола, но и с усилением его поло-

жительного воздействия на репарацию тканей с последующей ЭЛФС. Известно, что одним из основных механизмов эффекта лазерного облучения является улучшение местного капиллярного кровотока, за счет чего и обеспечивается ускорение диффузии мексидола и более активное его включение в метаболизм пораженных тканей [2, 4].

Объективным подтверждением положительного воздействия мексидола на репарацию тканей дна и краев ожоговой язвы желудка явились результаты динамического морфологического исследования на протяжении всего курса лечения. После первых двух инъекций мексидола на 7–8-е сутки течения химического ожога желудка в дне язвы под гнойно-некротическим детритом выявляли многососудистую грануляционную ткань, инфильтрированную *полиморфно-ядерными лейкоцитами* (ПМЯЛ) в поверхностных отделах и лимфоцитами – в глубоких. После 3–4 инъекций мексидола (10–15-е сутки течения ожога) грануляционная ткань характеризовалась отсутствием выраженных признаков острого гнойного воспаления, в том числе инфильтрации ПМЯЛ, преобладанием тонкостенных сосудов, наличием фибробластов с признаками выраженного коллагенообразования (см. рисунок – а). Между сосудами располагалась нежная сеть коллагеновых волокон с лимфо- и плазмоклеточной инфильтрацией. В последующие дни (с 16-х по 27-е сутки, 5–6 и 7–8 инъекций мексидола) эти особенности грануляционной ткани сохранялись, нарастало количество коллагена, спадение сосудов и уменьшение их числа (см. рисунок – б). К 30–40-м суткам течения ожога (9–11 инъекций мексидола) выявляли морфологические признаки формирующегося рубца на дне язвы. Это совпадало по времени с визуальными признаками полного рубцевания язвы.

В крае язвы по мере фиброобразования грануляционной ткани, начиная с 10-х суток после 3–4 инъекций мексидола, определялись выражен-

Оценка результатов лечения больных с ХОЖ IV степени исследуемой группы и группы сравнения по данным эндоскопических и рентгенологических исследований

Показатели	Неоперированные больные		Оперированные больные	
	ЭЛФС и мексидол (n=11)	ЭЛФС (n=6)	ЭЛФС и мексидол (n=5)	ЭЛФС (n=10)
Продолжительность ЭЛФС на курс лечения, мин	79,4±7,9	119,3±10,5*	106,2±5,6	84,5±7,3*
Количество сеансов ЭЛФС на курс лечения	11,8±3,2	24,6±1,9*	13,1±7,3	10,1±2,6
Количество инъекций мексидола на курс лечения	10,8±3,8	–	6,7±1,9	–
Срок отхождения некротических масс из дна дефекта с момента получения ХОЖ, сут	10,5±1,8	18,8±3,1*	15,7±2,6	18,4±3,5
Локальная рубцовая деформация желудка	7 (43,8%)	–	–	–
Компенсированный рубцовый стеноз желудка	4 (25%)	3 (18,8%)	–	–
Субкомпенсированный рубцовый стеноз желудка	–	3 (18,8%)	–	–
Декомпенсированный рубцовый стеноз желудка	–	–	5 (31,3%)	10 (62,3%)**
Количество койко-дней	40,5±4,6	53,1±3,7*	67,5±4,3	54,8±7,4*

* Достоверность различий по отношению к данным предыдущей графы при $p < 0,05$.

** Достоверность различий по отношению к данным предыдущей графы по методу альтернативного варьирования при $p < 0,05$.

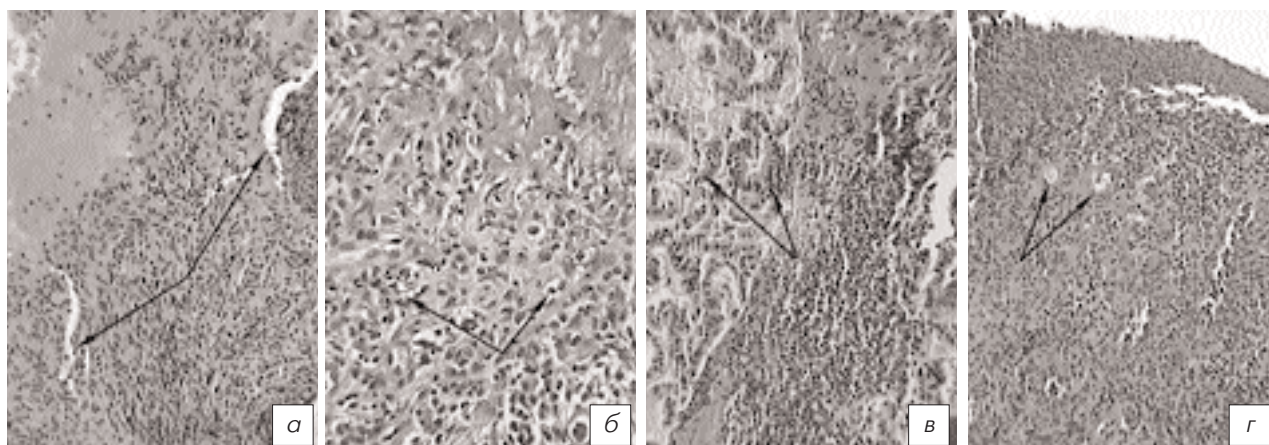
У оперированных больных учитывали койко-день до операции.

