

Научно-
практический
журнал для
клиницистов

2008, № 2

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,
Е.Г. Лебедева,
А.Ф. Логинов,
И.В. Маев,
М.В. Маевская,
А.В. Охлобыстин,
А.С. Трухманов,
А.А. Шептулин,
Н.Д. Ющук

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

Издатель:
ООО «Издательский дом «М-Вести»

Тираж: 5000 экз.

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

Подписной индекс:

82127 – по каталогу «Газеты. Журналы»
агентства «Роспечать»

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

Для корреспонденции:

125284, Москва, а/я 74

E-mail: mvinfo@m-vesti.ru

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

Информация о журнале на веб-сайте <http://www.m-vesti.ru>

Перепечатка материалов только с разрешения главного
редактора и издателя

Ответственность за достоверность рекламных публикаций
несут рекламодатели

© «Клинические перспективы
гастроэнтерологии, гепатологии», 2008

Российская гастроэнтерологическая ассоциация
Российское общество по изучению печени

Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии

Содержание

И.Г. Никитин

Рекомендации по диагностике и подходам
к лечению хронического гепатита В
(По материалам Американской ассоциации
по изучению болезней печени, 2007 г.) 3

В.Н. Спесивцев, А.В. Калинин

Факторы риска развития хронического
панкреатита и рака поджелудочной железы 17

*С.Н. Маммаев, Ш.Р. Рамазанов, А.О. Буеверов,
М.В. Маевская, А.М. Абдуллаева, Р.М. Арбуханова,
Д.А. Дибиров, Х.М. Амирова*

Динамика уровней цитокинов сыворотки крови
при противовирусной терапии хронического
гепатита С 28

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

Применение урсосана в комплексной терапии
токсических поражений печени вследствие
употребления спиртосодержащих
дезинфектантов 32

Резюме диссертаций:

информация из ВАК России 37

Школа клинициста 40

Scientific
and practical
journal
for clinicians

2008, No 2

Editor-in-chief:
V.T. Ivashkin

Production Manager:
G.G. Piskunov

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

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

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

Periodicity of the edition:
bimonthly

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

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

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

Clinical prospects of gastroenterology, hepatology

Contents

<i>I.G. Nikitin</i> Recommendations on diagnostics and treatment of chronic hepatitis B (According to proceedings of the American Association for the Study of Liver Diseases, 2007)	3
<i>V.N. Spesivtsev, A.V. Kalinin</i> Risk factors of development of chronic pancreatitis and pancreatic cancer	17
<i>S.N. Mammayev, Sh.R. Ramazanov, A.O. Bueverov, M.V. Mayevskaya, A.M. Abdullayeva, R.M. Arbukhanova, D.A. Dibirov, Kh.M. Amirova</i> Changes of serum cytokine levels at antiviral therapy of chronic hepatitis C	28
<i>S.A. Alekseyenko, A.Yu. Shchupak, O.A. Lebedko</i> Ursosan in complex therapy of toxic liver lesions related to alcohol-containing disinfectants	32
Thesis abstracts: information from the Higher attestation commission	37
Tutorial for clinician	40

УДК (616.36-002.12:578.891)-07/.08

Рекомендации по диагностике и подходам к лечению хронического гепатита В

(По материалам Американской ассоциации по изучению болезней печени, 2007 г.)

И.Г. Никитин

*(ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет»,
Центральная клиническая больница Российской академии наук, Москва)*

Цель обзора: представить читателям актуальные вопросы диагностики, эпидемиологии и лечения хронического гепатита В (ХГ В).

Результаты последних работ. ХГ В имеет серьезные медико-социальные последствия. В связи с внедрением в практику вакцинации частота острых форм гепатита В уменьшилась. Однако несмотря на это частота регистрации ХГ В остается на высоком уровне и отчетливой тенденции к ее снижению не отмечается. К настоящему времени детально изучены маркеры диагностики ХГ В. Исследования показали тесную взаимосвязь между уровнем вирусемии, частотой развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Чрезвычайно интересны данные о пациентах с изолированным содержанием в сыворотке крови anti-HBcore в отсутствие HBsAg. Оказалось, что у значительной части таких пациентов обнаруживается в биологических средах генетический материал – HBV DNA. Возможно, что его следует трактовать как особую форму HBV-инфекции.

Разрабатываемые критерии лечения ХГ В продемонстрировали необходимость быстрого и надежного подавления репликации на ранних этапах лечения HBV DNA – основного субстрата для возникновения специфических мутаций, связанных с лечением. Установлена явно назревшая необходимость генотипирования HBV, поскольку от этого зависит выбор лечения. Актуальной оказалась и проблема лекарственной резистентности, ассоциированная с применением нуклеозидных аналогов, раннее выявление которой в процессе лечения требует смены терапевтической тактики.

Заключение: ХГ В – весьма значимая медико-социальная проблема. Адекватная и своевременная его диагностика, выбор тактики адекватного лечения, минимизирующего риск развития специфической резистентности, – актуальные задачи, с решением которых увеличится предстоящая продолжительность жизни пациентов.

Ключевые слова: хронический гепатит В, нуклеозидные аналоги, пегилированный интерферон альфа-2а, цирроз печени, перекрестная резистентность.

Recommendations on diagnostics and treatment of chronic hepatitis B

(According to proceedings of the American Association for the Study of Liver Diseases, 2007)

I.G. Nikitin

The purpose of the review: to present urgent issues of diagnostics, epidemiology and treatment of chronic hepatitis B (CH B).

Results of recent works: CH B has serious medical and social consequences. In relation to introduction of vaccination to clinical practice frequency of acute hepatitis B forms has decreased. However, despite of this, frequency of CH B infection remains at high level and no clear tendency to decrease is noticed. By

present time markers of CH B diagnostics are investigated in details. Studies have shown close interrelation between viremia level, frequency of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma development. Data concerning patients with isolated presence of anti-HBcore in absence HBsAg in blood serum are extremely appealing. It was found, that in significant portion of such patients HBV DNA is found in biological media. It possibly should be regarded as a specific form of HBV-infection.

Developing criteria of CH B treatment have shown necessity of rapid and safe suppression of replication at early stages of treatment, that is a basic substrate for development of treatment-related mutations. Necessity of HBV genotyping is installed, as it impacts the choice of treatment. Problem of drug resistance associated with nucleoside analogues application is also actual, that if revealed early during treatment, demands change of therapeutic approach.

Conclusion: CH B is a serious medical and social problem. Adequate and well-timed diagnostics, adequate choice of treatment tactics, minimizing risk of specific resistance development are actual tasks, that allow to increase forthcoming lifetime of patients.

Key words: chronic hepatitis B, nucleoside analogues, pegilated interferon alpha-2a, liver cirrhosis, cross-resistance.

Настоящие рекомендации – коллективный консенсус специалистов широкого профиля (эпидемиологов, вирусологов, клиницистов) – призваны обеспечить оптимальную диагностику, наблюдение и режимы лечения пациентов с *хроническим гепатитом В (ХГ В)*.

