

Научно-  
практический  
журнал для  
клиницистов

№ 2, 2005

**Главный редактор:**  
В.Т. Ивашкин

**Исполнительный директор проекта:**  
Г.Г. Пискунов

**Редакционная коллегия:**  
А.О. Буеверов (ответственный секретарь),  
Л.И. Буторова,  
П.С. Ветшев,  
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:** 8 000 экз.

**Периодичность издания:**  
1 раз в 2 месяца

**Подписные индексы:**  
По объединенному каталогу  
«Подписка-2005», том I:  
**41727** – для индивидуальных подписчиков;  
**41728** – для предприятий и организаций  
**82127** – по каталогу «Газеты. Журналы»  
агентства «Роспечать» на 2-е полугодие 2005 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», 2005

Российская гастроэнтерологическая ассоциация  
Российское общество по изучению печени

# Клинические перспективы Гастроэнтерологии, Гепатологии

## Содержание

Эволюция представлений о фиброзе и циррозе печени ( <i>Сообщение второе</i> ) . . . . .	2
<i>Маммаев С.Н.</i> Гепаторенальный синдром: критерии диагноза и лечение . . . . .	11
<i>Маев И.В., Кучерявый Ю.А.</i> Теории и гипотезы патогенеза хронического панкреатита . . . . .	18
<i>Минушкин О.Н., Калинин А.В., Масловский Л.В., Васильев А.П., Квасовка В.В., Дубовая Т.К., Батурина Г.А., Зверков И.В.</i> Лаеннек: опыт внутривенного капельного введения при лечении некоторых диффузных заболеваний печени . . . . .	27
<i>Буеверов А.О.</i> Стеатоз печени при хроническом гепатите С: нужно ли вносить изменения в стандартные схемы лечения? . . . . .	31
<i>Алексеенко С.А.</i> Влияет ли предшествующее лечение ингибиторами протонной помпы на эрадикацию <i>Helicobacter pylori</i> ? . . . . .	37
Школа клинициста . . . . .	40

УДК 616.36-004+616.36-003.82

# Эволюция представлений о фиброзе и циррозе печени

(Сообщение второе)

## 1. Достижения в изучении патофизиологии фиброза и цирроза печени

### 1.1. Состав матрикса в нормальной и фиброзированной печени

**Н**ормальная печень содержит эпителиальный компонент (гепатоциты), эндотелиальный слой, тканевые макрофаги (клетки Купфера) и периваскулярные звездчатые клетки (клетки Ито, липоциты, перисинусоидальные клетки, или жирозапасающие клетки). Звездчатые клетки печени (ЗКП) являются основными фиброгенными клетками (рис. 1).

В пространстве Диссе (перисинусоидном пространстве) гепатоциты отделены от синусоидального эпителия и содержат низкой плотности, или «подобный базальной мембране», матрикс. В субэндотелиальном матриксе находится сетка из молекул *внеклеточного матрикса* (ВКМ), которая поддерживает клетки при транспортировании растворов и действии факторов роста (рис. 2А).

ВКМ низкой плотности обеспечивает также сигнализацию, регулируемую дифференцированными функциями окружающих клеток. При

повреждении печени составные элементы ВКМ приобретают фиброгенные свойства. В результате ухудшается функция клеток печени. Клинически ухудшение проявляется снижением содержания альбумина, нарушением способности к обезвреживанию лекарств и ухудшением продукции факторов свертывания крови (рис. 2Б).

Активация ЗКП – ведущий ме-

ханизм фиброгенеза; активация продолжается непрерывно и вызывает прогрессирующие изменения функции клеток. Активация заключается в конверсии находящихся в покое и запасавших витамин А клеток в пролиферирующие, фиброгенные и контрактильные «миофибробласты». Активация ЗКП представляет собой комплексный процесс (рис. 3).

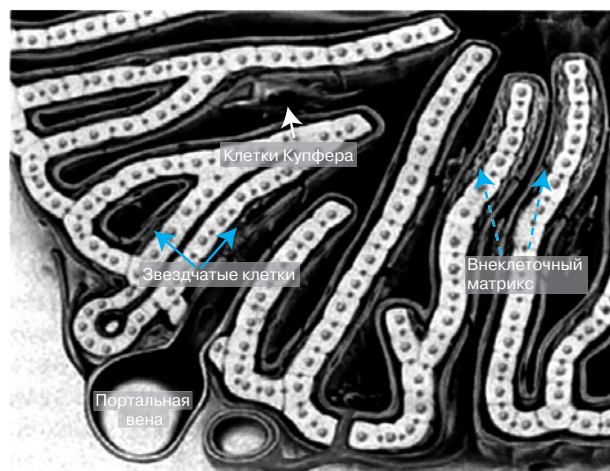


Рис. 1. Синусоидальная структура и локализация звездчатых клеток печени. В нормальной печени тяжи гепатоцитов окружены фенестрированным слоем эндотелия. В промежуточном пространстве Диссе присутствуют звездчатые клетки печени (цветные стрелки). Клетки Купфера (белая стрелка) типично расположены в интрасинусоидальном пространстве и прикреплены к эндотелиальной стенке. Активация звездчатых клеток может привести к накоплению внеклеточного матрикса (пунктирные цветные стрелки)

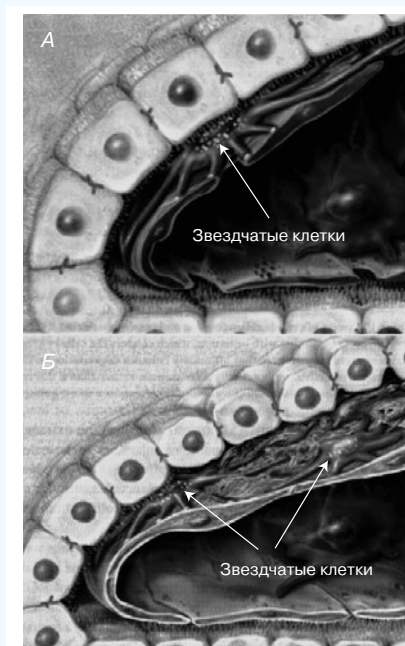


Рис. 2. А – субэндотелиальные изменения, сопровождающие активацию звездчатых клеток; нормальная синусоидальная архитектура со звездчатыми клетками, содержащими в перинуклеарном пространстве капли витамина А и с выростами, окружающими синусоид. Б – при повреждении печени количество звездчатых клеток увеличивается, и они окружаются скоплениями фибриллярного матрикса; эти изменения сопровождаются потерей гепатоцитами микроворсинок и закрытием эндотелиальных fenестров

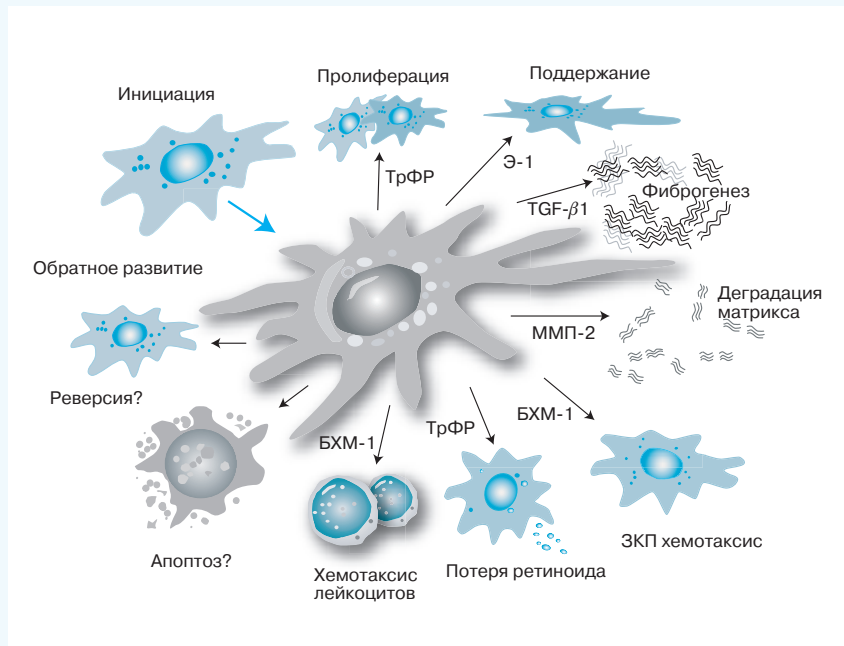


Рис. 3. Последовательность активации звездчатых клеток и обратного развития этого процесса при повреждении печени и ее восстановлении. Активация звездчатых клеток в ответ на повреждение печени осуществляется в две стадии: *инициации*, в течение которой клетки становятся чувствительными к воздействию цитокинов организма и других стимулов. Последующая стадия – *поддержания* – включает серию представленных на рисунке механизмов, которые в конечном итоге усиливают дегградацию нормального матрикса и накопление фибриллярного или рубцового матрикса. В процессе обратного развития фиброза печени численность звездчатых клеток уменьшается за счет апоптоза и, возможно, в результате их реверсии в менее активный фенотип по (S.L. Friedman, 2003)

Начальным этапам активации присвоен термин «инициация – *initiation*». Инициация заключается в быстрых изменениях экспрессии гена и фенотипа, способствующих реакции клеток на воздействие цитокинов и других локальных стимулов. Инициация ассоциируется с быстрыми изменениями гена в ответ на паракринную стимуляцию, вызываемую клетками воспаления и поврежденными гепатоцитами или холангиоцитами, а также ранее измененными элементами ВКМ.

Реакции клеток на инициацию были названы «поддержанием – *perpetuation*». Этот компонент активации – результат аутокринной и паракринной стимуляции и ускоренного ремоделирования ВКМ. Как уже отмечалось, поддержание представляет собой непрерывный динамический процесс, иллюстра-

цией которого могут быть последовательные изменения *трансформирующего фактора роста β* (ТФР-β), или *transforming growth factor β* (TGF-β), сигнализирующие о прогрессивной активации звездчатых клеток в культуре. И, наконец, прекращение активации ЗКП представляет собой важнейший механизм обратного развития фиброза.

### 1.2. Роль воспаления в активации звездчатых клеток печени и фиброгенезе

Наиболее ранние изменения ЗКП представляют собой результат паракринной стимуляции, вызываемой всеми соседними клетками, включая синусоидальные эндотелиоциты, клетки Купфера, гепатоциты, тромбоциты и лейкоциты. Эндотелиальные клетки также, ве-

роятно, участвуют в активации за счет образования клеточного фибронектина и путем конверсии ТФР-β из латентной в активную профиброгенную форму.

Инфильтраты из клеток Купфера и их активация также играют важную роль. Приток клеток Купфера совпадает с появлением маркеров активации звездчатых клеток. Клетки Купфера могут стимулировать синтез матрикса, пролиферацию и выброс ретиноидов ЗКП после воздействия цитокинов и реактивных пероксидаз. Например, выделяемый клетками Купфера ТФР-β стимулирует синтез ВКМ звездчатыми клетками.

Кроме того, воздействие клеток Купфера на звездчатые клетки возможно в результате секреции *матриксной металлопротеиназы 9* (ММП-9), активирующей латент-

ный ТФР- $\beta$ , который, в свою очередь, стимулирует синтез коллагена ЗКП. И, наконец, клетки Купфера образуют в печени *активные формы кислорода* (АФК).

АФК, независимо от того, образуются ли они в ЗКП или во внеклеточном окружении, способны усиливать активацию звездчатых клеток и синтез коллагена. Клетки Купфера вырабатывают также *окись азота* (NO), которая противодействует стимулирующим эффектам АФК за счет снижения пролиферативной активности ЗКП.

Лейкоциты, накапливающиеся в печени при ее повреждении, вместе с клетками Купфера синтезируют соединения, моделирующие функции звездчатых клеток. Выработываемый нейтрофилами пероксид может прямо стимулировать синтез коллагена ЗКП. Активированные нейтрофилы синтезируют также NO, которая может противодействовать воздействию пероксида на экспрессию коллагена, но не аннулирует этот эффект.

Находящиеся в печени лимфоциты, включая CD4-позитивные *T-хелперы* (Th), могут секретировать цитокины. Следует отметить, что их роль в фиброгенезе, связанном с хронической патологией печени, изучена мало. Th-лимфоциты участвуют в организации ответной реакции организма на повреждение посредством продукции цитокинов. Они могут дифференцироваться в Th1 и Th2, различающиеся по характеру продуцируемых цитокинов.

Th1 синтезируют цитокины, способствующие формированию клеточного иммунитета, включая *интерферон  $\gamma$* , *фактор некроза опухоли* (ФНО) и *интерлейкин-2* (ИЛ-2). Th2-клетки продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6 и ИЛ-13, участвующие в реакциях гуморального иммунитета. Th1-цитокины подавляют развитие Th2-клеток и наоборот.

Таким образом, ведущая реакция на инфекцию или повреждение часто реализуется через Th1- или Th2-ответ, но не через оба ответа сразу. При поражениях печени

Th2-лимфоциты в большей мере способствуют фиброгенезу, чем Th1-лимфоциты.

Известен, по крайней мере, один путь активации ЗКП в результате воздействия иммунных эффекторных клеток. Это касается CD40-лигандной рецепторной системы. Активированные звездчатые клетки и в культуре, и в пораженной печени экспрессируют CD4. Сцепленный с рецепторами звездчатых клеток лиганд CD4 из иммунных клеток может стимулировать *ядерный транскрипционный фактор* (NF- $\kappa$ B) и c-Jun N-терминальную киназу и усиливать секрецию хемокинов активированными ЗКП.

### 1.3. Роль стеатоза в фиброгенезе

Выделяют, по крайней мере, *четыре* механизма фиброгенеза, связанного со стеатозом:

- 1) воздействие окислителей («оксидантный стресс»), реализуемое с участием Сур 2Е1/Сур 4А;
- 2) воспаление с выделением профиброгенных цитокинов и медиаторов;
- 3) изменение активности *рецептора, активированного пролифератором пероксисом* (РАПП) – (*peroxisome proliferator activated receptor*) PPAR);
- 4) нарушение экспрессии и сигнальной системы лептина.

### 1.4. Оксидативный стресс, вызываемый Сур 2Е1 и Сур 4А

Оксидативный стресс – прямой фиброгенный стимул. При алкогольной болезни печени повышается активность некоторых цитохромов Р-450 (Сур). Окисление алкоголя с помощью Сур 2Е1 или Сур 4А вызывает образование АФК. Молекулярные механизмы, вызывающие индукцию Сур Р-450 при *неалкогольном стеатогепатите* (НАСГ), изучены мало.

## 1.5. Воспаление

Как отмечалось, инфильтрация печени лейкоцитами относится к ключевым звеньям фиброгенеза при стеатозе печени, включая алкогольную болезнь печени, HCV-инфекцию и НАСГ. Риск развития фиброза и его прогрессирования четко коррелирует с выраженностью воспаления, оцениваемого по гистологической картине или по повышению активности аминотрансфераз.

Обусловленный воспалением фиброгенез реализуется в результате активности фиброгенных цитокинов, выделяемых из лимфоцитарных и нейтрофильных инфильтратов, а также паракринной и аутокринной стимуляции ЗКП.

Выделяют комплекс провоспалительных факторов, к которым относятся ТФР- $\beta$ , хемокины, интерлейкины и лиганды рецептора тирозинкиназы, в частности *сосудистый эндотелиальный фактор роста* (СЭФР) и *тромбоцитарный фактор роста* (ТрФР), или *platelet-derived growth factor* (PDGF).

В культуре звездчатых клеток гипергликемия и инсулин стимулируют образование фиброгенного цитокина – *фактора роста соединительной ткани* (ФРСТ). Этот факт свидетельствует о потенциальной связи между метаболическими нарушениями, свойственными НАСГ, и фиброгенезом.

Считается, что не существует единственного медиатора воспаления, вызывающего стеатоз печени. Доказательств прямого участия ФНО- $\alpha$  в фиброгенезе не существует, однако паракринная активация ЗКП с участием ФНО- $\alpha$  клетками Купфера допускается с большой вероятностью.

### 1.6. Дисрегуляция ядерного рецептора, активированного пролифератором пероксисом

Между биологическими свойствами РАПП и фиброзом имеется косвенная связь, подтверждаемая



влиянием, по крайней мере, трех следующих механизмов:

– в о - п е р в ы х, Сур 4А, индуцированный  $\alpha$ -подтипом РАПП, является источником оксидативного стресса;

– в о - в т о р ы х, на экспериментальных моделях потеря РАПП- $\alpha$  сопровождается нарушением окисления жирных кислот и развитием стеатогепатита, свидетельствующих о причастности РАПП- $\alpha$  к развитию этих изменений (но не обязательно фиброза);

– в т р е т ь и х, активация ЗКП ассоциируется со сниженной регулирующей передачи сигналов РАПП- $\gamma$  лигандом РАПП- $\gamma$ , но не со сниженной регуляцией РАПП- $\alpha$  активированных звездчатых клеток.

Поскольку НАСГ обычно ассоциируется с резистентностью к инсулину, лиганды РАПП- $\gamma$  (например, тиазолидинионы – розиглитазон или пиоглитазон), применяемые в лечении диабета 2-го типа, могут дополнительно активировать слабо регулируемые звездчатые клетки, и поэтому применение этих средств при НАСГ представляется оправданным.

### 1.7. Функциональные свойства и сигнальная система лептина

Лептин – продукт локуса гена ожирения у мышей – представляет собой белок молекулярной массой 16 кДа, секретируемый в основном жировой тканью, хотя имеются и не жировые его источники, к которым, в частности, относятся ЗКП. Уровень лептина прямо пропорционален массе жировой ткани. Поэтому у больных ожирением наблюдается очень высокое содержание в крови лептина.

Прямой фиброгенный эффект лептина на заживающие раны доказан в эксперименте. У мышей линии *ob* с отсутствием лептина не развивался фиброз печени при воздействии четыреххлористого углерода или тиоацетамида. При этом фиброз формировался после восстановления функции лептина.

В эксперименте на мышах доказано прямое участие лептина в развитии связанного со стеатозом фиброза печени.

В о - п е р в ы х, звездчатые клетки продуцируют лептин, и их синтетическая активность усиливается по мере активации клеток и, следовательно, эти клетки являются важным местным источником данного гормона.

В о - в т о р ы х, профиброгенная активность лептина в отношении ЗКП реализуется как в результате непрямого влияния за счет стимулирующего эффекта на ТФР- $\beta$ 1 в синусоидальных эндотелиальных клетках, так и прямого воздействия на звездчатые клетки. В культуре активированных звездчатых клеток выделяют длинную форму рецептора лептина ( $OB-R_L$ ) с фосфорилированием Stat3 после связывания лиганда.

Активация первичных ЗКП в культуре приводит к экспрессии  $OB-R_L$ , аналогичной высокой регулирующей активности многих рецепторов факторов роста, наблюдаемой при активации клеток.

### 1.8. Поддержание активации звездчатых клеток печени

Механизмы *поддержания* включают пролиферацию, фиброгенез, сократимость, выделение провоспалительных цитокинов, хемотаксис, потерю ретиноида и деградацию матрикса.

### 1.9. Пролиферация

Увеличение числа ЗКП при повреждении печени отражает активность многих митогенных факторов и связанных с ними рецепторов тирозинкиназы. В частности, ТрФР наиболее активно стимулирует пролиферацию звездчатых клеток. И ТрФР, и его рецепторы отличаются высокой активностью при поражении печени.

После контакта с коллагеном наступает каскад событий, включающий активацию *src* киназы, и

нисходящий поток сигналов и достигающий кульминации после транскрипционной индукции ММП-2.

Перечень других митогенов звездчатых клеток включает *эндотелин-1* (ЭТ-1), тромбин, фактор роста фибробластов, СЭФР и *инсулиноподобный фактор роста* (ИПФР).

### 1.10. Фиброгенез

Образование матрикса активированными ЗКП резко усиливается под воздействием ТФР- $\beta$ 1. При фиброзе печени звездчатые клетки являются наиболее важным источником ТФР- $\beta$ 1, но этот цитокин секретируется также клетками Купфера и тромбоцитами. Из трех типов ТФР- $\beta$  наиболее известна  $\beta$ 1-изоформа, секретируемая вместе с нековалентно связанным латентно ассоциированным белком. Активация указанного комплекса может быть связана с несколькими соединениями, в том числе с протеолитической активностью, такими, как ММП и активатор тканевого плазминогена.

Из *трех* главных типов рецепторов ТФР- $\beta$  два – ТФР- $\beta$  RI и RII – присутствуют в неактивированных и активированных звездчатых клетках и отличаются наличием миофибробластоподобного фенотипа. Активация ЗКП сопровождается повышением чувствительности к воздействию ТФР- $\beta$  и, в свою очередь, усиливает синтез ВКМ. Большой прогресс, достигнутый в понимании внутриклеточной сигнальной системы, внутриклеточных эффекторов рецепторов ТФР- $\beta$ , позволяет изучать их значение и для звездчатых клеток.

*Фактор роста соединительной ткани* (ФРСТ) – цитокин, стимулирующий фиброгенез в коже, легких и почках. ФРСТ активно экспрессируется ЗКП при фиброзе печени. Регуляция его экспрессии звездчатыми клетками не изучена, хотя установлено, что он представляет собой мишень для ТФР- $\beta$ .

### 1.11. Сократимость

Активация ЗКП сопровождается резким увеличением их сократительной способности, вызывающим рост портального сопротивления. ЭТ-1 – основной сигнал к сокращению числа звездчатых клеток.

ЗКП, как и клетки Купфера, эндотелиальные клетки, продуцируют NO – физиологический антагонист ЭТ-1. Выраженность сократительной активности звездчатых клеток *in vivo* отражает относительную интенсивность этих двух противоположно действующих факторов – со сдвигом в сторону эндотелина при прогрессировании патологии печени, поскольку увеличение содержания ЭТ-1 сопровождается снижением содержания оксида азота. Как и в других случаях активации ЗКП, постоянно раскрываются более сложные уровни регулирования этого процесса. В частности, это касается регуляции ЗКП активации ЭТ-1 конвертирующим ферментом. Изучение этого механизма рассматривается как потенциально новая терапевтическая мишень.