ные признаки репарации поверхностного эпителия. Он образовывал сосочки, становился многоядным (см. рисунок – в). Эпителиоциты имели гиперхромные ядра, увеличивалось количество митозов. Морфологическая картина биоптатов неоперированных больных (получавших мексидол и без него с ис-

пользованием ЭЛФС) была схожа [4]. Отличие касалось в основном ускорения темпов формирования рубца. При использовании мексидола, согласно данным морфологического исследования, каждый из описанных этапов наступал на 2–3 дня раньше.

Сравнительный морфологичес-

кий анализ биоптатов стенки желудка на различных этапах течения ХОЖ IV степени у оперированных больных с развившимся декомпенсированным стенозом показал однотипность течения рубцового процесса у больных с ЭЛФС без применения мексидола. У этих пациентов были ярко выражены признаки



Морфологические особенности репарации ожоговых язв желудка (показано стрелками) при использовании мексидола (а, б, в) и без него (г), окраска гематоксилином и эозином:

а – отсутствие гнойного воспаления в грануляционной ткани с тонкостенными сосудами, в строме - многочисленные фибробласты и пучки коллагена (4 инъекции мексидола, 15-е сутки течения ожога) $\times 200$;

б – спадение сосудов грануляционной ткани и увеличение количества коллагена в строме (27-е сутки течения ожога, 8 инъекций мексидола) $\times 400$;

в – эпителизация в крае язвы с образованием многочисленных сосочков эпителиоцитов и гиперхромией ядер в них (16-е сутки течения ожога, 6 инъекций мексидола) $\times 200$;

г – грануляционная ткань с многочисленными толстостенными сосудами, очаги кровоизлияний, выраженная инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами. Формирование стеноза желудка (20-е сутки течения ожога без применения мексидола) $\times 200$

длительно существующего тяжелого гнойного воспаления грануляционной ткани, в которой преобладали разнокалиберные толстостенные сосуды с набухшим эндотелием. Между сосудами определялись грубые пучки коллагеновых волокон, большое количество незрелых соединительнотканых клеток гистиоцитарного и фибробластического ряда. Наряду с этим, в грануляционной ткани обнаруживали тромбоз сосудов, очаги некроза, кровоизлияния, плазматическое пропитывание и значительную лимфоклеточную инфильтрацию с примесью ПМЯЛ (см. рисунок – л). Эти изменения свидетельствовали о

происходящих в грануляционной ткани процессах повреждения и воспаления. Исходом течения некротического ожога желудка было формирование грубого рубца с длительно существующим повторным изъязвлением.

Важным отличием течения ХОЖ у оперированных пациентов всех трех групп по данным рентгеноэндоскопического и клинического исследований являлись темпы развития стеноза. Наиболее быстро декомпенсированный стеноз желудка развился у пациентов, получавших только медикаментозную терапию, уже через $24,8 \pm 5,6$ дня [2]. У пациентов с мексидолом и ЭЛФС этот

срок составил $54,8 \pm 7,4$ дня, а у пациентов с ЭЛФС – $67,5 \pm 4,3$ дня.

Таким образом, введение раствора мексидола в края некротической ожоговой язвы желудка в сочетании с местной лазерной и медикаментозной терапией позволило получить положительный эффект, характеризующийся сокращением сроков отторжения ожогового струпа (на 44%), уменьшением суммарной дозы лазерного облучения (на 33%) и количества лечебных сеансов (на 50%), необходимых для полного заживления ожоговой язвы, а также снижением частоты развития декомпенсированного стеноза желудка (на 31%).

Список литературы

1. Борис А.И., Захаров Г.Г. Химические ожоги пищеварительного тракта: патогенез, клиника, лечение. – Минск, 1975. – 144 с.
2. Волков С.В., Ермолов А.С., Лужников Е.А. Химические ожоги пищевода и желудка. – М.: Медпрактика, 2005. – 120 с.
3. Волчек В.М., Новосельцев А.Е. Лечение химических ожогов желудка в хирургической клинике // Сов. медицина. – 1970. – № 5. – С. 85–87.
4. Галанкина И.Е., Волков С.В. Морфологические проявления различных вариантов рубцевания обширных коррозивных язв желудка при лазерной терапии // Арх. патол. – 1995. – № 2. – С. 41–46.
5. Долгоруков М.И., Ельсиновский В.И. Лечение изолированных и сочетанных ожо-

говых поражений желудка // Вестн. хир. – 1989. – № 9. – С. 78–80.

6. Кролевец И.П., Максименко И.В. Лечение больных с химическими ожогами пищевода и желудка // Хирургия. – 1986. – № 11. – С. 80–85.

7. Пинчук Т.П., Абакумов М.М., Песня Прасолова Е.А. и др. Новое в эндоскопической классификации химических ожогов пищевода и желудка // Клиника, диагностика и интенсивная терапия острых отравлений: Сб. статей науч. конф. Екатеринбург, 2005. – С. 228–237.

8. Подопрigorova В.Г., Хибин Л.С., Козлов Н.Б., Барсель В.А. Изучение эффективности синтетических антиоксидантов в лечении больных язвенной болезнью (открытое контролируемое рандомизированное исследование) // Клин. мед. – 1989. – № 3. – С. 32–35.

