

Научно-
практический
журнал для
клиницистов

№ 5, 2004

Главный редактор:
В.Т. Ивашкин

Исполнительный директор проекта:
Г.Г. Пискунов

Редакционная коллегия:
А.О. Буеверов (ответственный секретарь),
Л.И. Буторова,
А.В. Калинин,
Т.Л. Лапина,
А.Ф. Логинов,
М.В. Маевская,
А.В. Охлобыстин,
А.С. Трухманов,
А.А. Шептулин

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

Издатель:
ООО «Издательский дом «М-Вести»

Тираж: 10 000 экз.

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

Подписные индексы:
По объединенному каталогу
«Подписка-2004», том I:
41727 – для индивидуальных подписчиков;
41728 – для предприятий и организаций
82127 – по каталогу «Газеты. Журналы»
агентства «Роспечать» на 2-е полугодие 2004 г.

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: rm-vesti@mtu-net.ru
Электронная версия журнала находится
в Интернете 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», 2004

Российская гастроэнтерологическая ассоциация
Российское общество по изучению печени

Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии

Содержание

<i>Маевская М.В.</i> Патогенез алкогольной болезни печени и роль генетической предрасположенности в ее развитии	2
<i>Ешану В.С.</i> Цитокины и их биологические эффекты при некоторых болезнях печени	11
<i>Буеверов А.О., Маевская М.В.</i> Принципы патогенетического лечения острого алкогольного гепатита	17
<i>Козлова Н.М., Тюрюмин Я.Л., Кулинский В.И., Леонова З.А., Якобсон Ю.А.</i> Эффективность применения Эссливера форте при болезнях желчевыводящей системы	23
<i>Пасечников В.Д., Минушкин О.Н., Алексеенко С.А., Котелевец С.М., Мостовов А.Н., Чуков С.З., Масловский Л.В., Зверьков И.В., Володин Д.В.</i> Является ли эрадикация <i>Helicobacter pylori</i> достаточной для заживления язв двенадцатиперстной кишки? (Результаты открытого рандомизированного контролируемого проспективного исследования)	27
<i>Калинин А.В., Логинов А.Ф., Дзюба К.В., Белоусов Е.Л.</i> Ночной кислотный «прорыв» при лечении кислотозависимых заболеваний ингибиторами протонной помпы: возможности коррекции	31
Вести мировой гастроэнтерологии	35
Школа клинициста	36

УДК 616.36-004.4-056.7

Патогенез алкогольной болезни печени и роль генетической предрасположенности в ее развитии

М.В. Маевская

(Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова)

Системное окисление этанола происходит в печени по трем метаболическим путям: параллельно с использованием *алкогольдегидрогеназы* (АДГ), *микросомальной этанолюкислительной системы* и каталаз пироксисом. Систематическое воздействие алкоголя нарушает множество разнообразных метаболических путей. Однако, что же обуславливает реализацию *алкогольной болезни печени* (АБП), еще не ясно. Активно изучается роль генетической предрасположенности в развитии АБП, в частности полиморфизм генов АДГ, альдегиддегидрогеназы, цитохрома P450 2E1. Результаты исследований противоречивы, а сама проблема требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, генетическая предрасположенность.

Патогенез *алкогольной болезни печени* (АБП) изучается четыре десятилетия. Известно, что действие алкоголя нарушает множество разнообразных метаболических путей в печени. Однако непонятно, что же наиболее важно в реализации АБП как таковой. Поэтому предсказать индивидуальный риск развития АБП пока невозможно.

В последние 5 лет появились новые концепции алкогольного поражения печени. Жировая печень рассматривается как предрасполагающий фактор развития более тяжелого повреждения; звездчатым ретикулоэндотелиоцитам (клеткам Купфера) отводится главная роль в координации воспалительного ответа на воздействие алкоголя, что является основой развития алкогольного гепатита. Стали более понятными факторы контроля активации *reticuloendotheliocytus stellatus* как центрального звена разви-

тия фиброза. Активно изучается роль апоптоза в алкогольном повреждении печени. Благодаря появлению новых идей создаются новые направления научных исследований и лечения АБП.

В слизистой оболочке желудка осуществляется первый этап метаболизма алкоголя при участии желудочной фракции *алкогольдегидрогеназы* (АДГ): γ -АДГ, χ -АДГ, δ -АДГ (рис. 1). Подробная характеристика АДГ приводится ниже. Активность желудочной АДГ зависит от пола и возраста пациента, приема им лекарств, а также, возможно, от колонизации желудка *Helicobacter pylori* [8, 14].

Первый этап метаболизма алкоголя имеет большое значение, так как от этого зависит его количество, достигающее органов-мишеней. Из самого желудка этанол всасывается медленно, но при поступлении в верхние отделы тонкой кишки его всасывание ускоряется. Большое значение имеет время на-

хождения этанола в желудке. При быстром сокращении желудка, например, натощак, первый этап метаболизма этанола уменьшается. При медленном опорожнении желудка (после еды) контакт этанола с его слизистой оболочкой удлиняется, что приводит к метаболизму большей части алкоголя.

В то же время вопрос о желудке как основном органе, где осуществляется первая фаза метаболизма этанола, дискутируется. Высказывается предположение, что первая фаза метаболизма этанола происходит в печени [8], однако на нее влияет скорость абсорбции этанола из желудка и тонкой кишки.

Системное окисление этанола происходит в печени параллельно по трем метаболическим путям: с использованием АДГ, *микросомальной этанолюкислительной системы* (МЭОС) и каталаз пироксисом (рис. 2).

Первые два пути (с использова-

нием АДГ и МЭОС) изучены хорошо. Они приводят к окислению этанола соответственно в ацетальдегид в цитозоле и эндоплазматическом ретикулуме. Каталазы в основном содержатся в пироксисомах и могут участвовать в окислении этанола, что, однако, ограничивается доступностью необходимого им субстрата – перекиси водорода (H₂O₂).

Дальнейший метаболизм ацетальдегида протекает с использованием цитозольной (АЛДГ1) и (или) митохондриальной *альдегиддегидрогеназы* (АЛДГ2). В результате образуется ацетат, большая часть которого далее окисляется вне печени. Ферменты, изоферменты и их гены, участвующие в метаболизме этанола, отличаются полиморфизмом. Именно благодаря этому факту отдельные лица могут легче переносить этанол [8].

АДГ ответственны за метаболизм основного количества принятого внутрь алкоголя. Они представляют собой наиболее древнее семейство ферментов, имеющееся у всех позвоночных, насекомых, многих водорослей и микробов. Изоферменты АДГ обозначаются греческими буквами α , β , γ , π , χ , δ , μ . Все они представляют собой димеры с субъединицами молекулярной массой 40 кДа.

Изоферменты АДГ сгруппированы в классы на основании их ферментативных характеристик и нуклеотидных последовательностей (табл. 1).

Печеночная АДГ – цитоплазматический фермент, расположенный преимущественно в центре печеночной дольки. АДГ – цинкзависимый фермент. Поэтому при дефиците в организме цинка активность АДГ снижается с последующим замедлением метаболизма алкоголя. У человека существуют три основных гена, кодирующих АДГ: АДГ1, АДГ2 и АДГ3.

Локусы АДГ2 и АДГ3 полиморфны. В то же время на АДГ1 локусе идентифицирован только один аллель. Ферменты, закодированные на АДГ1 локусе и на полиморфном локусе АДГ3, имеют некоторое

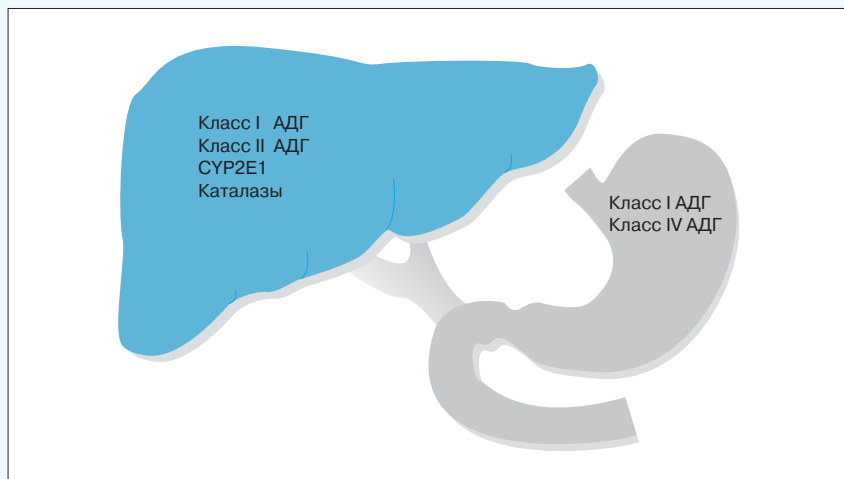


Рис. 1. Метаболизм этанола в желудке и печени [8, р. 97]

Таблица 1. Свойства АДГ человека [8, р. 101, с изменениями]

Локус (расположение аллельных генов в хромосоме)	Изоферменты	Распределение в тканях
Класс I: АДГ1 АДГ2 АДГ3	α β γ	Печень Печень, легкие Печень, желудок
Класс II: АДГ4	π	Печень, роговица
Класс III: АДГ5	χ	Большинство тканей
Класс IV: АДГ7	δ, μ	Слизистые оболочки желудка, пищевода и др.
Класс V: АДГ6	–	Печень, желудок
Класс VI: АДГ8	–	Не выявлен у человека

сходство по их кинетическим константам. Для АДГ2 обнаружено 3 аллеля, для АДГ3 – 2 (табл. 2).

Полиморфизм на локусе АДГ2, вероятнее всего, приводит к значительным различиям в метаболизме этанола. Изофермент АДГ β 1 (аллель АДГ2*1) чаще встречается у европейцев, АДГ β 2 (аллель АДГ2*2) – у лиц азиатского происхождения; у европейцев частота составляет 5–20%.

У аллеля АДГ2*2 – так называемого «атипичного аллеля» – активность в 3–6 раз выше, чем у других аллелей. Плохая переносимость алкоголя и такие симптомы, как покраснение лица, сердцебиение и т. д. (*flush*-синдром), у лиц азиатского происхождения связывают с высокой частотой этого аллеля и ге-

нетической редукцией активности изоэнзима АЛДГ1.

АДГ- β 3 (аллель АДГ2*3) в сравнении со всеми другими изоформами АДГ класса 1 обладает значительно большей способностью и максимальной скоростью окисления этанола. Аллель АДГ2*3 обнаруживается у афро-американцев с частотой 15–20%.

D.G. McCaver и соавт. [17] предполагают, что этот аллель обладает защитными свойствами от токсического действия алкоголя. Они изучали полиморфизм гена АДГ2 и частоту врожденных дефектов у афро-американских новорожденных, матери которых употребляли алкоголь до и во время беременности. Полиморфизм АДГ2 также изучали и у матерей.

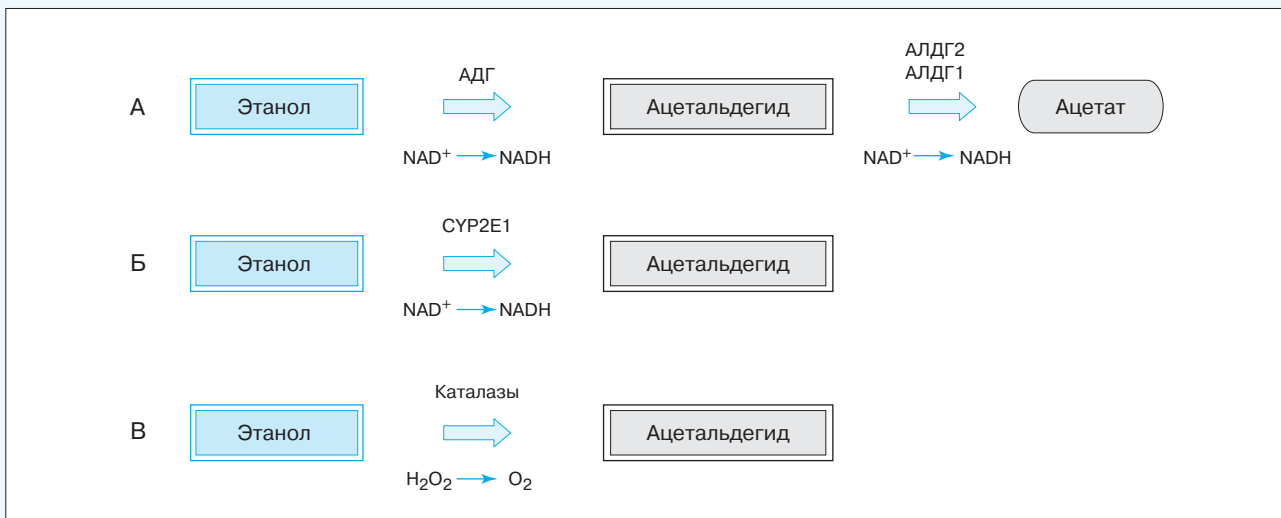


Рис. 2. Метаболические пути окисления этанола в печени: А – посредством АДГ, Б – посредством МЭОС (СУР2Е1), В – посредством каталаз пироксисом [8, р. 10]

Таблица 2. Полиморфизм АДГ человека [8, р. 109]

Локус (расположение аллельных генов в хромосоме)	Тип субъединиц	* K_m (этанол)	** V_{max}	Распределение в популяциях
АДГ2*1	$\beta 1$	0,05	9	Европейцы, афро-американцы
АДГ2*2	$\beta 2$	0,9	400	Азиаты
АДГ2*3	$\beta 3$	34	300	Афро-американцы
АДГ3*1	$\gamma 1$	1,0	87	Все популяции
АДГ3*2	$\gamma 2$	0,63	35	Европейцы

* K_m – константа Михаэлиса, единица измерения – мМ.

** V_{max} – максимальная скорость ферментативной химической реакции, достигаемая постепенным увеличением концентрации субстрата (единица измерения – мин⁻¹).

По результатам проведенного исследования ментальный статус новорожденных не отличался от такового в группе контроля (непьющие женщины) при наличии аллеля АДГ2*3 как у пьющей матери, так и у ребенка. Отсутствие этого аллеля у пьющих матерей и их новорожденных сочеталось со сниженным индексом умственного развития у детей. Это обстоятельство дало основание предположить, что аллель АДГ2*3 обладает защитными свойствами от токсического действия алкоголя.

Предполагается, что у различных индивидуумов комбинации изоэнзимов АДГ2 и АДГ3 с вариабельностью V_{max} и K_m для этанола обуславливают различную скорость его окисления.

Таким образом, по присутствию определенного аллеля АДГ можно предсказать скорость мета-

болизма этанола. Например, аллель АДГ2*3 увеличивает скорость окисления этанола на 10% [29].

Однако это не совсем просто, так как фермент АДГ метаболизирует не весь алкоголь, а только часть его, поступившего в организм. Более того, скорость его окисления варьирует у лиц с одинаковым генотипом АДГ и даже у близнецов [8].

Меньшая вариабельность метаболизма этанола связана с локусом АДГ3. Относительно полиморфизма АДГ3 существует мнение, что он не влияет на скорость элиминации алкоголя [5].

Окисление этанола АДГ приводит к продукции ацетальдегида – высокотоксичного соединения, которое метаболизируется преимущественно никотинамидадениндинуклеотидзависимыми АДГ. Эти ферменты имеют спектр субстрат-

ной специфичности к алифатическим и ароматическим альдегидам. Классификация АДГ основана на их электрофоретической подвижности и не вполне стандартизована (табл. 3).

Основное участие в метаболизме этанола принимают цитозольная АДГ1 и митохондриальная АДГ2. Оба фермента имеют тетрамерное строение и состоят из субъединиц молекулярной массой 54 кДа. Экспрессия АДГ1 и АДГ2 наблюдается не только в печени, но и в других органах (почки, мышцы, сердце, поджелудочная железа). АДГ5 имеет нуклеотидную последовательность, близкую АДГ2. Какую роль в метаболизме ацетальдегида играют АДГ6–9, неизвестно [8].

Окисление ацетальдегида посредством АДГ требует участия никотинамидадениндинуклеотида

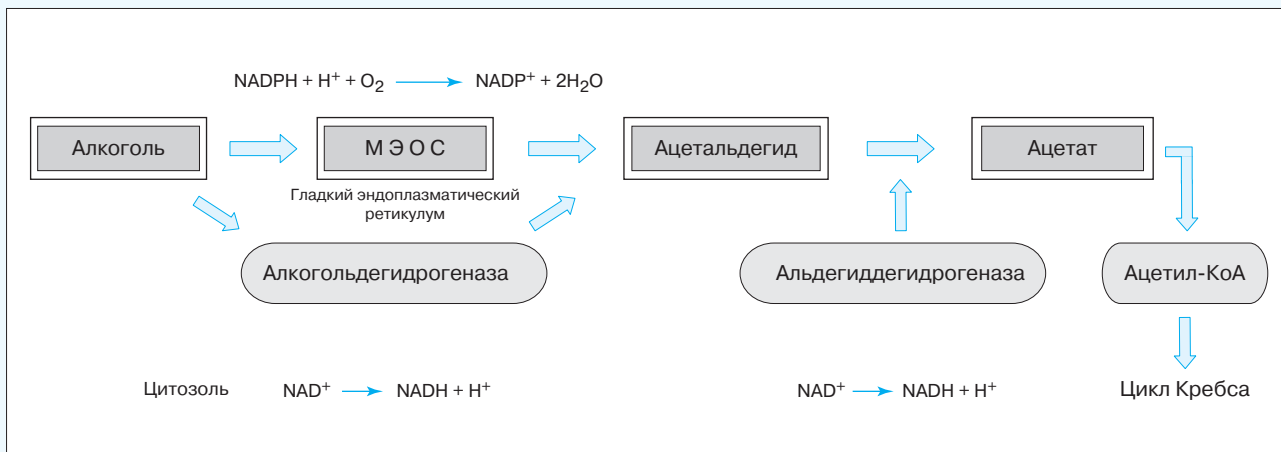


Рис. 3. Метаболические пути окисления этанола (по E. Kuntz, H.-D. Kuntz, 2002 [14])

(NAD), что сопровождается переносом атома водорода с молекулы этанола на молекулу NAD с его восстановлением до NADH (рис. 3). Далее высокотоксичный ацетальдегид также в NAD-зависимой реакции превращается в митохондриях с помощью АДГ в уксусную кислоту. Образующийся при этом NADH повторно окисляется.

Скорость деградации алкоголя с помощью АДГ зависит от интенсивности повторного окисления NADH в NAD. Метаболизм одной молекулы алкоголя требует две молекулы NAD + H⁺. Это значительно изменяет окислительно-восстановительный потенциал печеночных клеток в сторону восстановительных реакций. Деградация алкоголя может прекратиться, если NADH не будет постоянно реокисляться.

Повторное окисление NADH происходит в митохондриальной дыхательной цепи и заключается в удалении полученного от этанола атома водорода с образованием воды и выделением энергии. Образующаяся уксусная кислота поступает в кровь и далее во внепеченочных тканях при участии ацетил-коэнзим А синтетазы превращается в ацетил-КоА, который поступает в цикл Кребса, или цикл жирных кислот, используется в синтезе холестерина либо окисляется до углекислого газа (рис. 3).

Угнетение митохондриальной дыхательной цепи специфическими ингибиторами может полностью

Таблица 3. Свойства АДГ человека [8, р. 106, с изменениями]

Локус (расположение аллельных генов в хромосоме)	Структура	Распределение в тканях
Класс 1: АДГ1	$\alpha 4$	Различные ткани Печень > почки
Класс 2: АДГ2	$\alpha 4$	Печень > почки > мышцы > сердце; в большинстве тканей уровень низкий
АДГ5	?	Печень > почки > мышцы > сердце; в большинстве тканей уровень низкий
Класс 3: АДГ3	$\alpha 2$	Желудок, печень, роговица
Другие ферменты: АДГ9 АДГ6–8	$\alpha 4$?	Печень ?