### 1.12. Секреция цитокинов

Аутокринные цитокины имеют большое значение в регуляции активации звездчатых клеток. К ним относятся ТФР- $\beta$ , ТрФР, ФРФ (*фактор роста фибробластов*), ФРГ (*фактор роста гепатоцитов*), ТАФ (*тромбоцитарный активирующий фактор*) и ЭТ-1. Этот перечень постоянно расширяется за счет описания новых цитокинов. Звездчатые клетки выделяют также нейтрофильный и моноцитарный хемоаттрактанты, которые могут усиливать воспалительную реакцию в пораженной печени. К ним относятся колониестимулирующий фактор, белок хемотаксиса моноцитов-1 (БХМ-1) и цитокининдуцируемый нейтрофильный хемоаттрактант (ЦИНХ / ИЛ-8).

ЗКП выделяют и противовоспалительные цитокины, в частности ИЛ-10. Высокая активность ИЛ-10

наблюдается на ранней стадии активации звездчатых клеток. У мышей после удаления гена ИЛ-10 наблюдается более выраженный фиброз печени, вызванный введением  $CCl_4$ .

### 1.13. Потеря витамина А

Активация звездчатых клеток сопровождается потерей характерных для них капелек ретиноида (витамин А), выделяемых во внеклеточное пространство. Потенциальный эффект этого процесса может быть связан с образованием новых метаболитов ретиноидной кислоты, но их значение в исследованиях *in vivo* не установлено. Неизвестно, является ли потеря ретиноида непрямым условием активации клеток.

### 1.14. Хемотаксис

ЗКП в дополнение к локальной пролиферации за счет хемотаксиса или прямой миграции накапливаются в зоне поражения. В этом процессе участвуют несколько хемоаттрактантов, включая ТрФР, ИПФР-1, ЭТ и БХМ-1.

Таким образом, помимо митогенного эффекта ТрФР и ИПФР-1 обладают хемотаксическими свойствами в отношении ЗКП. БХМ-1 является членом СС класса семейства хемокинов, содействующих мобилизации лейкоцитов в области воспаления. Продуцируемый звездчатыми клетками печени БХМ-1 вызывает приток моноцитов, лимфоцитов и активированных (но не находящихся в покое) ЗКП. Этот процесс управляется белком PI 3-К и требует приток  $Ca^{2+}$ . ТрФР также обладает хемоаттрактантными свойствами в отношении активированных, но не находящихся в покое ЗКП.

### 1.15. Дегградация матрикса

Выделяют два ведущих варианта дегградации матрикса. При первом варианте разрушается матрикс низкой плотности нор-

мальной печени («патологическая дегградация»), которая может ухудшить состояние печени. Другой вариант предполагает дегградацию избытка рубцовой ткани и поэтому может помочь восстановлению нормальной структуры пораженной печени («восстановительная дегградация»).

Обширное семейство ММП (известных также как *матриксин*) способствует либо патологической, либо восстановительной матриксной дегградации. ММП являются кальцийзависимыми ферментами, специализированными на дегградации коллагеновых и неколлагеновых структур. В соответствии со специфическими свойствами выделяют пять категорий этих ферментов:

- 1) интерстициальные коллагеназы (ММП-1, -8, -13);
- 2) желатиназы (ММП-2, -9);
- 3) стромелизины (ММП-3, -7, -10, -11);
- 4) мембранные типы (ММП-14, -15, -16, -17, -24, -25);
- 5) металлоэстаза (ММП-12).

Регуляция металлопротеиназ осуществляется на разных уровнях с целью ограничения их активности на отдельном участке во внеклеточной среде. Неактивные ММП могут либо активироваться в результате протеолитического расщепления, либо их подавляют специфические ингибиторы – *тканевые ингибиторы металлопротеиназ* (ТИМП). Эти белковые комплексы объединены в четко определенных соотношениях. Например, МТ1-ММП и ТИМП-2 образуют четвертичный комплекс ММП-2, который представляет важнейшую структуру для оптимальной активности ММП-2.

Таким образом, структура коллагеназной активности отражает количество активированных металлопротеиназ и их ингибиторов, особенно ТИМП.

Как уже отмечалось, «патологическая» дегградация матрикса печени наблюдается в раннюю стадию разрушения нормального субэндотелиального матрикса, которая развивается под воздействием, по крайней мере, *четырёх* ферментов:

1) ММП-2 (называемой также «желатиназой А», или «IV типом коллагеназы 72 кДа»);

2) ММП-9 («желатиназа В», или «IV тип коллагеназы 92 кДа»);

3) разрушающих коллаген IV типа, мембранный тип металлопротеиназы-1 или -2, активирующих латентную ММП-2;

4) стромелизин, разрушающий протеогликаны и гликопротеины, а также активирующий латентные коллагеназы.

Разрушение нормального матрикса печени характерно также для опухолевой инвазии.

Недостаточная деградация накопившейся рубцовой ткани в матриксе – основная причина прогрессирования фиброза в цирроз. ММП-1 предположительно считается главной протеазой, вызывающей разрушение коллагена I типа – главного коллагена фиброзированной печени, хотя не ясно, какие клетки вырабатывают этот важный фермент.

В качестве альтернативы допускается, что и другие ферменты, например МТ1-ММП и ММП-2, также обладают интерстициальной коллагеназной активностью, однако это положение требует доказательств.

Важно отметить, что прогрессирующий фиброз сочетается с заметным увеличением количества ТИМП-1 и ТИМП-2, вызывающих снижение активности протеаз и поэтому способствующих накоплению матрикса. Звездчатые клетки являются главным источником этих ингибиторов. Сохраняющаяся экспрессия ТИМП-1 считается основной причиной прогрессирования фиброза.

В исследованиях Mann и соавт. глубоко изучена транскрипционная регуляция промотора ТИМП-1. Его активация, которая ведет к усилению экспрессии ТИМП-1, ингибированию металлопротеиназ и персистирующему фиброзу, зависит от JunD, как и связь 30 кДа белка со специфическим элементом промотора UTE-1.

## 2. Обратное развитие фиброза и судьба активированных звездчатых клеток печени

Как в процессе излечения от острого повреждения печени (в клинических условиях и в эксперименте) число активированных ЗКП снижается по мере восстановления нормальной структуры ткани. Для объяснения этого явления рассматриваются, по крайней мере, два механизма: реверсия активности ЗКП или избирательный клиренс активированных звездчатых клеток путем апоптоза.

### 2.1. Реверсия

До настоящего времени не известно, могут ли *in vivo* активированные ЗКП возвращаться в исходное («спокойное») состояние, хотя это и наблюдается в культуре. При выращивании их на базальной мембране субстрата они остаются в неактивном состоянии, а металлизация активированных клеток на этом субстрате подавляет регуляцию активности звездчатых клеток.

### 2.2. Апоптоз

Апоптоз, по-видимому, является причиной снижения числа активированных ЗКП в процессе обратного развития фиброза печени. В нормальной печени для активированных звездчатых клеток апоптоз задан «по умолчанию». Следовательно, при поражении печени апоптоз может быть ингибирован воздействием растворимых факторов и компонентами матрикса, которые присутствуют в пораженной печени.

Гибель звездчатых клеток обуславливается экспрессией их поверхностных рецепторов – белка *Fas* (рецептор CD95) и его лиганда (CD95L). Апоптоз может быть также индуцирован *Fas*-активированными антителами.

Другой рецептор смерти клетки – рецептор фактора роста нервов – также экспрессируется активиро-

ванными звездчатыми клетками. Напротив, ИФР-1 и ФНО- $\alpha$  способствуют выживанию звездчатых клеток соответственно через PI 3-K/c-Akt и NF- $\kappa$ B пути.

Молекулы, регулирующие деградацию матрикса, тесно связаны с выживаемостью и апоптозом. Новые исследования свидетельствуют о том, что активированные ММП-2 тесно коррелируют с апоптозом. Фактически апоптоз вызывает их стимуляцию. Подавление активности ММП-2 при воздействии ТИМП-1 блокирует апоптоз в ответ на воздействие его разнообразных стимулов. Этот эффект явно зависит от подавления протеазной активности ММП-2.

Взаимосвязь между ЗКП и окружающим матриксом также влияет на склонность ЗКП к апоптозу. Этим частично объясняется антиапоптотическая активность ТИМП-1. Более того, матрикс может обеспечивать активированные ЗКП важными сигналами выживания.

Например, у животных, экспрессирующих резистентный к деградации мутантный коллаген I, после поражения печени наблюдаются более стойкий фиброз и менее выраженный апоптоз звездчатых клеток.

С целью доказательства важной роли апоптоза в реверсии фиброза проведен эксперимент с использованием глиотоксина – грибкового токсина, индуцирующего апоптоз ЗКП, по-видимому, за счет ингибирования фактора транскрипции генов NF- $\kappa$ B. На модели фиброза печени, вызванного у крыс четыреххлористым углеродом, глиотоксин уменьшал содержание звездчатых клеток путем стимуляции апоптоза. Эти данные свидетельствуют о том, что ускорение апоптоза ЗКП печени может быть потенциальной целью антифибротической терапии.

## 3. Новые представления о разработке антифибротического лечения

Клинические испытания антифибротических препаратов – слож-

ная задача, поскольку эффективность лечения не может быть оценена простыми лабораторными тестами, как, например, вирусная нагрузка. Более того, клиническая оценка может быть сделана только после продолжительного лечения.

В отличие, например, от испытаний противовирусных агентов при HCV, при которых доказательство эффективности препарата можно получить в течение нескольких недель или месяцев с помощью простого исследования крови на вирусную нагрузку.

Кроме того, не выявлено каких-либо сывороточных маркеров, которые могли бы заменить исследование тканей печени, получаемых с помощью чрескожной биопсии до начала и после завершения терапии, а это вызывает неудобство как для пациентов, так и для производителей препаратов. Затраты на выполнение долгосрочных испытаний весьма значительны, что повышает риск и снижает интерес фармацевтических и биотехнологических фирм к проведению подобных исследований.

Несмотря на перечисленные трудности, будущее антифибротической терапии представляется чрезвычайно перспективным. Оптимистичная точка зрения – постоянно увеличивающийся объем материалов, результаты которых свидетельствуют об обратимости цирроза и о возможности эффективной терапии предотвратить летальные исходы, свойственные поздним стадиям заболеваний печени, требующим трансплантации органа.

Потенциальный рынок подобных препаратов огромен, а возможные требования к непрерывной терапии особенно привлекательны для коммерческих компаний, стремящихся компенсировать затраты на исследования.

### 3.1. Антифибротическая терапия – рациональные и потенциальные агенты

Последовательность активации ЗКП позволяет определить *основ-*

*ные направления противофибротической терапии.* Они включают:

а) лечение первичного заболевания с целью предупреждения повреждения печени;

б) ослабление воспалительной реакции или ведущей ответной реакции на повреждение печени с целью избежания активации ЗКП;

в) подавление активации ЗКП;

г) нейтрализация пролиферативной, фиброгенной, сократительной и (или) провоспалительной реакций ЗКП;

д) стимуляция апоптоза ЗКП;

е) усиление деградации рубцового матрикса путем стимуляции клеток, вырабатывающих ММП, подавления регуляции их ингибиторов или путем непосредственного введения матриксных протеаз.

### 3.2. Лечение первичного заболевания

Как уже отмечалось, наиболее эффективный подход к предупреждению развития фиброза печени заключается в выявлении первичной причины заболевания, связанной с вирусной, метаболической, лекарственной или аутоиммунной этиологией. В сущности, поэтому эффективное «антифибротическое» лечение заключается либо в предупреждении накопления фиброзной ткани, либо в ускорении ее рассасывания.

### 3.3. Ослабление воспалительной или иммунной реакции

С целью элиминации сигналов, вызывающих активацию ЗКП, применяются несколько препаратов, обладающих противовоспалительной активностью. Многие десятилетия для лечения некоторых заболеваний печени применяются *кортикостероиды*. Они обладают противовоспалительной активностью и не оказывают прямого антифиброгенного воздействия на ЗКП.

Применение *антагонистов ФНО-α* оправданно при заболе-

ваниях печени, имеющих воспалительную природу, и, по данным их использования при ревматоидном артрите и болезни Крона, они отличаются относительной безопасностью.

*Урсодезоксихолевая кислота* благоприятно воздействует на фиброз при первичном билиарном циррозе, по-видимому, частично благодаря своим противовоспалительным свойствам.

### 3.4. Подавление активности звездчатых клеток печени

Ослабление трансформации находящихся в покое ЗКП в активированные миофибробласты представляет собой перспективное терапевтическое направление, учитывая, что указанная трансформация занимает центральное место в фиброгенезе. Наиболее распространенный практический подход заключается в ослаблении оксидативного стресса, который относится к мощным стимулам активации.

По данным исследований, выполненных в эксперименте и клинических условиях, антиоксиданты, включая  $\alpha$ -токоферол (витамин E), подавляют фиброгенез. Другие антиоксиданты также снижают активацию звездчатых клеток в культуре и оправдывают изучение активности антиоксидантов у человека.

Цитокины,  $\gamma$ -интерферон и ФРГ в экспериментальных моделях фиброза подавляют активацию ЗКП. Антифиброгенную эффективность  $\gamma$ -интерферона оценивают в контролируемом исследовании у больных хроническим гепатитом C, осложненным выраженным фиброзом. Основанием для этого исследования явились результаты применения  $\gamma$ -интерферона при идиопатическом фиброзе легких. Точный механизм противофиброгенной активности ФРГ не известен, возможно, он связан с подавлением активности ТФР- $\beta$ 1.

Ядерные рецепторы РАПП, включая *гамма-подтип* ( $\gamma$ -РАПП), и синтетические лиганды  $\gamma$ -РАПП



(тиазолидиндионы) снижают активацию ЗКП. В настоящее время с надеждой на благоприятный результат, включающий уменьшение фиброза, исследуется оценка их эффективности у больных НАСГ.

### 3.5. Нейтрализация пролиферативной, фиброгенной, сократительной и (или) провоспалительной реакций звездчатых клеток печени

Большой прогресс в изучении биологии факторов роста позволит улучшить результаты лечения фиброза печени путем разработки антагонистов цитокинов и их рецепторов. В частности, при других заболеваниях клинически испытываются препараты, подавляющие пролиферативную активность многих цитокинов, включая ТрФР, ФРФ и ТФР- $\alpha$ , осуществляющих сигнализацию рецепторам с помощью тирозинкиназы.

Поскольку внутриклеточные пути этих рецепторов хорошо известны, в исследованиях *in vivo* или в культуре ЗКП изучается активность ингибиторов этих сигнальных путей. Современные достижения в применении безопасных и эффективных антагонистов низкомолекулярной тирозинкиназы в лечении лейкозов у человека и мезенхимальных опухолей вселяют надежду, что этот подход будет эффективным и при других заболеваниях, включая фиброз печени. Изучение эффективности низкомолекулярных соединений при циррозе печени рассчитано на их блокирующее действие цитокиновых рецепторов или внутриклеточных сигнальных путей.

Первичная цель большинства современных методов противфиброзной терапии заключается в подавлении матриксной продукции. Это осуществляется либо прямо, путем блокирования матриксного синтеза, либо косвенно за счет подавления активности главного фиброгенного цитокина – ТФР- $\beta$ 1.

Стабилизация матричной РНК (мРНК) коллагена 1-го типа – эффективный метод активной регуляции этого гена при фиброзе печени, которая может быть подавлена с помощью молекулярной ловушки, снижающей уровень мРНК в культуре клеток. Активно изучаются антагонисты ТФР- $\beta$ 1, поскольку нейтрализация этого сильного цитокина будет оказывать двойное действие – подавление матриксной продукции и ускорение ее деградации.

В исследованиях на животных и в культуре клеток применяют растворимые рецепторы ТФР- $\beta$  или другие методы нейтрализации цитокинов, включая моноклональные антитела и ингибиторы протеазы, блокирующие активацию ТФР- $\beta$ .

Поскольку ЭТ-1 является активным регулятором заживления поврежденных тканей и регулятором кровотока, опосредованно реализуемого с участием ЗКП, антагонисты этого пептида изучались в качестве как антифиброгенных агентов, так и препаратов, снижающих давление в портальном кровотоке. Указанные средства либо снижали содержание ЭТ-1, либо повышали уровень оксида азота – физиологического контррегулятора эндотелина.

*Галофугинон*, применяемый для лечения кокцидиоза, обладает противфиброгенной активностью благодаря блокированию экспрес-

сии коллагена. Используется в разнообразных моделях тканевого фиброза, включая фиброз печени.

### 3.6. Стимуляция апоптоза звездчатых клеток печени

Большое внимание исследователей постоянно уделяется механизмам обратного развития фиброза печени, в частности судьбе активированных ЗКП при регрессе фиброза. Как уже отмечалось, современные исследования с использованием глиотоксина в качестве индуктора апоптоза звездчатых клеток, ослабляющего фиброз у крыс при поражении печени, вызванного четыреххлористым углеродом, подтвердили правомочность предлагаемого подхода.

### 3.7. Усиление деградации фибротического матрикса

Этот компонент лечения очень важен, поскольку антифибротическая терапия при болезнях печени человека предполагает резорбцию существующего матрикса в дополнение к мероприятиям по предупреждению отложений новой рубцовой ткани. Антагонисты ТФР- $\beta$  способствуют стимуляции деградации матрикса за счет низкой регуляции ТИМП и усиления активности интерстициальной коллагеназы.

Исследования по прямому введению мРНК протеиназы с целью изучения возможностей генной терапии фиброза печени на модели этой патологии у животных подтверждают возможность резорбции матрикса. На основании этих данных планируется проведение исследований по генной терапии у человека.

### Список литературы

1. Anania F. Leptin, liver and obese mice-fibrosis in the fat line // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 36. – P. 246–248.
2. Arthur M.J.P. Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 122. – P. 1525–1528.

3. Falck-Ytter Y., Younossi Z.M., Marchesini G., McCullough A.J. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes // *Semin. Liver Dis*. – 2001. – Vol. 21. – P. 17–26.
4. Friedman S.L. Liver fibrosis – from bench to bedside // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 38. – P. 38–53.
5. Imbert-Bismut F., Ratziu V., Pieroni L. et

- al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study // *Lancet*. – 2001. – Vol. 357. – P. 1069–1075.
6. Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C. et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis // *Hepatology*. – 1981. – Vol. 1. – P. 431–435.

7. Kobayashi M., Arase Y., Ikeda K. et al. Clinical characteristics of patients infected with hepatitis B virus genotypes, A, B, and C // *J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 37. – P. 35–39.

8. Poynard T., Bedossa P., Opolon P. et al. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups // *Lancet.* – 1997. – Vol. 349. – P. 825–832.

9. Ratziu V., Giral P., Charlotte F. et al. Liver fibrosis in overweight patients // *Gastroenterology.* – 2000. – Vol. 118. – P. 1117–1123.

10. Shi Z., Wakil A.E., Rockey D.C. Strain-specific differences in mouse hepatic wound healing are mediated by divergent T helper cytokine responses // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1997. – Vol. 94. – P. 10663–10668.

11. Smart D.E., Vincent K.J., Arthur M.J. et al. JunD regulates transcription of the tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and interleukin-6 genes in activated hepatic stellate cells // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 24414–24421.

УДК (616.36::616.61)-008.6

# Гепаторенальный синдром: критерии диагноза и лечение

С.Н. Маммаев

(Кафедра госпитальной терапии № 1 Дагестанской государственной медицинской академии)

*Гепаторенальный синдром* (ГРС) – функциональная олигурическая прогрессирующая, но обратимая патология почек, возникающая при тяжелых заболеваниях печени с печеночной недостаточностью, когда исключены другие причины, способствующие повреждению почек. Основные патофизиологические механизмы развития ГРС – нарушение равновесия между системной вазодилатацией и почечной вазоконстрикцией. Диагноз ГРС требует исключения преренальной, ренальной и постренальной почечной недостаточности и так называемого «псевдогепаторенального» синдрома. Для постановки диагноза ГРС используются большие и малые критерии. В зависимости от тяжести клинических проявлений и прогноза выделяют 2 формы ГРС.

Профилактика ГРС у больных циррозом печени предусматривает ограничение приема нефротоксических лекарств, лечение инфекции, рациональное использование диуретических средств. Лечение ГРС направлено на улучшение функции печени, поскольку значительное восстановление пораженной печени всегда приводит к обратному развитию ГРС. Единственно эффективный метод лечения ГРС – ортотопическая трансплантация печени, проведение которой способствует полному восстановлению функции почек.

**Ключевые слова:** гепаторенальный синдром, цирроз печени, почечная недостаточность, лечение.

**П**ервые указания в литературе на сосуществование заболеваний печени и почек появились более чем 100 лет назад. В 1863 г. А. Flint (New York) наблюдал тяжелых больных циррозом печени (ЦП), асцитом и олигурией, при аутопсии которых почки были интактны.

В 1911 г. Р. Clairmont и соавт., как и F. Steinthal (1911), впервые доложили о поражении почек с летальным исходом, последовавшем после операции на желчных протоках по поводу механической желтухи. В 1932 г. эта патология почек была описана F.C. Helwig и соавт. как «синдром печень–почки» [19].

Термин «гепаторенальный синдром» (ГРС) был представлен в 1916 г. Р. Merklen и принят в 1939 г. Wh. Nunnenbruch как «сочетание анатомически определен-

ного заболевания печени со значительным ограничением функции почек при незначительных или полном отсутствии морфологических изменений в них» [31]. При этом заболевание печени может быть исходом гепатоцеллюлярного поражения любой этиологии.

В настоящее время под ГРС понимают функциональную олигурическую прогрессирующую, но обратимую патологию почек, возникающую при тяжелых заболеваниях печени с печеночной недостаточностью, когда исключены другие причины, способствующие повреждению почек. Функциональный характер почечной недостаточности у больных асцитом на фоне ЦП подтвержден полным восстановлением функции почек после их трансплантации и после трансплантации печени.