Введение

Эпидемиологические данные позволяют констатировать, что в мире насчитывается около 350 млн человек с признаками хронической HBV-инфекции. Исследования, проведенные в США, демонстрируют, что 1,25 млн человек имеют позитивные тесты на HBsAg с длительностью персистенции более 6 мес. Констатируется рост частоты *циррозов печени (ЦП)* и *гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК)*, этиологически связанных с HBV-инфекцией. Это позволяет рассматривать хроническую HBV-инфекцию как серьезную медицинскую и социальную проблему.

Популяционный скрининг пациентов с ХГ В

Повсеместное распространение HBV позволяет делать вывод о высоком (>8%), умеренном (2–7%) и низком (<2%) уровнях встречаемости ХГ В. Очевидно, что в развивающихся странах, где час-

то отсутствует какая-либо объективная статистика, этот показатель значительно превышает уровень «высокой» распространенности ХГ В.

HBV передается перинатально при возможном нарушении целостности кожного покрова и слизистых оболочек. Чрезвычайно актуальным остается и половой путь передачи. Основными скрининговыми маркерами HBV-инфекции должны быть HBsAg и anti-HBs, позволяющие судить как о наличии инфекции как таковой, так и о напряженности иммунитета после вакцинации.

Определение anti-HBcore не имеет смысла, если у пациента уже выявлен HBsAg. Однако необходимо отметить, что существует определенная популяция людей, в биологических средах которых могут изолированно определяться именно anti-HBcore. Трактование такой клинико-лабораторной ситуации неоднозначно: необходимо рассматривать эту ситуацию и как возможный артефакт, и как особую форму HBV-инфекции, когда предположительно титр HBsAg не достигает тех уровней, которые могут определяться даже самой современной аппаратурой. Очевидно, что группа с изолированным определением anti-HBcore – это пациенты, нуждающиеся в динамическом обследовании.

Особые популяционные группы пациентов, нуждающихся в прицельном скрининге на наличие

HBV-инфекции, могут быть обозначены следующими категориями:

1) индивидуумы, родившиеся в регионах с высокой презентабельностью HBsAg в популяции: Юго-Восточная Азия, Африка, Средиземноморье, Южная Америка, острова Карибского бассейна, Россия, страны Восточной Европы (особенно Румыния и Венгрия), Турция, районы крайнего Севера и Аляски;

2) индивидуумы с высоким риском передачи инфекции: сексуальные контакты с HBsAg-позитивным партнером, внутрисемейные контакты, где имеется HBsAg-позитивный член семьи, наркоманы, мужчины-гомосексуалисты, лица, ведущие беспорядочную половую жизнь, находящиеся или находившиеся в местах лишения свободы, с персистирующим повышением активности АлАТ и АсАТ, инфицированные *human immunodeficiency virus (HIV)* и *hepatitis C virus (HCV)*, пациенты гемодиализных центров, все беременные женщины.

Профилактика HBV-инфекции в популяции

Профилактические мероприятия по предотвращению развития новых случаев формирования HBV могут осуществляться по трем глобальным направлениям:

1) профилактическая массовая вакцинация HBsAg-негативных пациентов;

2) формирование особых правил поведения среди HBsAg-пациентов;

3) строжайшее соблюдение общепринятых противоэпидемических мероприятий в учреждениях, где возможны любые контакты, предполагающие возможное (даже минимальное) нарушение целостности кожи и слизистых оболочек (лечебные учреждения, салоны красоты, парикмахерские, тату-салоны, учреждения, занимающиеся предоставлением сексуальных услуг за деньги).

Что необходимо предпринимать пациентам, информированным о наличии у них HBsAg?

1) сексуальные контакты осуществлять только с вакцинированными партнерами;

2) использовать с особой тщательностью барьерные методы защиты при сексуальных контактах, если партнер не вакцинирован или не имеет маркеров HBV-инфекции;

3) иметь строго индивидуальные предметы личной гигиены – зубную щетку, бритвенные принадлежности, маникюрные ножницы;

4) обрабатывать и защищать (бактерицидный пластырь!) даже незначительные царапины, мелкие ссадины и иные повреждения кожного покрова и слизистых оболочек;

5) исключить донорство крови, органов для трансплантации, спермы;

6) в остальном они являются обычными членами общества: недопустимо и не имеет смысла изолировать пациентов по месту работы, учебы, в детских учреждениях и препятствовать обычным внутрисемейным контактам – поцелуям детей, близких, использовать индивидуальную посуду для приема пищи с применением «особенных» методов ее мытья и обработки.

Особое внимание в профилактике HBV-инфекции должно уделяться младенцам, родившимся от HBsAg-позитивных матерей. Сразу же после рождения они должны получить дозу специфического иммуноглобулина (HBIG) и вакцины.

Подобные мероприятия, как свидетельствует статистика, успешны в 95% случаев. Однако специалисты отмечают, что эффективность подобных мероприятий значительно снижается, когда у матери исходно высокая вирусная нагрузка ($HBV\ DNA > 8 \log_{10} IU/ml$).

Часто возникают вопросы относительно профессиональной адаптации специалистов медицинских учреждений, имеющих HBsAg-позитивные тесты. В некоторых странах априори в качестве основного критерия допуска специалистов к медицинским манипуляциям является определение уровня вирусной нагрузки (от 200 до 20 000 IU/ml). Однако не ясно, как часто необходимо использовать этот тест и насколько он корректен.

Основной этап профилактики HBV-инфекции – вакцинация. Периодичность и сроки HBV-специфической вакцинации оговорены национальными органами здравоохранения многих стран мира, однако нередко, как выясняется, они не выполняются из-за отсутствия соответствующей материальной базы. Вот почему чрезвычайно важно выяснение факта вакцинации, ее обстоятельств и сроков проведения.

Теоретически любой индивидуум в случае отсутствия прямых противопоказаний и наличия HBsAg может и должен быть объектом вакцинации, если таковая еще не выполнена. Особая популяционная группа, нуждающаяся в обязательной вакцинации, – группа риска, включающая здоровых индивидуумов, находящихся среди лиц с носительством HBsAg, работники медицинских, детских дошкольных и школьных учреждений, пенитенциарных учреждений, а также учреждений для лиц с отставанием в физическом и умственном развитии.

Особого внимания требует к себе и группа пациентов с изолированным anti-HBcore. Если речь идет об индивидууме, проживающем в регионе с низкой персистенцией HBsAg, и у него в анамнезе

отсутствовали факторы риска возможной передачи HBV-инфекции, то этот конкретный пациент должен быть иммунизирован по полной программе трехкратного введения вакцины по классической схеме.

Эффективность вакцинации должна оцениваться после количественного определения anti-HBs. Необходимо также рекомендовать строгую абстиненцию или значительное ограничение употребления алкоголя пациентам с HBsAg.

Генотипы HBV

Идентифицировано 8 генотипов HBV, обозначаемых латинскими буквами от А до Н. Определение генотипа HBV еще не стало рутинным методом диагностики HBV-инфекции. Однако в ряде случаев определение генотипа HBV могло бы быть принципиальным при решении вопроса о предстоящей терапии. Так, например, известно, что генотипы А и В HBV значительно лучше отвечают на терапию α -интерфероном, чем другие генотипы. И в этом смысле рекомендации по внедрению в практику рутинного обследования пациента с ХГ В совершенно очевидны.