остановить процесс деградации алкоголя.

Хорошо известно, что употребление алкоголя у определенных лиц приводит к развитию *flush*-синдрома. Наиболее часто это встречается у японцев, китайцев и корейцев даже после приема небольшого количества алкоголя, в то время как у европейцев этот феномен наблюдается редко. Эта реакция основана на аккумуляции ацетальдегида, концентрация которого чаще всего превышает 100 мкМ.

По данным японских авторов, у лиц с *flush*-синдромом имеется дефицит АДГ2. Это связано с мутацией гена и заменой гуанина на аденин, что приводит к замещению глутамата лизином в позиции 487 полипептида АДГ2.

Нормальный аллель обозначается АДЛГ2*1, а мутантный – АДЛГ2*2. Дефицит АДЛГ2 передается как доминантный признак во всех изучаемых популяциях. Среди печеночной АДЛГ 40% общей активности фермента приходится на АДЛГ2, а остальные 60% – на другие формы (АДЛГ1, АДЛГ3 и, возможно, АДЛГ5) [8].

Исследования в этой области ограничены побочными эффектами алкоголя, а их результаты противоречивы.

При хроническом употреблении алкоголь метаболизируется преимущественно ферментативной системой цитохрома P450 II E1 (CYP2E1), который впервые описал Ч. Либер в 1994 г. как МЭОС.

МЭОС состоит из CYP2E1 редуктаз, расположенных в мембране эндоплазматического ретикулу-



Закрашенные участки – экзоны, незакрашенные – интроны

Рис. 4. Структура гена эукариот

ма. Для метаболизма этанола эта ферментативная система использует NADPH и O_2 в качестве кофакторов и индуцируется хроническим введением алкоголя, что может увеличивать массу фермента до 10 раз. Этанол играет роль донора для восстановления O_2 до воды, а сам превращается в ацетальдегид (рис. 3).

Ген CYP2E1 имеет 11 kb в длину и разделен на 9 экзонов (см. ниже), его промотерная активность обнаружена в 5'-концевом регионе. Экспрессия гена обладает тканевой специфичностью с наибольшим его содержанием в печени преимущественно в 3-й зоне ациноса. В меньших количествах ген CYP2E1 экспрессируется в легких, пищеводе и кишечнике [8].

Представляется, что большие концентрации этанола повышают количество мРНК CYP2E1 за счет увеличения транскрипции гена CYP2E1. Более того, уровень мРНК CYP2E1 в мононуклеарных клетках периферической крови предлагается в качестве чувствительного маркера употребления алкоголя, поскольку нормализация показателя наблюдается в течение 3–4 дней на фоне абстиненции [24, 33].

CYP2E1 можно разделить на три типа: А – гомозиготы по с1 гену, В – гетерозиготы по с1 и с2 генам и С – гомозиготы по с2 гену на основании различных продуктов, которые получают при воздействии эндонуклеаз (фосфодиэстераз).

Эндонуклеазы – ферменты, расщепляющие фосфодиэфирные связи нуклеиновых кислот с образованием поли- и олигонуклеотидов различной длины.

Рестриктирующие эндонуклеазы – ферменты, расщепляющие

специфические последовательности двухцепочечной ДНК (используются при проведении генетического анализа).

У здоровых людей преобладают генотипы А и В [3, 34]. Полиморфизм обнаружен в 5'-регионе гена P450 2E1, что может нарушать его транскрипционную активность. Генетические исследования проводились по длине фрагментов ДНК – *restriction length fragment polymorphism* (RELF), что означает существование аллельных форм, обнаруживаемых по длине фрагментов после того, как нуклеотидную цепь обработали специфическими ферментами рестрикции (рестриктирующими эндонуклеазами), расщепившими ее.

В биоптатах тканей лиц, недавно употреблявших алкоголь, выявлена четырехкратная индукция CYP2E1, что влечет за собой тяжелые метаболические дефекты. CYP2E1 – высококонсервативный фермент, обладающий уникальной способностью метаболизировать ксенобиотики. Одни из них при этом детоксицируются, в то время как другие превращаются в высокотоксичные метаболиты.

К ксенобиотикам относятся индустриальные сольвенты, анестетики (например, галотан), часто используемые медикаменты (изо니아зид, фенилбутазон, парацетамол). Именно с индукцией CYP2E1 связана повышенная чувствительность злоупотребляющих алкоголем лиц к этим агентам.

Следует отметить, что алкоголь особенно подвержен токсическому действию парацетамола в момент прекращения приема алкоголя, то есть в период абстинен-

ции, когда они испытывают разнообразные неприятные ощущения (головную боль, диспепсию и т. д.) и особенно нуждаются в анальгезирующих препаратах. В этот период алкоголь, парацетамол и голодание действуют как синергисты, увеличивая токсичность каждого вещества в отдельности. Все они уменьшают запасы глутатиона, обеспечивающего одну из фундаментальных клеточных функций – удаление свободных радикалов.

Индукция CYP2E1 ассоциируется с пролиферацией эндоплазматического ретикулума, что сопровождается повышенным окислением NADPH, продукцией свободных радикалов (H_2O_2 , супероксида и т. д.), что приводит к перекисному окислению липидов и, как следствие, к повреждению печени.

Пероксидация липидов коррелирует с количеством CYP2E1 в препаратах микросом печени и подавляется антителами к CYP2E1 у кормленных этанолом крыс и у животных группы контроля [15].

CYP2E1 также был обнаружен в звездчатых ретикулоэндотелиоцитах. При кормлении этанолом крыс в этих клетках в 7 раз повысилось содержание CYP2E1, что дополнительно к эндотоксинам стимулировало их к высвобождению провоспалительных и фиброгенных цитокинов [12].

При нормальных обстоятельствах механизмы клеточной защиты от активных радикалов предотвращают их повреждающее действие. Однако при болезнях печени, дефиците питания или максимальной индукции CYP2E1 вредные эффекты могут превалировать, тогда баланс адаптивной системы нарушается.

Оба ферментативных пути – АДГ и МЭОС – генерируют токсический метаболит этанола – ацетальдегид, обладающий способностью образования белковых комплексов. Это приводит к активации ферментов, уменьшению репарации ДНК, продукции антител, истощению глутатиона, митохондриальной токсичности, нарушению

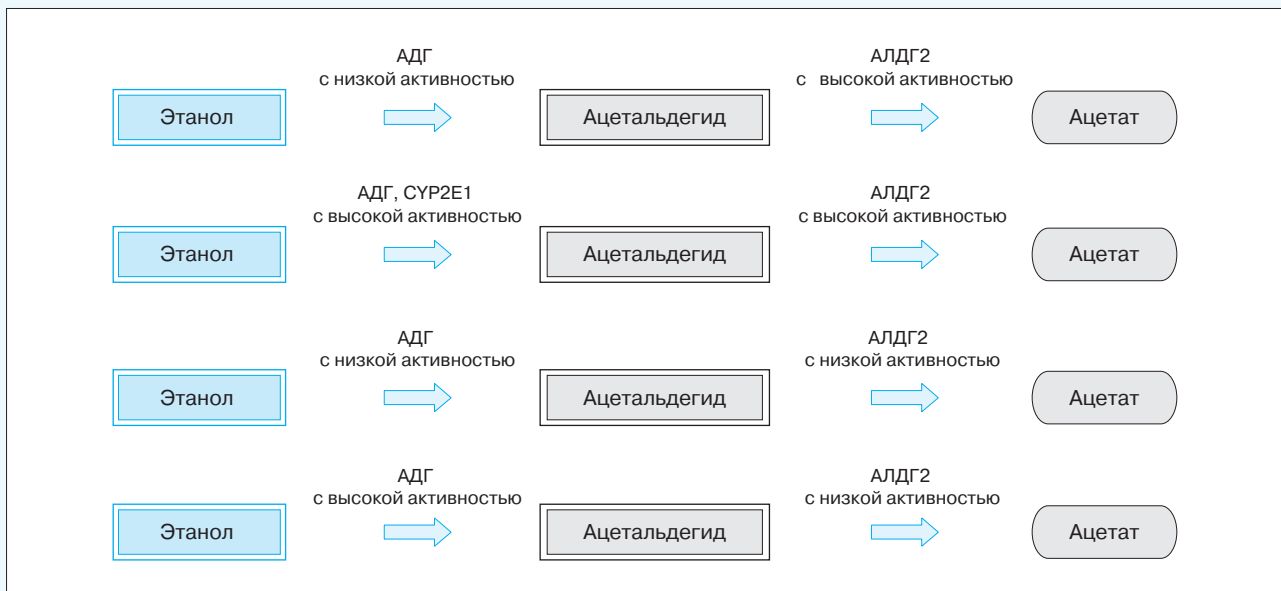


Рис. 5. Потенциальные механизмы развития АБП, основанные на генетически обусловленной разной скорости элиминации алкоголя [8, р. 112, с изменениями]

утилизации кислорода и повышенному синтезу коллагена.

Другие цитохромы P450 (1A2, 3A4) также вовлечены в метаболизм этанола. Их индукция вносит свой «вклад» в переносимость отдельными индивидуумами алкоголя и лекарственных препаратов, представляющих собой микросомальные субстраты. Переносимость алкоголиками психоактивных препаратов обычно связывается с адаптивными возможностями центральной нервной системы (ЦНС). Однако в дополнение к этому необходимо рассматривать возможность метаболической адаптации ЦНС, что связано со скоростью клиренса различных препаратов из крови.

Результаты контролируемых исследований показали, что хроническое введение чистого этанола в условиях полноценного питания как на животной модели (крысы), так и у людей приводит к поразительно высокому клиренсу из крови этанола, мепробамата, фенобарбитала, пропранолола. Подобно этому выявляется усиление метаболизма антипирина, толбутамида, варфарина, диазепамы и рифамицина [15].

Доказано, что опасные дозы алкоголя (40 г/сут и более для муж-

чин, 30 г/сут и выше для женщин) вызывают повреждение печени. Тем не менее тяжелые формы АБП (алкогольный гепатит и цирроз печени) развиваются только у 15–20% алкоголиков. В связи с этим логично предположить о генетических факторах ее развития, определяющих различия в активности метаболизирующих алкоголь ферментативных систем. Результаты исследований в этой области противоречивы.

Основные этапы передачи генетической информации

Для более полного понимания сути исследований необходимо напомнить структуру генов эукариот и основные этапы передачи генетической информации.

Гены эукариот имеют мозаичную структуру – прерывистый характер структурно-функциональной организации. Информация такого гена о структуре гипотетического синтезируемого полипептида существует не в виде непрерывной нуклеотидной последовательности определенного участка молекулы ДНК, а в форме кодирующих фрагментов (экзонов), которые прерываются «инертными» нуклеотидными

последовательностями (интронами).

Следовательно, гены эукариот представляют собой мозаику из чередующихся в определенном порядке экзонов и интронов (рис. 4).

Принципиально важное свойство генетической информации – ее способность к передаче в пределах одной клетки, от родительской клетки к дочерним, между клетками различных индивидуумов в процессе клеточного деления и размножения. Для ДНК-содержащих организмов перенос генетической информации связан с копированием (репликацией) ДНК или с синтезом молекул РНК (транскрипцией) и последующим образованием полипептидов (трансляцией). Каждый процесс осуществляется на основе принципов матричности и комплементарности.

Транскрипция (первый этап общего переноса генетической информации) заключается в биосинтезе молекул РНК по программе ДНК. Суть этого процесса состоит в том, что информация структурного гена (структурный ген кодирует структуру полипептидов и молекул РНК) в виде нуклеотидной последовательности участка нити ДНК переписывается (транскрибируется) в нуклеотидную последовательность молекулы РНК.

В качестве продуктов транскрипции можно рассматривать все типы молекул РНК, участвующие в биосинтезе белков в клетке. К ним относятся *матричные (информационные) РНК (мРНК, или иРНК), рибосомные РНК (рРНК), транспортные РНК (тРНК), малые ядерные РНК (мяРНК)*. Процесс транскрипции обеспечивается комплексным действием ряда ферментов и подразделяется на *три* основные стадии:

- 1) *инициация* – начало синтеза РНК;
- 2) *элонгация* – удлинение полинуклеотидной цепочки;
- 3) *терминация* – окончание процесса.

Инициация транскрипции зависит от предварительного связывания РНК-полимеразы с узнаваемой ею короткой нуклеотидной последовательностью в участке молекулы ДНК (*промоторе*), расположенном перед стартовой точкой структурного гена, с которой начинается синтез РНК. Специфическое прочное связывание РНК-полимеразы с промотором позволяет начать процесс расплетания молекулы ДНК до стартовой точки, с которой начинается полимеризация рибонуклеотидов с использованием в качестве матрицы однонитчатого фрагмента ДНК.

Дальнейшее расплетание ДНК структурного гена сопровождается удлинением синтезируемого полирибонуклеотида – *элонгацией* нити РНК. Этот процесс продолжается до достижения РНК-полимеразой области *терминатора*, который представляет собой нуклеотидную последовательность ДНК, узнаваемую РНК-полимеразой при участии других белковых факторов терминации. Это приводит к окончанию синтеза транскрипта и отсоединению его от матрицы.

В случае структурных генов эукариот транскрибируется вся нуклеотидная последовательность фрагмента ДНК, содержащая экзоны и интроны. При этом образуется молекула мРНК, отражающая структуру всего мозаичного гена,

которую называют гетерогенной ядерной РНК, или проматричной РНК. Далее эта молекула претерпевает *процессинг*, суть которого состоит в ферментативном разрезании первичного транскрипта (*проматричной РНК*) и удалением его интронных участков с воссоединением (*сплайсингом*) экзонных участков. В результате формируется зрелая мРНК, которая в дальнейшем транспортируется из карิโอплазмы в цитоплазму с участием специфических транспортных белков и участвует в трансляции генетической информации.

Трансляция заключается в синтезе полипептида на рибосоме с использованием в качестве матрицы мРНК и также подразделяется на *три* основные стадии: инициацию, элонгацию и терминацию. В процессе трансляции участвуют молекулы тРНК, функции которых состоят в транспортировке аминокислот из цитозоля к рибосомам.

Завершающий этап реализации генетической информации – *посттрансляционная модификация полипептида*, которая превращает его в функционально активную молекулу [2].

Генетическая предрасположенность к алкоголизму и АБП

Проведенные к 90-м годам прошлого века исследования на близнецах показали, что существует генетический компонент, обеспечивающий как скорость элиминации алкоголя у разных лиц, так и предрасположенность к АБП. Высокая *конкордантность* (сходство анализируемых признаков у одного человека или пары) частоты цирроза печени для монозиготных близнецов в сравнении с таковой у дизиготных предопределяло очевидность генетического компонента среди факторов риска развития АБП. Однако большинство циррозов печени встречалась у тех людей, кто был подвержен риску развития алкоголизма [10, 13].

При более позднем анализе

этих же результатов несколько изменились сделанные выводы в пользу того, что риск развития алкогольного цирроза связан с генетической предрасположенностью именно к алкоголизму, а не к повреждению печени [25]. Поскольку метаболизм этанола имеет ключевое значение в патогенезе АБП, логично изучать полиморфизм ответственных за него генов, обеспечивающих разную скорость окисления алкоголя у разных лиц.

Основанная идея генетических исследований заключается в том, что присутствие высокоактивной АДГ и (или) СУР2Е1 и малоактивной АДГ повышает скорость продукции и (или) снижает скорость деградации ацетальдегида, что, в свою очередь, увеличивает риск развития АБП (рис. 5).

Доказано, что аллель АДГ2*2 чаще встречается у лиц, которые не злоупотребляют алкоголем в сравнении с алкоголиками. По данным F. Tanaka и соавт. [28], аллель АДГ2*1, напротив, чаще встречается у злоупотребляющих алкоголем лиц, чем у тех, кто принимает его в средних и малых дозах. Аллель АДГ3*1 реже встречается у алкоголиков монголоидной расы, чем у непьющих, однако у европейцев подобной зависимости не выявлено [9].

Оценить связь между риском развития АБП и различными аллелями АДГ сложно, а количество исследований в этой области ограничено.

Японские авторы [32] указывают на повышенный риск развития АБП у гетеро- и гомозигот АДГ2*2 при условии продолжающегося употреблении алкоголя. Этот факт подтверждается результатами двух других исследований (4, 28), показавших значительно более высокий риск развития цирроза печени у лиц с аллелем АДГ2*2.

На основании исследований в Великобритании [6] и Франции [7] сделано заключение о более высокой частоте АДГ3 у европейцев с АБП. При объединении результатов этих двух исследований показа-

но, что АДГ3*1 достоверно чаще встречается у алкоголиков с циррозом печени, чем у таковых без цирроза [23]. В то же время этот результат опровергнут данными другого исследования [26]. А при обобщении всех трех исследований роль полиморфизма АДГ3 как фактора риска развития АБП ставится под сомнение.

Генетические факторы, предрасполагающие к возникновению АБП, также изучались на 158 лицах, злоупотреблявших алкоголем [18]. Суточная доза для мужчин составила более 120 г алкоголя, для женщин – свыше 60 г. Проводились следующие генетические исследования: анализ 9 полиморфных регионов, картированных в экзонах III и IX гена АДГ2, в экзоне VIII гена АДГ3, в интроне VI и области промотера гена CYP2E1, а также в области промотера гена *туморнекротизирующего фактора α* (TNF-α).

У злоупотреблявших алкоголем лиц как с АБП, так и без нее выявлены достоверные различия в распределении аллелей генов CYP2E1 и АДГ3. У жителей одного из двух включенных в исследование городов аллель С2 в промотерном регионе гена CYP2E1 встречался с частотой 0,06 у здоровых, злоупотреблявших алкоголем лиц, с частотой 0,19 – у злоупотреблявших алкоголем и имевших АБП лиц ($p=0,012$) и с частотой 0,33 – у злоупотреблявших алкоголем с циррозом печени ($p=0,033$). У жителей второго города была выявлена четкая ассоциация между развитием АБП и гомозиготным наследованием аллеля АДГ3*2 гена АДГ3, его распространение среди злоупотреблявших алкоголем лиц с АБП составило 0,31, а среди здоровых, злоупотреблявших алкоголем, – 0,07 ($p=0,004$).

По результатам данного исследования гетерозиготность по аллелю С2 гена CYP2E1 и гомозиготность по аллелю АДГ3*2 гена АДГ3 представляют собой независимые факторы риска развития АБП среди злоупотребляющих алкоголем лиц. Отсутствие этих аллелей сни-

жает риск развития АБП среди пьющих «опасные» дозы алкоголя в 3,2 и 4,3 раза соответственно.

Ассоциация между полиморфизмом RELF гена P450 2E1 и АБП изучалась рядом авторов. Полученные результаты противоречивы.

Y. Maezawa и соавт. [16] исследовали 82 японцев, страдавших алкоголизмом (все мужчины). RELF человеческого гена P450 2E1 был выделен из лимфоцитов методом полимеразной цепной реакции при воздействии рестриктирующих эндонуклеаз на последовательности Rsa I (интрон 3) и Pst I. У 20 пациентов выявлена жировая дистрофия печени, у 60 – признаки фиброза или цирроза. Тип А гена P450 2E1 (с1/с1) достоверно превалировал у пациентов с фиброзом и циррозом печени ($p<0,05$). Исследователи пришли к выводу о том, что восприимчивость пациентов к тяжелому повреждению печени может ассоциироваться с Rsa I и Pst I полиморфизмом гена P450 2E1. Эта точка зрения находит подтверждение и в других работах [11, 27].

Американские ученые Y.J. Wan и соавт. [30] также связывают развитие АБП с Rsa I полиморфизмом гена P450 2E1 у американцев мексиканского происхождения. С другой стороны, есть данные [21] о том, что генотип CYP2E1 не связан с развитием АБП в отличие от генотипа АДГ2, что также продемонстрировано на группе пациентов японской национальности.