У 10% госпитализированных больных по поводу асцита наблюдается ГРС. При исследовании 234 больных ЦП с асцитом без азотемии функциональная почечная недостаточность развивалась у 18% на 1-м году и у 39% – в последующие 5 лет. Приблизительно у 30% больных ЦП при спонтанном бактериальном перитоните также возникает ГРС.

Болезни печени, при которых чаще развивается ГРС, указаны в табл. 1.

## Патогенез

Частое сосуществование ГРС, асцита и (или) печеночной энцефалопатии предполагает, что развитие этих трех синдромов обусловлено одинаковыми патогенетическими механизмами. Основные патофи-

Таблица 1. Болезни печени, при которых часто развивается гепатorenальный синдром

1. Цирроз печени, особенно алкогольный, при наличии:
  - асцита и диуретической терапии
  - печеночной энцефалопатии
  - пищеводно-желудочно-кишечного кровотечения
2. Фульминантная печеночная недостаточность
3. Острые вирусные гепатиты
4. Гепатоцеллюлярная карцинома
5. Метастатическое поражение печени
6. Гемигепатэктомия
7. Острая жировая печень беременных

физиологические механизмы развития ГРС – обратимая почечная вазоконстрикция и мягкая системная вазодилатация. Причина почечной вазоконстрикции полностью неизвестна. Однако обсуждается повышение активности вазоконстрикторных и снижение действия вазодилатирующих факторов, влияющих на почечную гемодинамику. Реализация данного патогенетического механизма осуществляется через:

- 1) изменение гемодинамики, способствующее повышению почечного перфузионного давления;
- 2) активацию функции симпатической нервной системы;
- 3) повышение синтеза гуморальных и почечных вазоактивных медиаторов.

Высокое венозное давление в портальной системе, расширение висцеральных и периферических сосудов с открытием артериовенозных шунтов, гипоальбуминемия способствуют уменьшению наполнения центрального артериального русла. Сердечный выброс не изменяется или даже повышен, однако эффективный почечный кровоток уменьшается в результате его перераспределения. Наблюдаются выраженное сужение и извитость междольковых и дуговых артерий коркового слоя почек. При этом мозговое вещество кровоснабжается нормально, что позволяет нефронам функционировать адекватно. Недостаточность коры почек сопровождается шунтированием с открытием внутрипочечных артериовенозных анастомозов.

В развитии системной вазодилатации и уменьшении эффективного объема циркулирующей крови при болезнях печени вовлечено много вазоактивных медиаторов. К ним относятся *оксид азота, простагландин, глюкагон, эндотоксины, провоспалительные цитокины, субстанция P*.

На недостаточное наполнение центрального сосудистого русла и уменьшение эффективного объема плазмы крови вторично реагирует симпатическая нервная система (повышение уровня норадреналина в плазме) и активируются системные и почечные нейрогуморальные механизмы. Наблюдается значительная активация *ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)*, повышение уровня антидиуретического гормона, простагландина E<sub>2</sub>, эндотелина-1, тромбосана A<sub>2</sub>, лейкотриена D<sub>4</sub> и др.

Повышение активности антидиуретического гормона посредством гиперсекреции вазопрессина сопровождается сужением сосудов, особенно периферических, и абсорбцией воды в собирательных трубочках почек с развитием гипонатриемии разведения. В результате образуется концентрированная моча с высокой осмолярностью, уменьшается ее выделение.

Эндотелин-1, тромбосан A<sub>2</sub>, лейкотриен D<sub>4</sub>, аргинин и вазопрессин стимулируют сокращение мезангиальных клеток, результатом чего является уменьшение скорости клубочковой фильтрации. Активация системных и почечных нейрогуморальных механиз-

мов позволяет нормализовать давление артериального русла и индуцирует почечную вазоконстрикцию. Основные патогенетические механизмы, участвующие в развитии ГРС, представлены на рисунке.

### Диагностика

Ретроспективный анализ 234 больных ЦП с асцитом без азотемии показал, что факторами риска развития ГРС явились:

- 1) повышение уровня ренина в плазме;
- 2) снижение концентрации натрия в плазме;
- 3) малые размеры печени;
- 4) асцит;
- 5) низкий нутритивный статус;
- 6) варикозно расширенные вены пищевода.

Первые 3 фактора были независимыми, в то же время значение трех последних было менее значимым.

В 1996 г. Международное общество по изучению асцита выделило *большие и малые критерии для постановки диагноза ГРС*.

#### К большим критериям относят:

- 1) наличие хронического заболевания печени с печеночной недостаточностью и портальной гипертензией или фульминантной печеночной недостаточности;
- 2) низкая клубочковая фильтрация почек (повышение уровня сывороточного креатинина более 1,5 мг/дл или снижение клиренса креатинина менее 40 мл/мл);
- 3) отсутствие шока, инфекции, гиповолемии и данных об использовании нефротоксических лекарств;
- 4) недостаточное улучшение функции почек после ведения 1,5 л изотонического раствора;
- 5) отсутствие протеинурии, паренхиматозных и обструктивных заболеваний почек.

#### Малые критерии:

- 1) снижение суточного диуреза менее 500 мл/сут;
- 2) концентрация натрия в моче менее 10 мэкв/л;
- 3) концентрация натрия в сыворотке менее 130 мэкв/л;



4) осмолярность мочи больше осмолярности сыворотки (коэффициент больше 1,3);

5) отсутствует гематурия.

Для определенного диагноза ГРС необходимо наличие всех больших критериев. Малые критерии не обязательны, но помогают постановке диагноза ГРС.

Таким образом, диагноз ГРС требует исключения преренальной, ренальной и постренальной почечной недостаточности и так называемого *псевдогепаторенального синдрома*.

Дегидратация с уменьшением объема циркулирующей крови (кровотечение, терапия диуретиками, парацентез, перераспределение крови, поносы) может привести к преренальной азотемии. Необходимо помнить, что ГРС фактически является преренальной почечной патологией. Если при ведении 1,5 л изотонического раствора восстанавливается внутрисосудистый объем циркулирующей крови и улучшается почечная функция, то диагноз ГРС вызывает сомнение.

Таблица 2. Вторичные повреждения почек при болезнях гепатобилиарной системы

**Клубочковые заболевания почек**

1. Нарушения функции почек при острых вирусных гепатитах
2. Иммунокомплексный нефрит при хронических вирусных гепатитах В и С
3. Гломерулосклероз при циррозах:
  - мезангиальная форма
  - IgA-нефропатия
  - мембранозно-пролиферативная форма

**Канальцевые заболевания почек**

1. Почечный канальцевый ацидоз:
  - дистальная форма (тип I)
  - дистальная и проксимальная формы (тип II)
2. Острый канальцевый некроз (острая почечная недостаточность)
3. Билиарный нефроз

При исключении первичных заболеваний почек (гломерулопатии, интерстициальные, сосудистые поражения), как и острого тубулонекроза, развившегося в результате сепсиса, гипоксии, шока или воздействия различных нефротоксинов, помимо клинических особенностей обнаруживают более выраженные изменения мочевого осадка. Диагноз подтверждается при биопсии почек.

Заболевания печени и желчных путей с наличием или без желтухи могут сопровождаться вторичным

поражением почек. Вторичные заболевания почек могут различаться по степени тяжести и по прогнозу и вызывать определенные сложности при дифференциальной диагностике.

Формы вторичного поражения почек при различных заболеваниях гепатобилиарной системы представлены в табл. 2.

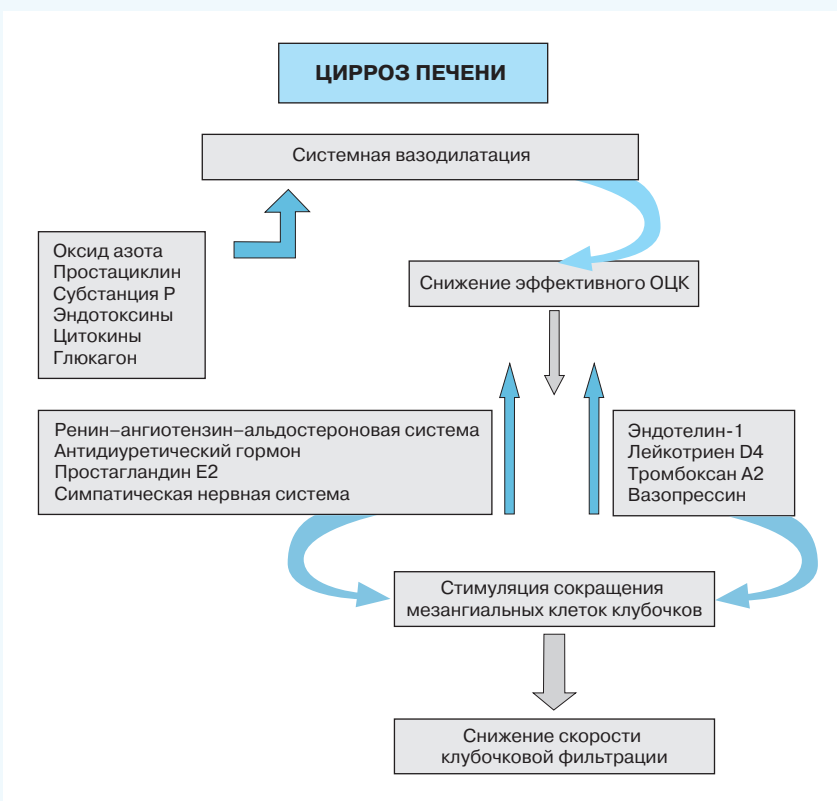
Помимо клинико-лабораторных особенностей, характерных для каждой нозологической формы, наблюдаются более или менее выраженные изменения мочевого осадка и нарушения структуры почек при гистологическом исследовании, которые не характерны для ГРС.

Одновременное поражение печени и почек при различных заболеваниях описано как *псевдогепаторенальный синдром* (табл. 3). В каждом конкретном случае отмечаются различной степени выраженности повреждения печени и почек. Прогноз определяется широтой диапазона вариабельности.

После исключения первичных и вторичных заболеваний почек и псевдогепаторенального синдрома при заболеваниях печени с почечными симптомами наиболее вероятным становится диагноз ГРС.

В повседневной клинической практике для определения функциональной почечной недостаточности мы ориентируемся на показатели суточного диуреза и клиренса креатинина.

L. Caregari и соавт. [7] сравнивали клубочковую фильтрацию по-



Патогенез гепаторенального синдрома

Гастроэнтерология, базирующаяся на доказательствах

Таблица 3. Болезни, при которых одновременно поражаются печень и почки (псевдогепаторенальный синдром)

<p><b>1. Врожденные нарушения:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• поликистоз печени и почек</li> <li>• врожденный фиброз печени</li> </ul> <p><b>2. Метаболические заболевания</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• гемохроматоз</li> <li>• сахарный диабет</li> <li>• острая интермиттирующая порфирия</li> <li>• амилоидоз</li> <li>• эклампсия</li> <li>• синдром Рея</li> <li>• гликогеноз I типа</li> <li>• тирозинемия</li> <li>• болезнь Вильсона</li> </ul> <p><b>3. Системные заболевания:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ревматоидный артрит</li> <li>• системная красная волчанка</li> <li>• саркоидоз</li> </ul> <p><b>4. Инфекции:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• лептоспироз</li> <li>• желтая лихорадка</li> <li>• малярия</li> <li>• болезнь легионеров</li> <li>• сепсис</li> <li>• вирусные гепатиты</li> </ul>	<p><b>5. Циркуляторные нарушения:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• шок</li> <li>• сердечная недостаточность</li> </ul> <p><b>6. Интоксикации:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• гипертермия</li> <li>• микотоксины</li> <li>• змеиный яд</li> <li>• химические</li> <li>• тетрагидрид углерода</li> <li>• сульфат меди</li> <li>• хром</li> <li>• свинец</li> <li>• метанол</li> <li>• трихлорэтилен</li> <li>• эндотоксины</li> </ul> <p><b>7. Медикаменты:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• галотан</li> <li>• сульфаниламиды</li> <li>• парацетамол</li> <li>• тетрациклины</li> <li>• ипрониазид</li> </ul> <p><b>8. Опухоли:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• гипернефрома</li> <li>• метастазы</li> </ul> <p><b>9. Экспериментальная модель:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• недостаточность холина</li> </ul>
---	--

чек по клиренсу инулина и креатинина у 56 больных ЦП. Клиренс инулина считается «золотым» стандартом для оценки скорости клубочковой фильтрации. У 29 больных по клиренсу инулина скорость клубочковой фильтрации составила  $106 \pm 34$  мл/мин, у 27 –  $56 \pm 19$  мл/мин. В 1-й группе показатели клубочковой фильтрации по клиренсу креатинина соответствовали клиренсу инулина, в то время как во 2-й группе примерно у половины больных значения клубочковой фильтрации по клиренсу креатинина были превышены.

Данное обстоятельство, вероятно, обусловлено канальцевой секрецией креатинина. Поэтому авторы пришли к выводу, что результаты оценки функциональной способности почек по клиренсу креатинина у больных ЦП следует интерпретировать осторожно.

Одним из неинвазивных методов, позволяющим прогнозировать развитие ГРС у больных ЦП, рассматривается *дуплексное доплеровское ультразвуковое исследование*. При этом определяется показатель сопротивления артери-

ального русла почек. При исследовании 180 больных ЦП без азотемии оказалось, что у 76 ( $42,2 \pm 3,7\%$ ) данный показатель был значительно превышен, у 104 ( $53,8 \pm 3,7\%$ ) соответствовал норме. У пациентов 1-й группы дисфункция почек (повышение уровня креатинина в сыворотке более 1,5 мг/дл) развилась у 55%, ГРС – у 26%. Во 2-й группе при нормальном показателе сопротивления артериального русла почек дисфункция развилась у 6% больных, ГРС – у 1%. Результаты по сравнению с таковыми в 1-й группе достоверны ( $p < 0,00005$ ).

Таким образом, определение сопротивления артериального русла почек по данным дуплексного доплеровского ультразвукового исследования можно использовать как ранний диагностический маркер ГРС у больных ЦП с асцитом и нормальным уровнем креатинина сыворотки крови.

**В зависимости от тяжести клинических проявлений и прогноза выделяют две формы (типа) ГРС.**

I тип ГРС – острый, быстро прогрессирующий. Диагностика осно-

вывается на 2-кратном увеличении начального уровня креатинина сыворотки более 2,5 мг/дл или снижении более чем на 50% клиренса креатинина до уровня менее чем 20 мл/мин в течение 2 нед. ГРС I типа часто встречается при ЦП алкогольной этиологии с острым алкогольным гепатитом, фульминантной печеночной недостаточности, а также при декомпенсации цирроза другой этиологии.

В половине случаев симптомы ГРС I типа развиваются спонтанно, в 15–30% – при спонтанном бактериальном перитоните, в 10–15% – после значительного парацентеза без соответствующей компенсации альбумином, а также после эпизода желудочно-кишечного кровотечения и оперативного вмешательства. Прогноз ГРС I типа серьезный: летальность составляет 80% в течение 2 нед.

При II типе ГРС наблюдается постепенное, в течение нескольких месяцев, снижение функции почек, что определяется повышением уровня сывороточного креатинина от 1,5 до 2,5 мг/дл. Основной клинический синдром при ГРС II типа – рефрактерный асцит. Прогноз несколько лучше, чем у больных с ГРС I типа, но хуже, чем в общей популяции больных ЦП с асцитом.

### Профилактика и лечение

Профилактические мероприятия при ГРС являются жизненно важными. У больных ЦП чрезвычайно чувствителен водный баланс. Причиной ГРС в большинстве случаев является ятрогенное вмешательство в водный баланс: агрессивная терапия диуретиками, неправильное удаление асцитической жидкости, чрезмерное ограничение жидкости.

Необходимо избегать приема лекарственных средств, ухудшающих функцию почек (аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные препараты), и всех мероприятий, приводящих к снижению объема циркулирующей крови. Ле-

чение бактериальной инфекции рекомендуется при эпизодах спонтанного бактериального перитонита и кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода.

При лечении асцита требуется разумное применение диуретиков. Необходимо помнить, что приблизительно в 20% случаев диуретики могут индуцировать повреждение почек при ЦП с асцитом. Кроме того, рекомендуется использование 20% раствора альбумина (1–1,5 г/кг) 1–3 дня и после значительного парацентеза (8 г альбумина на 1 л асцитической жидкости). Мероприятия по профилактике и лечению печеночной энцефалопатии также значительно уменьшают риск возникновения ГРС.

Терапевтические возможности лечения ГРС ограничены в связи с потерей функции двух жизненно важных органов – печени и почек. Идеальная мишень терапии – улучшение функции печени, поскольку значительное восстановление функции пораженной печени всегда приводит к обратному развитию ГРС. Сложность патогенеза ГРС, проявления которого варьируют в каждом конкретном случае, объясняет различия в эффективности применяемых средств.

Попытки лечения с помощью погружения с головой в воду (Epstein M. и др., 1976) считаются эффективным и относительно нерискованным методом и оцениваются подходящим для больных с тяжелым течением болезни. С помощью этого простого метода повышается центральный объем крови (переход экстрацеллюлярной жидкости в сосуды), что сопровождается усилением выделения воды и натрийуреза, хотя в ряде случаев и не наблюдается адекватного ответа при применении этого метода.

Необходимо восполнить объем циркулирующей крови введением 1,5 л изотонического раствора или альбумина, чтобы компенсировать субклиническую гиповолемию. Но делать это следует крайне осторожно, чтобы не вызвать перегрузку жидкостью и не провоцировать

кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода. Если уровень систолического АД составляет менее 75 мм рт. ст., то следует применить вазопрессоры в целях повышения АД до 90 мм рт. ст. и увеличения выделения мочи.

Применяются препараты, улучшающие почечную гемодинамику посредством снижения системной вазодилатации и повышения скорости клубочковой фильтрации. Если при использовании 100 мг дофамина в течение суток нет увеличения диуреза, то необходимо прекратить введение.

Применение орнипрессина (аналог вазопрессина) в дозе 25 ЕД/12 ч способствовало снижению уровней ренина и ангиотензина в сыворотке крови, что сопровождалось усилением скорости клубочковой фильтрации и натрийуреза. Пролонгированная терапия больных ГРС орнипрессином и альбумином в течение 15 дней сопровождалась снижением активности ренина, альдостерона, повышением уровней АД, предсердно-натрийуретического пептида и скорости клубочковой фильтрации, хотя у 4 больных в процессе лечения наблюдались осложнения в виде ишемического колита, желудочковых экстрасистол, инфаркта языка и бактериемии.

Применение терлипрессина (синтетический аналог вазопрессина) в дозе 2 мг/сут в течение 2 дней при лечении 9 больных ГРС I типа способствовало значительному повышению АД, скорости клубочковой фильтрации и усилению диуреза. Кроме того, пролонгированная терапия 9 больных ГРС терлипрессином и альбумином в течение 2 нед сопровождалась существенным уменьшением клинических проявлений симптомов у 7 пациентов.

Комбинированная терапия 30 больных с ГРС I типа мидодрином (агонист  $\alpha$ -адренорецепторов) и октреотидом (синтетический аналог соматостатина) в течение 20 дней способствовала снижению активности ренина, вазопрессина, глюкагона в сыворотке,

увеличению выделения натрия и скорости клубочковой фильтрации.

Использование синтетического аналога PGE1 мизопростола (0,8 мг/сут 4 дня) при лечении 9 больных ЦП с гипонатриемией и нарушением функции почек существенно не влияло на скорость клубочковой фильтрации, выделение натрия и клиренс свободной воды.

Попытки применения антагониста эндотелина – BQ123 – при лечении 3 больных ЦП с ГРС не увенчались успехом: все больные умерли, хотя наблюдалось дозозависимое повышение клиренса инулина и парааминогиппуровой кислоты.

Лечение N-ацетилцистеином (150 мг/кг 2 ч и 100 мг/кг в течение 5 сут) 12 больных ГРС, 9 из которых с алкогольным ЦП сопровождалось повышением клиренса креатинина с 23 до 43 мл/мин, увеличением диуреза и выделения натрия с 1,2 до 1,8 ммоль/ч ( $p < 0,05$ ). Выживаемость больных спустя 1 мес составила 67%, через 3 мес – 58%.

Использование системы MAPC (альбуминопосредованной гемодиализации) при лечении больных с ГРС показало обнадеживающие результаты. При рандомизированном контролируемом исследовании сравнивалась эффективность стандартной терапии с гемодиализацией (1-я группа) и применением системы MAPC (2-я группа) при лечении 30 больных с ГРС I типа.

Во 2-й группе летальность на 7-й день лечения составила 62,5%, на 30-й день – 75%. В то же время летальность в 1-й группе была 100% ( $p < 0,01$ ). Необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности системы MAPC при лечении больных ГРС.

Лечение 14 больных с ГРС I типа и 17 больных ГРС II типа посредством трансъюлярного внутривенного шунтирования (TIPS) сопровождалось повышением клиренса креатинина с 18 до 42 мл/мин и усилением выделения натрия с 16 до 78 ммоль/сут. Общая выживаемость составила через 3 мес 81%,

через 6 мес – 71%, через 12 мес – 48% и через 18 мес – 35%.

Результаты регрессионного анализа показали, что уровень билирубина в сыворотке ( $p < 0,001$ ) и тип ГРС ( $p < 0,05$ ) явились независимыми факторами, определяющими выживаемость после TIPS.

Таким образом, проведение TIPS способствует улучшению функции почек, клинического состояния больных с ГРС и может рассматриваться как этап подготовки для последующей трансплантации печени.

Единственно эффективным методом лечения ГРС – ортотопическая трансплантация печени, проведе-

ние которой способствует полному восстановлению функции почек.