Терминология и естественное течение хронического HBV-гепатита

Дефиниции

ХГ В – хроническое воспалительное заболевание печени, обусловленное персистенцией HBV. ХГ В может быть разделен на две клинико-иммунологические формы: HBeAg-позитивный и HBeAg-негативный.

Неактивное носительство HBsAg – персистирующая HBV-инфекция без существенного воспалительного повреждения печени.

Самопроизвольное разрешение HBV-инфекции – имевшаяся в анамнезе HBV-инфекция без последующих вирусологических (от-

сутствие HBV DNA и HBsAg), биохимических и гистологических проявлений продолжающегося воспалительного процесса в печени.

Острая манифестная HBV-инфекция – значительное повышение активности аминотрансфераз (более 10 норм с определением маркеров HBV).

Реактивация ХГ В – появление признаков активного воспалительного процесса в печени у пациента, расценивавшегося ранее как неактивный носитель.

Клиренс HBeAg – исчезновение HBeAg у пациента, у которого ранее определялся данный маркер.

HBeAg-сероконверсия – исчезновение HBeAg и появление anti-HBe у пациентов, у которых ранее определялся HBeAg.

HBeAg-реверсия – появление в сыворотке крови HBeAg у пациента, ранее негативного по данному маркеру и имевшему anti-HBe.

Диагностические критерии

Хронический гепатит В:

1) определение HBsAg на протяжении более 6 мес;

2) концентрация сывороточной HBV DNA > 20 000 IU/ml (10^5 copies/ml), более низкие концентрации 2000 – 20 000 IU/ml (10^4 – 10^5 copies/ml) чаще свойственны HBeAg-негативному варианту;

3) персистирующий подъем активности аминотрансфераз;

4) пункционная биопсия демонстрирует среднюю или высокую воспалительную активность.

Неактивное носительство HBsAg:

1) определение HBsAg более 6 мес;

2) HBeAg «–»;

3) концентрация сывороточной HBV DNA < 2000 IU/ml;

4) стабильно нормальный или незначительно повышенный уровень активности аминотрансфераз;

5) отсутствие гистологических признаков воспаления в печени.

Самопроизвольное разрешение HBV-инфекции:

1) предыдущее указание в анамнезе или медицинской доку-

ментации на HBV-инфекцию и наличие в сыворотке крови anti-HBs и anti-HBcore;

2) отсутствие в сыворотке крови HBsAg;

3) неопределяемый уровень HBV DNA;

4) стабильно нормальный уровень активности аминотрансфераз.

Известно, что инфицирование HBV в детском возрасте ассоциируется с достоверно большим числом случаев хронизации, в то время как заражение взрослых пациентов ассоциировано в среднем с 8–10% ХГ В. Более значительная частота инфекции у взрослых может быть ассоциирована с врожденными и приобретенными иммунодефицитными состояниями.

С прогрессированием HBV-гепатита связаны такие факторы, как возраст пациента (длительное течение процесса от момента предполагаемого первичного инфицирования), С-генотип HBV, коинфекция с дельта-вирусом (HDV), HIV I/II, постоянно высокая концентрация HBV DNA в сыворотке крови.

Кроме того, получены убедительные данные об ухудшении течения ХГ В у курильщиков, лиц, употребляющих алкоголь и подвергающихся воздействию афлотоксина. Риск развития ГЦК при ХГ В определяется семейным анамнезом по карциноме, пожилым возрастом, HBeAg-реверсией, С-генотипом HBV и степенью виремии.

Развитие ЦП – значительный и достоверный фактор риска развития ГЦК: более половины всех ее случаев на фоне ХГ В ассоциированы со сформированным циррозом. В Азиатском регионе длительная персистенция HBeAg – независимый предиктор частоты развития ГЦК у больных ХГ В. В этой группе пациентов всегда определяются значительно более высокие концентрации HBV DNA.

Кoineкция с HDV

Вирус гепатита D (HDV) – сателлитный вирус, репликация которого тесно связана с присутстви-

ем HBV. HDV/HBV-коинфекция наиболее часто встречается в Средиземноморье, Южной Африке и Южной Америке.

Пропаганда здорового образа жизни, массовая вакцинация против HBV значительно снизили частоту вновь регистрируемых случаев HDV-инфекции в Европе и США. HDV-инфекция может встречаться в двух клинических формах: *коинфекция* – когда заражение HDV происходит одновременно с HBV, и *суперинфекция* – когда инфицирование HDV происходит на фоне периода более или менее длительной персистенции HBsAg.

HDV/HBV-коинфекция ассоциирована со значительно более быстрыми темпами прогрессирования хронического гепатита, развитием ЦП, подострой декомпенсации (прогрессирующей печеночно-клеточной недостаточности без цирроза), ГЦК.

Кoineкция с HCV

HCV-инфекция может быть диагностирована у 10–15% пациентов с HBV-гепатитом, в основном у лиц, употребляющих внутривенные наркотические вещества.

Острая HCV/HBV-коинфекция может сокращать период персистенции HBsAg и характеризуется более низкой активностью аминотрансфераз. В то же время статистически коинфекция HCV/HBV ассоциирована с достоверно большей частотой развития фульминантного острого гепатита, в связи с чем предопределяется важность вакцинации пациентов с HCV-инфекцией, не имеющих маркеров гепатита В.

Кoineкция с HIV

Современные эпидемиологические исследования демонстрируют, что от 6 до 13% пациентов с HIV-инфекцией имеют маркеры, свойственные хронической HBV-инфекции, хотя там, где HBV-инфекция является эндемичной, этот показатель может быть существен-

но выше. Данной категории пациентов свойственны, как правило, более высокая вирусная нагрузка по HBV DNA, значительно более низкие показатели спонтанной сероконверсии по HBeAg и более высокая частота декомпенсации печеночной функции.

В дополнение следует отметить, что обострения течения гепатита В у ВИЧ-коинфицированных пациентов ассоциируются со значительным снижением количества CD4⁺-лимфоцитов, которые могут, однако, возвращаться к норме после начала *высокоактивной антиретровирусной терапии* (ВААРТ). Повышение активности аминотрансфераз сыворотки крови у пациентов с HBV/HIV-коинфекцией могут быть связаны и с факторами самой ВААРТ, присоединением цитомегаловирусной инфекции или инфекции, ассоциированной с *Mycobacterium avium*.

У пациентов с HBV/HIV-коинфекцией нередко ситуация, когда в сыворотке крови в высоких титрах могут определяться HBV DNA и anti-HBcore без HBeAg – так называемая *окультная HBV-инфекция*. Вот почему существует строгое правило многократных попыток определения HBV DNA у ВИЧ-инфицированных пациентов, в сыворотке которых могут изолированно определяться только anti-HBcore.

Пациенты с ВИЧ-инфекцией, негативные по всем маркерам HBV, должны обязательно вакцинироваться по полной схеме.

Обязательные исследования пациента с HBV-инфекцией перед планируемыми лечением

1. Анамнез и физикальное обследование.
2. Семейный анамнез на выявление случаев развития ГЦК.
3. Лабораторные исследования, включающие клинический анализ крови с обязательным подсчетом тромбоцитов, биохимический анализ по профилю «печень», про-

тромбиновый индекс и *международное нормализованное отношение* (МНО, или INR).