Результаты исследования полиморфизма в регуляторном регионе гена CYP2E1 на лицах белой расы также не выявили связи с развитием АБП [22].

N.A. Wong и соавт. [31] изучали связь между Rsa I, Dra I, Tag I, генетическим полиморфизмом CYP2E1 и восприимчивостью к алкогольному повреждению печени или *гепатоцеллюлярной карциномой* (ГЦК). Исследовали образцы ДНК, полученные от 61 пациента с АБП, 41 пациента с ГЦК и 375 здоровых лиц группы контроля. Метаанализ представлен по резуль-

татам предшествующих исследований Rsa I полиморфизма и риска развития АБП.

В итоге работы не выявлено ассоциации между полиморфизмом Rsa I, Dra I, Tag I и ГЦК. Распределение Rsa I и Dra I аллелей было сходным среди лиц с АБП и группы контроля. Какой-либо достоверной связи между полиморфизмом Rsa I и Dra I и риском развития АБП не выявлено. Следует обратить внимание на то, что аллель Tag I достоверно реже встречался у лиц с АБП, чем в группе контроля. На основании этого высказано предположение о вероятности его протективной роли.

Генетическую предрасположенность к АБП в России изучали П.П. Огурцов и соавт. [1, 19–21]. Предметом исследования стала частота аллеля АДГ2*2 в московской городской популяции и его корреляция с алкогольной зависимостью без признаков повреждения печени и с развитием алкогольного цирроза печени. В исследование были включены 123 москвича, из них группу контроля составили 50 здоровых доноров. У 36 человек имелся алкогольный цирроз печени, 37 страдали алкогольной зависимостью без признаков повреждения печени. Частота аллеля АДГ 2*2 для московской популяции составила 41%. Данная частота занимает среднее положение между распространенностью этого аллеля у азиатов и жителей Центральной и Западной Европы.

Существует негативная корреляция между АДГ 2*2 и злоупотреблением алкоголя как для больных с алкогольной зависимостью без признаков повреждения печени, так и для больных с алкогольным циррозом печени. Четкой связи между риском развития цирроза печени и аллелем АДГ 2*2 не выявлено.

Заключение

Доказательство генетической предрасположенности к развитию тяжелых форм АБП позволи-

ло бы прогнозировать риск развития этого заболевания у отдельных

лиц. Однако результаты исследований в этой области противоречи-

вы, а сама проблема требует дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Огурцов П.П. Вредные последствия потребления алкоголя в России: роль генетического полиморфизма АДГ2 // Алкогольная политика России и Норвегии. – М.: Радуга, 2002. – С. 50–57.
2. Щипков В.П., Кривошеева Г.Н. Общая и медицинская генетика. – М.: Изд. центр «Академия», 2003. – 256 с.
3. Carr L.G., Hartleroad J.Y., Liang Y. et al. Polymorphism at the P450 IIE1 locus is not associated with alcoholic liver disease in Caucasian men // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 1995. – Vol. 19, N 1. – P. 182–184.
4. Chao Y.-C., Liou S.-R., Chung Y.-Y. et al. Polymorphism of alcohol and aldehyde dehydrogenase genes and alcoholic cirrhosis in Chinese patients // Hepatology. – 1994. – Vol. 19. – P. 360–366.
5. Couzigou P., Fleury B., Groppi A. et al. Role of alcohol dehydrogenase polymorphism in ethanol metabolism and alcohol-related diseases // Adv. Exp. Med. Biol. – 1991. – Vol. 284. – P. 263–270.
6. Day C.P., James O.F.W., Bassendine M.F. et al. Alcohol dehydrogenase polymorphism and predisposition to alcoholic cirrhosis (letter) // Hepatology. – 1993. – Vol. 18. – P. 230–232.
7. Day C.P., Bashir R., James O.F.W. et al. Investigation of the role of polymorphisms at the alcohol and aldehyde dehydrogenase loci in genetic predisposition to alcohol-related end-organ damage // Hepatology. – 1991. – Vol. 13. – P. 798–801.
8. Ethanol and the Liver Mechanisms and Management / Ed. by D.I.N. Sherman, V. Preedy, R.R. Watson. – N.Y.: Taylor & Francis, 2002. – 689 p.
9. Gilder F.J., Hodgkinson S., Murray R.M. ADH and ALDH genotype profiles in Caucasians with alcohol-related problems and controls // Addiction. – 1993. – Vol. 88. – P. 383–388.
10. Hrubec Z., Omenn G.S. Evidence of genetic predisposition to alcoholic cirrhosis and psychosis: twin concordances for alcoholism and its biological endpoints by zygosity among male veterans // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 1981. – Vol. 5. – P. 207–215.
11. Kato S., Onda M., Matsukura N. et al. Cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) genetic polymorphism in a case-control study of gastric cancer and liver disease // Pharmacogenetics. – 1995. – Vol. 5, spec. N. – P. S141–S144.
12. Koivisto T., Mishin V.M., Mak K.M. et al. Induction of cytochrome P450 2E1 by ethanol in rat Kupffer cells // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 1996. – Vol. 20. – P. 207–212.
13. Kopun M., Propping P. The kinetics of ethanol absorption and elimination in twins and supplementary repetitive experiments in singleton subjects // Europ. J. Clin. Pharmacol. – 1977. – Vol. 11. – P. 337–344.
14. Kuntz E., Kuntz H.-D. Hepatology Principles and Practice. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2002. – P. 52–54.
15. Lieber C.S. Alcoholic liver disease: new insight in pathogenesis lead to new treatments // J. Hepatology. – 2000. – Vol. 32, suppl 1. – P. 113–128.
16. Maezawa Y., Yamauchi M., Toda G. Association between restriction fragment length polymorphism of the human cytochrome P450 IIE1 gene and susceptibility to alcoholic liver cirrhosis // Amer. J. Gastroenterol. – 1994. – Vol. 89, N 4. – P. 561–565.
17. McCaver D.G., Thomasson H.R., Martier S.S. et al. Alcohol dehydrogenase-2*3 allele protects against alcohol-related birth defects among African Americans // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1997. – Vol. 283. – P. 1095–1101.
18. Manzoni A., Masutti F., Saccoccio G. et al. Genetic determinants of ethanol-induced liver damage // Mol. Med. – 2001. – Vol. 7, N 4. – P. 255–262.
19. Ogurtsov P.P., Garmash I.V., Miandina G.I. et al. Alcohol Dehydrogenase ADH 2-1 and ADG 2-2 allelic isoforms in Russian population correlate with type of alcoholic disease // Addiction. Biology. – 2001. – Vol. 6. – P. 377–383.
20. Ogurtsov P.P., Nuzny V.P., Garmash I.V. et al. Mortality in Russia // Lancet. – 2001. – Vol. 358, N 9282. – P. 669–670.
21. Okamoto K., Murawaki Y., Yuasa I. et al. Effect of ALDH2 and CYP2E1 gene polymorphisms on drinking behavior and alcoholic liver disease in Japanese male workers // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2001. – Vol. 25, N 6, suppl. – P. 19S–23S.
22. Plee-Gautier E., Foresto F., Ferrara R. et al. Genetic repeat polymorphisms in the regulating region of CYP2E1: frequency and relationship with enzymatic activity in alcoholics // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2001. – Vol. 25, N 6. – P. 800–804.
23. Poupon R.E., Nalpas B., Coutelle C. et al. Polymorphism of alcohol dehydrogenase, alcohol and aldehyde dehydrogenase activities: implication in alcoholic cirrhosis in white patients // Hepatology. – 1992. – Vol. 15. – P. 1017–1022.
24. Roucy J.L., Schultz E.D., Kearins M.C. et al. CYP2E1 expression in human lymphocytes from various ethnic populations // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 1999. – Vol. 23, N 12. – P. 1868–1874.
25. Reed R., Page W.F., Viken R.J., Christian J.C. Genetic predisposition to organ specific endpoints of alcoholism // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 1996. – Vol. 20. – P. 1528–1533.
26. Sherman D.I., Ward R.J., Yoshida A., Peters T.J. Alcohol and acetaldehyde dehydrogenase gene polymorphism and alcoholism // EXS. – 1994. – Vol. 71. – P. 291–300.
27. Tanaka F., Shiratori Y., Yokosuka O. et al. Polymorphism of alcohol-metabolizing genes affects drinking behavior and alcoholic liver disease in Japanese men // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 1997. – Vol. 21. – P. 596–601.
28. Tanaka F., Shiratori Y., Yokosuka O. et al. High incidence of ADH2*1/ALDH2*1 genes among Japanese alcohol dependents and patients with alcoholic liver disease // Hepatology. – 1996. – Vol. 23. – P. 234–239.
29. Thomasson H.R., Beard J., Li T.-K. ADH gene polymorphisms are determinants of alcohol pharmacokinetics // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 1995. – Vol. 19. – P. 1494–1499.
30. Wan Y.J., Poland R.E., Lin K.M. Genetic polymorphism of CYP2E1, ADH2 and ALDH2 in Mexican // Amer. Genet. Test. – 1998. – Vol. 2, N 1. – P. 79–83.
31. Wong N.A., Rae F., Simpson K.J. et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2E1 and susceptibility to alcoholic liver disease and hepatocellular carcinoma in a white population: a study and literature review, including meta-analysis // Mol. Pathol. – 2000. – Vol. 53, N 2. – P. 88–93.
32. Yamauchi M., Maezawa Y., Toda G. et al. Association of a restriction fragment length polymorphism in the alcohol dehydrogenase-2 gene with Japanese alcoholic liver cirrhosis // J. Hepatol. – 1995. – Vol. 23. – P. 519–523.
33. Yano H., Tsutsumi M., Fukura M. et al. Study of cytochrome P450 2E1 mRNA level of mononuclear cells in patients with alcoholic liver disease // Clin. Exp. Res. – 2001. – Vol. 25, N 6, suppl. – P. 2S–6S.
34. Zhang S., Lui S., Liu H., Zhu W. Genotyping cytochrome P450 IIE1 in alcoholic liver disease and its significance // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. – 2000. – Vol. 8, N 6. – P. 338–339.

УДК 616.36-008.93

Цитокины и их биологические эффекты при некоторых болезнях печени

В.С. Ешану

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

Исследование продукции и биологических эффектов цитокинов прочно заняло свое место в клинической и экспериментальной гепатологии. Постоянно накапливающиеся данные должны послужить ключом к пониманию происходящих в иммунной системе процессов при вирусных и аутоиммунных поражениях печени, причин их хронизации и прогрессирования.

Ключевые слова: цитокины, хронические вирусные гепатиты, аутоиммунные заболевания печени, алкогольная болезнь печени.

Цитокины – эндогенные биологически активные вещества – представляют собой низкомолекулярные белки. продуцируются клетками различных типов, в основном лимфоцитами, моноцитами и тканевыми макрофагами, постоянно или в ответ на внешний раздражитель.

В настоящее время идентифицировано более 100 цитокинов. Из них выделяют следующие группы:

- интерлейкины (IL-1–IL-25);
- интерфероны (IFN) α и β ;
- факторы некроза опухолей (TNF) α и β ;
- колониестимулирующие факторы;
- факторы роста;
- хемокины.

Общие свойства цитокинов:

- участвуют в межклеточном взаимодействии тканей различного уровня дифференцировки; одноименные цитокины вырабатываются клетками разных тканей, рецепторы для них имеются на клетках

различных тканей;

- чаще всего – это медиаторы локального взаимодействия; выделяют также эффекты цитокинов: аутокринные (воздействие на саму клетку, секретирующую цитокин), паракринные (воздействие на рядом расположенные клетки) и эндокринные (системное воздействие), хотя эндокринный эффект выявлен только у 4 цитокинов – TNF- α , IL-1, IL-6, M-CSF (*macrophage colony stimulating factor* – макрофагальный колониестимулирующий фактор);

- не депонируются в клетках, а синтезируются «по требованию» – начинается с транскрипции мРНК цитокина с соответствующего гена (кроме TNF- α , который в небольшом количестве депонируется в тучных клетках), что обеспечивает высокую динамичность воздействий на клетки-мишени;

- выработка одного цитокина запускает выработку других цитокинов, названную цитокиновым каскадом.

Действие цитокинов реализуется посредством цитокиновых ре-

цепторов. Высокоаффинные рецепторы, как правило, не экспрессируются постоянно на поверхности клетки, а появляются только в состоянии активации при взаимодействии клетки с антигеном или самим цитокином.

Рецепторы для цитокинов в большинстве случаев представляют собой комплексы, состоящие из 2 или нескольких полипептидных субъединиц. Связывание цитокина – лиганда с внеклеточной частью рецептора – сопровождается агрегацией субъединиц и изменением конформации внутриклеточной части рецептора.

Таким образом, биологический эффект цитокина зависит не собственно от цитокина, а от внутренней программы дифференцировки клетки-мишени, что объясняет различные эффекты одного и того же цитокина в различных тканях, вплоть до противоположных.

Классификация цитокинов имеет условный характер в связи с плейотропностью и избыточностью их эффектов. Выделяют следующие

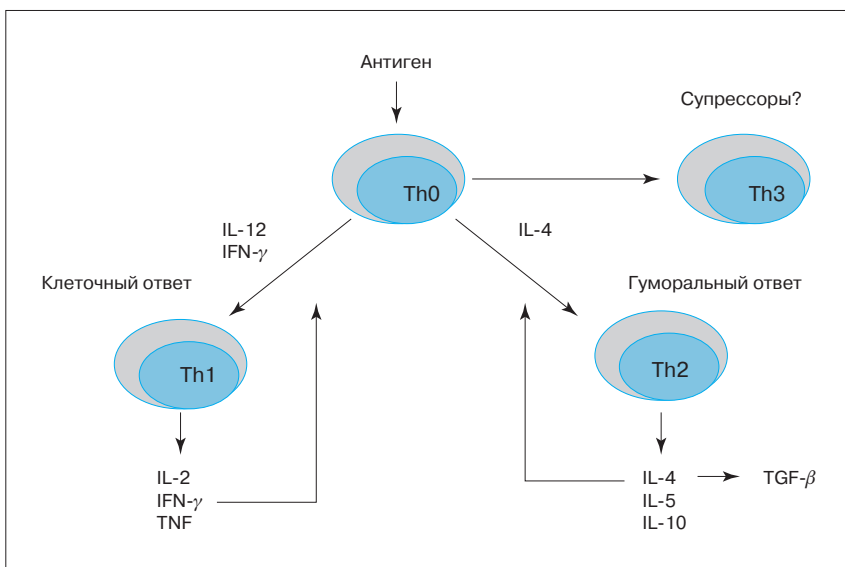


Рис. 1. Тип дифференцировки Th0 и ход воспалительного процесса зависят от цитокиновых влияний (по Jacquelyn J. Maher, 1999)

основные категории цитокинов:

1) медиаторы доиммунного воспаления, продуцируемые тканевыми макрофагами в ответ на прямое раздражение микробными и вирусными продуктами, – TNF- α , IFN- α , IFN- β , IL-1, IL-6 и IL-12 и хемокины;

2) регуляторы активации, пролиферации и дифференцировки лимфоцитов, продуцируемые самими лимфоцитами: IL-2, IL-4 и IL-12, TGF- β (transforming growth factor β) – трансформирующий фактор роста β);

3) регуляторы иммунного воспаления, продуцируемые зрелыми иммунными Т-лимфоцитами: IFN- γ активатор макрофагов и NK (natural killer – естественные киллеры), LT (leukotrienes) – активаторы нейтрофилов, IL-5 – индуктор и активатор эозинофилов, IL-9 – активатор тучных клеток, IL-10 – ингибитор активности макрофагов, IL-12 – активатор ЦТЛ (цитотоксических лимфоцитов) и NK;

4) факторы роста клеток – предшественники гемопоэза, обладающие способностью регулировать митогенную активность и дифференцировку клеток: семейства инсулиноподобных факторов роста – insulin-like growth factor (IGF-I и IGF-II), факторов роста фибробластов (FGF-1-FGF-9), тромбоцитарных факторов роста

– platelet derived growth factor (PDGF-AA, -AB, -BB), эпидермальных факторов роста (EGF), трансформирующих факторов роста – transforming growth factor (TGF- α , TGF- β 1-3), гранулоцитарно-макрофагального, гранулоцитарного и макрофагального колониестимулирующих факторов (GM-CSF, G-CSF, M-CSF), фактора роста гепатоцитов – hepatocyte growth factor (HGF).

Главные источники цитокинов – клетки иммунной системы: специфической (лимфоциты) и неспецифической защиты (моноклеарные фагоциты, NK-клетки).

Как известно, выделяют 2 основных класса лимфоцитов: В- и Т-клетки. Среди Т-клеток различают функциональные подклассы Т-хелперов (Th) и ЦТЛ. Главную роль в поддержании гуморального и цитотоксического звеньев иммунитета играют Th, что реализуется благодаря выработке определенных цитокинов (рис. 1).

Характеристика основных цитокинов

Исходя из основных биологических свойств IL-1, IL-6, TNF- α и GM-CSF относят к разряду провоспалительных цитокинов, IL-10, IL-4, TGF- β и отчасти IL-6 – к разряду противовоспалительных цитокинов.

IL-1 первоначально обозначался такими терминами, как лимфоцитаактивирующий фактор, эндогенный пироген. Клетки-продуценты: макрофаги, эпителий покровных тканей, в меньшей степени – NK-клетки, В-лимфоциты, нейтрофилы, различные клетки мезенхимального происхождения (гладкие миоциты, синовиоциты, фибробласты, эндотелий и др.).

IL-1 – классический провоспалительный цитокин. Локальные эффекты – активация Т-лимфоцитов и макрофагов, системные – лихорадка и другие симптомы септического шока.

IL-1 вызывает выраженные системные реакции в виде гипертермии, медленноволнового сна, депрессии, анорексии, индуцирует выработку белков острой фазы воспаления, прямо и опосредованно (путем повышения продукции G-CSF, GM-CSF и IL-3) стимулирует гемопоэз, способствует развитию нейтрофильного лейкоцитоза, тромбоцитоза.

IL-2. Клетки-продуценты – активированные Т-лимфоциты (Th1) – Т-хелперы 1-го типа. Основные биологические эффекты – стимуляция и пролиферация Т-, NK-клеток.

IL-3. Клетки-продуценты – Т-лимфоциты, эпителиальные клетки стромы тимуса. Является мультиколониестимулирующим фактором, костимулятором пролиферации и дифференцировки всех ростков гемопоэза.

IL-4 – продуцируется Т-лимфоцитами, тучными клетками. Биологический эффект – иммунное отклонение дифференцировки CD4⁺ Т-лимфоцитов в сторону Th2 (Т-хелперов 2-го типа), активация В-лимфоцитов.

IL-5 – продуцируется Th2, тучными клетками. Участвует в дифференцировке и активации эозинофилов.

IL-6 – продуцируется Т-лимфоцитами, макрофагами, клетками эндотелия.

Основные функции IL-6: индукция синтеза белков острой фазы и активация эндотелия, поддержание роста и созревания В-клеток в ан-

тителопroduцирующие клетки, поддержание продукции фактора роста и пролиферации Т-лимфоцитов IL-2, подготовка клеток-мишеней для распознавания ЦТЛ, стимуляция гранулоцито- и моноцитопоза (синергизм с IL-3), тромбоцитопоза.

IL-7. Клетки-продуценты – строма костного мозга. Поддерживает пролиферацию пре-В- и пре-Т-лимфоцитов.

IL-8 – малый цитокин (хемокин). На ранних стадиях патологического процесса основными продуцентами являются моноциты и макрофаги, на более поздних стадиях – клетки эндотелия, гладкой мускулатуры, печени, фибробласты.

IL-8 может экспрессироваться клетками гепатоцеллюлярной карциномы. Основные функциональные свойства: участвует в формировании воспалительного инфильтрата в ранние сроки патологического процесса.