Т.А. Гонва и соавт. провели ретроспективный анализ 300 больных с ГРС и без него после ортотопической трансплантации печени. У больных с ГРС отмечено повышение клубочковой фильтрации с 19,9 до 32,5 мл/мин спустя 6 нед, до 49,5 мл/мин – спустя 1 год, до 37,9 мл/мин – через 2 года. Выживаемость спустя 1–2 года составила 76,6%. В группе больных без ГРС установлена тенденция к снижению клубочковой фильтрации с 97,1 до 56,6 мл/мин спустя 6 нед, до 62,6 мл/мин – через 1 год, до

58,3 мл/мин – через 2 года. Выживаемость через 1 год составила 87,2%, спустя 2 года – 82,1%.

Ранняя послеоперационная летальность (в течение 90 дней) в обеих группах была одинаковой. Длительность пребывания в стационаре больных с ГРС составила 42 дня, в группе без ГРС – 27 сут. Данные результаты показывают, что больным с ГРС может быть успешно пересажена печень, несмотря на длительное пребывание в стационаре и пролонгированное восстановление поврежденной функции почек.

### Список литературы

1. Angeli P., Volpin R., Piovon D. et al. Acute effects of the oral administration of midodrine, an alpha-adrenergic agonist, on renal hemodynamics and renal function in cirrhotic patients with ascites // *Hepatology*. – 1998. – Vol. 28. – P. 937–943.
2. Arroyo V., Gines P., Gerbes A.L. et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and HRS in cirrhosis // *Hepatology*. – 1996. – Vol. 23. – P. 164–176.
3. Badalamenti S., Graziani G., Salerno F., Ponticelli C. HRS. New perspectives in pathogenesis and treatment // *Arch. Intern. Med.* – 1993. – Vol. 153. – P. 1957–1967.
4. Bernardi M., Trevisani F., Gasbarrini A., Gasbarrini G. Hepatorenal disorders: Role of the renin-angiotensin-aldosterone system // *Semin. Liver Dis.* – 1994. – Vol. 14. – P. 23–34.
5. Brensing K.A., Textor J., Strunk H. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt for hepatorenal syndrome // *Lancet*. – 1997. – Vol. 349. – P. 697–698.
6. Brensing K.A., Textor J., Perz J. et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study // *Gut*. – 2000. – Vol. 47. – P. 288–295.
7. Caregari L., Menon F., Angeli P. et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis // *Arch. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 154. – P. 201–205.
8. Colomato L., Albillos A., Groszmann R.J. Temporal relationship of peripheral vasodilation, plasma volume expansion and the hyperdynamic circulatory state in portal-hypertensive rats // *Hepatology*. – 1991. – Vol. 15. – P. 323–328.
9. Epstein M. HRS. Emerging perspectives of pathophysiology and therapy // *J. Amer. Soc. Nephrol.* – 1994. – Vol. 4. – P. 1735–1753.
10. Fernando B., Marley R., Holt S. et al. Acetylcysteine prevents development of the hyperdynamic circulation in the portal hypertensive rat // *Hepatology*. – 1998. – Vol. 28. – P. 689–694.

11. Gines A., Escorsell A., Gines P. et al. Incidence, predictive factors and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites // *Gastroenterology*. – 1993. – Vol. 105. – P. 229–236.
12. Gines A., Salmeron J.M., Gines P. et al. Oral misoprostol or intravenous prostaglandin E2 do not improve renal function in patients with cirrhosis and ascites with hyponatremia or renal failure // *J. Hepatol.* – 1993. – Vol. 17. – P. 220–226.
13. Gines P., Arroyo V., Rodes J. Ascites and HRS: Pathogenesis and treatment strategies // *Adv. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 43. – P. 99–142.
14. Gines P., Rimola A., Planas R. et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double blind, placebo-controlled trial // *Hepatology*. – 1990. – Vol. 12. – P. 716–724.
15. Gines P. Diagnosis and treatment of HRS // *Baillieres Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 14. – P. 945–957.
16. Gonwa T.A., Morris C.A., Goldstein R.M. et al. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome – experience in 300 patients // *Transplantation*. – 1991. – Vol. 51. – P. 428–430.
17. Guevara M., Gines P., Fernandez-Esparrach G. et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion // *Hepatology*. – 1998. – Vol. 27. – P. 35–41.
18. Hadengue A., Gadano A., Moreau R. et al. Beneficial effects of the 2-day administration of terlipressin in patients with cirrhosis and HRS // *J. Hepatol.* – 1998. – Vol. 29. – P. 565–570.
19. Helwig F.C., Schutz C.B. A liver kidney syndrome. Clinical pathological and experimental studies // *Surg. Gynecol. Obstetr.* – 1932. – Vol. 55. – P. 570–580.
20. Henriksen J.H. Hepatorenal disorders: role of the sympathetic nervous system // *Semin. Liver Dis.* – 1994. – Vol. 14. – P. 35–43.
21. Holt S., Marley R., Fernando B. et al. Improvement of renal function in hepatorenal

syndrome with N-acetyl cysteine // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – P. 294.

22. Kaffy F., Borderie C., Chagneau C. et al. Octreotide in the treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhotic patients // *J. Hepatol.* – 1999. – Vol. 30. – P. 174.

23. Koppel M.H., Coburn J.M., Mims M.M. et al. Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome. Evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease // *New Engl. J. Med.* – 1969. – Vol. 280. – P. 1367–1371.

24. Lang F., Gerok W., Haussinger D. New clues to the pathophysiology of hepatorenal failure // *Clin. Invest. Med.* – 1993. – Vol. 71. – P. 93–97.

25. Le Moine O. Hepatorenal syndrome—outcome after liver transplantation // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1998. – Vol. 13. – P. 20–22.

26. Maroto A., Gines A., Salo J. et al. Diagnosis of functional kidney failure or cirrhosis with Doppler sonography: Prognostic value of resistive index // *Hepatology*. – 1994. – Vol. 20. – P. 839–844.

27. Mitzner S., Stange J., Klammt S. et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled trial // *Liver Transplant.* – 2000. – Vol. 6. – P. 277–286.

28. Moller S., Gulberg V., Henriksen J.H., Gerbes A.L. Endothelin-1 and endothelin-3 in cirrhosis: Relations to systemic and splanchnic hemodynamics // *J. Hepatol.* – 1995. – Vol. 23. – P. 135–144.

29. Moore K., Ward P., Taylor G. et al. Systemic and renal production of thromboxane A2 and prostacyclin in decompensated liver disease and hepatorenal syndrome // *Gastroenterology*. – 1991. – Vol. 100. – P. 1069–1077.

30. Moore K. The hepatorenal syndrome // *Clin. Sci.* – 1997. – Vol. 92. – P. 433–443.

31. Nunnenbruch W. Das hepatorenale Syndrom // *Verh. Dtsch. Inn. Med.* – 1939. – Bd 51. – S. 341–358.

32. Platt J.F., Elis J.H., Rubin J.M. et al. Renal duplex Doppler ultrasonography: A



noninvasive predictor of kidney dysfunction and hepatorenal failure in liver disease // *Hepatology*. – 1994. – Vol. 20. – P. 362–369.

33. *Sleisenger M., Friedman L., Feldman M.* (eds). *Hepatorenal syndrome // Gastrointestinal and liver disease*. – 7th ed. – Saunders, 2002. – P. 562–564.

34. *Soper C.P., Latif A.B., Bending M.R.* Amelioration of hepatorenal syndrome with selective endothelin-A antagonist // *Lancet*. – 1996. – Vol. 347. – P. 1842–1843.

35. *Sturgis T.M.* HRS: Resolution after transjugular intrahepatic portosystemic shunt // *J. Clin. Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 20. – P. 241–243.

36. *Uriz J., Cardenas A., Sort P.* et al. Telipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome // *J. Hepatol.* – 2000. – Vol. 33. – P. 43–48.

УДК 616.37-002.2-092

# Теории и гипотезы патогенеза хронического панкреатита

И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый

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

За более чем столетний период изучения патогенеза *хронического панкреатита* (ХП) выдвинуто множество его гипотез. Некоторые из них со временем оказались опровергнуты, другие отчасти подтверждены результатами клинических и экспериментальных исследований и стали рассматриваться в качестве теорий. Однако все элементы патогенеза ХП до сих пор не ясны. Возможно, это обусловлено влиянием множества этиологических факторов развития ХП, часть из которых имеет различные патогенетические особенности, без учета которых выдвигались и опровергались гипотезы в 60–70-е годы прошлого века. Открытия в последние 10 лет, в частности определение наследственного и аутоиммунного генеза ХП, расширили представления о его патогенезе.

Большинство ученых признает патогенетическое значение внутрипротоковой гипертензии и интрадуктального образования белково-кальциевых преципитатов. Однако механизмы их развития, по мнению разных авторов, отличаются.

В статье кратко рассмотрены основные патофизиологические теории развития ХП, большинство из которых актуальны и в настоящее время.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, патогенез.

**З**а более чем столетнюю историю изучения патогенеза *хронического панкреатита* (ХП) выдвинуто множество гипотез. Некоторые из них были опровергнуты со временем, другие отчасти подтверждены клиническими и экспериментальными исследованиями и стали рассматриваться в качестве теорий. Однако все элементы патогенеза до сих пор не ясны. Большинство теорий имеет многие общие элементы патогенеза, различаясь лишь отдельными аспектами.

**1. Теорию общего протока (common channel)** предложил E.L. Орие в 1901 г. [44] после обнаружения им конкремента в *большом сосочке двенадцатиперстной кишки* (фатеровом соске) у пациента, умершего от *острого панкреа-*

*тита* (ОП). Автор теории предположил, что анатомическая близость мест впадения желчного и панкреатического протоков в двенадцатиперстную кишку в силу разнообразных причин может приводить к рефлюксу желчи в *ductus pancreaticus* (*главный панкреатический проток* – ГПП) и повреждению *поджелудочной железы* (ПЖ) детергентами желчи.

Теория была воспринята неоднозначно.

**В о - п е р в ы х**, в большинстве случаев камень будет блокировать оба протока.

**В о - в т о р ы х**, давление в ГПП выше, чем в холедохе (*ductus choledochus*). В обоих случаях рефлюкс желчи в ГПП не должен происходить.

**В т р е т ь и х**, существующие предположения, что для развития

ХП необходимы патологические изменения самой желчи, в частности значительное содержание в ней продуктов перекисного окисления липидов при холелитиазе, придающей особые агрессивные свойства при рефлюксе в ГПП, не доказаны. Наиболее вероятно, что билиарные конкременты блокируют только ГПП, что приводит к протоковой гипертензии и развитию ОП, либо при неполной обструкции – к развитию ХП.

Таким образом, затруднение оттока панкреатического секрета может быть обусловлено мобильным («*вентильным*») конкрементом, провоцирующим периампулярное воспаление, отек и спазм сфинктера.

Рассматривая эволюцию взглядов на патогенез ХП, перейдем к более обоснованной гидравличе-

ской теории, являющейся, по сути, прямым историческим «наследником» теории общего протока.

**2. Гидравлические теории (теории обструкции протоков поджелудочной железы).** Частичная обструкция панкреатических протоков в экспериментах на собаках [54], крысах [45] и свиньях [50] приводит к повреждениям панкреатической паренхимы, весьма похожим на те, которые наблюдаются при ХП у человека. Хроническое злоупотребление алкоголем утяжеляет повреждения ПЖ, ускоряет их начало и способствует их необратимости [60].

В результате дальнейших экспериментальных исследований определено следующее:

1) продолжительность обструкции протоков прямо коррелирует с тяжестью повреждений ПЖ;

2) протоковая обструкция потенцирует развитие конкрементов в протоковой системе у половины экспериментальных животных;

3) полный блок ГПП приводит к развитию атрофии панкреатической паренхимы;

4) восстановление панкреатического оттока предотвращает образование конкрементов в протоках и гистологическую модификацию паренхимы ПЖ.

Действительно, панкреатостаз облегчает осаждение кристаллов кальция в протоковой системе ПЖ с последующей кальцификацией белкового секрета, развитием вторичного блока и усугубления обструкции. Ацинарный комплекс подвергается глубоким ультраструктурным изменениям, потенцируется воспалительный процесс с последующим развитием фиброза, вовлекающий все железистые элементы дистальнее места обструкции, что, естественно, сопровождается уменьшением синтеза пищеварительных ферментов.

В присутствии литогенных факторов, например алкоголя и курения, либо у больных с наследственной предрасположенностью, в частности наследственным панкреатитом (НП), процесс прогрессирования ХП

может быть ускорен с ранним началом кальцификации, развитием внешнесекреторной и инкреторной недостаточности ПЖ [59].

Обструкция может быть на уровне ГПП («гипотеза большого протока») либо на уровне более мелких протоков («гипотеза малых протоков»). Главной и наиболее частой причиной стриктуры может быть стеноз большого сосочка двенадцатиперстной кишки, возможно, вызванного билиарным литиазом, как и предполагал в начале прошлого столетия E.L. Оrie. Другие возможные причины – опухоли ПЖ (карциномы, кисты, эндокринные опухоли), а также опухоли собственно большого сосочка двенадцатиперстной кишки, стеноз ГПП как следствие перенесенного некротизирующего панкреатита.

У больных, страдающих НП, блокада протоков ПЖ вызывается очередной атакой ОП на фоне имеющихся мутаций гена катионического трипсиногена. У больных ХП при мутациях *CFTR*-гена заболевание прогрессирует на фоне блокады протоков различного порядка слизистыми пробками в результате сгущения секрета.

Классическим и наиболее известным примером разновидности гидравлической теории «малых протоков» является теория H. Sarles – теория интрадуктального литиаза, или теория нарушенной секреции [52].

Так, алкоголь повышает содержание белка в панкреатическом соке, увеличивая вязкость панкреатического секрета. В этих условиях преципитируется белок во внутريدольковых или вставочных протоках.

Образовавшиеся камни (бляшки), содержащие различные протеины (ферменты), гликопротеиды, кислые мукополисахариды, заполняют протоки. Развивается обструкция внутريدольковых или вставочных протоков с последующим повреждением эпителия [26], его атрофией, развитием локального стеноза или образования фиброзных рубцов.

Затем в ткани, дренируемой поврежденными протоками, появляются паренхиматозные изменения, которые могут принимать форму кистозного перерождения или атрофии ацинарных долек. В конечном итоге прогрессирующий фиброз, начавшийся вокруг протока, распространяется на всю дольку, замещает ацинарную ткань и приводит к хроническому кальцифицирующему панкреатиту. Однако данные о том, что бляшки преимущественно состоят из десквамированного эпителия (а не протеинов), отчасти опровергает данную теорию [62].

Итак, вне зависимости от уровня блока и его исходного механизма недостаточный отток панкреатического сока в сочетании с повышением концентрации белка и вязкости секрета приводит к преципитации белка с образованием «белковых пробок», которые частично или полностью закупоривают различные отделы панкреатических протоков.

**3. Дуоденопанкреатический рефлюкс.** Полагают, что начальным этапом развития панкреатита является нарушение взаимоотношений между панкреатической секрецией, давлением в ГПП и двенадцатиперстной кишке.

Повышение давления в просвете двенадцатиперстной кишки приводит к рефлюксу ее содержимого в ГПП с последующей активацией в нем протеаз, что может послужить толчком к развитию ОП [47]. В эксперименте ОП вызывали путем образования петли R.V. Pfeffer из двенадцатиперстной кишки, внутрипросветное давление в которой при этом превышает давление в ГПП, вследствие чего возникает рефлюкс дуоденального содержимого в проток.

В физиологических условиях у собак во время III фазы межпищеварительного комплекса и после кормления давление в двенадцатиперстной кишке может превышать таковое в протоке ПЖ. В это время небольшое количество (менее 1%) дуоденального содержимого за-

брасывается в панкреатический проток [1].

Таким образом, хотя потенциальная возможность возникновения ОП в физиологических условиях существует, рефлюкс очень непродолжителен, незначителен по объему и неизвестно, происходит ли при этом внутрипротоковая активация протеаз.

Кроме того, большую часть времени сфинктер панкреатического протока эффективно предотвращает рефлюкс дуоденального содержимого в ГПП. Однако если давление в двенадцатиперстной кишке значительно выше, чем в ГПП (рвота), или оно длительное (большое количество пищи, дуоденостаз, динамическая кишечная непроходимость и т. д.), то возникновение рефлюкса и активация протеаз более вероятны, особенно при совпадении времени повышения секреции панкреатических ферментов с рефлюксом. В подобной ситуации одновременные нарушения взаимоотношений между давлением в двенадцатиперстной кишке, давлением в ГПП и секреторной активностью ПЖ могут предрасполагать к развитию ОП [1].

Целесообразно привести результаты исследований S. Navarro и соавт., представленных на Европейской гастроэнтерологической неделе в Мадриде (2003), в которых измерялось внутрибрюшное давление у больных ОП. Установлено, что с увеличением внутрибрюшного давления на 1 мм рт. ст. возрастает риск развития клинически тяжелого ОП в 2,23 раза. Выявлена корреляционная связь между уровнем внутрибрюшного давления и тяжестью клинического течения панкреатита, частотой развития бактериальных осложнений и летальных исходов [43].

**4. Литостатиновая теория патогенеза хронического панкреатита.** Открытие белка панкреатических камней – литостатина, – обнаруженного в панкреатическом соке и конкрементах ПЖ на рубеже 90-х годов прошлого века, привлекло внимание многих научных групп,

занимающихся проблемами obstructивных (на фоне панкреатолитиаза) и кальцифицирующих панкреатитов. Интерес обуславливался выдвинутой гипотезой о способности литостатина ингибировать образование нерастворимых солей кальция в перенасыщенной кальцием среде [56, 68].

Один из основных фактов, на котором основана гипотеза, – снижение концентрации литостатина в панкреатическом соке у больных алкогольным ХП и у некоторых пациентов неалкогольным ХП [42]. С учетом того, что панкреатическая жидкость в норме содержит значительное количество кальция в сочетании с высоким уровнем гидрокарбонатов, а для ХП характерна гиперсекреция кальция, вполне логичным воспринималось предположение, что дефицит литостатина может иметь важное значение в развитии конкрементов и кальцификации ПЖ [56].

Поскольку литостатин рассматривался как один из стабилизаторов кальция, то есть в качестве субстрата, поддерживающего кальций в растворимом состоянии, основная предположительная роль литостатина связывалась с ингибированием нуклеации, агрегации и образования кристаллов солей кальция.

В целом *литостатиновая теория* может рассматриваться в качестве модификации рассмотренной выше теории «малых протоков» H. Sarles (*теория интрадуктального литиаза*) [52]. Однако эволюция научных открытий в этой области и множество спорных результатов исследований, недостаточная определенность биологического значения литостатина позволили нам рассмотреть эту теорию отдельно.

Точка зрения H. Sarles и соавт. [57] о способности литостатина предотвращать внутрипанкреатическое камнеобразование, блокируя кристаллизацию кальция и «рост» конкрементов в протоках ПЖ, оспорена, а специфика функциональной роли литостатина относительно предотвращения кам-

необразования подвергается сомнению [6, 11].

В то же время недавно появились данные, показывающие, что литостатин может способствовать выделению мелких кристаллов, легко вымываемых потоком панкреатического сока [18].

В дальнейшем были изучены предполагаемые функции (предотвращение осаждения карбоната кальция и ингибирование кальцитиновой нуклеации и роста) и механизмы действия (фиксация кальция или адсорбция) литостатина, включая структурную и сравнительную биологию.

J. Lohse и R. Kraemer предложили гипотезу о *способности литостатина связывать кальций* [35]. В то же время отсутствие кальция в центре некоторых панкреатических камней, отмеченное L. Multigner и соавт. [40] и C.S. Pitchumoni и соавт. [49], противоречит мнению о предположительном участии кальция в инициации камнеобразования.

A. Mariani и соавт. [36] также определили, что полипептидные ядра рентгеногегативных камней не имеют в своей основе кальциевого ядра. Кроме того, L. Multigner и соавт. [41] указали, что препятствие выпадению кристаллов кальция литостатином С нельзя объяснять исключительно фиксацией кальция к белку, поскольку при концентрации литостатина С, которая полностью ингибирует кальцификацию, более 98% ионов кальция остаются свободными [38, 41].

Как механизм ингибирования камнеобразования теоретически обоснована возможность адсорбции литостатина на кристаллах кальция (*адсорбционная гипотеза*). L. Multigner и соавт. [41] на основе собственных данных и результатов исследований A. de Caro и соавт. [10] предположили, что белок мог иметь большее сродство к кристаллу, чем к свободным ионам кальция. Только спустя 10 лет была доказана возможность адсорбции литостатина S2-5 на поверхности несформированного кристалла [5]. Однако



вскоре было определено, что сродство литостатина к кристаллам кальция даже ниже, чем у альбумина, а содержание адсорбируемого литостатина и альбумина, приходящееся на единицу поверхности, примерно одинаково [11].

Наконец, доказано, что адсорбция литостатина на кристаллах кальция не намного выше, чем для аморфного вещества, например стекла [46]. В целом это свидетельствуют не в пользу адсорбционной теории.

Третью гипотезу предложили V. Gerbaud и соавт. [20], использовавшие молекулярное динамическое моделирование для изучения взаимодействия между кристаллами кальция и N-терминальным пептидом литостатина. Результаты этих исследований показывают обязательную реализацию механизма адсорбции на кристалле для этой модели, но не доказывают функцию ингибирования кристаллизации или специфику адсорбции литостатина.

Итак, адсорбция литостатина на кристаллах кальция – скорее всего *неспецифичный феномен*, определенно не связанный с его биологической функцией [46].

В целом ни одно из упомянутых исследований не могло аргументированно оценить функцию или механизм действия литостатина. Поэтому понятен интерес при открытии *панкреатитассоциированного белка*, который синтезируется и секретируется ПЖ, а по аминокислотной последовательности весьма близок к литостатину (идентичность – 43%, подобие – 54%) и соответствует основным особенностям лектинов.