9. Синев Ю.В., Волков С.В., Лужников Е.А. и др. Течение раневого процесса при химических ожогах желудка (по результатам морфологического и эндоскопического исследований) // Хирургия. – 1991. – № 9. – С. 124–126.

10. Ямашкина Е.И. Экспериментальное исследование антиульцерозного действия мексидола, отрицательных аэроионов кислорода и их комбинаций: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саранск, 2002. – 19 с.

11. Garsia D.E., Castro F.M., Romero G.L. et al. Upper gastrointestinal tract injury caused by ingestion of caustic substances // Gastroenterol. Hepatol. – 2001. Vol 24, N 4. – P. 191–195.

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

А.А. Репин – **Характеристика нарушений липидного обмена и возможности их коррекции при латентной форме целиакии.**

A.A. Repin – **Characteristic of lipid metabolism disorders and treatment options at the latent form of celiac sprue** (*The theses for MD degree*)

Цель исследования – совершенствование диагностики и повышение эффективности лечения латентной формы целиакии (Ц) на основе выявления особенностей липидного обмена и оценки эффективности коррекции его нарушений препаратом «Энтеросан».

Наблюдали 140 больных Ц. Диагноз подтверждался с помощью морфологической оценки биоптатов, полученных из залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки (ДПК). Наряду с общепринятым обследованием изучалась резорбтивная функция тонкой кишки с помощью пробы с D-ксилозой по методу J.H. Roe и E.W. Rice. Всасывание и гидролиз сахаридов исследовали с помощью углеводно-толерантных тестов и применением глюкозы, сахарозы и лактозы. Проводили анализ липидов крови и желчи, тонкослойную хроматографию, денситометрию и спектрофотометрию фосфолипидов и нейтральных липидов, газожидкостную хроматографию жирных кислот липидов органов и тканей, иммунологические, микробиологические исследования.

Больным Ц с синдромом мальабсорбции и пациентам группы сравнения (с другими заболеваниями тонкой кишки) назначали в зависимости от тяжести выраженности синдрома нарушенного всасывания комплексную терапию с включением аглютеновой диеты, энтеросана, урсосана или монотерапию энтеросаном и урсосаном без комплексного лечения.

По результатам исследования,

частота Ц у больных хронической диареей в Нижегородской области составляет 1:4,4, или 22,7%, а удельный вес числа больных с латентной формой Ц у взрослых с заболеваниями органов пищеварения – 1:290.

В структуре сопутствующей патологии при Ц наиболее часто встречаются болезни гепатобилиарной системы, желудочно-кишечного тракта, реже – заболевания и аномалии развития мочевыделительной системы, железодефицитная анемия.

Ц характеризуется гипо- и дислиппротеидемией, в большей степени связанной с гипо- и дисхолией, перестройкой качественного спектра желчных и жирных кислот, нейтральных липидов и фосфолипидов. Липидный спектр сыворотки крови, А-, В-, С-порций желчи специфичны и зависят от сопутствующих Ц заболеваний: при патологии желчевыводящей системы изменяются таурокоњюгаты, мочевыделительной системы и язвенной болезни ДПК – гликокоњюгаты.

Показатели липидного обмена при латентной форме Ц варьируют в широких пределах и качественно специфичны:

- уровень желчных кислот характеризуется гипо- и дисхолией, появлением высоких концентраций свободных форм от связи с аминокислотами;
- фосфолипидов – уменьшением доли доминирующего в желчи фосфатидилхолина и значительным приростом уровня ее лизофракции;
- нейтральных липидов – увели-

чением доли свободных жирных кислот, моноглицеридов и свободной формы холестерина при одновременном снижении уровней эфиров холестерина и триацилглицеридов.

Жирные кислоты общих фракций липидов сыворотки крови и порций А и В желчи при нарушении всасывания характеризуются выраженной качественной перестройкой их состава. Главная из них – снижение уровня пальмитиновой (С16:0) и повышение уровня олеиновой (С18:1) кислот. Соотношение уровней С16:0 к С18:1 кислот в сыворотке крови, обозначаемое как Кт, характеризует при Ц степень тяжести синдрома нарушенного кишечного всасывания как при Ц, так и при других видах энтеропатии.

Морфологическая структура слизистой оболочки ДПК специфична: характеризуется атрофией ворсин, гиперплазией крипт, увеличением числа межэпителиальных лимфоцитов, обильной лимфоцитарной инфильтрацией собственной пластинки. Оценка этой структуры необходима для диагностики латентной формы Ц. В качестве дополнительного критерия при установлении диагноза латентной формы Ц рекомендуется определять уровень антител к α -глиадину в IgA и IgG.

Включение энтеросана в комплексную терапию больных глютенной энтеропатией и с синдромом нарушенного всасывания I–III степени обеспечивает полноценную клиническую реабилитацию больных в короткие (до 1 мес) сроки: нормализуется функция кишеч-

ника, уменьшаются метеоризм и проявления других признаков энтеропатии, значительно улучшается самочувствие больных, уменьшается и в 70% случаев исчезает нарушение обмена липидов.

При впервые установленном диагнозе латентной формы Ц эффективно применение энтеросана в качестве монотерапии независимо от соблюдения диеты коротким (до 20 дней) курсом с последующим соблюдением аглютеновой диеты. Благодаря монотерапии энтеросаном нормализуются показатели липидного обмена у больных Ц, не соблюдающих аглютеновую диету.