IL-9 – продуцируется Th2, участвует в активации тучных клеток.

IL-10 – продуцируется Th2, макрофагами и В-лимфоцитами, инфицированными вирусом Эпштейна–Барра. Является ингибитором активности макрофагов, ингибирует Т-лимфоцитарные реакции.

IL-11 – продуцируется фибробластами стромы костного мозга и лимфоидных органов, обеспечивает синергичное поддержание гемопоэза с IL-3 и IL-4.

IL-12. Продуценты – макрофаги и В-лимфоциты. Направляет дифференцировку CD4⁺ Th0-лимфоцитов в сторону Th1, стимулирует функции NK и функциональное созревание ЦТЛ и синтез IFN- γ .

Фактор некроза опухоли α (TNF- α) вырабатывается главным образом клетками системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ), в меньшей степени – Th1, нейтрофилами, NK-клетками, кератиноцитами, астроцитами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками. Наибольшее значение в индукции синтеза TNF- α макрофагами имеют бактериальные эндотоксины, окислительный стресс,

IFN- β , IL-1 β , IL-2, колониестимулирующие факторы.

TNF- α проявляет биологические эффекты классического провоспалительного цитокина: активирует тканевые протеазы, расщепляющие межклеточное вещество, тем самым усиливая сосудистую проницаемость и облегчая трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов. Активирует эндотелиальные клетки венул, повышает экспрессию молекул межклеточной и сосудисто-клеточной адгезии на их поверхности. Запускает цитокиновый каскад в очаге воспаления, увеличивая выработку IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, GM-CSF, G-CSF разными типами клеток и аутокринно повышая активацию СМФ.

Между продукцией TNF- α и IL-6 существует очень важная функциональная связь (см. ниже). TNF- α стимулирует функциональную активность полиморфно-ядерных лейкоцитов; повышает прокоагулянтный потенциал крови: стимулирует выработку тканевых прокоагулянтных факторов (тромбопластина, ингибитора активатора плазминогена-1, простациклина) клетками СМФ и эндотелия, снижает секрецию тромбомодулина; активирует тромбоциты посредством повышения продукции PDGF.

TNF- α стимулирует синтез гепатоцитами белков острой фазы воспаления, усиливает цитотоксичность макрофагов и NK-клеток. Вызывает в клетке разобщение окисления и фосфорилирования, повышает выработку молекул окислителей, что сопровождается активацией *перекисного окисления липидов* (ПОЛ).

При определенных условиях TNF- α опосредует процессы апоптоза клеток, в том числе кроветворных. Угнетает также синтез ключевого фермента липогенеза – липопротеинлипазы, что ведет к расходованию запасов жира и потере массы тела.

Биологические эффекты TNF- α в общем находятся в зависимости от его концентрации. Низкий уровень его продукции необходим для под-

держания противоопухолевой защиты, ограничения размера пула лимфоцитов путем индукции апоптоза. Значительное повышение активности, как правило, сопряжено с реакцией повреждения и воспаления, а сверхвысокие концентрации – с развитием тяжелых генерализованных расстройств, полиорганной недостаточностью.

Интерфероны. Выделяют 3 типа интерферонов: IFN- α , IFN- β и IFN- γ .

IFN- γ продуцируется Т-лимфоцитами (Th1, CD8⁺, ЦТЛ и NK). Биологические эффекты: активация макрофагов и NK к осуществлению ими цитолиза клеток-мишеней, кофактор дифференцировки Th0-клеток в Th1, индуцирует экспрессию молекул МНС II класса – главного комплекса гистосовместимости (*main histocompatibility complex*).

Трансформирующий фактор роста β (TGF- β) – цитокин с разнообразными и недостаточно хорошо изученными эффектами:

- при инициации воспаления проявляет провоспалительную активность – усиливает хемотаксис моноцитов к хемоаттрактанту, синтез моноцитами (макрофагами) IL-1, TNF- α ;

- по мере развития иммунорегуляторного ответа проявляет свойства противовоспалительного цитокина – подавляет IL-1-зависимую пролиферацию тимоцитов, IL-2-зависимую пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, генерацию ЦТЛ и NK-клеток, экспрессию антигенов МНС II класса на *антигенпредставляющие клетки* (АПК), снижает уровень активации СМФ, выработку TNF- α , уменьшает адгезию нейтрофилов к эндотелию;

- обладает антипролиферативным и проапоптотическим действием на разные типы клеток, стимулирует ангиогенез;

- поддерживает процесс образования компонентов межклеточного матрикса.

TGF- β вырабатывают разнообразные клеточные популяции: клетки СМФ, Th2, фибробласты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки, тромбоциты.

Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) – гемопоэтический ростовой фактор, стимулирующий продукцию гранулоцитов, моноцитов, Т-лимфоцитов и повышающий функциональную активность нейтрофилов.

Провоспалительные свойства GM-CSF: стимуляция генерации АПК и аутокринной активации зрелых макрофагов, повышение сосудистой проницаемости. GM-CSF усиливает секрецию IL-1, IL-6 и TNF- α клетками СМФ.

Таким образом, IL-1, TNF- α , отчасти IL-6 и GM-CSF опосредуют сходные гематологические и метаболические сдвиги, характерные для ответа организма на инфекцию.

Вместе с тем данные цитокины служат мощными аутокринными стимуляторами функций мононуклеарных фагоцитов и в большинстве случаев являются синергистами и взаимными индукторами. TGF- β , в некоторой степени IL-6, а также IL-4 и IL-10 снижают активацию макрофагов, усиливают продукцию рецепторов-«ловушек» провоспалительных цитокинов.

На фоне мощных или пролонгированных стимулирующих воздействий на СМФ возможно формирование «порочного круга» аутокринной активации этой системы с выработкой преимущественно про- или противовоспалительных цитокинов.

Избыточная или длительная активация СМФ сопровождается гиперсекрецией преимущественно провоспалительных цитокинов и аутокринной стимуляцией макрофагов, что определяет развитие следующих патофизиологических синдромов.

1. Общие симптомы интоксикации, лихорадка, снижение массы тела.

2. Изменение гемопоэза, усиление пролиферации миелоидного ростка костного мозга.

3. Изменение состава крови:

– нейтрофильный лейкоцитоз в результате усиления выработки лейкоцитов и их «рекрутирования»

в кровотоки;

– изменение содержания белков – индукция выработки С-реактивного белка, фибриногена, α_2 -МГ, сывороточного амилоидного белка, гаптоглобина, α_1 -антитрипсина, церулоплазмина, С₃-компонента комплемента и снижение синтеза в печени альбумина, α -фетопротеина, фибронектина, трансферрина;

– гиперкоагуляция (вплоть до развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания) вследствие повышения вязкости крови, усиления продукции факторов свертывания, активации тромбоцитов, экспрессии молекул адгезии;

– развитие анемии при хронических болезнях как следствие изменения метаболизма железа (повышение продукции сывороточного ферритина макрофагами, снижение всасывания железа, перераспределительный его дефицит);

– повреждение органов и тканей вследствие прямых цитотоксических эффектов TNF- α , нарушений микроциркуляции, гипоксии и др.

Длительная активация СМФ и гиперпродукция цитокинов с преимущественно противовоспалительной активностью (IL-4, IL-10, TGF- β) может сопровождаться угнетением экспрессии молекул межклеточных взаимодействий АПК с Th, функциональным дефицитом Th, а также снижением устойчивости АПК к проапоптотическим воздействиям.

В настоящее время пристальное внимание уделяется исследованию роли цитокинов в патогенезе болезней печени. В данной статье рассматривается роль цитокинов при вирусных, аутоиммунных заболеваниях печени и алкогольной болезни печени.

Хронические вирусные гепатиты (ХВГ) В и С представляют собой иммуноопосредованные заболевания, поскольку *вирусы гепатита В и С* (HBV и HCV) не вызывают существенного прямого цитотоксического эффекта, а некроз гепатоцитов при данной патологии обусловлен иммунными реакциями.

Клеткам Купфера и секретируемым ими цитокинам принадлежит важная роль в регуляции процессов клеточной гибели, воспалительной реакции и репарации при болезнях печени. При ХВГ цитокиновые влияния могут вызывать гибель даже неинфицированных клеток печени, усугубляя повреждение паренхимы.

Способность TNF- α повреждающе воздействовать на клетки печени продемонстрирована множеством экспериментов. Показана способность TNF- α вызывать апоптоз как инфицированных, так и неинфицированных «мишеней» при взаимодействии с рецепторов 1-го типа к TNF (TNF-RI) на их поверхности.

Вместе с тем TNF- α способен стимулировать внутриклеточные антиапоптотические механизмы. Интересно, что TNF- α представляет собой фактор, поддерживающий восстановление паренхимы печени. В ряде исследований показано, что у мышей с генотипом «*knockout TNF-RI*» нарушается процесс репарации.

В экспериментах на животных продемонстрирована важная роль IL-6 в регенерации печени. У мышей линии *knockout IL-6* после частичной гепатэктомии масса органа адекватно не восстанавливается и наблюдается высокая летальность от печеночной недостаточности.

TGF- β относят к числу индукторов апоптоза *in vitro* и *in vivo*, что особенно характерно для высокой концентрации данного цитокина. Предположительно воздействие TGF- β создает дефицит «факторов выживания» – NF κ B, bcl-xl – и вызывает избыточную экспрессию проапоптотических генов *bax* и *p53*.

Ключевые этапы в разворачивании фибропластического процесса в печени – активация клеток Купфера и эндотелиоцитов под действием местных биологически активных факторов и секреция указанными клетками молекул, воздействующих на звездчатые клетки печени.

В процессе активации звездчатые клетки приобретают способ-

ность к активной продукции TGF- β , хемотаксису, делению и дифференцировке в миофибробласты, вырабатывающие компоненты межклеточного матрикса. В этих условиях TGF- β становится важным фактором, поддерживающим процессы фиброгенеза.

Длительная персистенция HBV и HCV в клетках СМФ может сопровождаться угнетением защитных функций макрофагов, нарушением захвата циркулирующих иммунных комплексов и повышенной секрецией провоспалительных цитокинов. Подобные изменения функции иммунной системы опосредуют разнообразные системные проявления ХВГ, характеризующиеся как внепеченочные.

В последние годы появились сообщения о тесной ассоциации HCV-инфекции с цитопениями крови. В качестве вероятных причин цитопенических синдромов рассматриваются не только образование аутоантител к клеткам крови, но и развитие неэффективного гемопоэза вследствие дисбаланса регуляторных цитокинов.

Все больший интерес исследователей вызывает изучение собственного антивирусного потенциала некоторых цитокинов. TNF- α , IFN- α , IFN- β и IL-12 объединены в группу антивирусных цитокинов благодаря их способности стимулировать транскрипцию защитных белков в инфицированной клетке, нарушать функцию вирусного генома и свойства вирусных протеинов.

В исследованиях показано, что сывороточная концентрация цитокинов IL-6, TNF- α , TGF- β 1 у больных ХВГ С имеет достоверную связь с основными клиническими и морфологическими характеристиками болезни.

К наиболее распространенным аутоиммунным заболеваниям печени относятся *первичный билиарный цирроз* и *аутоиммунный гепатит*. Считается, что основную роль в непосредственном повреждении гепатоцитов и желчных протоков играют Т-лимфоциты (рис. 2).

Показано, что при первичном

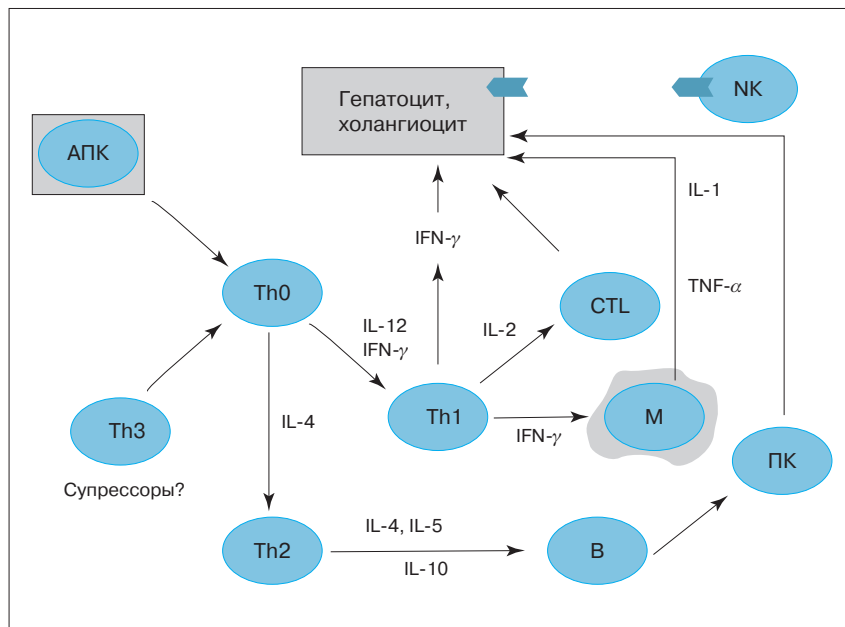


Рис. 2. Патогенез иммунного повреждения печени. ПК – плазматические клетки, НК – естественные киллеры, CTL – cytotoxic lymphocytes, Ts – Т-супрессоры

билиарном циррозе наиболее существенно возрастает концентрация IL-6, регулирующего пролиферацию эпителия желчных протоков, гепатоцитов и формирование фиброза. Кроме того, при первичном билиарном циррозе и аутоиммунном гепатите повышается содержание в сыворотке крови IL-4, IL-12 и TNF- α , что коррелирует с биохимической и гистологической активностью болезни.

В последнее время активно изучаются механизмы патогенеза *алкогольной болезни печени*. Доказано, что развитию фиброза на фоне гепатита алкогольной этиологии способствуют цитокины, концентрация которых (IL-1, IL-6, TNF- α) резко повышается в острый период болезни. Активация АПК (макрофагов) с последующим запуском цитокинового каскада частично обусловлена воздействием ацетальдегида, образующегося в результате метаболизма этанола.

С учетом достижений современной медицины и биологии в изучении структуры цитокинов и их функциональных свойств можно в большей мере объяснить действие некоторых лекарственных средств, применяемых при болезнях печени, и предложить использование цитокинов, их индукторов и ингибито-

ров в качестве терапевтических препаратов.

В исследованиях отмечено, что у ряда больных с длительно текущими прогрессирующими болезнями печени снижается содержание в сыворотке крови про- и противовоспалительных цитокинов. Данный факт можно объяснить угнетением неспецифической защиты и специфического иммунитета, истощением цитокинпродуцирующей способности при длительной антигенной стимуляции, ингибирующим действием интенсивной противовоспалительной, иммуносупрессивной и цитостатической терапии.

Заключение

Практическое использование накопленных знаний о цитокинах и их биологических эффектах остается пока ограниченным вследствие чрезвычайной сложности взаимосвязей в системе поддержания гомеостаза.

Спектр секретируемых цитокинов и соотношение их активности у разных больных при воздействии одного и того же патогена может быть неодинаковым. Это связано с тонкими различиями характерис-

тик как этиологического фактора, так и «факторов хозяина». К последним, в частности, относят индивидуальные особенности струк-

туры молекул МНС, строения и функции иммунокомпетентных клеток, метаболизма цитокинов.

На основе использования цито-

киновых эффектов в будущем планируется разработка стратегий патогенетического лечения хронических болезней печени.

Список литературы

1. Буеверов А.О. Иммунологические механизмы повреждения печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – Т. 8, № 5. – С. 18–21.

2. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клини-

циста. – М.: ООО «Изд. дом «М-Вести», 2001.

3. Плейфэр Дж. Наглядная иммунология: Пер. с англ. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1998.

4. Хайтов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. – М.: Медицина, 2000.

5. Царегородцева Т.М., Серова Т.И. Цитокины в гастроэнтерологии. – М.: Анахарсис, 2003.

Анахарсис, 2003.

6. Шульпекова Ю.О. Цитокиновый профиль сыворотки крови больных хроническим вирусным гепатитом С. – М., 2001.

7. Charles Lieber. Alcoholic liver disease: new insight in pathogenesis lead to new treatments // J. Hepatol. – 2000. – N 1. – P. 113–128.

УДК 616.36-002.1-092

Принципы патогенетического лечения острого алкогольного гепатита

А.О. Буеверов, М.В. Маевская

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

Острый алкогольный гепатит (ОАГ) относится к числу наиболее тяжелых форм алкогольной болезни печени. В патогенезе ОАГ важное значение придается перекисному окислению липидов и активации провоспалительных цитокинов на фоне хронических патологических изменений печени. При определении прогноза основное внимание уделяется увеличению протромбинового времени и повышению уровня сывороточного билирубина. Тяжелый ОАГ требует активной медикаментозной терапии, включающей назначение парентерального питания, глюкокортикоидов, препаратов метаболического, антицитокинового и антибактериального действия. В последние годы накоплены экспериментальные и клинические данные об эффективности *адеметионина (гептрала)* в лечении тяжелых алкогольных поражений печени.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, алкогольный гепатит, адеметионин, лечение.



Острый алкогольный гепатит занимает особое место в ряду нозологических вариантов алкогольной болезни печени (АБП) как в связи с высоким риском летального исхода, так и вследствие существенного «вклада» в прогрессирование фонового хронического поражения печени. Необходимость своевременного распознавания ОАГ и правильной формулировки диагноза обусловлена значительным улучшением прогноза при назначении адекватного лечения.

К сожалению, в широкой клинической практике термин «острый алкогольный гепатит» нередко заменяется аморфным понятием «активный» или «декомпенсированный» цирроз печени, который при ОАГ часто является фоновым заболеванием. Подобный диагноз не отражает клинко-патогенетической сущности болезни и не по-

буждает врача к проведению экстренных терапевтических мероприятий.

Основные механизмы повреждения печени при алкогольном гепатите

Известно, что 85% этанола окисляется цитозольным ферментом *алкогольдегидрогеназой* желудка и печени до ацетальдегида. Ацетальдегид, в свою очередь, при помощи печеночного митохондриального фермента *альдегиддегидрогеназы* подвергается дальнейшему окислению до ацетата через стадию ацетил-СоА. В обеих реакциях в качестве кофермента участвует *никотинамиддинуклеотид (НАД)*, который, присоединяя протон, восстанавливается до НАД·Н.

10–15% этанола окисляется до ацетальдегида в микросомах глад-

кого эндоплазматического ретикулума *микросомальной этанолаксилирующей системой* (МЭОС). Основным компонентом МЭОС – цитохром Р450 2Е1, который участвует в метаболизме не только алкоголя, но и ряда лекарственных препаратов. Усиленная функция МЭОС ведет к повышенному образованию токсичных метаболитов лекарств, что может явиться причиной поражения печени при применении даже терапевтических доз медикаментов.

Так, под воздействием МЭОС около 1% парацетамола превращается в N-ацетил-пара-бензохинонимин, истощающий запасы клеточного глутатиона. Данное обстоятельство ведет к тяжелым поражениям печени вплоть до фульминантной печеночной недостаточности.