Пока не найдено публикаций, в которых был бы представлен ингибирующий эффект панкреатитассоциированного белка на кристаллообразование либо рост кристаллов кальция. Его функция остается неизвестной, хотя доказано, что секреция литостатина и панкреатитассоциированного белка увеличена в ответ на негативное воздействие на ПЖ [46].

В семействе лектинов С-типа только эти два белка (и их гомологи) расщепляются трипсином на участке между аргинином и изолейцином, что приводит к образованию, по существу, нерастворимых белков, имеющих определенную тенденцию к формированию нитеобразных структур (фибрилл). Это, вероятно, и составляет наиболее важную общебиологическую особенность, свидетельствующую о том, что именно эти два белка скорее всего обладают общими функциями.

Возможно, активными формами этих белков могут являться расщепленные трипсином нерастворимые фрагменты, препятствующие дальнейшему расщеплению белка протеазами, а плотные экстрацеллюлярные фибриллярные комплексы, сформированные в условиях секреторного напряжения ПЖ, защищают внутрисекреторной матрикс для полноценной регенерации протоковых структур [23].

**Альтернативная точка зрения на биологическую роль литостатина.** Недавно появилась гипотеза, предполагающая, что механизм взаимодействия литостатина с кальцием не имеет принципиального значения. Однако этот белок все же играет существенную роль в образовании внутрисекреторных преципитатов [30]. Гипотеза основана на результатах следующих исследований.

В о - п е р в ы х, известно, что при добавлении трипсина к соку ПЖ человека отмечается преобразование растворимых изоформ литостатина S2-5 в нерастворимую фибриллярную изоформу S1 [31].

В о - в т о р ы х, у больных ХП чистый панкреатический сок обладает небольшой протеолитической активностью и данный механизм потенциально возможен [19, 51, 61].

В т р е т ь и х, определено, что в центре панкреатических камней помимо непереносимого содержания литостатина часто выявляется трипсин [27].

Таким образом, при внутрисекреторной активации трипсиногена

растворимые изоформы литостатина S2-5 могут конвертироваться в нерастворимую форму S1 с последующим его осаждением [30].

При электронной микроскопии и иммунном окрашивании с добавлением коллоидного золота оценена локализация литостатина в конкрементах. Частицы золота, указывающие на наличие литостатина, были равномерно распределены от центра к периферии конкремента [30]. По более ранним данным, трипсиноген располагался более плотно в центре конкремента, чем по периферии [27]. Судя по плотности распределения частиц золота, вовлечение трипсиногена на начальном этапе формирования конкремента кажется более интенсивным, чем при последующих этапах камнеобразования.

С другой стороны, вовлечение литостатина, вероятно, постоянно в течение всего периода камнеобразования. В физиологических условиях литостатин, возможно, и играет ингибирующую роль в осаждении карбоната кальция, как, впрочем, и другие белки панкреатического сока (альбумин и др.).

В патологических условиях, когда локально активируются пищеварительные зимогены [19, 51, 61], литостатин играет литогенную роль, заключающуюся в преобразовании протеазами растворимых форм белка S2-5 в нерастворимую форму S1. Данная теория представляется нам более обоснованной, чем предполагаемая ранее ингибирующая роль литостатина в нуклеации, осаждении кристаллов кальция.

Однако в свете представленной теории остается неясным, какой же все-таки белок является более важным для преципитации и камнеобразования.

**5. Теория первичного клеточного повреждения (теория активации ферментов)** основана на предположении, допускающем возможность прямого патологического воздействия на клетки экзокринной паренхимы [8].

Согласно выдвинутой теории, первичное клеточное поврежде-

ние приводит к индукции активности внутриклеточных лизосомальных ферментов и липидпероксидазы, увеличению количества свободных радикалов кислорода. В этих условиях становится возможной преждевременная активация панкреатических проферментов.

Данные предположения косвенно подтверждают результаты исследований, в которых в панкреатическом соке были найдены  $\alpha_1$ -ингибиторы протеаз, способные связываться с трипсинами в панкреатическом соке у больных ХП, что в целом предполагает возможность частичной активации зимогенов *in situ* [37].

Действительно, были созданы экспериментальные модели ОП, в которых продемонстрировано, что активация пищеварительных ферментов могла происходить внутри ацинарных клеток [33, 53, 55]. Так, нарушение нормального процесса секреции в ацинарных клетках ПЖ рассматривалось в качестве начального механизма в патогенезе ОП. Во многих экспериментальных моделях ОП на животных, в том числе при сверхмаксимальной стимуляции церулеином [29] и обструкции ГПП [34], демонстрировался блок физиологической секреции зимогенов в просвет ацинусов.

Оказалось, что пищеварительные ферменты и лизосомальные гидролазы мигрируют в базолатеральную часть ацинарной клетки.

Итак, на ранних стадиях ОП, вызванного стимуляторами секреции, отмечается контакт пищеварительных проферментов и лизосомальных гидролаз в пределах большого цитоплазматического вакуоля [33, 53, 55].

В диетических моделях вакуоли являлись результатом слияния зимогенных гранул и лизосом. Данный механизм был назван *кринофагией*. С другой стороны, в церулеининдуцированном ОП, вакуоли образуются и в результате кринофагии, и как исход дефекта нормальных механизмов сортировки, при которых лизосомальные гидролазы отделяются от пищеварительных зимоге-

нов в процессе внутриклеточного транспорта [33, 53, 55]. Этот механизм слияния зимогенных гранул и лизосомальных гидролаз может завершиться активацией пищеварительных ферментов.

Установлено, что лизосомальный фермент катепсин В способен активировать трипсиноген *in vitro* [15] и в экспериментальной модели [24]. Трипсин, в свою очередь, активирует все остальные зимогены пищеварительных ферментов.

Таким образом, феномен *слияния зимогенных гранул и лизосом* может завершиться интравакуольной активацией пищеварительных ферментов.

Кроме того, по экспериментальным данным, ингибирование катепсина В предотвращает активацию трипсиногена и уменьшает выраженность развития ОП у мышей с удаленным геном, кодирующим катепсин В [63].

Один из важных элементов теории – обнаруженная С. Figarella и соавт. повышенная активность лизосомальных ферментов в панкреатическом соке [16], что позволило предположить возможность внутрипротоковой активации трипсиногена.

В целом активация панкреатических ферментов рассматривается как результат взаимодействия между гидролазами и зимогенами. Активированные ферменты приводят к разрушению клеток паренхимы, прогрессирующему фиброзу и развитию обструкции, вторичной относительно процессов развития локального фиброобразования [32]. Необходимый фактор реализации механизма первичного повреждения – «поломка» механизмов самозащиты ПЖ, так как на неповрежденную ткань ферменты не действуют [3].

**6. Теория аутоактивации трипсиногена.** В последнее время появились вполне обоснованные высказывания, что теория «слияния зимогенных гранул и лизосом» доказана только в экспериментальных моделях на грызунах [29] и ни в коей мере не может быть интер-

претирована на человеке. Кроме того, пока не проведены исследования, подтверждающие наличие такого механизма у человека [17]. Это позволило предположить, что процесс *аутоактивации трипсиногена* – уникальная особенность человеческого трипсиногена [65]. Безусловно, на возникновение этой теории повлияли научные открытия в области мутаций генов катионического трипсиногена и панкреатического секреторного ингибитора трипсина.

Согласно данной теории, трипсиноген активируется обычным путем при низких значениях pH и патологически проявляется только при блоке секреции.

Как известно, в норме фракция человеческого трипсиногена активируется трипсином, который может катализировать каскад активации трипсиногена и всех других проэнзимов. Этот процесс регулируется, по крайней мере, двумя различными линиями защиты.

**П е р в а я** из них – панкреатический секреторный ингибитор трипсина [67]. Когда уровни активированного трипсина остаются низкими, ингибитор трипсина блокирует активность трипсина, предотвращая тем самым дальнейшую аутоактивацию трипсиногена и других проферментов в пределах ПЖ. В случае чрезмерной активации трипсиногена блокирующая способность ингибитора трипсина истощается и запускается каскад активации пищеварительных ферментов трипсином.

**В т о р а я** линия защиты представлена непосредственно трипсином, который посредством механизма обратной связи гидролизует связь, соединяющую две шаровидные области в R122H других молекул трипсина.

Недавние сообщения D.C. Whitcomb и соавт. [66] предполагают, что именно преждевременная активация трипсина играет основную роль в развитии панкреатита у человека. Как известно, идентифицированы две мутации трипсиногена, препятствующие инактивации

трипсина у больных НП [66]. При чрезмерной активации трипсиногена мутированный участок R122H трипсина изменен. Поэтому трипсин не может быть инактивирован, что обуславливает запуск каскада активации ферментов, аутодеструкции паренхимы ПЖ и в конечном итоге – развитие панкреатита.

Сторонники теории [48] предполагают, что мутации генов катионического трипсиногена и панкреатического ингибитора трипсина видоизменяют течение болезни, возможно, понижая порог реализации действия других генетических факторов, факторов окружающей среды, но не являются непосредственной причиной болезни.

**7. Теория активации хемокинов** также основана на предположении, допускающем возможность прямого патологического воздействия на ациноциты. Практически она является логичным продолжением теории первичного клеточного повреждения, возникшая в результате исследований последних лет.

Согласно этой теории, независимо от этиологии панкреатита первичные патофизиологические механизмы проявляются на уровне ацинарных клеток. Первичное повреждение ацинарных клеток приводит к интрапанкреатической активации трипсиногена и блоку секреции ферментов. В дальнейшем очень быстро (в пределах нескольких минут) выделяются радикалы кислорода [22], приводящие к оксидативному стрессу, повреждению мембран клеточных органелл и мембран самих ациноцитов.

Запущенный механизм перекисного окисления липидов истощает внутриклеточные антиоксидантные системы, уменьшает содержание глутатиона и витаминов А, Е, С, перемещения ядерного фактора *kappa B* (NF- $\kappa$ B) в ядра [39]. Такая транслокация NF- $\kappa$ B ярко продемонстрирована в нескольких моделях экспериментального ОП, вызванного, например, церулеином [25], таурохолатом [64], перевязкой терминального отдела холедоха (модель билиарного ОП) [14].

В пределах первых 30 мин в ядре NF- $\kappa$ B индуцирует транскрипцию нескольких генов-мишеней с дальнейшей внутриклеточной транскрипцией хемокинов – моноцитхемотаксического белка 1 (MCP-1), интерлейкина 8 (IL-8), интерферониндуцирующего белка 10 и т. д. [13, 64]. В пределах следующего часа происходит транскрипция провоспалительных цитокинов – IL-1, фактора некроза опухоли – *tumor necrosis factor* (TNF- $\alpha$ ), IL-6 и межклеточных молекул адгезии [69].

В результате экспрессии и выброса ациноцитами хемокинов индуцируются активация и интрапанкреатическая инвазия моноцитов, макрофагов, Т-лимфоцитов и полиморфно-ядерных нейтрофилов, которые экспрессируют уже собственные провоспалительные медиаторы, включая хемокины, цитокины, оксид азота, эластазу и т. д.

Прогрессирующий интрапанкреатический провоспалительный каскад может активировать звездчатые ретикулоэндотелиоциты (печеночные купферовские клетки), являющиеся главными системными источниками провоспалительных цитокинов, стимулирующих ответный системный воспалительный синдром и полиорганную недостаточность. В экспериментальной модели ОП блокада купферовских клеток уменьшает плазменные уровни провоспалительных цитокинов, развитие острого респираторного дистресс-синдрома и связанной с ним летальности [21].

У пациентов с ОП возможна вторая волна воспалительного повреждения, в частности инфекционный фактор, являющийся вторичным источником воспалительных медиаторов, которые усиливают системный воспалительный синдром ответа и могут также привести к смерти (гипотеза «второго удара») [7].

Однако в экспериментах показано, что одно только перемещение NF- $\kappa$ B не способно стимулировать активацию трипсиногена [28]. Поэтому высказывается предполо-

жение, что интрапанкреатическая транскрипция провоспалительных цитокинов, вероятно, является неспецифической реакцией на активацию трипсиногена, внутритротоковую гипертензию, оксидативный стресс, ишемию и т. д. [12].

**8. Теория соотношения некроза и фиброза в контексте гипотезы об аутодеструкции поджелудочной железы.** Как известно, «теорию соотношения некроза и фиброза» сформулировали в 1946 г. M.W. Comfort и соавт. [9]. Согласно этой теории, образующиеся при ОП воспалительные медиаторы вызывают некроз ПЖ. По мере подключения действия иммунных механизмов, нарушения окислительных процессов, ишемии процесс становится персистирующим (хроническим), приводящим к фиброзным изменениям в ПЖ.

Действительно, большинство этиологических факторов возникновения ХП соответствуют таковым при ОП. Многие панкреатологи пришли к выводу, что ОП и ХП – это фазы одной болезни, то есть панкреатит – единый воспалительно-дегенеративный патологический процесс.

M.W. Comfort и соавт. [9], выдвигая собственную теорию, в большей мере опирались на гипотезу H. Chiari, который еще в 1896 г. предложил рассматривать ОП как комплекс клинических проявлений, развившихся вследствие самопереваривания ПЖ, то есть разрушения ткани железы ее собственными пищеварительными ферментами.

Итак, трипсиноген, химотрипсиноген, проэластаза и профосфолипаза А под действием различных факторов (эндо- и экзотоксинов, инфекционных агентов, ишемии, прямой травмы и др.) активируются в ПЖ, а не в двенадцатиперстной кишке, «переваривают» ткани ПЖ и окружающих органов. Развиваются отек, повреждение сосудов, интерстициальное кровотечение, коагуляционный и жировой некроз. Повреждение ацинарных клеток приводит к дальнейшему высвобождению зи-

могенов, которые также каскадно активируются.

Кроме того, активирование и высвобождение медиаторов воспаления также потенцируют отчетные изменения. Таким образом наступает последовательность событий, кульминация которых – развитие острого некротизирующего панкреатита. При благоприятном исходе формируется фиброз, свойственный уже ХП.

Несмотря на то что механизм интрапанкреатической активации трипсина детально не установлен, существует общее мнение, что именно несвоевременная активация трипсина – инициирующий фактор патогенеза ОП [29, 58].

**9. Теория о первично- и вторично-рецидивирующих формах хронического панкреатита** разработана в Омской государственной медицинской академии и, по существу, является комбинацией из всех указанных выше теорий. С рядом положений данной теории можно не соглашаться. Однако, на наш взгляд, в этой теории предпринят принципиально верный подход – совершен анализ современных теорий патогенеза ХП, имеющиеся противоречия разведены в две принципиально различные формы ХП, в каждой из которых удалось объединить универсальные патологические механизмы. Авторами выделяется две клинические формы, имеющие различные патогенетические особенности [2].

**Первично-рецидивирующая форма (I тип) хронического панкреатита.** Стартовый воспалительный процесс подобно ОП начинается в паренхиме с интраацинарной активации трипсина из трипсиногена. Высвобождающиеся из ацинарных клеток порции трипсина активируют новые молекулы трипсиногена, возникает цепная реакция.

Повышение уровня трипсина в крови стимулирует функцию нейтрофилов, которые первыми устремляются в очаг воспаления, где выделяемые ими оксиданты, лизосомальные ферменты воздействуют на клеточные элементы и соеди-

нительную ткань цитотоксически и деструктивно.

Активируется процесс перекисного окисления липидов клеточных, митохондриальных, микросомальных мембран с нарушением их целостности и проницаемости и высвобождением из ацинарных клеток в окружающие ткани и кровь протектитических пищеварительных и лизосомальных ферментов. Последние, обладая агрессивными свойствами, активно включаются в механизм воспаления (повреждения) тканей ПЖ.

Снижается активность антиоксидантов за счет их потребления на нейтрализацию свободных радикалов и вследствие деструктивного влияния на них лизосомальных ферментов развивается оксидативный стресс. Вслед за нейтрофилами в очаге воспаления накапливаются мононуклеарные фагоциты с выделением фибронектина, что знаменует переход острого воспалительного процесса в ПЖ в фазу репаративной регенерации с развитием фиброзных изменений.

Во время ремиссии процесс фиброобразования продолжается длительно [2]. Как видно, теория возникновения первично-рецидивирующей формы ХП весьма сходна с теорией соотношения некроза и фиброза M.W. Comfort и соавт. [9]. Существенное отличие – не указанный ранее M.W. Comfort и соавт. и предложенный позднее [2] механизм обострения этой формы ХП.

Итак, первично-рецидивирующая форма ХП обостряется вследствие активации (самоактивации) находящихся в очаге хронического воспаления мононуклеарных фагоцитов с высвобождением ИЛ-8, который является хемоаттрактантом и стимулятором продукции оксидантов нейтрофилами. Последние, являясь в очаге хронического воспаления, вызывают рецидив болезни. Цитокиновый механизм обострения является альтернативным механизмом интраацинарной активации трипсина из трипсиногена [2].

**Вторично-рецидивирующая форма (II тип) хронического панкреатита.** Воспалительный процесс начинается и длительно происходит в интерстициальной ткани ПЖ, подобно хроническим интерстициальным воспалительным заболеваниям легких при активном участии мононуклеарных фагоцитов и незначительном участии полинуклеарных фагоцитов.

Иницируется воспаление иммунными комплексами, которые вырабатываются на неизвестные антигены, имеющие сродство к ткани ПЖ. Взаимодействуя через Fc-рецепторы мононуклеарных фагоцитов, они стимулируют выделение из их цитоплазмы различных медиаторов, повреждающих паренхиму (оксиданты), активирующих фибробласты (фибронектин) с интенсификацией фиброгенеза, и цитокины.

Данная фаза воспаления у больных этой формой панкреатита протекает латентно и не проявляется выраженными клиническими симптомами, то есть соответствует хроническому моноцитарно-инfiltrативному (первично-хроническому) воспалению [4].

На каком-то этапе латентного течения вследствие инициации мононуклеарных фагоцитов иммунными комплексами или самоактивации интенсивно выделяется ИЛ-8, обладающий хемотаксическим и стимулирующим нейтрофилы свойством. Нейтрофилы появляются в зоне мононуклеарной инфильтрации (в очаге хронического воспаления ПЖ) и благодаря выделению активных медиаторов воспаления (оксиданты, лизосомальные ферменты, миелопероксидаза) вызывают обострение.

Момент вовлечения в воспаление паренхимы ПЖ знаменует переход латентной формы в клиническую. Однако распространенный фиброз ПЖ и атрофия паренхимы ограничивают развитие как высокой активности перекисного окисления липидов, так и объем высвобождающегося трипсиногена. И в период обострения, и в фазу ремиссии мононуклеарными фагоцитами



выделяются фибронектин, а следовательно, фиброзирующий процесс в ПЖ не прекращается [2].

Завершая обзор основных патогенетических теорий и гипотез,

общих механизмов патогенеза ХП, следует отметить, что, несмотря на множество научных исследований, посвященных изучению патологических механизмов развития пан-

креатитов, многие элементы сложной системы патогенеза ХП остаются непонятными, а имеющиеся научные данные весьма противоречивыми.