Использование синтетических аналогов желчных кислот на примере урсосана в комплексной терапии статистически значимо не изменяет качественный спектр липидов, незначительно увеличивая пул желчных кислот и изменяя их качественный состав. Оценка соотношений уровней глико- и тауроконыхатов, 3-окси- к 2-оксипроизводным желчных кислот в изучаемых биосредах при Ц не является практически значимой, так как результаты исследования этих показателей укладываются в статистически равные границы разных видов энтеропатии, включая Ц.

Диссертация на соискание *ученой степени кандидата медицинских наук* выполнена в ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный руководитель: доктор биологических наук **Ю.А. Богдарин.**

Научный консультант: доктор медицинских наук **В.Н. Копейкин.**

Дата защиты: 20.04.2006 на заседании диссертационного совета Д 208.027.01 при ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

И.Д. Успенская – Клинико-патогенетическое значение нарушений системы защиты организма при болезнях с синдромом мальабсорбции у детей.

I.D. Uspenskaya – Clinical and pathogenic role of the body defense system disorders at diseases with malabsorption syndrome in children (The theses for PhD degree)

Цель исследования – совершенствование диагностики и лечения болезней с синдромом мальабсорбции (СМ) у детей на основе установления клинико-патогенетического значения нарушений функциональной системы защиты организма.

Проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование 290 детей с заболеваниями, протекавшими с СМ, в возрасте от 1 года до 17 лет: 101 больной *целиакией* (Ц), 162 – *хроническим энтеритом* (ХЭ), 27 – *муковисцидозом* (М). От 6 мес до 10 лет катamnестические наблюдения осуществлены у 80 пациентов с Ц, 39 – с ХЭ, 17 – с М: у 36 – с Ц, у 27 – с ХЭ и у 7 – с М изучена клинико-метаболическая и иммунологическая эффективность терапевтических комплексов с включением на фоне базисной терапии препаратов полимодального действия – *вобензима, галстены, урсосана*.

Использовали современный клинико-лабораторный комплекс по единой диагностической программе, который включал в себя подробный анамнез, тщательный

объективный осмотр и унифицированные методики, применяемые в клинической педиатрии, биохимии, микробиологии, иммунологии, эндоскопии, морфологии, лучевой диагностике. Всем больным выполняли общеклинические анализы крови, мочи. По расширенной программе оценивали пищеварение и всасывание в кишечнике.

С целью усовершенствования дифференциальной диагностики болезней, протекающих с СМ, разработана таблица значимых клинических и параклинических признаков путем сравнения их диагностических коэффициентов (Гублер Е.В., 1970). Разработан способ диагностики степени тяжести СМ у детей, основанный на определении активности *глутатионтрансферазы* (ГТ) и *глутатионредуктазы* (ГР) эритроцитов. При коэффициенте ГТ/ГР в диапазоне 0,43–0,67 диагностируют СМ I (легкой) степени тяжести, от 0,70 до 0,90 – II (средней) степени тяжести, от 0,91 до 1,47 – III (тяжелой) степени.

Для оценки клинической эффективности модифицированных лечебных комплексов с применением

вобензима, галстены и урсосана использовали метод С.Н. Макеева (1986).

Обнаружено, что наиболее распространенные болезни с СМ у детей (Ц, ХЭ и М) представляют заболевания целостного организма, течение которых наряду с влиянием генетических и этиологических факторов связано с нарушениями компонентов функциональной защитной системы организма – структурного состояния слизистой оболочки тонкой кишки, желчеобразования и желчевыделения, действием протективных местных факторов, метаболических и иммунных звеньев на организменном уровне с формированием эндогенной интоксикации, а также с характером проведения лечебно-профилактических мероприятий. Выявленные нарушения носят взаимосвязанный и стойкий характер и полностью не нормализуются в период ремиссии.

Установлено, что в современных условиях глютенная энтеропатия у 84% детей имеет типичную форму, а у 16% – атипичную. Патогенетически обосновано выде-

ление периода ранней (до 1 года после обострения) и поздней ремиссии (от года и более после обострения). Оно определяется существенным различием клинико-функциональных, морфологических и иммунометаболических характеристик – соматического статуса, выраженности субатрофических изменений интестинальной слизистой оболочки, процессов всасывания, степени сенсibilизации к глиадину, белкам коровьего молока, накопления биохимических субстратов эндогенной интоксикации в крови и продуктов *перекисного окисления липидов* (ПОЛ) на клеточном уровне со значительным улучшением показателей в последней группе больных.

В развитии и течении глютенной энтеропатии, ХЭ и М важное значение принадлежит нарушениям защитного интестинального барьера слизистой оболочки двенадцатиперстной и тощей кишки с дистрофическими и атрофическими изменениями эпителиального пласта, со снижением высоты ворсинок, воспалительными нарушениями в собственной пластинке, выраженной несостоятельностью местной неспецифической протекции с уменьшением количества бокаловидных клеток и клеток Панета.

Степень изменений в слизистой оболочке тонкой кишки детерминирована нозологией, особенностями течения процесса, характером лечебно-профилактических мероприятий и наиболее значительна в период обострения Ц, когда имеются местная атрофия (86,4%), реже – субатрофия ворсинок (13,6%) с высокой частотой гиперплазии крипт и дистрофией энтероцитов. При ХЭ и М выраженных признаков атрофических изменений не определяется.