4. Тест на определение профиля по HBeAg и anti-HBe.

5. *Полимеразная цепная реакция* (ПЦР) в качественном и количественном выражении (желательно с определением генотипа).

6. Обязательное тестирование на маркеры HCV, HIV I/II, HDV.

7. Определение уровня α -фетопротеина.

8. Исследование пунктата печени с определением степени печеночного воспаления и фиброза.

9. При отсутствии маркеров HAV – вакцинация.

Обязательные исследования для пациентов, не требующих терапии (активное наблюдение: HBeAg «+», HBV DNA > 20 000 IU/ml при стабильно нормальной активности АлАТ)

1. Определение активности АлАТ каждые 3–6 мес; периодичность наблюдения можно увеличить, если активность АлАТ повышается.

2. Если активность АлАТ в период наблюдения составляла 1–2 N, то ее активность в дальнейшем необходимо определять не реже 1 раза в месяц. У лиц старше 40 лет с пограничным уровнем активности АлАТ целесообразна пункционная биопсия печени. Возможна терапия, если данные биопсии демонстрируют умеренное или выраженное воспаление и выраженный фиброз.

3. Если у пациента активность АлАТ > 2 N, а HBeAg и HBV DNA > 20 000 IU/ml в течение 6 мес и более, необходимо провести пункционную биопсию печени и решить вопрос о возможном лечении.

4. Целесообразно регулярно, не реже 1 раза в 6 мес, осуществлять скрининг на ГЦК.

5. При отсутствии маркеров HAV – вакцинация.

Тактика ведения «неактивных» носителей HBsAg

1. Определение активности АлАТ 1 раз в 3 мес ежегодно; если ее уровень стабильно нормальный в течение года наблюдения, то периодичность обследования может составлять в дальнейшем 1 раз в 6–12 мес.

2. Если активность АлАТ > 1–2 N, то необходимо дополнительно оценивать уровень HBV DNA и попытаться исключить другие причины возможного повышения активности аминотрансфераз. Необходимо провести биопсию, если активности АлАТ имеет пограничный характер, а уровень HBV DNA периодически приближается к значениям > 20 000 IU/ml. Возможна терапия, если результаты биопсии демонстрируют выраженное воспаление и фиброз.

3. Необходимо регулярно, не реже 1 раза в 6 мес, осуществлять скрининг на ГЦК.

4. При отсутствии маркеров HAV – вакцинация.

Исследование на HBV DNA

Исследование HBV DNA в сыворотке крови – краеугольный камень не только интерпретации естественного течения ХГ В, но и неотъемлемый компонент комплекса критериев принятия решения о лечении, а также в мониторинге его эффективности. В большинстве лечебных учреждений для определения уровня HBV DNA в сыворотке крови используется метод ПЦР с лимитом детекции 50–200 IU/ml (250 – 1000 copies/ml). Верхние границы лимита определения обычно составляют 4–5 log₁₀ IU/ml.

С недавним внедрением в практику метода «ПЦР в реальном времени» технологии определения HBV DNA значительно расширили лимиты как в сторону минимума (5–10 IU/ml), так и в сторону максимума (8–9 log₁₀/ml). Дилемма в интерпретации уровня HBV DNA

состоит в том, как вообще относиться к данным виремии, поскольку известно, например, что HBV DNA в небольших количествах может определяться даже у пациентов с так называемым «выздоровлением» и появлением anti-HBs. В отсутствие выраженного морфологического воспаления при столь низкой виремии вообще становится сомнительной реалистичность клиренса HBV в процессе терапии.

Арбитражный показатель виремии в 20 000 IU/ml ($>10^5$ copies/ml) впервые в качестве диагностического критерия ХГ В был выбран Национальным институтом здоровья США в 2000 г. В то же время продемонстрирована возможность выявления и ХГ В, и ЦП, и ГЦК у лиц с более низкой виремией. Более того, у ряда пациентов в силу пока не совсем ясных причин возможна динамика виремии от неопределяемого уровня до 2 000 000 IU/ml.

Таким образом, оценка динамики уровня HBV DNA становится значительно более важной и полезной информацией, чем некоторое однократное «референсное» значение виремии.

Биопсия печени

Биопсия печени должна выполняться пациентам с персистирующим уровнем активности АлАТ и более или менее длительной историей заболевания: нет необходимости выполнения биопсии в течение, например, первого года после документированной острой HBV-инфекции вне зависимости от активности АлАТ, уровня HBV DNA и профиля по HBeAg. В остальных случаях врач принимает решение о биопсии индивидуально – после комплексного более или менее длительного наблюдения за пациентом. При этом оцениваются его соматический статус, динамика показателей активности аминотрансфераз, виремии, профиль по HBeAg.

Воздержаться от биопсии можно у пациентов с «неактивным» носительством HBsAg, а также у пациентов как с anti-HBe и стабильно

нормальными показателями при виремии < 2000 IU/ml, так и с HBeAg при стабильно нормальной активности аминотрансфераз и вирусной нагрузке $< 20\,000$ IU/ml. Вернее будет, если сказать, что не следует ставить вопрос о биопсии печени у обозначенной только что популяции лиц немедленно, при первых посещениях врача.

Дефиниция типов ответа на противовирусную терапию ХГ В

Биохимический ответ. Снижение исходно повышенной активности АлАТ до нормальных значений.

Вирусологический ответ. Снижение уровня HBV DNA до неопределяемого или потеря HBeAg у пациентов, изначально позитивных по этому маркеру.

Первичное отсутствие ответа (термин неприменим к терапии интерфероном α). Снижение в сыворотке крови уровня HBV DNA менее чем на $2 \log_{10}$ IU/ml на 24-й неделе лечения.

Вирусологический рецидив. Повышение в сыворотке крови уровня HBV DNA на $1 \log_{10}$ IU/ml и более сразу же после отмены лечения в предстоящие 4 нед наблюдения.

Гистологический ответ. Уменьшение индекса печеночного воспаления более чем на 2 пункта, отсутствие признаков прогрессии фиброза по сравнению с данными биопсии, выполненной перед началом лечения.

Состоявшийся (завершенный) ответ. Сочетание полных критериев биохимического и вирусологического ответов и потеря HBeAg.

Дефиниция резистентности и феноменов вирусной кинетики в процессе лечения

Вирусологический прорыв. Повышение в сыворотке уровня HBV DNA более чем в 10 раз ($>1 \log_{10}$) после достижения вирусологического ответа в процессе продолжающегося лечения.

Вирусологический возврат. Повышение в сыворотке крови уровня HBV DNA $> 20\,000$ IU/ml или выше уровня перед предстоявшей терапией после достижения вирусологического ответа в процессе продолжающегося лечения.

Биохимический прорыв. Повышение активности АлАТ выше нормального лимита после достижения биохимического ответа в процессе продолжающейся терапии.

Генотипическая резистентность. Выявление специфической мутации *in vitro*, сопряженной с назначением нуклеозидного аналога и не определявшейся ранее (до начала терапии).