## Список литературы

1. ДиМагно Е.П. Межпищеварительная и стимулированная экзокринная панкреатическая секреция у человека в физиологических условиях и при патологии и последствия ее нарушений // Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта: Пер. с англ. / Под ред. Дж.М. Полак, С.Р. Блума, Н.А. Райта, А.Г. Батлера. – М.: Медицина, 1989. – С. 302–321.
2. Жуков Н.А., Жукова Е.Н., Афанасьева С.Н. Клинические формы хронического рецидивирующего панкреатита и их патогенетические особенности // Актуальные проблемы терапии на рубеже веков: Сб. науч. тр. – Омск, 2001. – С. 54–58.
3. Жукова Е.Н. Роль депрессии биоантиоксидантов и дефицита ингибитора протеаз  $\alpha_1$ -антитрипсина в механизме активации свободнорадикального окисления и протеолиза при хроническом панкреатите // Тер. арх. – 2000. – Т. 72, № 2. – С. 29–31.
4. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. – М.: Медицина, 1991. – 272 с.
5. Bernard J.P., Adrich Z., Montalto G. et al. Inhibition of nucleation and crystal growth of calcium carbonate by human lithostathine // Gastroenterology. – 1992. – Vol. 103. – P. 1277–1284.
6. Bimmler D., Graf R., Scheele G.A. et al. Pancreatic stone protein (lithostathine), a physiologically relevant pancreatic calcium carbonate crystal inhibitor? // J. Biol. Chem. – 1997. – Vol. 272. – P. 3073–3082.
7. Brady M., Christmas S., Sutton R. et al. Cytokines and acute pancreatitis // Ballieres. Best. Pract. Clin. Gastroenterol. – 1999. – Vol. 13. – P. 265–289.
8. Braganza J.M. Evolution of pancreatitis // J.M. Braganza, ed. The pathogenesis of pancreatitis. – Manchester: Manchester University Press, 1991. – P. 19–33.
9. Comfort M.W., Gaubill E.E., Baggenstos A.M. Chronic relapsing pancreatitis: a study of 29 cases without associated disease of the biliary or gastro-intestinal tract // Gastroenterology. – 1946. – Vol. 6. – P. 239.
10. De Caro A., Lohse J., Sarles H. Characterization of a protein isolated from pancreatic calculi of men suffering from chronic calcifying pancreatitis // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1979. – Vol. 87. – P. 1176–1182.
11. De Reggi M., Gharib B., Patard L., Stoven V. Lithostathine, the presumed pancreatic stone inhibitor, does not interact specifically with calcium carbonate crystals // J. Biol. Chem. – 1998. – Vol. 273. – P. 4967–4971.
12. Demols A., Deviere J. New frontiers in the pharmacological prevention of post-ERCP pancreatitis: The Cytokines // JOP. J. Pancreas (Online). – 2003. – Vol. 4, N 1. – P. 49–57.
13. Demols A., Le Moine O., Desalle F. et al. CD4(+) T cells play an important role in acute experimental pancreatitis in mice // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 118. – P. 582–590.
14. Dunn J.A., Li C., Ha T. et al. Therapeutic modification of nuclear factor kappa B binding activity and tumor necrosis factor-alpha gene expression during acute biliary pancreatitis // Amer. Surg. – 1997. – Vol. 63. – P. 1036–1043.
15. Figarella C., Mischuk-Jamska B., Barrett A. Possible lysosomal activation of pancreatic zymogens. Activation of both human trypsinogen by cathepsin B and spontaneous acid. Activation of human trypsinogen-1 // Biol. Chem. Hoppe-Seyler. – 1988. – Vol. 369. – P. 293–298.
16. Figarella C., Vogt E., Hosli P. Alkaline phosphatase and acid lysosomal hydrolases in pancreatic juice and fibroblast cell cultures of patients with chronic calcifying pancreatitis // Europ. J. Clin. Invest. – 1982. – Vol. 12. – P. 145–149.
17. Frossard J.L. Trypsin activation peptide (TAP) in acute pancreatitis: from pathophysiology to clinical usefulness // JOP. J. Pancreas (Online). – 2001. – Vol. 2, N 2. – P. 69–77.
18. Geider S., Baronnet A., Cerini C. et al. Pancreatic lithostathine as a calcite habit modifier // J. Biol. Chem. – 1996. – Vol. 271. – P. 2632–2636.
19. Geokas M.C., Rinderknecht H. Free proteolytic enzymes in pancreatic juice of patients with acute pancreatitis // Amer. J. Dig. Dis. – 1974. – Vol. 19. – P. 591–598.
20. Gerbaud V., Pignol D., Loret E. et al. Mechanism of calcite crystal growth inhibition by the N-terminal undecapeptide of lithostathine // J. Biol. Chem. – 2000. – Vol. 275. – P. 1057–1064.
21. Gloor B., Blinman T.A., Rigberg D.A. et al. Kupffer cell blockade reduces hepatic and systemic cytokine levels and lung injury in hemorrhagic pancreatitis in rats // Pancreas. – 2000. – Vol. 21. – P. 414–420.
22. Gough D.B., Boyle B., Joyce W.P. et al. Free radical inhibition and serial chemiluminescence in evolving experimental pancreatitis // Brit. J. Surg. – 1990. – Vol. 77. – P. 1256–1259.
23. Graf R., Schiesser M., Scheele G.A. et al. A family of 16-kDa pancreatic secretory stress proteins form highly organized fibrillar structures upon tryptic activation // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276. – P. 2128–2138.
24. Greenbaum L.A., Hirshkowitz A. Endogenous cathepsin activates trypsinogen in extracts of dog pancreas // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1961. – Vol. 107. – P. 74–76.
25. Gukovsky I., Gukovskaya A.S., Blinman T.A. et al. Early NF-kappa B activation is associated with hormone-induced pancreatitis // Amer. J. Physiol. – 1998. – Vol. 275. – P. 1402–1414.
26. Guy O., Robles-Diaz G., Aldrich Z. et al. Protein content of precipitates present in pancreatic juice of alcoholic subjects and patients with chronic calcifying pancreatitis // Gastroenterology. – 1983. – Vol. 84. – P. 102–107.
27. Hayakawa T., Kondo T., Shibata T. et al. Trypsinogen content of pancreatic calculi in chronic calcified pancreatitis in man // Dig. Dis. Sci. – 1994. – Vol. 39. – P. 1345–1350.
28. Hietaranta A.J., Saluja A.K., Bhagat L. et al. Relationship between NF-kappa B and trypsinogen activation in rat pancreas after supramaximal cerulein stimulation // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2001. – Vol. 280. – P. 388–395.
29. Hofbauer B., Saluja A.K., Lerch M.M. et al. Intra-acinar cell activation of trypsinogen during cerulein-induced pancreatitis in rats // Amer. J. Physiol. – 1998. – Vol. 275. – P. 352–362.
30. Jin C.X., Naruse S., Kitagawa M. et al. Pancreatic stone protein of pancreatic calculi in chronic calcified pancreatitis in man // JOP. J. Pancreas (Online). – 2002. – Vol. 3, N 2. – P. 54–61.
31. Katsuzaki T., Tatemichi N., Takeichi C. et al. Enzyme immunoassay for specific analysis of pancreatic stone proteins in human pancreatic juice // J. Clin. Lab. Anal. – 1992. – Vol. 6. – P. 375–378.
32. Koepell G., Maillet B. Pseudocysts in chronic pancreatitis: a morphological analysis of 57 resection specimens and 9 autopsy pancreata // Pancreas. – 1991. – Vol. 6. – P. 266–274.
33. Koike H., Steer M.L., Meldolesi J. Pancreatic effects of ethionine: blockade of exocytosis and appearance of crinophagy and autophagy precede cellular necrosis // Amer. J. Physiol. – 1982. – Vol. 242. – P. 297–307.
34. Lerch M.M., Saluja A.K., Runzi M. et al. Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in opossum // Gastroenterology. – 1993. – Vol. 104. – P. 853–861.
35. Lohse J., Kraemer R. Calcium binding to the «stone protein» isolated from pancreatic stones of patients with chronic calcified pancreatitis // Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. – 1984. – Vol. 365. – P. 549–554.
36. Mariani A., Bernard J.P., Provansal-Cheylan M. et al. Differences of pancreatic stone morphology and content in patients with pancreatic lithiasis // Dig. Dis. Sci. – 1991. – Vol. 36. – P. 1509–1516.
37. Mischuk-Janska B., Guy O., Figarella C. Alfa 1-Proteinase inhibitor in pure human pancreatic juice. Characterization of a complex form in patients with chronic calcifying pancreatitis and its significance // Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. – 1983. – Vol. 364. – P. 1597–1601.
38. Montalto G., Multigner L., Sarles H., De Caro A. Les inhibiteurs proteiques de cristallisation. Caracterisation et role potentiel dans les lithiases calciques // Nephrologie. – 1984. – Vol. 5. – P. 155–157.

39. Muller J.M., Rupec R.A., Baeuerle P.A. Study of gene regulation by NF-kappa B and AP-1 in response to reactive oxygen intermediates // *Methods*. – 1997. – Vol. 11. – P. 301–312.
40. Multigner L., Daudon M., Montalto G., De Caro A. et al. Radiolucent pancreatic stones // *New Engl. J. Med.* – 1986. – Vol. 314. – P. 248.
41. Multigner L., De Caro A., Lombardo D. et al. Pancreatic stone protein, a phosphoprotein which inhibits calcium carbonate precipitation from human pancreatic juice // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1983. – Vol. 110. – P. 69–74.
42. Multigner L., Sarles H., Lombardo D., DeCaro A. Pancreatic stone protein. I. Implications in stone formation during the course of chronic pancreatitis // *Gastroenterology*. – 1985. – Vol. 89. – P. 381.
43. Navarro S., Hidalgo J.M., Bessa X. et al. Intra-abdominal pressure (iap) as a predictive factor of severity in acute pancreatitis // *Gut*. – 2003. – Vol. 52, suppl. 6. – P. A17.
44. Opie E.L. The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis // *Bull. Johns Hopkins hosp.* – 1901. – Vol. 12. – P. 182.
45. Pap A., Boros L. Alcohol-induced chronic pancreatitis in rats after temporary occlusion of biliopancreatic ducts with ethibloc // *Pancreas*. – 1989. – Vol. 4. – P. 249–255.
46. Patard L., Lallemand J.-Y., Stoven V. An insight into the role of human pancreatic lithostathine // *JOP. J. Pancreas (Online)*. – 2003. – Vol. 4, N 2. – P. 92–103.
47. Pfeffer R.B., Stasiar O., Hinton J.W. The clinical picture of the sequential development of acute hemorrhagic pancreatitis in the dog // *Surg. Forum*. – 1957. – Vol. 8. – P. 248–251.
48. Pfulzer R., Barmada M., Brunskill A. et al. SPINK1/PSTI polymorphisms act as a disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis // *Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 119. – P. 615–623.
49. Pitchumoni C.S., Viswanathan K.V., Gee Varghese P.J., Banks P.A. Ultrastructure and elemental composition of human pancreatic calculi // *Pancreas*. – 1987. – Vol. 2. – P. 152–158.
50. Pitkaranta P., Kivisaari L., Nordling S. et al. Experimental chronic pancreatitis in the pig // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1989. – Vol. 24. – P. 987–992.
51. Renner I.G., Rinderknecht H., Douglas A.P. Profiles of pure pancreatic secretions in patients with acute pancreatitis: The possible role proteolytic enzymes in pathogenesis // *Gastroenterology*. – 1978. – Vol. 75. – P. 1090–1098.
52. Sahel J., Sarles H. Modifications of pure human pancreatic juice induced by chronic alcohol consumption // *Dig. Dis. Sci.* – 1979. – Vol. 24. – P. 897–905.
53. Saito I., Hashimoto S., Saluja A. et al. Intracellular transport of pancreatic zymogens during caerulein supramaximal stimulation // *Amer. J. Physiol.* – 1987. – Vol. 253. – P. 517–526.
54. Sakakibara A., Okumura N., Hayakawa T., Kanzaki M. Ultrastructural changes in the exocrine pancreas of experimental pancreatolithiasis in dogs // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1982. – Vol. 77. – P. 498–503.
55. Saluja A., Hashimoto S., Saluja M. et al. Subcellular redistribution of lysosomal enzymes during caerulein-induced pancreatitis // *Amer. J. Physiol.* – 1987. – Vol. 253. – P. 508–516.
56. Sarles H., Barnard J.P., Chonson C. Pathogenesis and epidemiology of chronic pancreatitis // *Annu. Rev. Med.* – 1989. – Vol. 40. – P. 453.
57. Sarles H., Bernard J.P. Lithostathine and pancreatic lithogenesis // *Gastroenterol. Int. Ed. Int.* – 1991. – Vol. 4. – P. 130–134.
58. Steer M.L. Frank Brooks Memorial Lecture: the early intraacinar events which occurs during acute pancreatitis // *Pancreas*. – 1998. – Vol. 17. – P. 31–37.
59. Talamini G., Bassi C., Falconi M. et al. Cigarette smoking: an independent risk factor in alcoholic pancreatitis // *Pancreas*. – 1996. – Vol. 12. – P. 131–137.
60. Tanaka T., Miura Y., Matsugu Y. et al. Pancreatic duct obstruction is an aggravating factor in the canine model of chronic alcoholic pancreatitis // *Gastroenterology*. – 1998. – Vol. 115. – P. 1248–1253.
61. Testoni P.A. Aetiologies of recurrent acute pancreatitis: acute or chronic relapsing disease? // *JOP. J. Pancreas (Online)*. – 2001. – Vol. 2, N 6. – P. 357–367.
62. Tytgat G.N.J., Bruno M.J. Chronic pancreatitis. – London: Times Mirror Int. Publishers Ltd, 1996.
63. Van Acker G.J., Saluja A.K., Bhagat L. et al. Cathepsin B inhibition prevents trypsinogen activation and reduces pancreatic severity // *Amer. J. Physiol.* – 2002. – Vol. 283. – P. 794–800.
64. Vaquero E., Gukovsky I., Zaninovic V. et al. Localized pancreatic NF-kappa B activation and inflammatory response in taurocholate-induced pancreatitis // *Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* – 2001. – Vol. 280. – P. 1197–1208.
65. Whitcomb D.C. Early trypsinogen activation in acute pancreatitis // *Gastroenterology*. – 1999. – Vol. 116. – P. 770–772.
66. Whitcomb D.C., Gorry M., Preston R. et al. Hereditary pancreatitis is caused by mutation in the cationic trypsinogen gene // *Nat. Genet.* – 1996. – Vol. 14. – P. 141–145.
67. Witt H., Luck W., Hennies H. et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis // *Nat. Genet.* – 2000. – Vol. 25. – P. 213–216.
68. Yamadera K., Moriyama T., Makino I. Identification of immunoreactive pancreatic stone protein in pancreatic stone, pancreatic tissue, and pancreatic juice // *Pancreas*. – 1990. – Vol. 5. – P. 255–260.
69. Zaninovic V., Gukovskaya A.S., Gukovsky I. et al. Cerulein upregulates ICAM-1 in pancreatic acinar cells, which mediates neutrophil adhesion to these cells // *Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* – 2000. – Vol. 279. – P. 666–676.

УДК 616.36-004+616.36-003

## Лаеннек: опыт внутривенного капельного введения при лечении некоторых диффузных заболеваний печени

О.Н. Минушкин, А.В. Калинин, Л.В. Масловский, А.П. Васильев, В.В. Квасовка, Т.К. Дубовая, Г.А. Батурина, И.В. Зверков

(Учебно-научный центр Медицинского центра Управления делами Президента РФ, Государственный институт усовершенствования врачей Министерства обороны РФ, Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва)

**В** 2003 г. в РФ зарегистрирован препарат «Лаеннек» (Japan Bioproducts Industry Co., Ltd, Japan) – специальным образом очищенный гидролизат плаценты человека.

Препарат содержит биологически активные субстанции:

- HGF – фактор роста гепатоцитов;
  - NGF – фактор роста нервов;
  - EGF – эпидермальный фактор роста;
  - FGF – фактор роста фибробластов;
  - CSF – фактор роста колоний;
  - IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста;
  - TGF – трансформирующий фактор роста;
  - цитокины – интерлейкины (1–6, 8, 10, 12), эритропоэтины, интерферон;
  - низкомолекулярные пептиды;
  - аминокислоты (всего 18);
  - нуклеозиды;
  - нуклеотиды;
  - витамины В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>, С, D, РР.
- Этот спектр определяет фармакологические свойства:
- стимуляция регенерации печени;
  - липотропная способность;
  - улучшение тканевого дыхания;

- подавление развития фиброза;
- стимуляция иммунитета.

В клинической практике доказана эффективность лаеннека при острых и хронических гепатитах (в том числе и в стадии цирроза печени) вирусной, алкогольной и других токсических формах; при герпетической инфекции, псориазе, угревой болезни, кожных поражениях, в том числе и ее старческих изменениях. Побочные эффекты отмечались при местном применении (подкожном и внутримышечном – болезненность, покраснение, онемение в месте введения).

В России препарат зарегистрирован как гепатопротектор.

В связи с изложенным, целью наших клинических исследований было получение дополнительных сведений об эффективности, переносимости, безопасности и побочных действиях препарата «Лаеннек».

Перед введением препарата проводили трехкратную биологическую пробу. Лаеннек вводили внутривенно капельно – 4 мл на 500 мл 5% раствора глюкозы по схеме: одно введение в сутки (в течение 14 дней) у больных алкогольным и неалкогольным стеатогепатитами. Клинические исследования проводили в

соответствии с требованиями Хельсинкской декларации на двух базах: на кафедре гастроэнтерологии ФГУ Учебно-научного центра Медицинского центра Управления делами Президента РФ и кафедре гастроэнтерологии Государственного института усовершенствования врачей Министерства обороны РФ.

**Вид исследования** – открытое, двухцентровое, несравнительное.

**Критерии включения:**

- 1) больные стеатогепатитом алкогольного и неалкогольного генеза в возрасте 18–60 лет;
- 2) повышение в 2 раза и более таких показателей крови, как активность *аспарагиновой* (АсАТ) и *аланиновой* (АлАТ) *аминотрансфераз*, *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП), *щелочной фосфатазы* (ЩФ), уровня *билирубина*;
- 3) подтверждение диагноза стеатогепатита результатами ультразвукового исследования;
- 4) подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии исключения:**

- 1) возраст менее 18 лет и более 60 лет;
- 2) беременность (в том числе и планируемая), лактация;

- 3) продолжающееся злоупотребление алкоголем;
- 4) прием глюкокортикоидов и иммуносупрессантов;
- 5) повышенная чувствительность к лаеннеку;
- 6) тяжелые сопутствующие заболевания – сердечно-сосудистые, легочные, почечные, психоневрологические, онкологические;
- 7) невозможность начать лечение в первые 2 дня после первичного обследования;
- 8) участие пациента в другом исследовании.

### Характеристика больных

В исследовании участвовали 30 больных (21 мужчина и 9 женщин). Их средний возраст составил  $46,5 \pm 2,6$  года.

По этиологии пациенты распределялись следующим образом: ожирение – 8; злоупотребление алкоголем – 14; сочетанные формы – 8 (ожирение + алкоголь, ожирение + НСВ). У больных с ожирением – индекс массы тела был выше 30. Злоупотребление алкоголем (по анкете для выявления скрытого пристрастия к алкоголю – 2 и более набранных балла) – у 14 больных; сочетанные формы: у 5 пациентов индекс массы тела был выше 30, при заполнении анкеты (для выявления скрытого алкоголизма) они набрали 2 и более балла.

Длительность воздействия этиологического фактора (ожирение, злоупотребление алкоголем, вирусный гепатит С) в среднем составила  $9,9 \pm 2,5$  года. Длительность заболевания, по данным анамнеза, была в 2 раза меньше ( $4,2 \pm 1,6$  года).

Для оценки эффективности лечения использовали субъективные, объективные и лабораторные методы исследования. Сравнивали данные первичного, промежуточного и заключительного клинического, лабораторного и инструментального исследований.

Эффективность препарата оценивалась по 4-балльной шкале:

Таблица 1. Жалобы больных и их динамика к концу лечения

Жалобы	Абс. число больных	
	до лечения	после лечения
Боли, дискомфорт в правом подреберье	17	2
Общая слабость	17	1
Повышенная утомляемость	11	4
Тошнота	4	0
Изжога	4	0
Отрыжка	4	0
Снижение аппетита	3	0
Учащенный стул	2	1
Метеоризм	5	0
Боли по ходу толстой кишки	1	1

1) *плохая* – отсутствие или отрицательная динамика показателей;

2) *удовлетворительная* – незначительное улучшение показателей;

3) *хорошая* – лечение заметно улучшает клинические или инструментально-биохимические показатели;

4) *отличная* – лечение приводит к нормализации показателей.

Статистическую обработку данных выполняли на компьютере IBM в полуавтоматическом режиме с использованием стандартного пакета программ «MS Excel» методами вариационной статистики с учетом параметрического критерия *t* Стьюдента. Статистический анализ индивидуальной динамики по каждому пациенту выполняли разностным методом.

### Результаты исследования

Характер жалоб и их динамика под влиянием лечения представлены в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, симптомы чаще носили ассоциированный характер и, несмотря на это, к концу лечения были купированы практически у всех пациентов. При самооценке состояния по 10 шкалам (от 0 до 10) наблюдалась тенденция к повышению средних значений. Однако достоверно они не изменялись и составили до и после лечения соответственно  $73,7 \pm 3,0$  и  $77,7 \pm 3,9$  балла. Показатели эмоционального состояния, по данным психологического тести-

рования, достоверно улучшились: до лечения средний балл составил  $6,6 \pm 0,9$ , после лечения –  $3,6 \pm 0,8$ .

Объективные (физикальные) клинические показатели (общее состояние, кожный покров, окраска склер, частота сердечных сокращений и дыхательных движений, АД) исходно были не изменены у всех больных. Такая же картина сохранилась и после лечения. Отеков, асцита, портальной гипертензии, геморроя не наблюдали.

Динамика лабораторных показателей – *маркеров стеатогепатита* – по каждому центру (№ 1 и № 2) представлена в табл. 2 и 3.

Как видно из данных табл. 2, наблюдалась некоторая тенденция к нормализации активности аминотрансфераз ( $p > 0,05$ ). Это может быть связано с тем, что в данной группе у значительного количества больных ожирение сочеталось с вирусным гепатитом С или с алкогольным поражением печени, что, по всей вероятности, требует других схем лечения. Прослежена четкая тенденция к нормализации уровня холестерина. Уровень активности ГПП снизился практически в 2 раза ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о токсическом алкогольном повреждении.

По данным динамического биохимического наблюдения центра № 2, после лечения биохимические показатели практически нормализовались: отмечена достоверная положительная динамика активности АлАТ, АсАТ, ГПП (табл. 3).

**Таблица 2. Динамика биохимических показателей до и после лечения лаеннеком (центр № 1)**

Показатель	Норма	До лечения	После лечения
АлАТ, МЕ	7–53	59,8±9,7	49,6±10,0
АсАТ, МЕ	11–37	39,7±9,9	35,3±8,6
ГГТП, МЕ	11–50	129,5±10,3	74,9±6,4*
ЩФ, МЕ	100–290	84,3±5,3	85,0±4,2
Билирубин, ммоль/л	0–22	12,3±0,9	10,3±0,6
Холестерин, мг/л	120–200	264,7±25,7	236,4±14,8

\*Различия достоверны по сравнению с исходным уровнем.

**Таблица 3. Динамика биохимических показателей до и после лечения лаеннеком (центр № 2)**

Показатель	Норма	До лечения	После лечения
АлАТ, МЕ	7–53	123,9±89,4	55,9±23,7*
АсАТ, МЕ	11–37	108,7±78,8	42,7±26,6*
ГГТП, МЕ	11–50	180,7±168,3	67,1±15,5*
ЩФ, МЕ	100–290	220,3±100,7	162,6±29,6
Билирубин, ммоль/л	0–22	18,0±6,1	15,2±2,6
Холестерин, ммоль/л	3,9–5,2	5,5±1,0	5,3±0,6

\*Различия достоверны по сравнению с исходным уровнем.

Интересные результаты получены при динамическом ультразвуковом исследовании. В целом по группе динамики размеров печени не наблюдали. Однако у 3 больных с исходно равномерно повышенной эхогенностью ткани печени после лечения в области 2–5-го сегментов появлялись участки паренхимы с нормальной эхогенностью; во всей группе уменьшилась «зона затухания» ультразвукового сигнала, что свидетельствовало о снижении интенсивности жировой дистрофии.

Переносимость препарата была хорошей у всех больных. Результаты лечения по оценке общей эффективности представлены в табл. 4.