Заболевания с СМ у детей протекают с нарушениями желчеобразования и желчевыделения при доминировании гипомоторной дисфункции желчного пузыря и глубоких расстройств внешнесекреторной функции печени с явлениями

гипосекреции, гипохилии, снижения синтеза конъюгированных желчных кислот, с дисхилией на фоне напряженности процессов детоксикации, холестатических, мембранопатологических изменений, отклонений ПОЛ, изменения коллоидальной стабильности, микцеллярных свойств желчи, развития билиарной недостаточности II–III степени.

Установленные сдвиги ослабляют состояние защитного барьера пищеварительного тракта, способствуют усилению атрофических (снижение высоты ворсинок, эпителия) и воспалительных изменений (увеличение клеточной плотности инфильтрата, активности процесса) в интестинальной слизистой оболочке. Нарушения желчеобразования и желчевыделения при Ц и ХЭ отличаются однонаправленностью и стойкостью с большей выраженностью в период обострения у первых и прогрессированием при ремиссии у вторых.

При всех малъабсорбционных процессах в дестабилизации барьерной функции пищеварительного тракта существенную роль играет стойкое снижение местной иммунологической и неспецифической защиты слизистых оболочек, проявляющееся выраженным недостатком IgA, SIgA и лизоцима в пищеварительных секретах (слюне, порциях А, В, С, дуоденальном содержимом), угнетением естественной колонизации буккальных эпителиоцитов. Степень снижения действия факторов местной защиты тесно взаимосвязана с изменением структурного гомеостаза – уменьшением числа клеток Панета в дуоденальной слизистой оболочке, периодом и тяжестью заболевания, возрастом больных, строгостью соблюдения диетологических рекомендаций.

При заболеваниях, протекающих с СМ, установлена эндогенная интоксикация, проявляющаяся накоплением веществ низкой и средней молекулярной массы, олигопептидов в эритроцитах и плазме, увеличением интегративного ин-

декса токсемии, находящихся в зависимости от нозологии, тяжести и периода (обострения и ремиссии) патологического процесса соответственно в 100 и в 68% случаев при Ц, 78 и 59% – при ХЭ, 85% – при М.

Выраженность эндогенной интоксикации со значительным накоплением в крови ее субстратов тесно коррелирует с показателями нарушений барьерной функции пищеварительного тракта, в том числе тканевой несостоятельности интестинальной слизистой оболочки (дистрофически-атрофических, иммуновоспалительных, протекторных изменений), недостаточности детоксикационной и синтетической функций печени, желчеобразования и желчевыделения (малым суммарным содержанием конъюгированных желчных кислот в желчи и общим дебитом холевой кислоты), снижением компенсаторно-выделительной способности почек.

Изменения метаболического звена защиты на системном уровне при Ц, ХЭ и М у детей определяются нарушениями первой и второй фаз биотрансформации (индукция алкогольдегидрогеназы и дисбаланс в редокс-системе глутатиона), процессов ПОЛ, антиоксидантной ферментной и неферментной протекции, дестабилизации клеточных мембран, степень и частота которых зависят от клинических особенностей болезни; коррелируют с тяжестью, прогнозом и выраженностью структурных сдвигов в слизистой оболочке тонкой кишки; влияют на формирование эндогенной интоксикации. В период ремиссии болезней большинство компонентов метаболической защиты организма не нормализуется.

У большинства детей с Ц, ХЭ и М имеются выраженные сочетанные сдвиги в иммунологической защите на общем уровне, проявляющиеся депрессией Т-звена (уменьшение относительного и абсолютного содержания Т-лимфоцитов и их субпопуляций), активацией В-звена (накопление относительного и абсолютного числа В-лимфоцитов, кон-

центрации циркулирующих иммунных комплексов) с дисиммуноглобулинемией, снижением резерва фагоцитоза и лизоцимной активности крови. Глубина иммунологических нарушений определяется фазой, формой, тяжестью и давностью патологии, возрастом больных, строгостью соблюдения диеты, уровнем эндогенной интоксикации, ПОЛ и антиоксидантной защиты.

В программе лечебно-профилактических мероприятий при болезнях, протекающих с СМ, патогенетически обоснована и доказана клиническая эффективность подходов к коррекции нарушений в системе защиты организма: улучшение морфофункционального состояния интестинальной слизи

оболочки, полостного и мембранного пищеварения, желчеобразования и желчевыделения (с нормализацией сократительной функции желчного пузыря, уменьшением билиарной недостаточности, восстановлением уровня защитных факторов пищеварительных секретов, зубиоза и колонизационной резистентности слизистых оболочек), оптимизация процессов биотрансформации, антиоксидантной протекции, стабилизация биомембран, восстановление клеточного иммунитета, фагоцитоза, купирование эндогенной интоксикации с использованием препаратов поливалентного действия – вобензима, галстены и урсосана (в возрастных дозах, повторными курсами 2 раза

в год), способствующих снижению рецидивов патологического процесса в 1,5–2 раза у 95% детей.

Диссертация на соискание *ученой степени доктора медицинских наук* выполнена в ФГУ «Нижегородский научно-исследовательский институт детской гастроэнтерологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи».

Научные консультанты: доктор медицинских наук, профессор **Е.И. Шабунина**, доктор медицинских наук, профессор **И.А. Перелегина**.