Фенотипическая резистентность – *in vitro* определяемая мутация, демонстрирующая снижение противовирусного действия и связанная с назначаемым нуклеозидным аналогом.

Противовирусная терапия ХГ В

Интерферон альфа

Интерферон альфа обладает прямым противовирусным, иммуномодулирующим и антипролиферативным эффектами. Он продемонстрировал эффективную супрессию репликации HBV. Правда, эффективность альфа-интерферона неодинакова у различных пациентов с ХГ В. Стандартная схема терапии ХГ В – 5–6 MU/сут на протяжении 6–12 мес.

HBeAg-позитивный гепатит

1. Пациенты с интермиттирующей активностью АлАТ – наибольшая группа с ХГ В. Метаанализ показывает, что вирусологический ответ, ассоциированный с применением интерферона альфа, значительно выше, чем в контрольной группе нелеченных пациентов. Наилучший ответ достигается у пациентов с исходно невысокой вирусной нагрузкой и А-генотипом вируса.

2. Пациенты с нормальной активностью АлАТ – инфицирован-

ные в детском или юношеском возрасте. HBeAg-сероконверсия у них встречается не более чем у 10% при терапии α -интерфероном.

3. *Пациенты Азиатского региона.* Значительно хуже ответ на лечение, чем у европейцев, у пациентов с нормальной активностью АлАТ. Больные с повышенным уровнем активности аминотрансфераз демонстрируют практически сходную, как у европейцев, частоту вирусологического ответа.

4. *Дети.* Эффективность α -интерферона сопоставима с таковой во взрослой популяции. Однако многие из этих пациентов получили HBV перинатально, и частота HBeAg сероконверсии у них не превышает 10%.

HBeAg-негативный гепатит

Метаанализ многих клинических исследований демонстрирует, что частота подавления образования HBV DNA в конце курса терапии может варьировать от 40 до 90% по сравнению с 0–37% в контроле у нелеченных пациентов. Практически половина пациентов из числа леченных α -интерфероном впоследствии демонстрирует рецидив.

Имеются данные о том, что более продолжительная терапия (24 мес) ассоциирована с меньшей частотой рецидивов, чем при стандартных схемах (6–12 мес). Имеются также сообщения, что повторные курсы лечения α -интерфероном у пациентов с предшествовавшим рецидивом на терапию может стойко подавить продукцию HBV DNA.

Декомпенсированный цирроз

Около 20–40% пациентов с хроническим HBeAg-негативным гепатитом имеют признаки развивающегося ЦП. При симптомах декомпенсации терапия α -интерфероном сопряжена с рядом серьезных побочных эффектов (усугубление декомпенсации, бактериальный перитонит и т. д.) даже при использовании небольших доз пре-

парата. Однако имеются данные, демонстрирующие его эффективность на ранних стадиях ЦП. Частота декомпенсации у таких пациентов в последующем значительно ниже, чем у нелеченных пациентов.

Пегилированный интерферон альфа. Пегилированный интерферон обладает теми же эффектами короткого интерферона. Однако благодаря особенностям фармакодинамики и фармакокинетики обладает более выраженным действием подавлять вирусную репликацию.

В США для лечения ХГ В разрешен к применению только интерферон альфа-2а (40 kDa, «Пегасис»). Сероконверсия по HBeAg у «позитивных» пациентов может достигать 38%. Комбинированный ответ на лечение (неопределяемый уровень HBV DNA и нормальная активность АлАТ) у HBeAg-негативных пациентов может достигать 20%.

Эффективность терапии пегилированным интерфероном альфа-2а значительно выше у пациентов с генотипами А и В, чем с генотипами С и D. Побочные эффекты интерферона альфа: нейтропения, тромбоцитопения, депрессии, кожный зуд и т. д. У части пациентов усугубляется цитоллиз.

Ламивудин (эпивир, ЗТС, Зеффикс). Монотерапия ламивудином эффективно подавляет вирусную репликацию HBV.

HBeAg-сероконверсия после года терапии ламивудином сопоставима по частоте с 16-недельным курсом терапии стандартным интерфероном альфа, но ниже, чем у пациентов с годичным курсом терапии пегилированным интерфероном альфа.

HBeAg-позитивный ХГ В

Пациенты с персистирующим уровнем активности АлАТ. Три крупномасштабных клинических исследования, охвативших в общей сложности 731 пациента, демонстрируют, что после приема ламивудина в течение года у 16–18% наступает сероконверсия по HBeAg по сравнению с 4% у не-

леченных больных. Гистологическое улучшение, определявшееся редукцией печеночного воспаления более чем на 2 пункта, встречалась у 56% пациентов (23% – в группе контроля).

Дальнейшие исследования продемонстрировали, что частота сероконверсии прямо пропорциональна длительности использования ламивудина.

Пациенты с нормальной активностью АлАТ. В этой группе частота сероконверсии по HBeAg значительно меньше, чем у больных с повышенным уровнем активности АлАТ, и составляет 17–19% после 3 лет терапии.

Пациенты Азиатского региона. Ответ в этой группе, как показали обобщенные данные крупных независимых исследований, сходны с европейской популяцией.

Дети. В 52-недельном рандомизированном контролируемом исследовании продемонстрировано, что частота сероконверсии по HBeAg составляет 22% по сравнению с таковой в группе плацебо – контроля ($p = 0,06$).

HBeAg-сероконверсия у детей повышается до 34% после 2 лет лечения ламивудином. В то же время ламивудинорезистентный вариант HBV определен с частотой 19, 49 и 64% после 1 года, 2 и 3 лет терапии ламивудином соответственно.

HBeAg-негативный вариант ХГ В

Многочисленные исследования демонстрируют, что использование ламивудина в этой популяции ассоциировано с 65–70% частотой подавления репликации HBV DNA в конце первого года терапии. Однако почти у 90% пациентов после отмены лечения наблюдался возврат репликации вируса.

Попытки увеличения продолжительности лечения в общем не влияли на частоту рецидивов после отмены лечения.

Пациенты, резистентные к лечению «коротким» α -интерферонами

Мультицентровые исследования в этой группе пациентов продемонстрировали, что попытка назначения им ламивудина как в режиме монотерапии, так и в комбинации с «коротким» интерфероном альфа не отличалась по частоте HBeAg-сероконверсии (18 и 13% соответственно, при использовании плацебо – 12%).

Пациенты с морфологическими признаками мостовидного фиброза и компенсированного ЦП

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании 651 азиатский пациент получал ламивудин. HBeAg был позитивным. Виремия у них составила более 10^5 IU/ml, то есть $>700\ 000$ *genom equivalents/ml*. Имелись проявления мостовидного фиброза или ЦП. Функция печени была компенсированной. Ухудшение по градации *Child – Turcotte – Pugh* определялось в пропорции 7,8 и 17,7% ($p=0,001$), частота развития ГЦК – как 3,9 и 7,4% ($p=0,047$) соответственно.

Клинические данные показали, что приблизительно у 51% пациентов стойко подавлялась репликация HBV DNA после отмены терапии.

Таким образом, назначение ламивудина в обозначенной HBeAg-позитивной популяции пациентов с продвинутой морфологической стадией заболевания кажется весьма оправданным.