Окончательный анализ эффективности проведен по данным 29 больных в связи с тем, что 1 пациент не прошел заключительного контрольного инструментально-лабораторного исследования. У него отмечались положительная динамика и улучшение биохимических показателей к промежуточному визиту (на 8-й день лечения).

В основном хорошую оценку лечения получили у 17 больных (наблюдалась положительная клиническая, биохимическая и ультразвуковая динамика, однако полной нормализации показателей не произошло). Полная нормализация и соответственно отличная оценка отмечена у 7 больных. В 3 случаях биохимические показатели имели слабую тенденцию к нормализации, что и послужило причиной удовлетворительной оценки (у одного из них был вирусный гепатит С). В 2 случаях эффективность расценена как плохая (в связи с отрицательной динамикой биохимических показателей – небольшое повышение активности аминот-

рансфераз – обе пациентки страдали вирусным гепатитом С).

### Обсуждение результатов исследования

Исследование оценки эффективности и безопасности применения лаеннека показало, что препарат эффективен в лечении стеатогепатитов алкогольной, неалкогольной (связанной с ожирением) и смешанной этиологии. Отмечалась нормализация физического самочувствия и эмоциональной сферы, улучшались биохимические показатели и положительная динамика ультрасонографических данных.

Эффект препарата у этой группы оценили как хороший и отличный у 82,8% пациентов. С другой стороны, у больных с ультразвуковыми признаками гепатоза и наличием вируса гепатита С эффект препарата был расценен как плохой (2 случая) и удовлетворительный (1 случай).

Результаты исследования свидетельствуют о том, что лаеннек может быть рекомендован как мощный гепатопротектор для лечения стеатогепатитов алкогольной, метаболической и смешанной этиологии. Препарат хорошо переносился и оказывал положительный результат к 14-му дню лечения. Однако полной нормализации биохимических показателей в эти сроки не наступило, что, по-видимому, может потребовать в ряде случаев увеличения продолжительности лечения.

Пациенты с вирусным гепатитом С представляют собой группу, качественно отличающуюся от больных стеатогепатитами алко-

**Таблица 4. Оценка эффективности лечения лаеннеком**

Эффективность	Абс. число (%) больных
Плохая	2 (6,9)
Удовлетворительная	3 (10,3)
Хорошая	17 (58,6)
Отличная	7 (24,4)



гольной, метаболической и смешанной этиологии.

Включение пациентов с вирусным гепатитом С в исследование носило в известной степени случайный характер. Согласно протоколу, лечение должно начинаться не позднее чем через 2 дня от момента получения результатов биохимического исследования крови. Данные вирусологического исследования необходимо получать через 7–10 дней.

Исследование не ставило целью оценивать эффективность лаеннека у больных хроническими вирусными гепатитами. Однако созданный прецедент побудил нас к изучению литературных данных.

Как оказалось, препарат «Лаеннек» используется в Японии с 70-х годов прошлого века у больных хроническими гепатитами и циррозами, в том числе и вирусной этиологии, с хорошим эффектом.

Более того, с внедрением в широкую практику вирусологической диагностики появились сообщения о нормализации биохимических показателей и исчезновении РНК гепатита С после 3–6-месячного курса монотерапии лаеннеком. При этом схема введения препарата отличалась от использованной нами и составляла 2 мл 3 раза в неделю [1, 2].

Таким образом, изучение вопроса о возможности применения лаеннека у больных, страдающих

вирусным гепатитом С (при неэффективности, непереносимости, противопоказаниях к антивирусной терапии и т. д.), представляется интересным.

### Заключение

Лаеннек эффективен в лечении больных алкогольными и неалкогольными стеатогепатитами. Средняя продолжительность лечения при ежедневном внутривенном введении 4 мл (2 ампулы) составляет 2 нед, но у части больных она может быть при необходимости увеличена. Препарат хорошо переносится, побочных эффектов не зарегистрировано.

### Список литературы

1. *Takami Takeshi* // Clin. Report. – 1996. – Vol. 30, N 12. – P. 433.
2. *Shirai Tatsuo et al.* // Clin. Report. – 1996. – Vol. 30, N 12. – P. 440.

УДК (616.36-002.12:578.891)-06:616.36-003.826

## Стеатоз печени при хроническом гепатите С: нужно ли вносить изменения в стандартные схемы лечения?

А.О. Буеверов

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

Жировая трансформация гепатоцитов при *хроническом гепатите С* (ХГ С) развивается вследствие цитопатического действия вируса и влияния независимых этиопатогенетических факторов. Среди последних наибольшее значение имеют злоупотребление алкоголем, ожирение, сахарный диабет II типа, дислипидемия. Результаты многих исследований показывают, что стеатоз способствует прогрессированию ХГ С и ухудшает результаты противовирусного лечения. Выявление стеатоза при ХГ С требует элиминации его этиопатогенетических факторов и (или) назначения препаратов патогенетического действия.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, стеатоз, фиброз, противовирусное лечение.

**М**едицинская и социальная значимость *гепатита С* определяется в первую очередь его широкой распространенностью (170 млн носителей вируса в мире) и очень высокой частотой перехода острой фазы болезни в хроническую – до 85%.

Однако у большинства пациентов *хронический гепатит С* (ХГ С) течет доброкачественно на протяжении всей жизни и лишь у 20% неуклонно прогрессирует с формированием цирроза, печеночной недостаточности, портальной гипертензии и гепатоцеллюлярной карциномы.

Нельзя игнорировать также экономическое бремя лечения ХГ С: стоимость курсовой терапии пегилированным интерфероном и рибавирином может превышать 30 000 евро при далеко не абсолютной эффективности. Изложенные факты диктуют необходимость разработки строгих критериев отбора кандидатов на лечение, то

есть пациентов с высоким риском цирротической трансформации.

Установлены следующие факторы риска прогрессирования ХГ С:

- инфицирование возбудителем – HCV (*hepatitis C virus*) – в позднем возрасте (старше 50 лет);
- мужской пол;
- коинфекция ВИЧ;
- злоупотребление алкоголем;
- стеатоз печени.

Далее будут изложены современные данные о причинах развития и последствиях стеатоза у больных ХГ С.

**Стеатоз печени – результат персистенции вируса или действия независимых факторов?**

**Роль вируса С**

Стеатоз – весьма частая находка при исследовании гистологических препаратов печени больных

ХГ С. В публикациях 90-х годов прошлого века этот феномен рассматривался как один из наиболее типичных признаков HCV-инфекции, позволяющий провести дифференциальную диагностику с гепатитами другой этиологии.

Действительно, стеатоз выявляется в 30–70% биоптатов печени пациентов с ХГ С. При этом степень его выраженности значительно варьируема (рис. 1, 2). Жировые изменения гепатоцитов чаще развиваются при инфицировании HCV с генотипом 3, чем при других генотипах вируса.

Выраженность стеатоза коррелирует не только с концентрацией HCV РНК в сыворотке (вирусной нагрузкой), но и с экспрессией вирусных белков на гепатоцитах, что продемонстрировано в эксперименте на трансгенных мышах. Наконец, D. Kumar и соавт. [7] показали, что успешное противовирусное лечение ХГ С способствует уменьшению жировой инфильтрации печени.

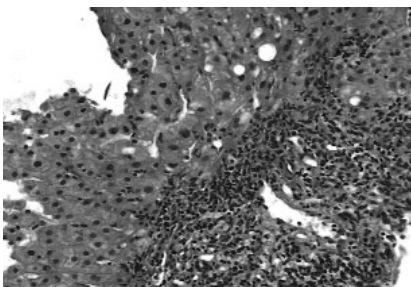


Рис. 1. Хронический гепатит С

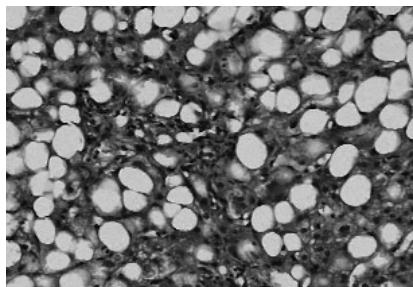


Рис. 2. Хронический гепатит смешанной этиологии (HCV и алкогольный)

Механизмы, посредством которых HCV индуцирует стеатоз печени, остаются во многом неясными. Постулируется способность вируса нарушать секрецию липопротеинов; установлено, в частности, уменьшение сывороточной концентрации аполипопротеина В. Предполагается присутствие в структуре вируса неких «стеатозогенных» белков, ответственных за нарушение липидного обмена в гепатоците.

G. Perlemuter и соавт. [11] установили, что экспрессия HCV core протеина подавляет активность митохондриального белка, участвующего в секреции триглицеридов. Интересно, что последний феномен продемонстрирован для HCV с генотипом 1b, который, казалось бы, менее ассоциирован со стеатозом, чем 3-й генотип.

Вместе с тем имеются серьезные возражения против оценки роли вируса в качестве доминирующего фактора развития стеатоза при ХГ С.

В о п е р в ы х, далеко не во всех работах прослеживаются связь стеатоза с конкретным генотипом и уменьшение его выраженности на фоне элиминации вируса [6, 9].

В о в т о р ы х, недавно D.K.W. Soop и соавт. [14] опубликовали результаты исследования, свидетельствующие о жировом гепатозе у 40,1% больных ХГ В, для которого типичной считается не жировая, а гидропическая дистрофия гепатоцитов.

В т р е т ь и х (и это представляется наиболее важным), оценить «вклад» собственно HCV в жировую трансформацию гепатоцитов

чрезвычайно трудно, так как это требует гарантированного исключения влияния всех многочисленных «стеатозогенных» факторов.

В качестве демонстрации последнего постулата приводим исследование Н.М. Patton и соавт. [10] в США.

Биопсия печени выполнена 574 больным ХГ С с целью оценки гистологической активности, индекса фиброза и степени стеатоза. Среди пациентов преобладали европеоиды (80%), все они имели сопоставимые индексы массы тела (ИМТ) и употребляли алкоголь менее 10 г/сут. Все биоптаты оценивали двумя независимыми патоморфологами.

Гистологическую активность и фиброз определяли по системе METAVIR. Степень стеатоза устанавливали в зависимости от относительного количества гепатоцитов, содержащих жир: 0–2% – степень 0, 3–29% – степень I, 30–59% – степень II, 60% и более – степень III. Выявлена ассоциация стеатоза с ИМТ, инфекцией HCV с генотипом 3, возрастом и длительностью болезни.

Несмотря на хороший дизайн исследования, авторы отмечают, что у пациентов не определялись сывороточный лептин и инсулинорезистентность – факторы, которым отводится важная роль в развитии неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Следовательно, в патогенез стеатоза у обследованных больных теоретически может быть вовлечен как сам вирус, так и дополнительные стимулы.

## Роль независимых факторов

Как известно,  $\frac{2}{3}$  всех случаев жирового гепатоза обусловлены злоупотреблением алкоголем. По данным Центра контроля за заболеваниями (США), сочетание ХГ С с алкогольным поражением составляет 14% от общего числа пациентов с хроническими диффузными болезнями печени. Приходится констатировать, что истинную распространенность алкогольной болезни печени установить затруднительно как вследствие вариабельности гепатотоксических доз этанола, так и из-за частого несоответствия сообщаемого количества употребляемого алкоголя реальному.

A. Muzzi и соавт. [8] указывают на корреляцию употребления алкоголя с выраженностью стеатоза у больных ХГ С, а P. Fabris и соавт. [4] – также и с индексом фиброза.

У больных ХГ С и стеатозом необходимо также активно выявлять этиопатогенетические факторы НАСГ. К числу причин развития первичного НАСГ относят следующие.

1. *Ожирение*, особенно висцеральное, частота которого повышается с возрастом. У 75% пациентов с НАСГ ИМТ повышен на 10–40% по сравнению с нормой. Ожирение (ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>) в 95–100% случаев ассоциировано со стеатозом печени и в 20–47% – с НАСГ.

По данным I.J. Hickman и соавт. [5], у тучных пациентов с ХГ С повышены сывороточные уровни инсулина и лептина. При этом гиперинсулинемия коррелировала с индексом фиброза, но не с выраженностью воспаления.

K.-Q. Hu и соавт. [6] отмечают, что пациенты не только с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м<sup>2</sup>), но и с избыточной массой тела (ИМТ ≥ 25–30 кг/м<sup>2</sup>) имеют повышенный риск развития стеатоза.

2. *Сахарный диабет II типа (или нарушение толерантности к глюкозе)* сочетается у 60% больных с жировой дистрофией, у 15% – с НАСГ. Тяжесть поражения печени

имеет связь с тяжестью нарушения обмена глюкозы. Следует учитывать, что, по данным большинства исследователей, у больных ХГ С представляется целесообразным активное выявление инсулинорезистентности даже в отсутствие критериев диагноза диабета, так как ее выраженность коррелирует с индексом фиброза.

3. **Гиперлипидемия** выявляется у 20–80% больных НАСГ. Характерно, что с гипертриглицеридемией НАСГ сочетается чаще, чем с гиперхолестеринемией.

Список этиологических факторов вторичного НАСГ обширен, хотя каждый из них наблюдается относительно редко. К числу этих факторов относятся:

- прием лекарственных препаратов (глюкокортикоидов, амиодарона, эстрогенов, такмоксифена, тетрациклина, нестероидных противовоспалительных средств и др.);
- синдром мальабсорбции;
- быстрое похудание;
- длительное парентеральное питание;
- синдром избыточного бактериального обсеменения тонкой кишки;
- ряд наследственных метаболических болезней.

Стеатоз печени и НАСГ в англоязычной литературе часто обозначаются групповым термином «неалкогольная жировая болезнь печени». С этой точки зрения развитие стеатогепатита представляет собой двухэтапный процесс, начинающийся с жировой дистрофии гепатоцитов, на определенной стадии к которой присоединяется воспаление.

**Клиническое значение стеатоза, ассоциированного с хроническим гепатитом С**

### Стеатоз и фиброз

С точки зрения клинициста вопрос о влиянии стеатоза на естественное течение ХГ С и результатив-

ность противовирусной терапии представляется более важным, чем выяснение относительного «вклада» вирусных и невирусных факторов в патогенез жировой трансформации гепатоцитов.

Ассоциация стеатоза с фиброзом при ХГ С с позиции патогенеза стеатогепатита обусловлена последовательностью этапа патологического процесса и подтверждается результатами ряда клинических исследований. В уже упоминавшейся публикации Н.М. Patton и соавт. [10] степень стеатоза коррелировала с выраженностью фиброза у больных, инфицированных HCV с генотипом 1, тогда как J. Westin и соавт. [15] и А. Muzzi и соавт. [8] отмечают ассоциацию стеатоза и фиброза при инфицировании HCV с генотипом 3. В последнем из перечисленных исследований четко прослеживалась связь фиброза с выраженностью инсулинорезистентности, по данным НОМА-теста, и возрастом пациента.

К.-Q. Hu и соавт. [6] выявили достоверно значимую разницу между индексами фиброза у больных с отсутствием стеатоза и стеатозом II–III степени ( $1,7 \pm 1,3$  и  $2,4 \pm 1,2$  соответственно;  $p = 0,001$ ). У больных без стеатоза фиброз III–IV степени присутствовал в 30,9% случаев, в то время как со стеатозом II–III степени – в 58,8% ( $p = 0,0002$ ).

### Стеатоз и результаты противовирусной терапии

Как отмечалось ранее, успешное лечение HCV-инфекции (достижение устойчивого вирусологического ответа) во многих случаях снижает степень стеатоза, по крайней мере, у большинства пациентов, инфицированных вирусом с генотипом 3. Этот факт косвенно подтверждает прямое цитопатическое действие HCV на гепатоцит, тем более, что элиминация HCV РНК у этой группы больных не зависит от ИМТ.

На основании указанного, а также связи стеатоза и прогрессирования фибротических изменений

печени J. Westin и соавт. [15] обосновывают необходимость ранней активной терапевтической тактики при сочетании HCV-инфекции с генотипом 3 и стеатозом. Напротив, у пациентов с другими генотипами HCV (преимущественно 1-м), значительных изменений в выраженности стеатоза на фоне противовирусного лечения не наблюдается. Отчасти это объяснимо меньшей распространенностью стеатоза у этих больных, отчасти – действием независимых факторов.

Н.М. Patton и соавт. [10] установили, что устойчивый вирусологический ответ достоверно ниже у инфицированных 1-м генотипом HCV с исходным стеатозом, чем без него ( $4,6 \pm 1,6$  и  $10,1 \pm 1,1\%$  соответственно;  $p = 0,02$ ). Низкая частота устойчивого ответа обусловлена как 1-м генотипом вируса, так и преобладанием числа больных, которым проводилась монотерапия  $\alpha$ -интерфероном. При этом различия между группами леченных пациентов с 3-м генотипом HCV, стеатозом и без него оказались недостоверными.

### Подходы к лечению пациента с хроническим гепатитом С и стеатозом

Основой лечения больных ХГ С остается противовирусная терапия  $\alpha$ -интерфероном и рибавирином. Как уже отмечалось, стойкая элиминация вируса во многих случаях ведет к уменьшению жировой инфильтрации гепатоцитов, по крайней мере, у пациентов, инфицированных HCV с генотипом 3. Однако из правила доминирующей роли этиотропной терапии есть несколько исключений:

- у пациентов с алкогольно-вирусным поражением печени противовирусную терапию целесообразно начинать через 6 мес абстиненции, что повышает шансы на успех лечения;
- низкая гистологическая активность и индекс фиброза позволяют воздержаться от активного лече-

ния и ограничиться уменьшением влияния факторов, способствующих прогрессированию гепатита;

– необходимо определить противопоказания к применению противовирусных препаратов (например, рибавирина при тяжелых нарушениях сердечного ритма или почечной недостаточности).

В случаях развития НАСГ на фоне ожирения и сахарного диабета наиболее эффективно постепенное снижение массы тела, достигаемое соблюдением диеты и адекватными физическими нагрузками. Уменьшение массы тела (500–1000 г/нед) и нормализация углеводного обмена сопровождаются положительной динамикой клинико-лабораторных показателей и снижением индекса гистологической активности.

Необходимо учитывать, что быстрое похудение может ухудшить течение болезни. У пациентов с резко выраженным ожирением может рассматриваться возможность выполнения гастропластики, в то время как наложение илеоюноанального анастомоза, несмотря на уменьшение массы тела, приводит к прогрессированию стеатоза и воспалительно-фибротических изменений в печени.

Безусловно, целесообразна отмена или замена лекарственных препаратов – потенциальных этиопатогенетических факторов развития НАСГ.

### Фармакотерапия НАСГ

**Бигуаниды (метформин).** Лечебный эффект бигуанидов при сахарном диабете II типа обусловлен угнетением глюконеогенеза и синтеза липидов в печени, реализуемого посредством активации цАМФ-зависимой протеинкиназы печени. Это сопровождается снижением синтеза триглицеридов из жирных кислот и подавлением митохондриального  $\beta$ -окисления, снижением экспрессии фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и транскрипционных факторов, ответственных за синтез холестерина из ацетил-коэнзима А.

Метформин обладает также центральным аноректическим действием. Уменьшение инсулинорезистентности на фоне применения метформина обуславливает эффективность его применения при НАСГ. Исследование эффективности метформина (1500 мг/сут или 20 мг/(кг·сут) в течение 12 мес) продемонстрировало, что на фоне снижения массы тела (около 1,5 кг/мес) нормализуется активность аминотрансфераз, уменьшаются гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, размеры печени и снижается гистологическая активность.

**Тиазолидиндионы** – недавно появившийся класс препаратов, селективно повышающих чувствительность инсулиновых рецепторов. Посредством связывания с ядерным пероксисомальным пролифератором  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) тиазолидиндионы индуцируют пероксисомальные ферменты, окисляющие жирные кислоты, подавляют синтез жирных кислот в печени и повышают активность клеточного транспортера глюкозы GLUT-4. Вследствие этого улучшается усвоение глюкозы периферическими тканями, снижаются концентрации глюкозы, инсулина, триглицеридов и жирных кислот в крови.

Применение тиазолидиндионов второго поколения (*пиоглитазон, розиглитазон*) у больных НАСГ в течение 3–12 мес достоверно улучшает биохимические показатели крови, уменьшает стеатоз и выраженность некровоспалительных изменений печени. Особенность действия пиоглитазона – перераспределение («ремоделирование») жировой ткани за счет уменьшения висцерального ожирения.

Назначение больным *урсодезоксихолевой кислоты* (УДХК, урсосан), обладающей цитопротективным, антиапоптотическим и иммуномодулирующим действием, положительно влияет на биохимические показатели цитолиза и холестаза.

УДХК уменьшает также выраженность стеатоза, однако ее влияние на гистологические характеристики алкогольного и неалко-

гольного стеатогепатита требует дальнейшего изучения. Вместе с тем получены данные, свидетельствующие о положительном влиянии УДХК на соотношение содержания сывороточных маркеров фиброгенеза и фибролиза.

Так, в исследовании Holoman (2001) на фоне применения УДХК снижалась сывороточная концентрация N-терминального пептида коллагена III типа и матриксных металлопротеиназ и одновременно повышался уровень их тканевых ингибиторов. Дозирование препарата составляет 10–15 мг/(кг·сут) на протяжении 6 мес и более (при положительной динамике). УДХК не только совместима со всеми противовирусными препаратами, но в ряде случаев повышает их эффективность и уменьшает побочное действие.

Применение препаратов с антиоксидантной активностью (*эссенциальные фосфолипиды, адеметионин, бетаин* и др.) может быть оправданным с точки зрения патогенеза НАСГ. Однако такие аспекты, как правильный выбор антиоксиданта, необходимой дозы и продолжительности лечения, требуют дальнейшего исследования.

Изучается эффективность *пребиотиков* (*лактолоза* и др.) как препаратов, способных уменьшить поток ксенобиотиков из кишечника и уровень продукции TNF- $\alpha$  макрофагами печени.

При вторичном НАСГ в случае доказанного синдрома избыточного бактериального роста целесообразно лечение короткими курсами *метронидазола* (750 мг/сут 7–10 дней).