Один из основных гепатотоксических эффектов ацетальдегида,

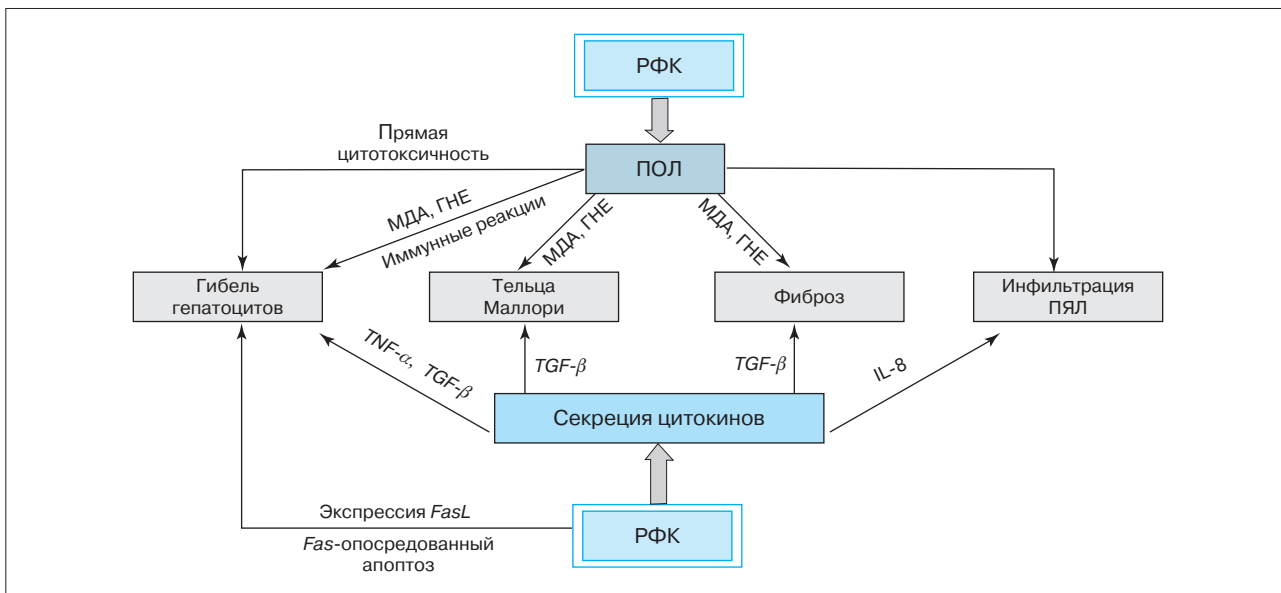


Рис. 1. Активные формы кислорода (АФК) и механизмы реализации оксидативного стресса. АФК обладают прямой цитотоксичностью, активируя Fas-опосредованный апоптоз гепатоцитов, инициируют ПОЛ, приводящее к образованию реактогенных соединений, в том числе малонового диальдегида (МДА) и 4-гидроксиноненала (ГНЕ). Данные соединения могут как непосредственно вызывать гибель гепатоцитов, так и индуцировать цитотоксические иммунные реакции вследствие ковалентного связывания с клеточными белками, а также формирование содержащих мономеры цитокератинов телец Маллори, фиброгенез и хемотаксис полиморфно-ядерных нейтрофилов (ПЯЛ). Помимо этого АФК способствуют секреции цитокинов (TNF- α , TGF- β , IL-8) мононуклеарными фагоцитами, потенцирующих указанные патологические процессы

проявляющийся в результате усиления перекисного окисления липидов (ПОЛ) и формирования стойких комплексных соединений с белками, – нарушение функции важнейшего структурного компонента клеточных мембран – фосфолипидов. Это ведет к повышению проницаемости мембран, нарушению трансмембранного транспорта, функции клеточных рецепторов и мембраносвязанных ферментов.

На экспериментальных моделях и при изучении биопатов больных алкогольным гепатитом показано, что подавление репарации ДНК при хроническом употреблении этанола ведет к усилению апоптоза гепатоцитов. В реализации программы апоптоза важное значение имеет гиперпродукция *туморнекротизирующего фактора α* (TNF- α). При ОАГ гепатоциты гибнут преимущественно по механизму некроза, что сопровождается массивной миграцией нейтрофильных лейкоцитов в очаг воспаления.

Окисление этанола обуславливает повышенный расход кофермента НАД⁺ и увеличение соотно-

шения НАД⁺:НАД. С ростом величины этого соотношения повышается синтез глицеро-3-фосфата и, как следствие, усиливаются эстерификация жирных кислот и синтез триглицеридов, что служит начальным этапом развития гиперлипидемии и жировой дистрофии печени. Наряду с этим нарастание концентрации НАД⁺ сопровождается снижением скорости β -окисления жирных кислот, что также способствует их отложению в печени. Сдвиг соотношения НАД⁺:НАД влево ведет к повышенному синтезу лактата из пирувата, обуславливающему развитие лактат-ацидоза, наиболее резко выраженного при тяжелых формах ОАГ.

Хроническое употребление алкоголя способствует снижению активности митохондриальных ферментов и разобщению окисления и фосфорилирования в электронно-транспортной цепи. Это способствует не только уменьшению синтеза АТФ, но и переносу электронов непосредственно на кислород с образованием *активных форм кислорода (АФК)*. Непосредственны-

ми «виновниками» указанных нарушений являются ацетальдегид и жирные кислоты.

АФК могут образовываться не только в митохондриях, но и в микросомах. Источниками АФК помимо свободных жирных кислот могут служить альдегиды, кетоны, пищевые нитрозамины и железо.

У больных АБП выявляются повышенные концентрации сывороточных провоспалительных цитокинов: TNF- α и *интерлейкинов* (ИЛ) 1, 2, 6, и 8, которые участвуют во взаимодействии иммунокомпетентных клеток. Кроме того, TNF- α и ИЛ-8, стимулируя продукцию активных форм кислорода и оксида азота, вызывают повреждение клеток-мишеней и обуславливают картину полиорганной недостаточности при ОАГ. На стадии *цирроза печени* (ЦП) в качестве мощного стимулятора перечисленных цитокинов присоединяется бактериальный эндотоксин, в избыточном количестве проникающий в системную циркуляцию вследствие повышенной проницаемости кишечной стенки.

Интересно, что при тяжелых

формах АБП также снижена продукция противовоспалительных цитокинов, в первую очередь IL-10, у которого обнаружены антифибротические свойства.

Высокая потребность гепатоцитов в кислороде обуславливает прогрессирующее уменьшение его концентрации в печеночной дольке от зоны 1 (окружение портального тракта) к зоне 3 (окружение центральной вены). Следовательно, гепатоциты, локализованные в зоне 3, наиболее подвержены последствиям гипоксии – фиброзу и некрозу. Более того, максимальное количество цитохрома P450 2E1 в составе МЭОС, участвующего в метаболизме этанола, обнаруживается именно в зоне 3.

Активация цитокинов – важное звено печеночного фиброгенеза. Особое внимание уделяется *трансформирующему фактору роста β* (TGF-β), под воздействием которого жиронакапливающие клетки Ито трансформируются в фибробласты, продуцирующие преимущественно коллаген 3-го типа. Другой стимулятор коллагенообразования – продукты ПОЛ. Связь АФК, продуктов ПОЛ и цитокинов с гистологическими изменениями печени показана на рис. 1.

Патологическая активация клеточного и гуморального звеньев иммунитета не только имеет существенное значение в повреждении печени при злоупотреблении алкоголем, но и в значительной степени может объяснить случаи прогрессирования заболевания после прекращения употребления спиртных напитков.

Как на экспериментальных животных моделях, так и у больных АБП выявляется снижение печеночной концентрации глутатиона, скорости трансметилирования и катаболизма гомоцистеина.

Ускоренному прогрессированию патологических изменений печени и повышенной вероятности развития ОАГ способствуют:

1) генетические особенности метаболизирующих этанол ферментов, в частности аномальный

аллель альдегиддегидрогеназы;

2) женский пол;

3) нутритивный дисбаланс (избыток жиров, недостаток белков, углеводов и витаминов в рационе);

4) инфекция гепатотропными вирусами, особенно HCV;

5) прием гепатотоксичных препаратов.

Клинические варианты острого алкогольного гепатита

Следует помнить, что ОАГ обычно развивается после тяжело-го запоя у больных с уже существующим ЦП, что обуславливает суммирование симптоматики и значительно ухудшает прогноз. Общий «стаж» злоупотребления спиртными напитками составляет, как правило, 10 и более лет.

Обычно выявляют три варианта ОАГ.

Желтушный вариант встречается наиболее часто. У пациентов отмечаются выраженная слабость, анорексия, тупая боль в правом подреберье, тошнота, рвота, диарея, похудание и желтуха, не сопровождающаяся кожным зудом. Приблизительно у половины больных наблюдается ремиттирующая или постоянная лихорадка, часто достигающая фебрильного уровня. Печень увеличена почти во всех случаях, уплотнена, с гладкой поверхностью (при циррозе бугристая), болезненна. Выраженная спленомегалия, асцит, телеангиэктазии, пальмарная эритема и астериксис свидетельствуют о фоновом ЦП. Часто развиваются сопутствующие бактериальные инфекции: пневмония, воспалительные заболевания мочевых путей, спонтанный бактериальный перитонит и септицемия. Наряду с гепаторенальным синдромом септицемия нередко является непосредственной причиной смерти.

Холестатический вариант наблюдается в 5–13% случаев и сопровождается выраженным зудом, желтухой, обесцвечиванием кала,

потемнением мочи. При лихорадке и боли в правом подреберье клиническая картина трудноотличима от острого холангита. Холестатический ОАГ характеризуется тяжелым течением.

Фульминантный ОАГ отличается быстрым прогрессированием развития желтухи, геморрагического синдрома, печеночной энцефалопатии и почечной недостаточности. К летальному исходу приводит обычно печеночная кома или гепаторенальный синдром.

Лабораторные показатели. Характерны нейтрофильный лейкоцитоз, достигающий $(20-40) \times 10^9/\text{л}$, повышение СОЭ до 40–50 мм/ч. Изменения красной крови обычно проявляются макроцитозом. Уровень билирубина повышается преимущественно за счет прямой фракции и достигает особенно высоких показателей при холестатической форме.

Активность аминотрансфераз может возрастать как в разы, так и в десятки раз. При этом соотношение активности АсАТ/АлАТ превышает 2. Нередко на фоне резкого повышения активности АсАТ, активность АлАТ может оставаться в пределах нормальных или субнормальных значений. Это обусловлено двумя причинами:

1) АсАТ локализуется преимущественно в митохондриях, которые, как указывалось, служат одним из основных источников АФК;

2) образование АлАТ при АБП снижено из-за нарушения синтеза пиридоксальфосфата.

Множественно повышается активность γ -глутамилтранспептидазы, при холестатической форме – одновременно с возрастанием активности щелочной фосфатазы. Обычно повышена концентрация IgA. При ЦП и тяжелом течении ОАГ нарастают биохимические признаки печеночной недостаточности: увеличение *протромбинового времени* (ПВ) – снижение протромбинового индекса, уменьшение сывороточной концентрации альбумина, гипераммониемия.

На развернутой стадии ОАГ,

как правило, имеются противопоказания к пункционной биопсии печени. Если биопсия все же выполняется, то при гистологическом исследовании визуализируются гепатоциты в состоянии баллонной и жировой дистрофии. Иногда можно обнаружить тельца Маллори, которые представляют собой при окраске гематоксилином и эозином пурпурно-красные цитоплазматические включения, состоящие из конденсированных промежуточных микрофиламентов цитоскелета. Имеется в той или иной степени выраженный фиброз с перисинусоидальным расположением коллагеновых волокон. Типичный признак – массивная лобулярная инфильтрация с преобладанием полиморфно-ядерных лейкоцитов и участками фокальных некрозов (рис. 2). В различной степени выражен внутриспеченочный холестаз.

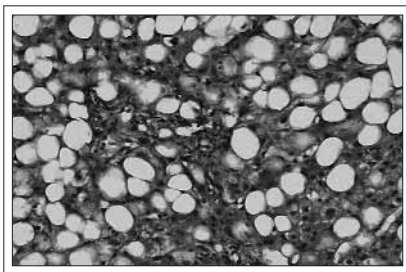


Рис. 2. Биоптат печени при АБП: окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$. Алкогольный гепатит на фоне диффузного крупнокапельного ожирения гепатоцитов, фиброз

Жесткие диагностические критерии ОАГ не разработаны. Основная задача врача – своевременное распознавание тяжелого течения гепатита, что важно для определения прогноза и начала активной медикаментозной терапии.

Н. Tilg и А. Kaser [12] к числу *характерных симптомов тяжелого ОАГ* относят:

- лихорадку;
- гепатомегалию;
- желтуху;
- анорексию;
- коагулопатию;
- энцефалопатию;
- лейкоцитоз;

– преобладание активности АсАТ.

Для своевременной диагностики необходимо учитывать значительное и быстрое ухудшение состояния пациента по сравнению с исходным, и длительный алкогольный анамнез. С целью определения тяжести течения гепатита чаще всего применяется *дискриминантная функция (DF)*, или индекс Мэддрей (Maddrey, 1978):

$$DF = 4,6 \times (\text{ПВ больного} - \text{ПВ в контроле}) + \text{уровень сывороточного билирубина (в мг\%)}$$

У больных со значением этого коэффициента более 32 вероятность летального исхода во время текущего госпитального лечения превышает 50%. При появлении или усилении фоновой печеночной энцефалопатии ОАГ всегда должен рассматриваться как тяжелый, что требует соответствующей коррекции терапии.

Подходы к лечению острого алкогольного гепатита

Лечение ОАГ предусматривает решение двух клинических задач:

- 1) ликвидация непосредственной угрозы жизни;
- 2) остановка или замедление прогрессирования фоновых патологических изменений печени.

Во многих случаях эти задачи решаются одновременно.

При любой форме АБП важнейшим условием является элиминация этиологического фактора, то есть *прекращение употребления алкоголя*. Однако следует учитывать, что реально полностью отказываются от алкоголя после сообщения диагноза АБП, в том числе тяжелых ее форм – ЦП и ОАГ, не более одной трети пациентов. Еще приблизительно столько же значительно сокращают объем употребляемых спиртных напитков, в то время как около 30% вообще игнорируют рекомендации врача. Последняя

категория преимущественно представлена большими алкоголиками, которые требуют совместной работы гепатолога и нарколога.

Неблагоприятный прогноз течения АБП определяется невозможностью убедить больных в необходимости абстиненции вследствие алкогольной зависимости, с одной стороны, с другой, противопоказаниями к назначению рекомендованных наркологами нейролептиков из-за печеночной недостаточности.

Большое значение придается своевременной *коррекции трофологического статуса* больного ОАГ. Как известно, именно алкогольный цирроз ведет к развитию наиболее ранней и тяжелой трофологической недостаточности по сравнению с другими нозологическими формами поражения печени. Эндогенное истощение, обусловленное снижением запасов гликогена в печени, усугубляется экзогенным истощением больных, восполняющих энергетический дефицит «пустыми» алкогольными калориями в условиях повышенной потребности в питательных веществах, витаминах и микроэлементах. В США С. Mendenhall и соавт. (1995) выявили ту или иную степень дефицита питания практически у каждого больного ОАГ, при этом тяжесть поражения печени коррелировала с выраженностью трофологической недостаточности. Следует обратить внимание, что среднее употребление алкоголя в исследованной группе составило 228 г/сут (почти 50% получаемой энергии исходило от алкоголя).

В связи с этим важным компонентом лечения является адекватное поступление питательных веществ. Энергетическая ценность диеты должна быть не менее 2000 кал/сут, содержание белка – 1 г/кг массы тела, достаточное количество витаминов, особенно группы В и фолиевой кислоты, дефицит которых наиболее часто наблюдается у алкоголиков.

При анорексии применяется эн-

теральное зондовое или парентеральное питание. В упомянутой группе пациентов с ОАГ продемонстрирована корреляционная связь между количеством калорий, содержащихся в пище, и выживаемостью. У больных, добровольно принимавших пищу с энергетической ценностью более 3000 ккал/сут, практически не было летальных исходов. В то же время в подгруппе, в пищевом рационе которой было менее 1000 ккал/сут, летальность превысила 80%.

Отношение к *глюкокортикоидам* при ОАГ неоднозначно. Данные метаанализа 13 рандомизированных контролируемых исследований указывают на достоверное повышение непосредственной выживаемости больных тяжелым ОАГ с индексом Мэддрей >32 и (или) печеночной энцефалопатией.

Стандартный курс лечения составляет 40 мг/сут преднизолона или 32 мг/сут метилпреднизолона *per os* в течение 4 нед. Важно отметить, что эти данные относятся к выживаемости в период текущего госпитального лечения, так как различия между основной и контрольной группами нивелируются через 1–2 года, что обусловлено декомпенсацией фонового ЦП и (или) повторными эпизодами ОАГ. При назначении преднизолона необходим тщательный мониторинг пациента в связи с повышенным риском развития инфекционных осложнений, желудочно-кишечных кровотечений, гипергликемии и почечной недостаточности.

В последние годы накопившиеся данные о роли провоспалительных цитокинов в патогенезе ОАГ послужили основанием для внедрения в клиническую практику препаратов с антицитокиновыми свойствами.

Так, химерные антитела к TNF- α (*инфликсимаб*), успешно применяющиеся в лечении болезни Крона и ревматоидного артрита, в пилотном исследовании продемонстрировали клиническую эффективность в лечении тяжелых форм ОАГ. Неселективный ингибитор

фосфодиэстераз *пентоксифиллин* уменьшает продукцию TNF- α и повышает выживаемость больных с индексом Мэддрей >32 почти в 2 раза по сравнению с плацебо (24,5 и 46% соответственно). Снижение летальности во многом обусловлено значительным уменьшением частоты развития гепаторенального синдрома.

S-аденозил-L-метионин (*адеметионин, SAdMe*) – природное вещество, эндогенно синтезируемое из метионина и аденозина. Адеметионин участвует, по крайней мере, в 3 типах биохимических реакций – транسمетилировании, транссульфуровании и синтезе полиаминов.

Реакции транسمетилирования – важный этап синтеза фосфолипидов, в первую очередь фосфатидилхолина. Они обеспечивают восстановление структуры и свойства клеточных мембран. Нарушение транссульфурования приводит к дефициту глутатиона. Как важнейший клеточный антиоксидант глутатион защищает гепатоциты от оксидативного стресса, который является, как указывалось выше, ключевым патогенетическим звеном ОАГ. Синтез полиаминов непосредственно относится к процессам регенерации печени и занимает существенное место в формировании рибосом.

В последние годы появились новые данные о гепатопротективном действии адеметионина. Установлено, что он способен вмешиваться в цитокиновый каскад, ослаблять действие провоспалительных цитокинов, в первую очередь TNF- α .

При добавлении адеметионина в культуру мышинных макрофагов уменьшается продукция TNF- α , стимулированная бактериальным липополисахаридом. Интересные результаты, свидетельствующие об усилении под влиянием адеметионина синтеза физиологического антагониста TNF- α – IL-10, получили Z. Song и соавт. [10].

Хорошо известны результаты двух рандомизированных контролируемых исследований эффективности адеметионина при алко-

гольном ЦП группы J.M. Mato. В первом из них [7] показано, что на фоне лечения двухлетняя выживаемость больных компенсированным и субкомпенсированным ЦП (классы А и В по Чайльду–Пью) составила 90% по сравнению с 73% в группе, получавшей плацебо. Во втором исследовании [6] применение адеметионина в дозе 1200 мг/сут на протяжении 2 лет перорально обусловило достоверно более низкую летальность или потребность в трансплантации печени, чем в группе плацебо (12 и 29% соответственно). У пациентов с декомпенсированным ЦП терапия не привела к улучшению течения болезни или к повышению выживаемости.

В свете последних данных можно предположить, что положительный эффект адеметионина на течение алкогольного ЦП частично может быть связан с влиянием на соотношение содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

Адеметионин выпускается компанией «Abbott» (США) под торговым названием «гептрал». Стандартная схема его применения предусматривает двухэтапный курс лечения. На первом этапе препарат вводят внутривенно капельно или внутримышечно в дозе 800 мг/сут однократно в течение 2–3 нед. Затем больного переводят на пероральный прием гептрала по 800 мг дважды в день на протяжении 2–4 нед и более. Максимальный курс приема не ограничен. Препарат не обладает серьезными побочными эффектами.