Пациенты с декомпенсированным ЦП

Назначаемый препарат в этой группе пациентов хорошо переносился. Он может стабилизировать прогрессирующее ухудшение функции печени у больных, ожидающих, например, ее трансплантацию. Однако снижения частоты развития ГЦК у этих пациентов даже с улучшением функции печени

на фоне лечения не выявлено и не отличалось от частоты развития ГЦК у нелеченных больных.

Длительность ответа на лечение ламивудином

Данные исследований показывают, что в среднестатистической популяции после назначения ламивудина у 77% пациентов, достигших сероконверсии по HBeAg, наблюдался комбинированный ответ со средней продолжительностью 37 мес (5–46 мес). У азиатских пациентов этот показатель был несколько ниже, хотя дизайн некоторых исследований показывает, что это может быть связано с меньшей продолжительностью их лечения.

Вообще же длительность ответа на лечение ламивудином прямо пропорциональна частоте достижения HBeAg-сероконверсии. У HBeAg-негативных пациентов частота сопоставимого по длительности комбинированного ответа после 1 года лечения ламивудином не превышает 10%.

Резистентность к ламивудину

Наиболее специфичной и распространенной является мутация, ассоциированная с назначением ламивудина: в цепи тирозин – метионин – аспарат – аспарат полимераза HBV DNA – YMDD-мутация.

Генотипическая резистентность может быть выявлена в пределах 14–32% после года лечения ламивудином и 50–70% – после 5 лет терапии. Факторы, ассоциированные с развитием мутации (соответственно резистентности): длительность лечения, высокое содержание HBV DNA на старте лечения, сохраняющийся высокий уровень виремии в начале лечения (отсутствие быстрых темпов снижения виремии).

С развитием резистентности связан вирусологический прорыв на фоне терапии, сопровождающийся биохимическим и морфологическим ухудшением.

Режим дозирования

Обычно ламивудин назначается в дозе 100 мг/сут. Доза может быть снижена в зависимости от уровня клубочковой фильтрации.

Конечная цель лечения HBeAg-позитивного гепатита – сероконверсия в anti-HBe. Обычно после появления антител и исчезновения антигена терапию еще продолжают в среднем 6–8 мес (консолидирующая терапия).

Более длительное, но, к сожалению, неопределенное по времени лечение может быть рекомендовано пациентам, у которых не наступает сероконверсия. Однако необходимо помнить о селекции мутантных штаммов. Вот почему периодическая детекция ламивудинорезистентных штаммов приобретает весьма ценное практическое значение.

Адефовир дипивоксил (*bis-POM PMEA, hepsera*)

Адефовир дипивоксил – пероральный препарат, пролекарство адефовира, является нуклеозидным аналогом аденозина монофосфата, обладает способностью ингибировать как обратную транскриптазу, так и HBV полимеразу.

В исследованиях *in vitro* адефовир показал свою эффективность как в отношении дикого варианта, так и против ламивудинорезистентного варианта HBV.

HBeAg-позитивные пациенты

В исследованиях III фазы 515 пациентов, рандомизированных по режиму дозирования (10 и 30 мг соответственно в сравнении с данными группы плацебо) продолжительностью 48 нед, гистологическое улучшение отмечено у 25% в группе плацебо и 53 и 59% – у пациентов, получавших адефовир ($p<0,001$ по сравнению с плацебо).

В группе пациентов, получавших адефовир, HBeAg-сероконверсия определялась у 12 и 14%, 6% – в группе плацебо. Снижение

уровня HBV DNA в группе плацебо составила $0,6 \log_{10}$ copies/ml, а в группе, получавшей адефовир, – 3,5 и 4,8 \log_{10} copies/ml соответственно.

Нормализация активности АлАТ определялась в группах с частотой 16, 48 и 55% соответственно ($p < 0,001$ по сравнению с плацебо). При этом установлено, что наиболее приемлемым безопасным профилем обладает доза 10 мг адефовира.

НВеАg-негативные пациенты

В исследовании 184 пациентов III фазы сравнивалось назначение 10 мг адефовира с плацебо. После года терапии сравниваемые параметры: гистологическое улучшение – 64% против 33% ($p < 0,001$), нормализация активности АлАТ – 72% против 29% ($p < 0,001$), неопределяемый уровень HBV DNA – 51% против 0% ($p < 0,001$).

Увеличение продолжительности приема адефовира характеризуется увеличением частоты пациентов с неопределяемым уровнем HBV DNA до 70%.

Дети. Адефовир только начал применяться у детей в рамках клинических исследований.

Декомпенсированный ЦП: адефовир не может рассматриваться как препарат первой линии у пациентов с декомпенсированным ЦП.

Ламивудинорезистентный гепатит В

Декомпенсированный ЦП и пациенты с трансплантированной печенью

Клинические рекомендации базируются на примере клинических исследований 128 пациентов с декомпенсированным ЦП и 196 больных возвратным гепатитом В. У лиц с трансплантированной печенью назначение адефовира ассоциировалось с 3–4 \log_{10} снижения уровня HBV DNA. Лечение в течение 48 нед этих групп ассоциировалось у 81% пациентов в пре-

и посттрансплантационный периоды с неопределяемым уровнем HBV DNA и нормализацией активности АлАТ.

Градация по шкале *Child – Turcotte – Pugh* уменьшилась у 90% пациентов в течение года лечения в претрансплантационный период, а предстоящая продолжительность жизни на 1 год увеличилась у 84% пациентов в претрансплантационный период и у 93% – в посттрансплантационный.

Компенсированный ЦП

Добавление адефовира к ламивудину не выявило преимуществ по сравнению с монотерапией адефовиром в этой группе пациентов.

Однако отмечена частота повышения активности АлАТ после отмены ламивудина в первые 12 нед лечения адефовиром. Добавление же адефовира ламивудинорезистентным пациентам ассоциировалось с достоверно большей частотой развития специфической резистентности к адефовиру.

НIV/НВV-коинфекция

Добавление адефовира способствует достоверному и выраженному снижению уровня HBV DNA, в том числе и у пациентов, получающих ламивудин в дозе 150 мг в составе высокоактивной антиретровирусной терапии.

Длительность ответа и влияние адефовира на течение болезни

Длительность периода достижения НВеАg-сероконверсии составляет в среднем 80 нед (30–193) при назначении адефовира. Длительность стойкости достигнутых результатов изучается.

Комбинированный ответ после отмены адефовира, назначавшегося в течение 1 года, составляет немногим более 8%. Потеря НВsАg отмечена у 5% пациентов, принимавших адефовир в течение 4–5 лет, что не отличалось от популяционной выборки пациентов, не получавших терапию.

В то же время длительная терапия адефовиром ассоциировалась с достоверным улучшением гистологических параметров воспаления и фиброза.

Резистентность к адефовиру

Резистентность к адефовиру развивается значительно медленнее и с меньшей частотой, чем к ламивудину. Специфическая мутация при назначении адефовира связана с заменой аспарагина на треонин N236T и аланина на валин или треонин A81V/T.

Суммированные данные 5 экспериментов, включавших 3 исследования, оценивавших комбинированное использование адефовира и ламивудина, показали, что у 19% больных развиваются мутации к адефовиру к 192-й неделе лечения.