Применение препаратов, нормализующих липидный спектр крови, в большинстве случаев не действует положительно на биохимические и гистологические характеристики НАСГ.

Сложную ситуацию для клинициста представляет многофакторное поражение печени, такое, как сочетание ХГ С, алкогольного и неалкогольного стеатогепатита.

Приводим пример из клинической практики.



Больной Б. 41 года обратился к гепатологу по поводу повышения активности аминотрансфераз. При сборе анамнеза установлено, что на протяжении 15 лет употребляет алкоголь в средней дозе 300 мл крепких напитков в день.

*Данные объективного исследования:*

- ИМТ – 35 кг/м<sup>2</sup>;
- на коже «зоны декольте» телеангиэктазии;
- пастозность голеней;
- склеры субиктеричны;
- печень выступает на 5 см из-под края реберной дуги;
- пальпируется нижний полюс селезенки.

*Общий анализ крови:* двухростковая цитопения (лейкоциты – 3,2 млн в 1 мкл, тромбоциты – 51 млн в 1 мкл), повышение СОЭ до 40 мм/ч.

*Биохимический анализ крови:* общий белок – 61 г%, альбумин – 2,8 г%, глюкоза – 164 мг%, общий билирубин – 3,0 мг%, прямой билирубин – 1,7 мг%, активность АлАТ – 299 Ед/л (норма – до 40), АсАТ 348 Ед/л (норма – до 40),  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза (ГГТП) – 444 Ед/л (норма – до 61), щелочная фосфатаза (ЩФ) – 161 Ед/л (норма – до 92), показатели обмена железа в норме. Протромбиновый индекс – 76%. Выявлены маркеры HCV: анти-HCV, HCV РНК (генотип 1b, количество  $2 \cdot 10^7$  копий/мл).

При УЗИ выявлены гепатомегалия с диффузными изменениями печени по типу стеатоза, умеренная спленомегалия, незначительное расширение воротной и селезеночной вен, небольшое количество свободной жидкости в брюшной полости.

При эзофагогастроуденоскопии варикозное расширение вен пищевода не выявлено.

Диагностирован цирроз печени смешанной этиологии (HCV, алкоголь, ожирение, сахарный диабет II типа), биохимически активный, класс В по Чайльду–Пью.

Больной прекратил прием алкоголя. Рекомендации по соблюдению гипохолестериновой диеты и регулярным физическим упражнениям пациентом не выполнялись; применение анорексигенных препаратов и ингибиторов кишечной липазы практически не привело к снижению массы тела.

*Назначена терапия:* УДХК (урсосан), адеметионин, пентоксифиллин, метформин, витамин Е, верошпирон (спиронолактон) и фуросемид (коротким курсом). Через 6 мес воздержания от приема алкоголя к терапии добавлены противовирусные препараты –  $\alpha$ -интерферон и рибавирин в стандартной дозе; продолжен прием УДХК, метформина и витамина Е.

На фоне лечения нормализовалась активность ГГТП и ЩФ, почти нормализовалась гликемия, существенно снизились активность АлАТ (до 51 Ед/л) и вирусная нагрузка (до  $8 \cdot 10^4$  копий/мл). При этом активность АсАТ – 172–184 Ед/л, уровни альбумина – 3,0 мг% и билирубина – 1,8 мг% оставались повышенными, хотя и приблизились к норме.

Рассмотренный клинический случай демонстрирует необходимость выявления всех этиологических факторов поражения печени и назначения соответствующего комплекса лечебных мероприятий.

У пациента, несмотря на абстиненцию, компенсацию сахарного диабета и подавление активности HCV, сохранялись цитоллиз с преобладанием активности АсАТ и печеночная недостаточность.

Можно предполагать, что в настоящее время в клинической картине на первом плане преобладает стеатогепатит, ассоциированный с ожирением. При отсутствии снижения массы тела возможность компенсации цирроза и купирования цитоллиза представляется сомнительной.

Таким образом, суммируя результаты рассмотренных исследований, посвященных взаимоотношениям хронической HCV-инфекции и стеатоза печени, можно констатировать:

- вирус гепатита С (преимущественно с 3-м генотипом) может индуцировать стеатоз печени посредством многообразных, во многом еще не уточненных механизмов;
- в развитии стеатоза при ХГ С важную, а часто и решающую роль играют независимые этиопатогенетические факторы (злоупотребление алкоголем, ожирение, сахарный диабет II типа, дислипидемия);
- стеатоз способствует прогрессированию ХГ С и ухудшает результаты противовирусного лечения;
- выявление стеатоза при ХГ С требует элиминации его этиопатогенетических факторов и (или) назначения препаратов патогенетического действия.

## Список литературы

1. Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит // Клинический перспект. гастроэнтерол. гепатол. – 2004. – № 3. – С. 20–27.
2. Буеверов А.О. Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит: общность и различия ... Диффузные заболевания печени: диагностика и лечение: Методическое пособие / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.:

- ООО «Изд. дом «М-Вести», 2004. – С. 32–43.
3. Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Рейзис А.Р. Вирусные гепатиты // Там же. – С. 6–31.
4. Fabris P., Floreani A., Carlotto A. et al. Alcohol is an important co-factor for both steatosis and fibrosis in Northern Italian patients with chronic hepatitis C // J. Hepatol. – 2004. – Vol. 41. – P. 644–651.
5. Hickman I.J., Powell E.E., Prins J.B. et al. In overweight patients with chronic hepatitis C, circulating insulin is associated with

- hepatic fibrosis: implications for therapy // J. Hepatol. – 2003. – Vol. 39. – P. 1042–1048.
6. Hu K.-Q., Kyulo N.L., Esrailian E. et al. Overweight and obesity, hepatic steatosis, and progression of chronic hepatitis C: a retrospective study on a large cohort of patients in the United States // J. Hepatol. – 2004. – Vol. 40. – P. 147–154.
7. Kumar D., Farrell G.C., Fung C., George J. Hepatitis C virus genotype 3 is cytopathic to hepatocytes: reversal of hepatic steatosis after sustained therapeutic response

// Hepatology. – 2002. – Vol. 36. – P. 1266–1272.

8. Muzzi A., Leandro G., Rubbia-Brandt L. et al. Insulin resistance is associated with liver fibrosis in non-diabetic chronic hepatitis C patients // J. Hepatol. – 2005. – Vol. 42. – P. 41–46.

9. Negro F. Hepatitis C virus and liver steatosis: is it the virus? Yes it is, but not always // Hepatology. – 2002. – Vol. 36. – P. 1050–1052.

10. Patton H.M., Patel K., Behling C. et al. The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in

chronic hepatitis C patients // J. Hepatol. – 2004. – Vol. 40. – P. 484–490.

11. Perlemuter G., Sabile A., Letteron P. et al. Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral-related steatosis // Fed. Amer. Soc. Exp. Biol. J. – 2002. – Vol. 16. – P. 185–194.

12. Rubbia-Brandt L., Leandro G., Spahr L. et al. Liver steatosis in chronic hepatitis C: a morphological sign suggesting infection with HCV genotype 3 // Histopathology. – 2001. – Vol. 39. – P. 119–124.

13. Rubbia-Brandt L., Quadri R., Abid K.

et al. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3 // J. Hepatol. – 2000. – Vol. 33. – P. 106–115.

14. Soon D.K.W., Pan A.X., Yeo S. et al. H. Fatty liver (FL) in chronic hepatitis B carriers may affect the interpretation of alanine aminotransferase (ALT) elevations // J. Hepatol. – 2002. – Vol. 36, suppl. 1. – P. 131.

15. Westin J., Nordlinder H., Lagging M. et al. Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients // J. Hepatol. – 2002. – Vol. 37. – P. 837–842.

УДК 616.342-002.44-02:579.835.12

## Влияет ли предшествующее лечение ингибиторами протонной помпы на эрадикацию *Helicobacter pylori*?

С.А. Алексеенко

(Кафедра госпитальной терапии Дальневосточного государственного медицинского университета, г. Хабаровск)

Короткие курсы в течение 3–5 дней предшествующего лечения ингибиторами протонной помпы (ИПП) не влияют негативно на эффективность трехкомпонентной антигеликобактерной терапии. Предшествующее лечение ИПП не влияет на эффективность квадротерапии.

**Ключевые слова:** предшествующее лечение ингибиторами протонной помпы, эрадикационная терапия, *Helicobacter pylori*.

**А**нтигеликобактерная терапия широко используется в клинической практике при ряде гастроэнтерологических заболеваний. Современные схемы трехкомпонентной и квадротерапии обладают высокой эффективностью. Однако сохраняется потребность в изучении действия факторов, способных негативно влиять на результаты лечения [12]. К ним относятся развитие резистентности к антибиотикам, короткие сроки лечения, несоблюдение больным рекомендованного врачом режима приема препаратов.

Предшествующее лечение ингибиторами протонной помпы (ИПП) может влиять на эффективность антигеликобактерной терапии [7].

В 1993 г. J. Labenz и соавт. [10] провели сравнительное исследование:

- 1-я первая группа ( $n=35$ ) больных язвенной болезнью (ЯБ) получала в течение 1 нед омепразол (40 мг) и амоксициллин (2 г/сут);

- 2-я группа ( $n=22$ ) с 1-го по 14-й день – омепразол (40 мг) и с 8-го по 14-й день – амоксициллин (2 г/сут);

- 3-я группа ( $n=11$ ) в течение 2 нед – только омепразол (40 мг/сут).

В 1-й группе эрадикация *Helicobacter pylori* достигнута у 61,3% пациентов, во 2-й – у 28,6%, в 3-й – у 0%. Полученные данные свидетельствовали о том, что предшествующее применение омепразола негативно влияет на эффективность двухкомпонентной антигеликобактерной терапии омепразолом и амоксициллином.

В дальнейшем исследованиях J. Labenz и соавт. [11] у 383 больных ЯБ получили аналогичные результаты. E. Bayerdorffer и соавт. [3] у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки использовали омепразол и амоксициллин в течение 14 дней. Эрадикация *H. pylori* была достигнута у 95% пациентов, не получавших предшествующую терапию омепразолом. При предшествующей терапии омепразолом эрадикация *H. pylori* достигнута у 58% больных, то есть на 37% случаев меньше.

Установлено, что омепразол потенцирует антибактериальный эффект амоксициллина вследствие

уменьшения объема желудочной секреции и соответственно увеличения концентрации препарата в желудочном соке [5]. Омепразол также улучшает стабильность амоксициллина и чувствительность *H. pylori* к данному антибиотику [6]. Прием омепразола при геликобактерном гастрите не нарушает желудочную секрецию амоксициллина [13].

Таким образом, результаты исследований J. Labenz и соавт., E. Bayerdorffer и соавт. удовлетворительного объяснения не получили. В дальнейшем авторы не возвращались к изучению данного вопроса, а двухкомпонентную антигеликобактерную терапию омепразолом и амоксициллином вследствие недостаточной эффективности перестали использовать в клинической практике.

Внедрение в клиническую практику трехкомпонентной терапии, включающей прием омепразола, амоксициллина и кларитромицина, потребовало дальнейшего изучения влияния предшествующего лечения ИПП на эффективность

этого вида антигеликобактерной терапии.

M.J.R. Janssen и соавт. [8] провели метаанализ работ, посвященных этому вопросу. Библиографический поиск проводился в *Medline*, *Current Content* и других информационных системах с 1994 по август 2004 г., а также в материалах таких основных гастроэнтерологических конгрессов, как *Digestion Disease Week*, *United European Gastroenterology Week*, *World Congress of Gastroenterology*, конференций *European Helicobacter pylori Study Group*. Обнаружены две работы, отличающиеся друг от друга по дизайну исследования и полученным результатам.

В исследованиях K. Adachi и соавт. [2] 80 больных ЯБ или функциональной диспепсией получали в течение 5 дней трехкомпонентную терапию: омепразол по 20 мг 2 раза в день, амоксициллин по 500 мг 4 раза в день, кларитромицин по 400 мг 2 раза в день. Больных разделили на две рандомизированные группы по 40 человек:

- 1-я группа получала в течение 5 дней предшествующую терапию омепразолом по 20 мг 2 раза в сутки;

- во 2-й группе предшествующую терапию антисекреторными препаратами не проводили.

В 1-й группе эрадикация *H. pylori* достигнута у 85% пациентов, во 2-й – у 75%.

Таким образом, наблюдалось положительное влияние предшествующего короткого курса приема омепразола на эффективность трехкомпонентной антигеликобактерной терапии.

В исследованиях H. Kuwayama и соавт. [9] 92 больных ЯБ или функциональной диспепсией получали в течение 7 дней трехкомпонентную терапию: омепразол по

20 мг или рабепразол по 10 мг 2 раза в день, амоксициллин по 750 мг 2 раза в день, кларитромицин по 200 мг 2 раза в день. Больных разделили на две рандомизированные группы по 46 человек:

- 1-я группа получала в течение 42 дней предшествующую терапию ИПП;

- во 2-й группе предшествующую терапию антисекреторными препаратами не проводили.

В 1-й группе эрадикация *H. pylori* достигнута у 59% пациентов, во 2-й – у 65%.

Таким образом, наблюдалось незначительное негативное влияние предшествующего длительного курса приема ИПП на эффективность трехкомпонентной антигеликобактерной терапии.

В наших исследованиях, посвященных данному вопросу [1], 80 больных ЯБ двенадцатиперстной кишки получали в течение 7 дней трехкомпонентную терапию: омепразол (омез) по 20 мг 2 раза в день, амоксициллин по 1000 мг 2 раза в день и кларитромицин по 500 мг 2 раза в день.

Больных разделили на две рандомизированные группы:

- 1-ю группу ( $n=35$ ) в предыдущие 3 дня лечили омепразолом;

- во 2-й группе ( $n=45$ ) предшествующую терапию антисекреторными препаратами не проводили.

В 1-й группе эрадикация *H. pylori* достигнута у 88,6% пациентов, во второй – у 82,2%.

Таким образом, результаты наших исследований подтверждают отсутствие негативного влияния предшествующего короткого курса лечения омепразолом на эффективность трехкомпонентной антигеликобактерной терапии и согласуются с результатами работ K. Adachi и соавт. [2].

Следует отметить, что ИПП снижают желудочный клиренс кларитромицина. Однако этот эффект перекрывается резким снижением скорости разрушения кларитромицина в просвете желудка вследствие повышения интрагастрального pH [8]. Наличие геликобактерного гастрита увеличивает желудочный клиренс кларитромицина [8], а полиморфно-ядерные лейкоциты участвуют в доставке антибиотика к месту активного воспаления [4].

Влияние предшествующего лечения ИПП на эффективность квадротерапии изучали C. Perng и соавт. [14], обследовавшие 116 больных ЯБ двенадцатиперстной кишки. В период 7-дневной квадротерапии пациенты получали лансопразол по 30 мг 2 раза в день, висмута субцитрат по 120 мг 4 раза в день, метронидазол по 500 мг 2 раза в день и тетрациклин по 500 мг 4 раза в день.

Больных разделили на две рандомизированные группы:

- 1-я группа ( $n=57$ ) получала в течение 7 дней предшествующую терапию лансопразолом по 30 мг один раз в день;

- 2-й группе ( $n=59$ ) предшествующую терапию антисекреторными препаратами не назначали.

В 1-й группе эрадикация *H. pylori* достигнута у 74% пациентов, во 2-й – у 71%.

Результаты исследований показали, что предшествующий прием ИПП коротким курсом в течение 7 дней не влиял на эффективность квадротерапии.

Итак, имеются объективные основания считать, что предшествующее лечение ИПП не оказывает негативного влияния на эффективность трехкомпонентного антигеликобактерного лечения и квадротерапии.

## Список литературы

1. Алексеенко С.А., Каткова Л.Е., Пырх А.В. и др. Эффективность различных видов терапии у больных с неосложненным

течением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Новые горизонты гастроэнтерологии. – Новосибирск, 2004. – С. 22–23.

2. Adachi K., Hashimoto T., Ishihara S.

et al. Comparison of five day *Helicobacter pylori* eradication regimens: rabeprazole-based and omeprazole-based with and without omeprazole pre-treatment // Curr. Ther. Res. Clin. Exp. – 2003. – Vol. 64. – P. 412–421.

3. Bayerdorffer E., Miehke S., Manes G.A. Double-blind trial of omeprazole and amoxicillin to cure *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcers // Gastroenterology. – 1995. – Vol. 108. – P. 1412–1417.
4. Fietta A., Merlini C., Gialdroni Grasi G. Requirements for intracellular accumulation and release of clarithromycin and azithromycin by human phagocytes // J. Chemother. – 1997. – Vol. 9. – P. 23–31.
5. Goddard A.F., Jessa M.J., Barrett D.A. et al. Effect of omeprazole on the distribution of metronidazole, amoxicillin and clarithromycin in human gastric juice // Gastroenterology. – 1996. – Vol. 111. – P. 358–367.
6. Goddard A.F., Sherwood P.B.V. Bioavailability of antimicrobials after oral and parenteral administration // *Helicobacter pylori*: Basic mechanisms to clinical cure. – 1998. – P. 392–397.
7. Hurenkamp G.J., Grundmeyer H.G., Bindels P.J. et al. How do primary care physicians use long-term acid suppressant drugs? A population-based analysis of Dutch practices // J. Fam. Pract. – 2002. – Vol. 51. – P. 241–245.
8. Janssen M.J.R., Laheij R.J.F., De Boer W.A., Jansen J.B.M.J. Meta-analysis: the influence of pre-treatment with a proton pump inhibitor on *Helicobacter pylori* eradication // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 21. – P. 341–345.
9. Kuwayama H., Takahashi M., Takada H., Matsukawa Y. Impact of acid suppression pre and after *H. pylori* eradication in pts with *H. pylori* infection – a randomized clinical trial // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2002. – Vol. 17 (suppl.). – A615.
10. Labenz J., Gyenes E., Ruhl G.H., Borsch G. Omeprazole plus amoxicillin: efficacy of various treatment regimens to eradicate *Helicobacter pylori* // Amer. J. Gastroenterol. – 1993. – Vol. 88. – P. 491–495.
11. Labenz J., Leverkus F., Borsch G. Omeprazole plus amoxicillin for cure of *Helicobacter pylori* infection. Factors influencing the treatment success // Scand. J. Gastroenterol. – 1994. – Vol. 29. – P. 1070–1075.
12. Laheij R.J.F., Van Rossum L.G., Jansen J.B.M.J. et al. Evaluation of treatment regimes to cure *Helicobacter pylori* infection – a meta-analysis // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1999. – Vol. 13. – P. 857–864.
13. Sherwood P.V., Wibawa J.I.D., Atherton J.C. et al. Impact of acid secretion, gastritis, and mucus thickness on gastric transfer of antibiotics in rats // Gut. – 2002. – Vol. 51. – P. 490–495.
14. Perng C., Lin Y., Huang C. et al. Pre-treatment with lansoprazole in quadruple therapy for peptic ulcer with *Helicobacter pylori*: a prospective, randomized study // Gut. – 2000. – Vol. 47 (suppl.1). – A108.



## Школа клинициста

### Задача

Мужчина 30 лет доставлен бригадой *специализированной медицинской помощи (СМП)* в хирургическое отделение городской больницы с подозрением на *острый аппендицит*.

Накануне вечером у больного появились боли в околопупочной области с распространением на нижние отделы живота, повышение температуры тела до 38 °С. Боли постепенно усилились и к утру достигли высокой интенсивности. Присоединилась тошнота, была однократная рвота съеденной накануне пищей.

При осмотре врач СМП обратил внимание на положительные симптомы раздражения брюшины.

В приемном отделении больницы выявлены единичные петехиальные высыпания на коже туловища и конечностей, пальпаторная болезненность мышц.

*Экспресс-анализ крови:* лейкоцитоз –  $11 \cdot 10^9/\text{л}$ , повышение СОЭ – до 52 мм/ч.

Состояние пациента прогрессивно ухудшалось: появились тахикардия до 120 уд./мин, артериальная гипотензия (60 и 20 мм рт. ст.), боли в животе усилились и приобрели диффузный характер. Выполнена обзорная рентгенография органов брюшной полости (см. рисунок на 1-й стороне обложки).

### Вопрос 1

Какие изменения видны на рентгенограмме?

### Ответ

Видно значительное расширение тонкой и толстой кишки – рентгенологический признак кишечной непроходимости.

Диагностирована *кишечная непроходимость*. Выполнена срединная лапаротомия. Во время ревизии кишечника обнаружен некротизированный участок тонкой кишки длиной 60 см, который был резецирован. По результатам гистологического исследования получено заключение о наличии *васкулита*.

### Вопрос 2

Какой васкулит наиболее вероятен у этого больного?

- А) узелковый полиартериит;
- Б) гранулематоз Вегенера (*Wegener*);
- В) болезнь Кавасаки (*Kawasaki*);
- Г) гигантоклеточный артериит;
- Д) геморрагический васкулит Шенлейна–Геноха (*Schönlein-Henoch*).

### Ответ

А.

Ишемия кишки с развитием некроза и кишечной непроходимости наиболее характерны для *узелкового полиартериита*. Поражение

кишечника также возможно при гранулематозе Вегенера и болезни Шенлейна–Геноха. Однако для них типичны эрозивно-язвенные поражения и очаговый отек кишечной стенки, редко – кишечные кровотечения.

### Вопрос 3

Какое из проявлений узелкового полиартериита наблюдается наиболее редко?

- А) полинейропатия;
- Б) поражение ЛОР-органов;
- В) поражение почек;
- Г) лихорадка;
- Д) поражение пищеварительного тракта.

### Ответ

Б.

### Вопрос 4

Какие препараты применяются для лечения узелкового полиартериита?

### Ответ

Основа лечения тяжелых форм заболевания – комбинированная терапия глюкокортикостероидами и цитостатиками (*циклофосфамид, азатиоприн*). При НВУ-инфекции, которая рассматривается в качестве одного из этиологических факторов узелкового полиартериита, на ранней стадии может быть эффективен *ламивудин*.

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