Полиненасыщенные (эссенциальные) фосфолипиды обладают способностью уменьшать жировые изменения печени, элиминировать свободные радикалы и подавлять активацию ее звездчатых клеток. Данные свойства продемонстрированы как на животных моделях, так и на больных АБП (Lieber C.S., 1988, 2001). Возможно применение их как в парентеральной форме (при тяжелом состоянии больно-

го, анорексии), так и перорально. Средняя доза – 1,8 г/сут.

Патогенетическое обосновано, особенно при холестатическом варианте ОАГ, применение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Однако данных о ее клинической эффективности пока недо-

статочно. Перспективным представляется назначение комбинации УДХК с другими лекарственными средствами метаболического действия.

С целью снижения эндотоксинеми и профилактики бактериальной инфекции целесообразно при

тяжелых формах АБП назначать короткие курсы лечения антибактериальными препаратами.

Асцит, гипоальбуминемия, печеночная энцефалопатия у больного ОАГ требуют их коррекции с помощью соответствующих лекарственных средств.

Список литературы

1. Буеверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит: общие патогенетические и клинические аспекты // Клинико-эпидемиологические и этноэкологические проблемы заболеваний органов пищеварения. – Красноярск, 15–16 мая 2003 г. – С. 7–13.
2. Буклис Э.Р. Трофологическая недостаточность при болезнях органов пищеварения // Клинический перспект. гастроэнтерол., гепатол. – 2004. – № 2. – С. 10–15.
3. Маевская М.В., Буеверов А.О. Старые и новые подходы к лечению алкогольной болезни печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2003. – Т. 13, № 6. – С. 65–68.
4. Lee T.D., Sudda M.R., Mendler M.H. et al. Abnormal hepatic methionine and glutathione metabolism in patients with alcoholic

- hepatitis // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2004. – Vol. 28. – P. 173–181.
5. Martinez-Chantar M.L., Garsia-Trevijano E.R., Latasa M.U. et al. Importance of a deficiency in S-adenosyl-L-methionine synthesis in the pathogenesis of the liver injury // Amer. J. Clin. Nutr. – 2002. – Vol. 76. – P. 1177S–1182S.
6. Mato J.M., Camara J., Fernandez de Paz J. et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial // Hepatology. – 1999. – Vol. 30. – P. 1081–1089.
7. Mato J.M., Camara J., Ortiz P. et al. S-adenosylmethionine in the treatment of alcoholic cirrhosis: results from a multicentric placebo-controlled, randomized, double-blind clinical trial // Hepatology. – 1997. – Vol. 26. – P. 251A.
8. Minicis M. Alcoholic hepatitis // Rev.

- Bras. Med. – 2003. – Vol. 60. – P. 828–848.
9. Murphy F., Arthur M., Iredale J. Developing strategies for liver cirrhosis treatment // Expert Opin. Invest. Drugs. – 2002. – Vol. 11. – P. 1575–1585.
10. Song Z., Barve S., Chen T. et al. S-adenosylmethionine (AdoMet) modulates endotoxin stimulated interleukin-10 production in monocytes // Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2003. – Vol. 284. – P. 949G–955G.
11. Stiekel F., Seitz H.K., Hahn E.G., Schuppan D. Alcoholic liver disease – established treatment and new therapeutic approaches // Z. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 41. – P. 333–342.
12. Tilg H., Kaser A. Management of acute alcoholic hepatitis // Prevention and Intervention in Liver Disease: IASL–EASL Postgraduate Course. – Madrid, 2002. – P. 28–37.

УДК 616.361/368-085.244

Эффективность применения Эссливера форте при болезнях желчевыводящей системы

Н.М. Козлова, Я.Л. Тюрюмин, В.И. Кулинский, З.А. Леонова, Ю.А. Якобсон

(Кафедра факультетской терапии, кафедра биохимии Иркутского государственного медицинского университета, Областная больница № 2 г. Иркутска)

Исследовали влияние Эссливера форте (препарата, содержащего эссенциальные фосфолипиды и комплекс витаминов) на липидный спектр и систему глутатиона у пациентов с *хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ)* и *постхолецистэктомическим синдромом (ПХЭС)*. В результате выявлено значимое снижение уровней холестерина в атерогенных липопротеидах сыворотки крови, восстановленного глутатиона и активности глутатионредуктазы в плазме крови и увеличение их в эритроцитах: при ХНХ – содержания восстановленного глутатиона и активности глутатионпероксидазы, при ПХЭС – концентрации восстановленного глутатиона. Указанные обстоятельства свидетельствуют, вероятно, о снижении проницаемости мембран и повышении активности системы антиоксидативной защиты организма. После лечения Эссливером форте у больных ХНХ возрос объемный кровоток в воротной вене. При приеме препарата побочных реакций не обнаружено. Итоги исследования позволяют рекомендовать Эссливер форте в комплексном лечении болезней желчевыводящих путей.

Ключевые слова: Эссливер форте, лечение, болезни желчевыводящих путей, липиды сыворотки крови, система глутатиона, хронический некалькулезный холецистит, постхолецистэктомический синдром.

Введение

Эссенциальные фосфолипиды уже многие годы применяются при различных болезнях печени.

Фосфолипиды являются высокоспециализированными липидами, важными компонентами плазматических мембран и мембран структурных элементов клеток, в частности митохондрий. Главная их функция – формирование двойного липидного слоя в мембранах клеток [1, 9]. Фосфолипидам присущи синергическая антиоксидантная активность, мембраностабилизирующий и гипохолестеринемический эффекты [7].

При болезнях желчевыводящей системы активируется перекисное окисление липидов и снижается ан-

тирадикальная защита, в частности системы глутатиона [3, 4].

Болезни желчевыводящей системы часто приводят к развитию реактивного гепатита, что, по-видимому, обусловлено повышенной нагрузкой на фильтрационную и дезинтоксикационную функции печени при нейтрализации образующихся токсинов [5, 6].

При желчнокаменной болезни и после холецистэктомии изменяется липидный спектр сыворотки крови [8, 10]. Однако работ по изучению содержания липидов в сыворотке крови при *хроническом некалькулезном холецистите (ХНХ)* и *постхолецистэктомическом синдроме (ПХЭС)* мы не встретили.

Эффект этих препаратов наиболее полно изучен при алкоголь-

ной болезни печени, хронических вирусных гепатитах и циррозах печени [2, 9, 11]. В то же время исследования, посвященные проблеме лечебного эффекта эссенциальных фосфолипидов при патологии желчевыводящей системы, не проводились.

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности препарата «Эссливер форте», содержащего эссенциальные фосфолипиды и комплекс витаминов у пациентов с ХНХ и ПХЭС.

Материал и методы исследования

Клиническое изучение Эссливера форте проводили у 22 пациентов с болезнями желчевыводя-

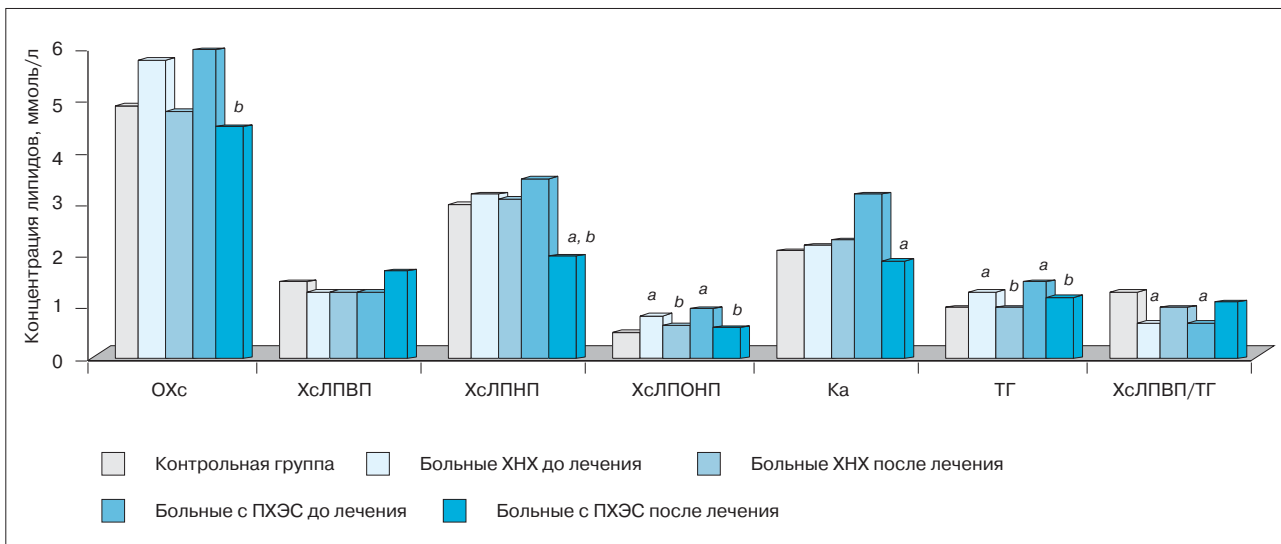


Рис. 1. Концентрация липидов в сыворотке крови при болезнях желчевыводящих путей до и после лечения препаратом «Эссливер форте»; достоверность различий при сравнении с показателями: *a* – контрольной группы ($p < 0,05$), *b* – группы больных до лечения ($p < 0,05$)

щей системы: у 13 – с ХНХ, у 9 – с ПХЭС. Средний возраст больных – $61,0 \pm 1,3$ года. Мужчин было 9, женщин – 13.

Эссливер форте назначали по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение 2 мес.

Кроме обычного клинико-лабораторного обследования – общего и биохимического анализов кро-

ви (содержание сахара, билирубина и общего белка, активность аминотрансфераз, тимоловая проба), определяли активность *гамма-глутамилтрансферазы* (ГГТ) и липидный спектр крови – *общий холестерин* (ОХс), *холестерин липопротеидов высокой плотности* (ХсЛПВП), *ХсЛПНП (низкой плотности)*, *ХсЛПОНП (очень низкой плотности)* и *триглицериды* (ТГ). Рассчитывали индекс атерогенности по формуле:

$$Ка = \frac{ХсЛПНП + ХсЛПОНП}{ХсЛПВП}$$
 и соотношение содержания ХсЛПВП/ТГ. В эритроцитах и плазме крови определяли восстановленный глутатион (*reduced glutathione – GSH*), активность *глутатионтрансферазы* (ГТ), *глутатионпероксидазы* (ГПО) и *глутатионредуктазы* (ГР) стандартными спектрофотометрическими методами.

Лабораторные показатели сравнивали с таковыми в контрольной группе практически здоровых лиц ($n=23$). Из инструментальных исследований использовали УЗДГ (*ультразвуковую доплерографию*) сосудов печени в режимах цветного доплерографического картирования и энергетической доплерографии.

Статистическую обработку проводили, используя программу *Statistica 5 for Windows*. Значи-

мость различий определяли по *U*-критерию Манна–Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

На фоне приема Эссливера форте болевой синдром в правом подреберье купировался у больных ХНХ на 12-й день, у пациентов с ПХЭС – на 14–15-й. Диспепсические явления прошли у пациентов с ХНХ через 18 дней, с ПХЭС – через 20–21 день.

Общий анализ крови, а также ее биохимические показатели, такие, как уровни сахара, билирубина, тимоловая проба, активность аминотрансфераз у больных ХНХ и с ПХЭС были в пределах нормы.

Уровень активности ГТ в группе больных ХНХ до лечения – $134,1 \pm 20,8$ нмоль/(мин · мг) – достоверно отличался от соответствующего показателя в контрольной группе – $74,9 \pm 5,8$ нмоль/(мин · мг); $p < 0,001$. После лечения у больных ХНХ активность ГТ достоверно не изменялась: $113,0 \pm 20,5$ нмоль/(мин · мг); $p > 0,05$.

Активность ГТ у больных с ПХЭС до лечения – $119,2 \pm 6,8$ нмоль/(мин · мг) – значимо отличалась от таковой в контрольной группе ($p < 0,003$). У больных с ПХЭС после лечения Эссливером форте до-

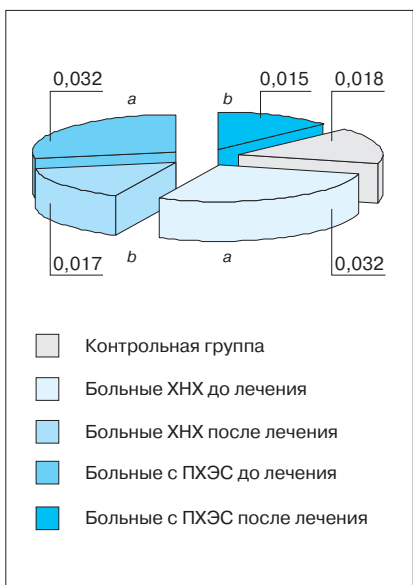


Рис. 2. Концентрация восстановленного глутатиона в плазме крови при заболеваниях желчевыводящих путей до и после лечения препаратом «Эссливер форте», ммоль/г; достоверность различий при сравнении с показателями: *a* – контрольной группы ($p < 0,05$), *b* – группы больных до лечения ($p < 0,05$)

стоверных изменений активности ГТТ не обнаружено: $98,4 \pm 6,0$ нмоль/(мин · мг); $p > 0,05$.

В липидном спектре у больных ХНХ (рис. 1) отмечены повышение концентрации ХсЛПОНП и ТГ на 36 ($p < 0,001$) и 43% ($p < 0,01$) соответственно, снижение соотношения содержания ХсЛПВП/ТГ на 37% по сравнению с таковым в контроле. После лечения у больных ХНХ эти показатели (ХсЛПОНП и ТГ) оказались на 17% ниже ($p < 0,05$), чем до лечения. В то же время не отмечено значимых различий по сравнению с показателями контрольной группы ($p > 0,05$).

У больных с ПХЭС уровень ХсЛПОНП повысился на 50% ($p < 0,001$), ТГ – на 56% ($p < 0,005$), Ка – на 54% ($p < 0,005$), а соотношение содержания ХсЛПВП/ТГ снизилось на 40% ($p < 0,005$). После лечения у больных с ПХЭС концентрация ОХс уменьшилась на 23% ($p < 0,05$), ХсЛПОНП – на 28% ($p < 0,05$), ТГ – на 29% ($p < 0,05$) по сравнению с таковой в основной группе. Выявлено снижение уровня ХсЛПВП у больных с ПХЭС после лечения на 42% ($p < 0,005$) по сравнению с уровнем в основной группе и на 33% ($p < 0,05$) – в контроле. Уменьшение индекса атерогенности Ка на 41% приближалось к достоверному ($p < 0,053$).

При ХНХ и ПХЭС выявлено повышение концентрации GSH в плазме крови (рис. 2) на 78% ($p < 0,001$ и $p < 0,02$ соответственно). Активность ГТ в плазме крови больных ХНХ повысилась на 83% ($p < 0,001$), с ПХЭС – на 108% ($p < 0,05$) по сравнению с таковой в контроле (рис. 3). При ХНХ активность ГПО в плазме крови возросла на 38% ($p < 0,05$).

Увеличение уровня GSH и активности преимущественно цитозольных ферментов ГПО и ГТ плазмы крови, вероятно, является следствием увеличения проницаемости плазматических мембран гепатоцитов и (или) цитолиза гепатоцитов, действия оксидативного стресса в гепатоцитах. Отсутствие аккумуляции в плазме ГР (преимущественно

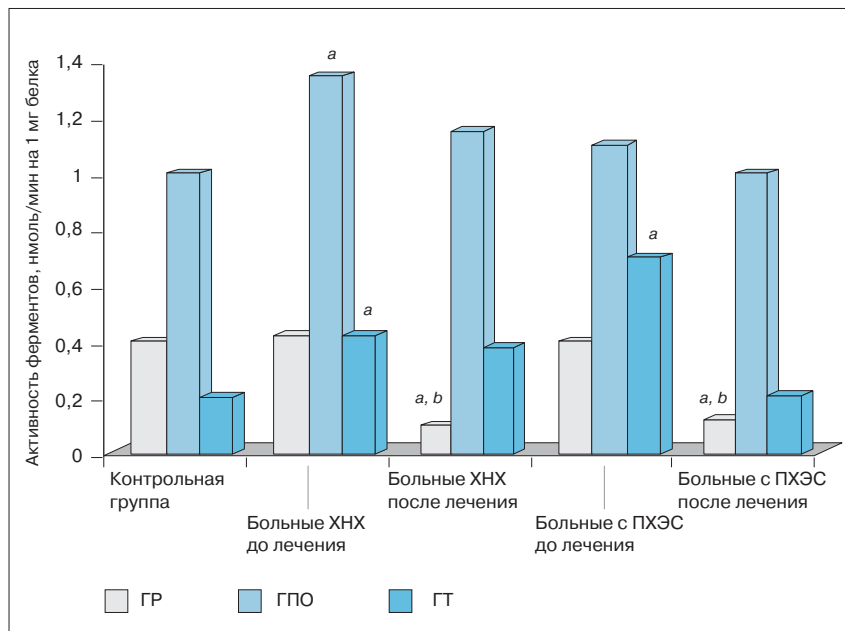


Рис. 3. Ферменты метаболизма глутатиона в плазме крови при болезнях желчевыводящих путей до и после лечения препаратом «Эссливер форте»; достоверность различий при сравнении с показателями: *a* – контрольной группы ($p < 0,05$), *b* – группы больных до лечения ($p < 0,05$)

локализованной в цитозоле) объясняется тем, что в печени ее активность намного меньше, чем ГТ [3].

У больных ХНХ уровень активности ГР в эритроцитах (рис. 3) повышался на 93% ($p < 0,01$), при ПХЭС – на 167% ($p < 0,05$).

Возрастание активности ГР в эритроцитах может быть следстви-

ем не только активации фермента оксидативным стрессом, развивающимся при воспалении, но и его индукции в клетках – предшественниках эритроцитов [3].