Дата защиты: 11.10.2007 на заседании диссертационного совета Д 208.061.02 при ГОУ ВПО «Нижегородская государственная ме-

Н.А. Власова – Особенности клинического течения, патогенеза, профилактики и лечения желчнокаменной болезни на фоне гиперхолестеринемии.

N.A. Vlasova – Features of clinical course, pathogenesis, prophylaxis and treatment of cholelithiasis on a background of hypercholesterinemia
(The theses for PhD degree)

Цель работы – изучить особенности клинического течения и метаболизма холестерина у больных желчнокаменной болезнью (ЖКБ) на фоне гиперхолестеринемии, оценить значение органопрепаратов для профилактики литогенеза.

Обследовано 246 больных ЖКБ. В зависимости от уровня сыровоточного холестерина (ХС) были сформированы 2 группы: группа А составили 156 больных ЖКБ с гиперхолестеринемией, группу В – 89 больных ЖКБ с нормальным уровнем ХС. С учетом стадии болезни (I или II) в группах А и В были выделены подгруппы: А1 – 117 больных ЖКБ I стадии, АII – 39 больных II стадии с гиперхолестеринемией, В1 – 65 больных ЖКБ I стадии и ВII – 24 больных II стадии без гиперхолестеринемии.

Больные обследовались до начала лечения и через 2 мес после. Оценивалась динамика клинических симптомов, эхографических изменений желчного пузыря, пече-

ни, показателей билиарной моторики, в частности *сократительной функции желчного пузыря (СФЖП)*, параметров желчи, липидного спектра сыворотки крови, содержания *короткоцепочечных жирных кислот (КЖК)* в сыворотке крови и кале и его бактериологического исследования. Больные получали органопрепараты *энтеросан* и *гепатосан* в течение 2 мес.

В зависимости от варианта терапии больные были разделены на звенья:

– «Э» звено ($n=77$) – больные ЖКБ с I (А1: $n=38$, В1: $n=21$) и II стадиями (А2: $n=10$, В2: $n=8$), получавшие энтеросан по 0,3 мг 3 раза в день за 15–20 мин до еды;

– «Г» звено ($n=75$) – больные ЖКБ с I (А1: $n=38$, В1: $n=20$) и II стадиями (В1: $n=10$, В2: $n=7$), принимавшие гепатосан по 0,4 мг (2 капсулы) 2 раза в день утром за 15–20 мин до еды и на ночь;

– «Э+Г» звено ($n=68$) – больные ЖКБ с I (А1: $n=35$, В1: $n=19$) и II ста-

диями (В1: $n=9$, В2: $n=5$), получавшие энтеросан по 0,3 мг 3 раза в день за 15–20 мин и гепатосан по 0,4 мг (2 капсулы) 2 раза в день утром за 15–20 мин и на ночь.

30 пациентов ЖКБ I–II стадий продолжали прием органопрепаратов в течение 1 года. По окончании курса лечения проводилось контрольное обследование для оценки эффективности терапии и оценки отдаленных клинических результатов.

В качестве сравнения обследованы и получали лечение *урсофальком* в дозе 10 мг/кг/сут в течение 2 мес 26 больных ЖКБ I стадии (А1: $n=6$, В1: $n=5$) и II стадии (А2: $n=10$, В2: $n=5$), сопоставимые с пациентами групп А и В по полу и возрасту.

Контрольная группа включала 28 практически здоровых лиц, у которых после полного клинического обследования не выявлено патологии органов пищеварения и сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом.

Группу А составили больные с анамнезом заболевания от 3 до 8 лет (в среднем $5,3 \pm 2,5$ года) и средним возрастом $44,4 \pm 8,2$ года. В группе В средний возраст составил $46,4 \pm 8,6$ года, анамнез болезни – $8,7 \pm 3,5$ года (от 4 до 12 лет).

Кроме того, проводились физикальное обследование, биохимическое исследование крови, *ультразвуковое исследование (УЗИ)* органов брюшной полости, бактериологическое исследование кала, *этапное* хроматическое дуоденальное зондирование, исследование содержания метаболитов толстокишечной микрофлоры – короткоцепочечных жирных кислот в кале и сыворотке крови.

Наиболее неблагоприятной по течению и прогнозу является ЖКБ, ассоциированная с гиперхолестеринемией. К особенностям клинического течения болезни относятся: более раннее камнеобразование у лиц обоего пола, увеличение частоты камнеобразования у мужчин, преобладание числа мужчин со сформированными конкрементами с повышенным индексом массы тела.

У больных ЖКБ с гиперхолестеринемией, по данным УЗИ, чаще выявлялись холестероз желчного пузыря, *билиарный спадж* (БС) в виде эхооднородной и замазкообразной желчи, значительное снижение СФЖП при нагрузочной пробе и развитие стеатоза печени, чем при ЖКБ без нарушений липидного спектра крови.

Изменения качественного состава желчи у больных ЖКБ с гиперхолестеринемией характеризовались достоверным повышением уровня ХС, снижением содержания фосфолипидов, уменьшением уровня холевой кислоты и ее суммарного дебита с развитием билиарной недостаточности I и II степени у 92,2% больных по сравнению с уровнем этих показателей у больных без гиперхолестеринемии. Во II стадии заболевания указанные различия нивелировались, что свидетельствовало о зна-

чимости нарушенного липидного состава желчи для инициации процесса холелитиаза и перехода болезни из I во II стадию.