Исследования НВеАg-негативных пациентов показало развитие генотипической резистентности к адефовиру через 1, 2, 3 года, 4 и 5 лет в 0, 3, 11, 18 и 29% соответственно. Последние исследования с использованием модифицированных высокочувствительных и специфичных методов секвенирования показывают возможность у 20% пациентов развития генотипической резистентности к адефовиру уже через 1 год его использования преимущественно у лиц с исходно имеющейся резистентностью к ламивудину.

Режим дозирования адефовира

Рекомендуемая суточная доза адефовира для взрослого пациента с нормальной функцией почек составляет 10 мг. По аналогии с ламивудином его следует применять еще 6 мес после достижения сероконверсии у НВеАg-положительных пациентов. У около 30% пациентов, не получавших ранее нуклеозидные аналоги, отсутствует ответ на адефовир: не снижается уровень HBV DNA более чем на 2 \log_{10} после 6 мес лечения. Предикторами эффективности лечения адефовиром являются генотип

HBV, исходная концентрация HBV DNA. Основным побочный эффект адефовира – потенциальная нефротоксичность, что требует тщательного динамического исследования функции почек, особенно у пациентов с ЦП.

Энтекавир (Бараклюд)

Энтекавир – карбоциклический аналог 2'-деоксигуанозина. Ингибирует HBV DNA тремя различными путями: прайминг HBV DNA полимеразы, обратную транскрипцию негативной цепи HBV DNA от прегеномной RNA, синтез позитивной цепи HBV DNA.

Исследования *in vitro* продемонстрировали существенное превосходство противовирусного действия энтекавира по сравнению с ламивудином и адефовиром как в отношении дикого штамма HBV, так и ламивудинорезистентного.

НВеАг-позитивный хронический гепатит

Клинические рекомендации базируются на результатах клинических исследований III фазы, охватывавшей более 715 пациентов с компенсированной функцией печени, рандомизированных по приему 0,5 мг/сут энтекавира и 100 мг/сут ламивудина. К концу 48-й недели терапии энтекавир демонстрировал существенно лучшие результаты в отношении гистологических (72% против 62%), вирусологических – неопределяемый уровень HBV DNA методом ПЦР (67% против 32%) и биохимических (68% против 60%) результатов.

Однако сероконверсия по НВеАг в выделенных группах пациентов оказалась сходной и составила 21 и 18% соответственно. У пациентов с сохранившимся НВеАг к концу года лечения продолженная терапия энтекавиром в течение года привела к увеличению сероконверсии еще на 11%.

Неопределяемый уровень HBV DNA методом ПЦР на этом сроке лечения составил 81 и 39% соответственно, а нормализация актив-

ности АлАТ встречалась у 79 и 68% соответственно.

НВеАг-негативный хронический гепатит

Клинические рекомендации базируются на примере исследования III фазы у 684 пациентов с компенсированной функцией печени, как и в предыдущем пункте, рандомизированных по типу получаемой терапии: 0,5 мг/сут энтекавира и 100 мг/сут ламивудина.

К 48-й неделе лечения энтекавир демонстрировал существенно более высокие результаты в отношении гистологического (70% против 61%), вирусологического (90% против 72%) и биохимического (78% против 70%) ответов на лечение.

Декомпенсированный ЦП/возвратный (рецидивный) гепатит В после трансплантации

В настоящее время исследования, оценивающие профиль клинической безопасности и переносимость терапии в этих группах пациентов, продолжаются.

Ламивудинорезистентный гепатит В

Продemonстрировано, что наиболее эффективная доза энтекавира в отношении ламивудинорезистентного штамма HBV – 1,0 мг/сут. На примере 286 пациентов с ламивудинорезистентностью, рандомизированных по типу терапии: энтекавир – 1,0 мг/сут и продолжение приема ламивудина, продемонстрирована высокая эффективность энтекавира в отношении гистологического (55% против 28%), вирусологического (21% против 1%) и биохимического (75% против 23%) ответов.

Адефовирорезистентный гепатит В

В основном эффективность энтекавира в отношении адефовирорезистентных штаммов HBV продемонстрирована *in vitro*.

В медицинской литературе широкомасштабных и солидных по

дизайну исследований, касающихся оценки эффективности энтекавира у адефовирорезистентных пациентов с ХГ В, к настоящему времени не представлено.

Длительность ответа на терапию энтекавиром

Пациенты, у которых НВеАг-сероконверсия произошла в первый год лечения энтекавиром после отмены лечения на 48-й неделе, более чем в 70% случаев оставались негативными. Консолидирующая терапия не использовалась в исследованиях III фазы.

Длительность ответа у НВеАг-негативных пациентов была ниже. Однако этот показатель был выше, чем у пациентов, получавших, например, ламивудин.

Резистентность к энтекавиру

Вирусологический прорыв у «наивных» пациентов, принимавших энтекавир, наблюдался редко и отмечен только у 3% к 96-й неделе непрерывного лечения. У данной группы больных резистентность к энтекавиру вследствие формирования мутаций к ламивудину и энтекавиру отмечена менее чем у 1%. В то же время формирование мутаций, определяющих резистентность только к ламивудину, наблюдалась у 3 пациентов. Однако в группе ламивудинорезистентных пациентов вирусологический прорыв отмечен у 7% к 48-й неделе лечения.

In vitro продемонстрировано, что мутации в позициях 169, 184, 202 и 250 не ассоциированы со значительным снижением чувствительности к энтекавиру. Однако если эти мутации сочетаются со специфической мутацией к ламивудину, тогда чувствительность вируса к энтекавиру снижается на 1–2 порядка (более чем в 200 раз!).

Ламивудин должен быть отмечен, если в связи с развившейся мутацией к ламивудину пациент переводится на терапию энтекавиром, поскольку совместное использование этих двух нуклеозидных анало-

гов существенно повышает риск развития специфической мутации к энтекавиру.

В небольших исследованиях, в основном *in vitro*, продемонстрирована потенциальная возможность преодоления резистентности к энтекавиру путем назначения адефовира. Однако клинические исследования пациентов этой популяции должны быть продолжены.

Режим дозирования

Стандартное дозирование энтекавира у пациентов, ранее не получавших аналоги нуклеозидов, составляет 0,5 мг/сут. У больных с развитием ламивудинорезистентности доза энтекавира должна быть увеличена до 1 мг/сут.

Предикторы ответа на лечение энтекавиром

Предикторами ответа на лечение энтекавиром являются вирусная нагрузка и активность АлАТ на старте лечения. Различные генотипы HBV обладают сходно высокой чувствительностью к препарату.

Энтекавир имеет высокий профиль безопасности при достаточно длительном использовании. Однако этот профиль еще изучается.

L-дезокситимидин (телбивудин, тейзека – коммерческое название препарата в США, Себиво – коммерческое название в Европе)

Телбивудин – L-нуклеозидный аналог с потенциальной противовирусной активностью в отношении HBV.

Клинические и экспериментальные исследования продемонстрировали, что телбивудин по противовирусному действию значительно превосходит ламивудин. Однако, как и многие нуклеозидные аналоги, терапия телбивудином может ассоциироваться с развитием специфической мутации, которая может иметь перекрест с мутацией к ламивудину, что делает невозможным монотерапию телбивудином у ламивудинорезистентных пациентов с ХГ В.