После лечения в плазме крови больных ХНХ и с ПХЭС концентрация GSH снизилась на 47 ($p < 0,001$) и на 53% ($p < 0,02$) соответственно,

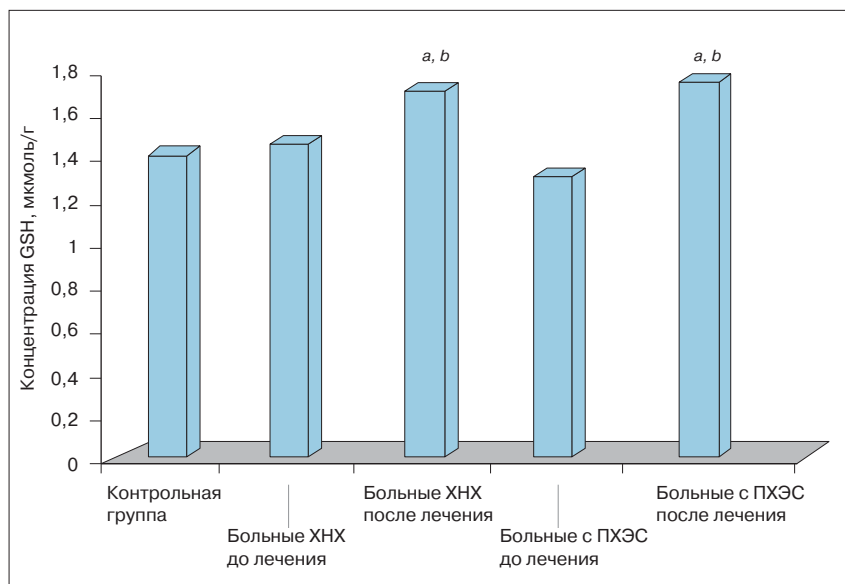


Рис. 4. Концентрация восстановленного глутатиона в эритроцитах крови при болезнях желчевыводящих путей до и после лечения препаратом «Эссливер форте»; достоверность различий при сравнении: *a* – с показателями контрольной группы ($p < 0,05$), *b* – группы больных до лечения ($p < 0,05$)

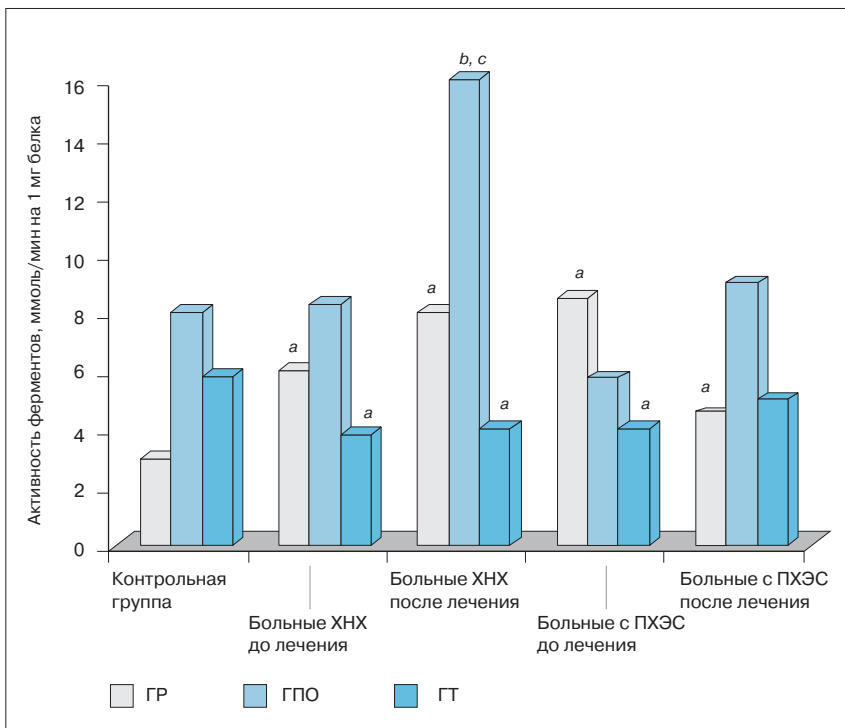


Рис. 5. Система ферментов метаболизма глутатиона в эритроцитах крови при болезнях желчевыводящих путей. Достоверность различий при сравнении с показателями: а и b – контрольной группы ($p < 0,05$ и $p < 0,0001$ соответственно), с – группы больных до лечения ($p < 0,0001$)

активность ГР – на 75 ($p < 0,001$) и на 69% ($p < 0,05$) соответственно.

Снижение уровня GSH и активности ГР в плазме крови больных после лечения, очевидно, связано со стабилизацией мембран гепатоцитов. Кроме того, после курса лечения в эритроцитах при ХНХ (рис. 4) содержание GSH возросло на 16% по сравнению с таковым в основной группе ($p < 0,05$) и на 22% – в контрольной

группе ($p < 0,01$), а при ПХЭС – на 33 ($p < 0,05$) и 27% ($p < 0,05$) соответственно.

В группе больных ХНХ после лечения уровень активности ГПО в эритроцитах (рис. 5) был повышен на 96% по сравнению с таковым в основной группе ($p < 0,001$) и на 110% – в контрольной группе ($p < 0,001$).

Повышение концентрации GSH и активности цитозольного фермента ГПО в эритроцитах по-

сле лечения свидетельствует о повышении активности антирадикальной защиты.

При УЗДГ печени и желчного пузыря у больных ХНХ после лечения возрос объемный кровоток в воротной вене на 102% ($p < 0,03$) по сравнению с таковым в группе больных ХНХ до лечения.

При исследовании ни у одного больного не зарегистрировано побочных реакций на прием Эссливера форте.

Выводы

1. После лечения больных ХНХ и с ПХЭС препаратом «Эссливер форте» выявлено достоверное снижение концентрации атерогенных фракций липидного спектра в сыворотке крови.

2. Уровень восстановленного глутатиона и активность его ферментов в плазме крови больных ХНХ и с ПХЭС снизились, а в эритроцитах повысились, что свидетельствует, вероятно, о снижении проницаемости мембран и повышении активности системы антиоксидантной защиты организма.

3. Объемный кровоток в воротной вене в печени у больных ХНХ увеличился.

4. При приеме препарата «Эссливер форте» у больных побочных реакций не обнаружено.

5. Эссливер форте можно рекомендовать в комплексном лечении больных ХНХ и с ПХЭС.

Список литературы

1. Белокрылова Л.В. Влияние эссенциальных фосфолипидов на структурно-функциональную организацию клеточных мембран тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Тюмень, 1998.
2. Достижения в лечении хронических заболеваний печени с применением эссенциальных фосфолипидов: Материалы симпозиума 12 апреля 1997 г. / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М., 1997.
3. Леонова З.А., Козлова Н.М., Кулинский В.И. Система глутатиона в крови при заболеваниях желчевыводящей системы // Сиб. мед. журн. – 2002. – № 2. – С. 14–15.
4. Лузина Е.В., Иванов В.Н., Пархомен-

- ко Ю.В. Возможные механизмы заболеваний желчевыводящих путей в условиях Забайкалья // Клин. мед. – 2000. – Т. 78, № 4. – С. 34–36.
5. Пасиешвили Л.М., Власенко Е.В., Супрун Е.В. Опыт клинического применения прополина у больных хроническим рецидивирующим холециститом, осложнившимся реактивным гепатитом // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2003. – Т. 13, № 5, прил. 21. – С. 160.
6. Подымова С.Д. Болезни печени. – М.: Медицина, 1993. – 554 с.
7. Скатков С.А. Эссенциальные фосфолипиды: воспроизведение или некачественная имитация // Фарматека. – 2001. – № 7. – С. 26–30.
8. Тюрюмин Я.Л. Закономерности морфофункциональных нарушений в желчном

- пузыре и печени в патогенезе холестеринового холелитиаза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Иркутск, 2000.
9. Шульпекова Ю.О. Эссенциальные фосфолипиды в лечении заболеваний печени // Рус. мед. журн. – 2003. – № 11 (5). – С. 4–5.
10. Ягмур С.С., Мельниченко Л.Я., Авелянова Л.П. и др. Обоснование комплексного лечения больных пожилого возраста, перенесших холецистэктомиию // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2003. – Т. 13, № 5, прил. 21. – С. 110.
11. Wallnoeffer H., Hanusch M. «Essential» phospholipids in the treatment of hepatic disease // D. Zacim, T.D. Boyer, ed. Hepatology: A Textbook of Liver Disease. – Philadelphia: W.B. Saunders, 1996. – P. 791–833.

УДК 616.342-002.44-02:579.835.12

Является ли эрадикация *Helicobacter pylori* достаточной для заживления язв двенадцатиперстной кишки?

(Результаты открытого рандомизированного контролируемого проспективного исследования)

В.Д. Пасечников, О.Н. Минушкин, С.А. Алексеенко, С.М. Котелевец,
А.Н. Мостовов, С.З. Чуков, Л.В. Масловский, И.В. Зверьков, Д.В. Володин

(Ставропольская государственная медицинская академия, кафедра гастроэнтерологии Медицинского центра
Управления делами Президента РФ, Дальневосточный государственный медицинский университет)

Проведено мультицентровое исследование пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, инфицированных *Helicobacter pylori*. Все пациенты в течение недели получали эрадикационную терапию, включавшую омез по 20 мг 2 раза в день и амоксициллин по 1000 мг 2 раза в день, кларитромицин по 500 мг 2 раза в день. По окончании недельного курса терапии пациентов рандомизировали на две группы: получавших омепразол по 20 мг 2 раза в день в течение последующих 2 нед и не получавших его. Результаты исследования свидетельствуют о том, что трехкомпонентная терапия независимо от последующего приема ингибиторов протонной помпы приводит к быстрому заживлению язв и высокому уровню эрадикации *H. pylori*.

Ключевые слова: язвенная болезнь, эрадикационная терапия, *H. pylori*.

Введение

Большинство клиницистов восприняло патогенетическую роль *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в развитии хронического гастрита, язвенной болезни (ЯБ), рака и МALT-лимфомы желудка, основываясь на высокой распространенности инфекции при этих заболеваниях, снижении частоты рецидивов и улучшении гистологической картины слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) после успешной эрадикации.

Тем не менее у части практикующих врачей и ученых-гастроэнтерологов остается некоторый скептицизм во взглядах на роль бактериального фактора в патогенезе ЯБ. В частности, несмотря на множество рандомизированных клини-

ческих исследований, показавших положительное влияние терапии на рецидивы ЯБ, остается предметом дискуссии влияние эрадикации *H. pylori* на заживление язвенных дефектов.

Комбинация омепразола с амоксициллином и кларитромицином (ОАК), назначаемая в течение одной недели, является референсным методом лечения из числа используемых схем эрадикации *H. pylori* [1]. После окончания этого недельного курса больным язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) в фазе обострения часто рекомендуют пролонгированную антисекреторную терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП). Существует точка зрения о целесообразности назначения ИПП длительностью до

3 нед после недельной эрадикации *H. pylori* в целях стимуляции заживления язвенных дефектов. Следует отметить, что такой точки зрения придерживаются часть врачей стран Европейского экономического сообщества и подавляющее число – Российской Федерации. На основании исследований высказано предположение, что эрадикация *H. pylori* без последующей пролонгации антисекреторной терапии приводит к заживлению большинства язвенных дефектов в ДПК [1, 5].

Цель настоящего исследования – проверка гипотезы о пригодности недельной трехкомпонентной терапии, направленной на эрадикацию *H. pylori*, без последующего назначения ИПП для лечения неосложненной ЯБДПК.

Материал и методы исследования

По дизайну исследование являлось мультицентровым рандомизированным открытым контролируемым и проспективным с двумя параллельными группами. Его провели в Москве, Хабаровске и Ставрополе в полном соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования утвержден локальными независимыми этическими комитетами при учреждениях здравоохранения, являющимися базовыми для проведения клинических исследований. Все пациенты, включенные в исследование, подписали также протокол информированного согласия, утвержденный этими инстанциями.

Критерии включения больных в исследование: пациенты обоего пола, возраст 18–60 лет, наличие одной или двух активных дуоденальных язв диаметром 5–15 мм, инфицированных *H. pylori* (позитивные по результатам быстрого уреазного теста и гистологического исследования).

Критериями исключения являлись осложнения ЯБДПК (кровотечения, перфорации, стеноз), развившихся во время текущего обострения или в недавнем прошлом (в течение предыдущего месяца). Помимо этого в исследование не включали пациентов с сопутствующим эзофагитом или язвенной болезнью желудка (ЯБЖ), верифицированных эндоскопическим исследованием, а также получавших эрадикационную терапию, включавшую ИПП и два антибиотика, в течение предыдущего месяца до начала текущего исследования.

Критериями исключения также были оперативные вмешательства на пищеводе, желудке или ДПК, аллергические реакции на препараты, включенные в эрадикационную терапию, прием аспирина или другого нестероидного противовоспалительного средства (НПВС), беременность или лактация.

Дизайн исследования. Пациентам, включенным в исследование,

сначала проводили недельную эрадикационную терапию ОАК: омез (О) по 20 мг 2 раза в день, хиконцил (А) по 1000 мг 2 раза в день, фромилид (К) по 500 мг 2 раза в день. После этого больных рандомизировали на две группы:

1) получавших омепразол по 20 мг 2 раза в день (ОАК–омепразол–группа);

2) не получавших никаких дополнительных препаратов (ОАК–группа) в течение последующих 2 дополнительных недель.

Во время исследования запрещалась сопутствующая терапия другими антисекреторными препаратами, сукральфатом, мизопростолом, любыми НПВС, например аспирином. После недельного курса терапии пациентам разрешали принимать антациды (маалокс, магалфил) в случае сохранения боли и диспепсии.

Всем пациентам до начала терапии проводили эндоскопическое исследование со взятием биоптатов из тела желудка и антрального отдела. Повторную контрольную эндоскопию выполняли спустя 21 и 49 дней после начала лечения. Целью эндоскопий являлось установление частоты рубцевания язв в контрольный срок 4 нед (первое) и определение эрадикации *H. pylori* (второе).

Определение *H. pylori*-статуса. *H. pylori* в биоптатах определяли двумя методами: морфологическим с окраской по Гимзе гистологических срезов и быстрым уреазным «Хелпил-тестом» (ООО «Синтана СМ», Россия). Эрадикацию *H. pylori* считали успешной на основе совпадения негативных результатов применения обоих методов через 6 нед после окончания терапии.

Оценка симптомов и безопасности терапии. Для оценки клинических показателей, регистрации нежелательных явлений или побочных эффектов использовали унифицированную карту пациента, разработанную для данного исследования. Симптомы определяли при включении больного в ис-

следование (базовые показатели), во время лечения (7-й день) и после его окончания (21-й день) в соответствии с 4-балльной шкалой Likert. Переносимость лекарств оценивали при каждом визите пациента.

Статистическая обработка и анализ. Результаты обрабатывали с помощью программы *Biostatistics 4.03* (USA), а показатели в исследуемых группах сравнивали на основе расчета 95% доверительного интервала для различий между уровнями эрадикации и заживления язвенных дефектов.

Анализ проводили с использованием двух методов: с учетом пациентов, завершивших протокол исследования (*per protocol* – РР), и всех пациентов, включенных в исследование (*intention-to-treat* – ИТТ).

При ИТТ-анализе результаты без оценки заживления или эрадикации расценивали как отрицательные. При РР-анализе заживления язвенных дефектов исключали пациентов без конечной оценки заживления или больных, у которых произошли нарушения протокола по разным причинам (прием аспирина или других НПВС, сопутствующий прием антисекреторных средств, комплаенс < 75%, заключительная эндоскопия спустя 7 дней после окончания курса терапии, продолжение лечения свыше 3 нед, осложнения ЯБ во время терапии, хирургическое лечение).

РР-анализ эрадикации (РР-эрадикация) исключал пациентов без конечной оценки *H. pylori*-статуса или с большими отклонениями от протокола (прием аспирина или другого НПВС, сопутствующее назначение антибиотиков или антисекреторных средств, комплаенс < 75%, осложнения ЯБ во время терапии, хирургическое лечение).

Результаты исследования

Популяция пациентов, включенных в исследование. В исследование вошли 92 пациента (ИТТ), полностью соответствовавших

Таблица 1. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование (ИТТ)

Показатель	Группа больных		P
	ОАК, n=45	ОАК-О, n=47	
Средний возраст больного, лет	47	40	0,81 (NS)
Мужчины, %	63,3	60,5	0,95 (NS)
Курящие, %	61,7	56,9	0,79 (NS)
Длительность язвенного анамнеза, лет:			
< 5, %	51,6	49,2	0,99 (NS)
> 5, %	49,4	50,6	0,96 (NS)
Частота обострений в год, %:			
0	35,1	37,3	0,99 (NS)
1	33,5	34,5	0,94 (NS)
2	25,2	23,1	0,99 (NS)
3	3,4	2,7	0,96 (NS)
4	0	1,2	NS
Осложнения в анамнезе, %:			
кровотечения	6,7	4,2	0,91 (NS)
перфорации	0	2,1	NS

Таблица 2. Частота эрадикации [n/n(%)] *H. pylori* у пациентов, включенных в исследование (ИТТ), и у больных, завершивших протокол исследования (РР), получавших терапию ОАК и ОАК-О

Метод исследования	Группа больных		95% доверительный интервал для разности	P
	ОАК	ОАК-О		
ИТТ	37/45 (82,2)	39/47 (84,2)	[-13,2; 16,2]	0,994
РР	37/41 (90,2)	39/42 (92,8)	[-15,1; 9,9]	0,996

критериям включения (60% мужчин, 40% женщин). После эрадикации больных рандомизировали в две группы (45 и 47 пациентов) в соответствии с дизайном исследования.

При анализе рандомизированных групп (ОАК и ОАК-О) не выявлено существенных различий между основными демографическими характеристиками пациентов (табл. 1).

В дальнейшем анализировали (РР) результаты, полученные у 41 (ОАК) и 42 (ОАК-О) пациентов, завершивших протокол исследования.

Эрадикация *H. pylori* наступила у 76 (82,6%) из 92 пациентов, включенных в исследование (ИТТ). У больных, завершивших протокол, эрадикация *H. pylori* наступила у 76 (91,6%) из 83. Эрадикация *H. pylori* в сравниваемых группах (ОАК и ОАК-О) достоверно не различалась как среди больных, завершивших протокол исследования (РР), так и среди пациентов, включенных в исследование – ИТТ (табл. 2).

Заживление язвенных дефектов. При контрольной эндоскопии

оказалось, что язвенные дефекты зажили у 42 (93,3%) из 45 больных, получавших терапию ОАК и включенных в исследование, а в группе ОАК-О – у 43 (91,5%) из 47. Различия между группами составили 1,8%, 95% доверительный интервал для разности значений [-9,4; 13,0], $p=0,927$. При РР-анализе заживление наступило у 40 (97,5%) из 41 больного (терапия ОАК), а в группе ОАК-О – у 41 (97,6%) из 42. Различия между группами – 0,1%, 95% доверительный интервал для разности значений [-6,83; 6,63], $p=0,49$.

В целом в общей группе при ИТТ-анализе язвы зарубцевались у 85 (92,4%) из 92 пациентов, при РР-анализе у 81 (97,6%) из 83. Различия между группами составили 3,4%, 95% доверительный интервал для разности значений [-11,9; 14,7], $p=0,241$.

Анализ заживления язвенных дефектов в зависимости от результатов эрадикации *H. pylori* не проводили в связи с незначительным количеством больных с отсутствием рубцевания в сравни-

ваемых группах.

Влияние терапии на динамику клинических симптомов. Благодаря применению обоих видов терапии быстро исчезли клинические проявления ЯБ без различий в сравниваемых группах. Боль купирована в обеих группах к 3-му дню у 79,6 и 80,4% больных (группы ОАК и ОАК-О) соответственно.

К 7-му дню терапии боль купирована практически у всех пациентов сравниваемых групп.

К окончанию исследования ни у одного больного в обеих группах не было выраженных или умеренных клинических проявлений болезни (симптомов диспепсии); у 17,7% (ОАК) и 19,1% (ОАК-О) имелись незначительные остаточные симптомы диспепсии.

Оценка безопасности назначаемой терапии. Во время терапии ОАК нежелательные явления отмечены у 31 (33,6%) из 92 пациентов, 5 (5,4%) из 92 пациентов досрочно прекратили терапию из-за побочных явлений.

У оставшейся части больных имелись транзиторные слабывра-

женные проявления, купировавшие у подавляющего большинства самостоятельно вскоре после окончания курса терапии.

Обсуждение результатов исследования

Результаты нашего исследования показывают, что эрадикация *H. pylori* при назначении 7-дневной трехкомпонентной терапии, включающей омепразол по 20 мг дважды в сутки, амоксициллин по 1000 мг дважды в сутки и кларитромицин по 500 мг дважды в сутки без дополнительной кислотосупрессивной терапии, обеспечивает высокий уровень заживления неосложненных язв ДПК.

В нескольких рандомизированных исследованиях показано, что эрадикация *H. pylori* вполне достаточна для заживления дуоденальных язв. Однако следует отметить, что эти утверждения основывались на результатах, полученных или при пролонгированной эрадикации (10–14 дней) [3, 8, 9, 14], или же при применении схем с коллоидным субцитратом висмута [13].

В отдельных исследованиях установлено, что недельная трехкомпонентная терапия без последующего назначения антисекреторных средств обеспечивает 80% уровень заживления дуоденальных язв, ассоциированных с *H. pylori* [4]. В другом исследовании со сходным дизайном получен 100% уровень заживления дуоденальных язв в течение 28 дней при высокой частоте эрадикации – 96% [7].