У больных ЖКБ с гиперхолестеринемией значительно нарушалась энтерогепатическая циркуляция желчных кислот и ХС, что проявлялось совокупным изменением состава КЖК в различных биосубстратах. В кале определялось повышенное содержание пропионовой и масляной кислот, указывавшее на увеличение количества анаэробных популяций микроорганизмов, участвовавших в дегидроксилировании желчных кислот: преобладал дисбиоз II и III степени (по данным микробиологического исследования). В сыворотке крови снижалось содержание пропионовой кислоты и возрастал уровень масляной кислоты, свидетельствовавшие о нарушении утилизации данных метаболитов гепатоцитами. Нарушения энтерогепатической циркуляции желчных кислот усугублялись нарастанием стадии ЖКБ.

Лечение гепатосаном и энтеросаном больных ЖКБ приводило к повышению СФЖП, снижению литогенности желчи, регрессу БС и уменьшению степени билиарной недостаточности. Наибольшее нормализующее действие на качественный состав кишечной микрофлоры, ее метаболическую активность и на энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот оказывало комбинированное назначение гепатосана и энтеросана, превосходившее по указанным эффектам препараты урсодезоксихолевой кислоты.

Применение органопрепаратов у больных ЖКБ с гиперхолестеринемией сопровождалось гипохолестеринемическим и гипополипидемическим действием, наиболее выраженным при приеме гепатосана и его сочетания с энтеросаном.

Наибольшим корректирующим действием на билиарную недостаточность, литогенные нарушения желчи, атерогенные сдвиги показа-

телей крови, моторно-эвакуаторную функцию желчного пузыря, качественный состав кишечной микрофлоры и ее метаболическую активность, влияющих на энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот, обладает комбинированный прием гепатосана и энтеросана, у которых указанные эффекты проявляются сильнее, чем у препаратов урсодезоксихолевой кислоты.

При экспериментальной пищевой гиперхолестеринемии у животных выявлено повышение активности микросомальной *7- α -ХС-гидроксилазы*, что свидетельствовало об ускорении катаболизма холестерина и приводило к усилению желчегонеза, снижению уровня экспрессии гена *Hmgcr*, отражавшего параллельное ограничение скорости синтеза ХС в гепатоцитах. Действие гепатотропных лекарственных препаратов на модели экспериментальной гиперхолестеринемии у животных сопровождалось дополнительной активацией *7- α -ХС-гидроксилазы* и гипохолестеринемическим эффектом, который убывает в ряду гепатосан – карсил – энтеросан.

Повышенный уровень ХС сыворотки крови может служить основанием для углубленного обследования больных с целью выявления латентного течения холелитиаза, диспансерного наблюдения за больными ЖКБ с физико-химической стадией холелитиаза и профилактики камнеобразования.

Диссертация на соискание *ученой степени доктора медицинских наук* выполнена в ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научные консультанты: доктор медицинских наук, профессор **В.А. Максимов**, доктор медицинских наук, профессор **А.Ж. Гильманов**.

Дата защиты: 18.02.2008 на заседании диссертационного совета Д 121.001.01 при ФГУ «Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ».

Школа клинициста

Мужчина 23 лет госпитализирован в инфекционную больницу с жалобами на выраженный кожный зуд, желтушность кожи и склер, потемнение мочи. Клинические симптомы болезни появились около недели назад после перенесенной ОРВИ. Выраженность симптоматики нарастала постепенно. При изучении анамнеза выяснено, что 2 подобных эпизода меньшей степени выраженности были в возрасте 3 и 9 лет. Проводимого лечения не помнит, между приступами самочувствие оставалось хорошим. Операции и гемотрансфузии не переносил, алкоголь употребляет редко, наркотики, психоактивные вещества и лекарства не принимает.

При объективном исследовании: кожа и слизистые оболочки иктеричные. На коже следы расчесов. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Патологии со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем не обнаружено. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень на 1 см выступает из под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется.

При лабораторном исследовании отмечено 11-кратное повышение в крови содержания сывороточного билирубина за счет пря-

мой фракции, 2-кратное увеличение активности щелочной фосфатазы. Клинический анализ крови, АлАТ, АсАТ, ГГТ в пределах нормы. Маркеры вирусных гепатитов А, В, С отрицательные. При УЗИ и КТ брюшной полости патологии не выявлено.

Вопрос 1.

Какую патологию можно предполагать у пациента?

- А) Синдром Саммерскилла
- Б) Синдром Криглера–Найяра
- В) Синдром Жильбера
- Г) Синдром Байлера
- Д) Синдром Дабина–Джонсона

Ответ А.

Рецидивирующий характер холестаза без признаков прогрессирующего поражения печени позволяет предположить наличие доброкачественного рецидивирующего внутрипеченочного холестаза – синдрома Саммерскилла (Саммерскилла–Тигструп).

С целью дифференциального диагноза выполнена пункционная биопсия печени (см. 1-ю сторону обложки).

Вопрос 2.

Какие изменения ткани печени видны в биоптате?

Ответ.

Билирубиноз. Многочисленные включения желчи в гепатоцитах, желчные тромбы в канальцах.

Вопрос 3.

Какие факторы могут спровоцировать рецидив холестаза при синдроме Саммерскилла?

- А) Вирусная инфекция
- Б) Бактериальная инфекция
- В) Аллергическая реакция
- Г) Контакт с токсическими веществами
- Д) Все вышеперечисленные

Ответ Д

Вопрос 4.