В рекомендациях консенсуса Маастрихт-2 указывается на отсутствие необходимости в дополнительной кислотосупрессивной терапии после эрадикационной терапии неосложненных дуоденальных язв (уровень доказатель-

ности 1) [10]. Такой подход обосновывался результатами рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, показавшего высокий уровень заживления (около 90%) неосложненных дуоденальных язв после эрадикации *H. pylori* [12]. Эрадикацию *H. pylori* проводили недельными трехкомпонентными схемами на основе двукратного приема: эзомепразола (20 мг) или омепразола (20 мг) в комбинации с амоксициллином (1000 мг) и кларитромицином (500 мг). Последующий за эрадикацией прием ИПП (эзомепразола или омепразола) не дал преимуществ перед плацебо при сравнении частоты заживления язвенных дефектов.

Наше исследование подтвердило высокий уровень эрадикации *H. pylori*, достигаемый при назначении комбинации омепразола с амоксициллином и кларитромицином. Так, высокий уровень эрадикации (85–90%) получен в нескольких рандомизированных исследованиях [1, 4, 10, 12].

В своем исследовании мы не смогли ответить на вопрос: одинаково ли заживление язв ДПК при эффективной и неэффективной эрадикации *H. pylori* в силу того, что имелось малое количество пациентов с незажившими дефектами слизистой оболочки в обеих группах?

В некоторых исследованиях показано, что эти различия несущественны [1, 4]. Тем не менее авторы отмечают тенденцию к более низкой частоте заживления у пациентов с ненаступившей эрадикацией *H. pylori* [1, 2]. Более того, частота заживления язв ДПК была выше у больных, у которых попытка эрадикации *H. pylori* была unsuccessful, чем у тех, которые получали плацебо [11]. Принимая во внимание приведенные факты, создается

впечатление, что терапевтический эффект трехкомпонентной недельной терапии существенно не зависит от успеха эрадикации *H. pylori*. Остается открытым вопрос о том, какой фактор трехкомпонентной терапии является определяющим в инициации заживления: высокие дозы ИПП, антибиотики или комбинация с антисекреторным препаратом?

Известно, что антисекреторная терапия уменьшает повреждение слизистой оболочки и стимулирует репаративные процессы. Антибиотики, элиминируя один из факторов патогенеза, также способствуют репаративным процессам даже при неуспешной эрадикации *H. pylori* за счет снижения плотности бактерий [8].

Выводы

1. Результаты нашего и других исследований, ставивших подобные цели и задачи, идентичны [1, 4, 6, 7].

2. Трехкомпонентная терапия на основе *омеза (омепразола)* по 20 мг 2 раза в день в комбинации с *амоксициллином* по 1000 мг 2 раза в день и *кларитромицином* по 500 мг 2 раза в день является высокоэффективной при неосложненном течении ЯБДПК. На фоне такого лечения быстро купируются основные клинические проявления болезни, у подавляющего большинства пациентов заживают язвы, достигается высокий уровень эрадикации *H. pylori*.

3. Исследование показало отсутствие различий между двумя методами терапии, что согласуется с рекомендациями Маастрихт-2 по лечению неосложненных дуоденальных язв, включающих эрадикацию *H. pylori*, без последующего назначения антисекреторных средств.

Список литературы

1. *Colin R.* For the Hepylog Investigator Study group CHU Charles Nicolle, Rouen,

France. Duodenal ulcer healing with 1-week eradication triple therapy followed, or not, by anti-secretory treatment: a multicentre double-blind placebo-controlled trial // *Aliment.*

Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 16. – P. 1157–1162.

2. *Dupas J.L., Corallo J., Helbert T., Zaim M.* Acid suppression therapy is not

required after one-week anti-*Helicobacter pylori* triple therapy for duodenal ulcer healing // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 2000. – Vol. 24. – P. 638–643.

3. Goh K.L., Navaratnam P., Peh S.C. et al. *Helicobacter pylori* eradication with short-term therapy leads to duodenal ulcer healing without the need for continued acid suppression therapy // *Europ. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1996. – Vol. 8. – P. 421–423.

4. Harris A.W., Misiewicz J.J., Bardhan K.D. et al. and the Lansoprazole *Helicobacter* Study Group. Incidence of duodenal healing after 1 week of proton pump inhibitor triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1998. – Vol. 12. – P. 741–745.

5. Hassan C., De Francesco V., Zullo A. et al. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer patients: improving the cost of pharmacotherapy // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol. 18. – P. 641–646.

6. Hosking S.W., Ling T.K., Chung S.C. et al. Duodenal ulcer healing by eradication of *Helicobacter pylori* without anti-acid treat-

ment: randomized controlled trial // *Lancet.* – 1994. – Vol. 343, N 8896. – P. 508–510.

7. Labenz J., Idstrom J.P., Tillenburger B. et al. One-week low-dose triple therapy for *Helicobacter pylori* is sufficient for relief from symptoms and healing of duodenal ulcers // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1997. – Vol. 11. – P. 89–93.

8. Lam S.K., Ching C.K., Lai K.C. et al. Does treatment of *Helicobacter pylori* with antibiotics alone heal duodenal ulcer? A randomized double blind placebo controlled study // *Gut.* – 1997. – Vol. 41. – P. 43–48.

9. Louw J.A., van Rensburg C.J., Hanslo D. et al. Two-week course of pantoprazole combined with 1 week of amoxicillin and clarithromycin is effective in *Helicobacter pylori* eradication and duodenal ulcer healing // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1998. – Vol. 12. – P. 545–550.

10. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. and The European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPSG) Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection—The Maastricht 2–2000 Consensus Report // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. –

Vol. 16. – P. 167–180.

11. Poynard T., Pignon J.P. Treatments versus placebo // T. Poynard, J.P. Pignon eds. *Acute Treatment of Duodenal Ulcer: Analysis of 293 Randomized Clinical Trials.* Montrouge, France: John Libbey Eurotext. – 1989. – P. 29–57.

12. Tulassay Z., Kyszewski A., Dite P. et al. One-week treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates *Helicobacter pylori* and heals patients with duodenal ulcer disease // *Europ. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2001. – Vol. 13, N 12. – P. 1457–1465.

13. Sung J.J.Y., Leung W.K., Ling T.K.W. et al. One-week use of bismuth citrate, amoxicillin and clarithromycin for the treatment of *Helicobacter pylori*-related duodenal ulcer // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1998. – Vol. 12. – P. 725–730.

14. Wurzer H., Rodrigo L., Stamler D. et al. Short-course therapy with amoxicillin–clarithromycin triple therapy for 10 days (ACT-10) eradicates *Helicobacter pylori* and heals duodenal ulcer. ACT-10 Study Group // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1997. – Vol. 11. – P. 943–952.

УДК 616.33-002.44-036.1

Ночной кислотный «прорыв» при лечении кислотозависимых заболеваний ингибиторами протонной помпы: возможности коррекции

А.В. Калинин, А.Ф. Логинов, К.В. Дзюба, Е.Л. Белоусов

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

У части пациентов с кислотозависимыми заболеваниями на фоне приема ингибиторов протонной помпы отмечен феномен ночного кислотного «прорыва» – повышения кислотопродукции в ночные часы. Для его купирования предлагается проводимое лечение дополнять вечерним приемом H_2 -блокаторов III поколения.

Ключевые слова: кислотозависимые заболевания, «ночной кислотный прорыв», ингибиторы протонной помпы, H_2 -блокаторы.

Язвенная болезнь (ЯБ), прежде всего дуоденальной локализации, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), функциональная диспепсия язвенноподобного типа, симптоматические эндокринные язвы

(синдром Золлингера–Эллисона, язвы при гиперпаратиреозе) являются кислотозависимыми заболеваниями (КЗЗ), поскольку их объединяет общее патогенетическое звено — кислотная агрессия желудочного сока.

В связи с этим чрезвычайно важ-

ной задачей в лечении больных становится достижение адекватной супрессии кислотообразования в желудке в течение суток. Особое значение в повреждении слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки придается ночной ги-

Результаты внутрижелудочного рН-мониторирования

Группа больных	Схема терапии	Мужчины, абс. число	Женщины, абс. число	Возрастной диапазон, лет	Средний возраст, лет	Локализация язвы		Больные с НКП, абс. число
						Двенадцатиперстная кишка	Выходной отдел желудка	
Первая, n=10	Омепразол – 40 мг 1 раз в сутки	9	1	20÷68	47,4	6	4	7
Вторая, n=11	Омепразол – 40 мг утром и гастросидин – 40 мг на ночь	8	3	18÷62	42,1	7	4	0

персекреции соляной кислоты. Роль ночной гиперсекреции соляной кислоты – важное патогенетическое звено в развитии таких распространенных заболеваний, как ЯБ и ГЭРБ.

Из известных в клинической практике антисекреторных средств ингибиторы протонной помпы (ИПП) наиболее эффективно подавляют продукцию соляной кислоты в желудке. В рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых и сравнительных исследованиях установлено, что в подавляющем большинстве случаев прием ИПП обеспечивает быстрое исчезновение клинических симптомов болезни и заживление повреждений слизистой оболочки, эффективно предупреждает рецидивы заболевания, снижает риск развития осложнений. Однако у некоторых пациентов остаются симптомы КЗЗ и у них задерживается наступление ремиссии при назначении адекватной дозы ИПП. Одной из причин подобной рефрактерности к терапии ИПП может быть феномен *ночного кислотного «прорыва»* (НКП) – *nocturnal acid breakthrough*.

В нескольких тщательно проведенных исследованиях с использованием внутригастральной рН-метрии убедительно продемонстрировано, что у больных с КЗЗ, как и у здоровых лиц, при назначении ИПП продолжается желудочная секреция со снижением рН менее 4 в ночное время. НКП наблюдается не только при однократном приеме препарата перед завтраком (1 раз в сутки), но и при двукратном – утром и вечером. Обычно НКП развивается через 6–7 ч после приема вечерней дозы ИПП.

Таким образом, результаты исследований показали, что многие пациенты не способны поддерживать необходимый уровень рН в желудке в ночное время независимо от того, назначали им ИПП утром или перед сном, однократно или многократно [1–3].

НКП отмечается при использовании всех без исключения ИПП – *омепразола, лансопразола, рабепразола, пантопразола, эзомепразола и тенатопразола* – как у здоровых, так и у пациентов с КЗЗ.

В отличие от ИПП H_2 -блокаторы действуют днем и ночью. Эффективность антагонистов H_2 -блокаторов рецепторов гистамина в контроле ночной секреции подтверждена ранее при ЯБ двенадцатиперстной кишки.

В целенаправленных клинических исследованиях установлено, что назначение на ночь третьей дозы ИПП (омепразола) менее эффективно для преодоления НКП, чем прием сравнительно небольшой дозы антагонистов H_2 -блокаторов гистаминовых рецепторов. Благодаря назначению H_2 -блокаторов вечером более эффективно предотвращался НКП, чем назначение ИПП, у здоровых добровольцев и пациентов с КЗЗ [1, 4, 5].

Наиболее хорошо изучены в этом отношении такие H_2 -блокаторы гистаминовых рецепторов, как *ранитидин* и *фамотидин*. Это объясняется тем, что указанные препараты превосходят *циметидин* по антисекреторной активности, обладают менее выраженными побочными эффектами, более безопасны в отношении лекарственных взаимодействий.

По показателю безопасности особенно выделяется фамотидин. В отличие от циметидина и ранитидина он не ингибирует микросомальное окисление изоферментами системы цитохрома P450 и поэтому практически не вступает в клинически значимые лекарственные взаимодействия [1]. Являясь H_2 -блокатором III поколения, фамотидин обладает высокой специфичностью действия в отношении гистаминовых H_2 -рецепторов париетальных клеток слизистой оболочки желудка. К его достоинствам относится и длительный терапевтический эффект – до 12 ч.

На базе гастроэнтерологических отделений Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко ИПП широко применяются для лечения КЗЗ. НКП на фоне приема 40 мг омепразола отмечен врачами и пациентами, подтвержден результатами инструментальных методов исследования.

Для купирования НКП испытаны схемы медикаментозной коррекции посредством дополнительного включения в терапию 40 мг *фамотидина (гастросидина)* на ночь.

Первую группу составили 10 больных с эндоскопически диагностированным обострением ЯБ с локализацией язв в луковице двенадцатиперстной кишки либо в выходном отделе желудка. В первые сутки после госпитализации им назначали 40 мг омепразола 1 раз в сутки (утром).

Во вторую группу вошли 11 пациентов с аналогичной патологией и схожей клинической симптоматикой. Они принимали 40 мг омепразола (1 раз в сутки утром)

и 40 мг гастросидина (1 раз в сутки после ужина в 20 ч).

Всем больным первой и второй групп выполнено 24-часовое рН-мониторирование с определением желудочной концентрации ионов водорода. Дополнительное медикаментозное лечение в период рН-мониторирования не назначали (см. таблицу).

Результаты исследования

У 7 больных первой группы отмечено снижение рН желудка в различные периоды суток, из них у 6 такое снижение оказалось вы-

раженным (рН = 2,0–1,5) и продолжалось более 30–40 мин. Это позволяет расценить полученные данные как проявление кислотного «прорыва». У 4 пациентов снижение рН выявлено в период от 2 до 6 ч следующих суток от начала исследования.

У больных второй группы, принимавших утром 40 мг омепразола и на ночь 40 мг гастросидина, значимого снижения рН в желудке не зарегистрировано.

Выводы

Результаты исследования позволяют подтвердить ранее

описанные в научной литературе факты «закисления желудка» в утренние часы на фоне приема стандартных доз омепразола при лечении обострений ЯБ с локализацией язв в двенадцатиперстной кишке и выходном отделе желудка.

При выявлении снижения рН в желудке в утренние часы (по данным суточного рН-мониторирования) целесообразно в схему противоязвенной терапии на ночь включать дополнительно H₂-блокаторы гистаминовых рецепторов (гастросидин может быть препаратом выбора) для ингибирования утренней кислотопродукции.

Список литературы

1. Пасечников В.Д., Пасечников Д.В. Клиническое значение феномена ночного кислотного прорыва при применении ингибиторов протонной помпы // Фарматека. – 2004. – № 13. – С. 28–32.
2. Hatlebackk J.G., Katz P.O., Kuo B., Castell D.O. Nocturnal gastric acidity and

breakthrough on different regimens of omeprazole 40 mg daily // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1998. – Vol. 12. – P. 1235–1240.

3. Peghini P.L., Katz P.O., Bracy N.A., Castell D.O. Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice daily dosing of proton pump inhibitors // Amer. J. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 93. – P. 763–767.
4. Peghini P.L., Katz P.O., Castell D.O.

Ranitidine controls nocturnal gastric acid breakthrough on omeprazole: a controlled study in normal subjects // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 115. – P. 1335–1339.

5. Xue S., Katz P.O., Banerjee P., Tutuian R., Castell D.O. Bedtime H₂-blockers improve nocturnal gastric acid control in GERD patients on proton pump inhibitors // Aliment Pharmacol Ther. – 2001. – Vol. 15. – P. 1351–1356.

Аномальный печеночный метаболизм метионина и глутатиона у больных алкогольным гепатитом

Нарушение метаболизма метионина описано у животных, которым в рацион питания включали этанол, и у пациентов с терминальной стадией алкогольного цирроза печени (ЦП). Последствия этих изменений представлены снижением концентрации S-аденозилметионина и глутатиона (GSH) в печени, нарушением трансметилирования и подавлением катаболизма гомоцистеина, что проявляется повышением уровня гомоцистеина в крови.

В исследование были включены 6 пациентов с алкогольным гепатитом. У всех определяли плазменную концентрацию гомоцистеина, метионина и GSH. По данным биопсии печени, подтверждены острый алкогольный гепатит и в различной

степени выраженный фиброз. Биоптаты больных и аналогичного количества лиц без патологии печени исследованы на содержание матричной РНК (мРНК) и метаболитов.

Результаты. По данным гистологического исследования, у 3 пациентов выявлен ЦП. У 3 фиброз ограничивался портальными трактами. Плазменная концентрация гомоцистеина и метионина была повышена у 2 из 3 больных ЦП и ни у одного – с портальным фиброзом. У всех больных отмечено значительное снижение уровня плазменного GSH ($0,27 \pm 0,19$ мМ, что как минимум в 10 раз ниже нормы).

Печеночная концентрация S-аденозилметионина была снижена на 50%, метионина, GSH и цистеина – на 70–80%. Содержание

мРНК большинства ферментов, участвующих в метаболизме метионина и синтезе GSH, было также уменьшено, в то время как экспрессия мРНК альбумина не изменялась. Несмотря на хорошо известный факт индукции цитохрома P450 2E1 у алкоголиков, экспрессия его мРНК у больных была снижена приблизительно на 70%.

Выводы. При алкогольном гепатите наблюдается аномальная экспрессия генов, участвующих в метаболизме метионина и GSH, что часто проявляется снижением в печени концентрации метионина, S-аденозилметионина, цистеина и GSH. Представляется целесообразным восполнение пула этих тиольных соединений у данной категории пациентов.

Lee T.D., Satta M.R., Mendler M.H. et al. Abnormal hepatic methionine and glutathione metabolism in patients with alcoholic hepatitis // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2004. – Vol. 28. – P. 173–181.

Школа клинициста

Задача

Мужчина 18 лет, житель сельской местности, направлен районной военно-врачебной комиссией для обследования в окружной военный госпиталь. Поводом для обследования послужило выявление крови в кале. В клиническом анализе крови обращали на себя внимание умеренно выраженная гипохромная анемия (Hb – 108 г/л, цветовой показатель – 0,81), повышение СОЭ до 35 мм/ч. Биохимические показатели были в пределах нормы, за исключением повышения активности щелочной фосфатазы в 2,5 раза. При колоноскопии выявлены изменения, представленные на рисунке 1 на 1-й стороне обложки.

Вопрос 1

Какие изменения слизистой оболочки толстой кишки видны на рис. 1?

- А) гиперемия;
- Б) отек;
- В) изменения рельефа по типу «булыжной мостовой»;
- Г) слизисто-гнойный экссудат;
- Д) афтоидные язвы.

Ответ

А, Б, Г.

Данные изменения характерны для неспецифического язвенного колита.

При болезни Крона, с которой в первую очередь необходимо

дифференцировать язвенный колит, поражаются все слои стенки кишки. Эндоскопически это проявляется глубокими язвами и грубым изменением рельефа слизистой оболочки.

По результатам обследования, у пациента диагностирован неспецифический язвенный колит средней степени тяжести. Назначено лечение глюкокортикостероидами и сульфасалазином с хорошим клиническим эффектом.

Вместе с тем при повторных биохимических исследованиях крови отмечалось постепенное нарастание активности щелочной фосфатазы. Через 2 года после первой госпитализации больной начал отмечать рецидивирующий кожный зуд, периодическое повышение температуры тела до 37,5–37,8 °С, сопровождающееся тупой болью в правом подреберье.

Заподозрен первичный склерозирующий холангит. Для подтверждения этого диагноза выполнена эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (рис. 2 на 1-й стороне обложки).

Вопрос 2

Какие изменения билиарного дерева видны на холангиограмме?

Ответ

Мультифокальные стриктуры крупных внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков,

чередующиеся с участками нормального диаметра или слегка дилатированными (симптом бус, или четок). Данные изменения характерны для первичного склерозирующего холангита.

Вопрос 3

С каким из перечисленных факторов коррелирует вероятность развития первичного склерозирующего холангита у больного неспецифическим язвенным колитом?

- А) с возрастом;
- Б) с длительностью язвенного колита;
- В) с тяжестью поражения;
- Г) с распространенностью поражения;
- Д) ни с одним из перечисленных.

Ответ

Д.

Вопрос 4

Какова наиболее вероятная причина эпизодов лихорадки у пациента?

Ответ

Эпизоды субфебрильной лихорадки в сочетании с болью в области правого подреберья, по-видимому, обусловлены рецидивирующим бактериальным холангитом, развивающимся на фоне стриктур крупных желчных протоков.

Подготовил кандидат медицинских наук **А.О. Буверов**