Какое лечение показано пациенту?

Ответ.

Симптоматическая терапия зуда.

Правила для авторов

Редакция журнала «Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии» просит авторов соблюдать следующие правила.

1. Статья должна быть написана на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных. Целесообразно привести ссылку на решение этического комитета, одобряющее проведение исследования.

2. Статья должна иметь сопроводительное письмо, подписанное руководителем учреждения, в котором выполнена работа. На изобретение и рационализаторское предложение представляется один экземпляр копии авторского свидетельства или удостоверения.

3. В редакцию направляют:

а) отпечатанные первый и второй экземпляры текста статьи на листах формата А4 (210×297 мм) через два интервала (оригинальные исследования – до 12 страниц, включая таблицы, рисунки и список литературы, лекции и обзоры – до 15 страниц, обмен опытом и описание клинических наблюдений, рецензии – до 6 страниц;

б) резюме на русском языке объемом не более 1/2 страницы;

в) один экземпляр сопроводительного письма;

г) дискету 3,5" или CD с текстом, рисунками и таблицами.

Текстовые файлы должны быть выполнены в общеупотребительном текстовом редакторе. Материалы, присланные только по электронной почте, не регистрируются и не рассматриваются.

4. Рукописи оригинальных исследований целесообразно представлять с выделенными разделами: «Введение», «Материал и методы исследования», «Результаты исследования и их обсуждение», «Выводы» (IMRAD format – Introduction, Methods, Research [and] Discussion).

5. Резюме оригинального исследования должно быть представлено в виде разделов: «Цель исследования», «Материал и методы», «Результаты», «Выводы», «Ключевые слова» (3–10 слов или коротких фраз, отражающих основные проблемы, обсуждаемые в

статье). В качестве ключевых слов следует использовать термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus.

Резюме лекции и обзора литературы должно быть представлено в виде разделов: «Цель обзора», «Основные положения», «Заключение», «Ключевые слова».

Резюме клинического случая должно содержать конкретные положения, отражающие суть статьи.

6. На первой странице статьи должны быть: ее название, фамилии и инициалы авторов, полное, без сокращений, наименование учреждения. Второй экземпляр статьи подписывается всеми авторами с указанием фамилии, имени, отчества и почтового адреса автора для переписки. Для оперативной связи редакции с автором необходимо указать контактные телефоны и адрес электронной почты. Материал статьи должен быть тщательно выверен, без обширных исторических и литературных сведений. Цитаты, формулы, дозы лекарственных средств визируют на полях. В формулах необходимо размечать:

а) строчные «а» и прописные «А» буквы (прописные обозначают двумя черточками снизу, строчные – сверху);

б) латинские и греческие буквы (подчеркивают соответственно синим и красным карандашом);

в) подстрочные (p₁) и надстрочные (10⁹) буквы и цифры.

7. Оригиналы иллюстраций (фотографии, графики, схемы, карты и др.) представляют в черно-белом варианте в двух экземплярах. Фотографии должны иметь контрастное изображение на плотной глянцевой бумаге, без изгибов и повреждений. Рисунки, схемы и карты исполняются черной тушью на плотной бумаге или при помощи компьютерной графики. На обороте каждой иллюстрации простым карандашом указывают ее номер, название статьи, фамилию первого автора, верх и низ. Подрисуночные подписи печатают на отдельном листе с указанием номеров рисунков, их названий и объяснением условных обозначений. При представлении микрофотографий должны быть указаны метод окраски и кратность увеличения.

8. Таблицы представляются на отдельных листах, отпечатанные через два интервала. Они должны быть ком-

пактными, иметь название, а головка (шапка) таблицы – точно соответствовать содержанию граф. Цифровой материал необходимо представить статистически обработанным. Фототаблицы не принимаются.

9. Сокращения терминов, кроме общепринятых, не допускаются. Названия фирм, предприятий-изготовителей медикаментов, реактивов и аппаратуры следует давать в оригинальной транскрипции с указанием страны. Результаты исследований и наблюдений должны быть представлены в единицах *Международной системы* (СИ).

10. Пристатейный библиографический список печатают на отдельном листе через два интервала. Представляют только относящиеся к обсуждаемому вопросу работы на русском и других языках. Список должен быть оформлен в соответствии с ГОСТ 7.1-84 «Библиографическое описание документа». Все источники должны быть пронумерованы и соответствовать нумерации (в квадратных скобках) в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные материалы не принимаются. Объем библиографического списка не должен превышать 20 источников.

11. Не подлежат представлению в редакцию статьи, направленные для опубликования в другие журналы или уже опубликованные.

12. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи. Корректуры авторам не высылаются, вся работа с ними проводится по авторскому оригиналу. Статьи, не принятые к опубликованию, авторам не возвращаются. Переписка между авторами и редакцией в таких случаях не ведется. Авторский гонорар за незаказанные редакцией статьи не выплачивается.

13. Редакция оставляет за собой право размещать фрагменты статей и резюме в массовых электронных базах данных и электронных страницах Интернета.

14. При невыполнении указанных правил статьи к публикации не принимаются.

Правила также доступны в Интернете по адресу www.m-vesti.ru

Адрес редакции: 125284, г. Москва, а/я 74. «Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии»

Эл. почта: mvesti@m-vesti.ru