НВeAg-позитивный ХГ В

На примере 921 пациента, рандомизированного по характеру терапии (телбивудин и ламивудин), неопределяемый уровень HBV DNA методом ПЦР отмечался в 60% против 40% к концу 1-го года лечения. Ко 2-му году терапии это соотношение составило 54 и 38%. Однако достоверной разницы в потере НВeAg в выделенных по типу лечения группах пациентов не выявлено: 26 и 23% к концу 1-го года терапии и 34 и 29% к концу 2-го года лечения.

НВeAg-негативный хронический гепатит В

На примере клинического исследования, 446 пациентов, негативных по НВeAg, продемонстрировано превосходство телбивудина в сравнении с ламивудином в характере вирусологического ответа (неопределяемый уровень HBV DNA методом ПЦР): 88% против 71% и 79% против 53% к концу 1-го и 2-го годов лечения соответственно.

Разница в частоте нормализации активности АлАТ была достоверна лишь у пациентов к концу 2-го года лечения: 75% против 67%.

Резистентность к телбивудину

Исследования продемонстрировали, что специфическая мутация, ассоциированная с телбивудином, встречается в 4,4 и 21,6% – к концу 1-го и 2-го годов лечения у НВeAg-позитивных пациентов и 2,7 и 8,6% соответственно у НВeAg-негативных.

Телбивудин может вызывать мутацию, сходную с таковой при назначении ламивудина – YMDD. Описан только M204I, но не M204V-вариант.

Режим дозирования телбивудина

Одобрена к применению доза телбивудина при лечении ХГ В составляет 600 мг/сут. Доза пре-

парата должна редуцироваться при выявлении признаков почечной недостаточности и снижения скорости клубочковой фильтрации.

Предикторы ответа на терапию телбивудином

Ответ на терапию к 24-й неделе лечения является предиктором эффективности терапии телбивудином, равно как и предиктором развития возможной мутации.

Другие средства терапии ХГ В

Эмтрицитабин (emtriva, FTC)

Эмтрицитабин активен в подавлении репликации HIV и HBV. Впервые FTC одобрен к применению в лечении ВИЧ-инфекции как препарат «Emtriva» (только FTC) или в составе комбинированного препарата «Truvada» в комбинации с тенофовиром в единой лекарственной форме – капсуле.

Поскольку структурно эмтрицитабин весьма сходен с ламивудином (ЗТС), лечение им может обусловить селекцию мутантных штаммов вируса, сходных при лечении ламивудином.

В одном из исследований 248 пациентов назначение FTC в дозе 200 мг/сут демонстрировало значительное улучшение гистологических показателей (62% против 25% при плацебо), реализацию вирусологического ответа – неопределяемый уровень HBV DNA методом ПЦР (54% против 2% при использовании плацебо) и биохимического (65% против 25% при использовании плацебо) к 48-й неделе лечения.

Однако частота сероконверсии по НВeAg не отличалась в выделенных группах и составила в среднем 12% в течение 48 нед терапии.

FTC-резистентные мутации по типу YMDD определены у 13% пациентов.

Тенофовир (viread)

Тенофовир дизопроксил фумарат – нуклеозидный аналог, разре-

шенный для лечения ВИЧ-инфекции как препарат «Viread» (только тенофовир) и в составе препарата «Truvada» (в комбинации с эмтрицитабином в единой лекарственной форме – капсуле).

Структурно тенофовир очень похож на адефовир. В исследованиях *in vitro* показано практически идентичное противовирусное действие тенофовира и адефовира. Поскольку тенофовир обладает меньшей потенциальной нефротоксичностью, то его можно использовать в более высокой дозе – 300 мг/сут (по сравнению с 10 мг адефовира).

Этим отчасти можно объяснить более высокую противовирусную активность тенофовира. Ретроспективный анализ различных клинических исследований пациентов с ВИЧ-инфекцией, включая больных HBV-коинфекцией, демонстрируют значительную супрессию HBV DNA.

Проспективное рандомизированное исследование 52 пациентов с коинфекцией HIV/HBV показало более высокую способность подавления HBV DNA, чем адефовир. Описаны случаи вирусологического прорыва при замене тенофовира по той или иной причине на адефовир при HBV-моноинфекции и, наоборот, стойкого подавления репликации HBV DNA при замене адефовира на тенофовир.

Тенофовир хорошо переносится. Однако при его использовании отмечен случай развития синдрома Фанкони с различными вариантами почечной дисфункции.

Клевудин (LFMAU, 2'-флюоро-5-метил-β-L-арабинофуранозил урацил)

Клевудин – пиримидиновый нуклеозидный аналог, эффективно ингибирующий репликацию HBV DNA *in vitro* и на примере животных моделей.

Клинические исследования показывают, что ежедневное использование клебудина по 30 мг на протяжении 24 нед характеризовалось хорошей переносимостью.

Уровень HBV DNA был неопределяемым при использовании ПЦР к концу лечения у 59% HBeAg-позитивных пациентов и у 92% – HBeAg-негативных.

Данный эффект сохранялся 24 нед после отмены терапии. Однако в сравнении с плацебо клебудин не продемонстрировал преимуществ в отношении HBeAg-сероконверсии.

Клевудин характеризуется потенциальной возможностью развития YMDD вариантов мутаций.

ТИМОЗИН

Тимические пептиды могут стимулировать Т-клеточную функцию.

Клинические исследования с использованием тимозина демонстрируют удовлетворительную переносимость. Однако результаты его эффективности противоречивы.

Комбинированное лечение

Принципы комбинированной терапии HCV- или HIV-инфекции не вызывают сомнений.

С другой стороны, преследуя цель повысить эффективность лечения при использовании комбинации нескольких лекарственных средств, необходимо помнить о потенциальном усилении токсичности и увеличении стоимости лечения, а также о возможном нежелательном взаимодействии лекарственных средств друг с другом.

Комбинация ламивудина со стандартным или пегилированным интерфероном альфа

Не продемонстрировано преимуществ перед монотерапией как коротким, так и пегилированным интерфероном альфа.

Комбинация ламивудина и адефовира

Не получено убедительных данных как за усиление противовирусной активности, так и за уменьшение возможности селекции ламивудинорезистентных мутаций.

Комбинация ламивудина и телбивудина

К настоящему времени доступны данные только одного исследования, продемонстрировавшего достоверные преимущества такой комбинации перед монотерапией телбивудином по всем параметрам: гистологической динамике, степени супрессии HBV DNA и нормализации активности АлАТ.

Кого из пациентов с ХГ В лечить и какие использовать лекарственные препараты?

НBeAg-позитивный ХГ В

а) Активность АлАТ более 2 норм, результаты биопсии демонстрируют картину умеренного или выраженного гепатита, уровень HBV DNA > 20 000 IU/ml. Данная категория пациентов подлежит лечению:

- терапия может быть отложена на 3–6 мес при компенсированных заболеваниях ввиду возможного развития спонтанной сероконверсии в anti-HBe;

- пациентам с признаками желтухи и персистирующим уровнем активности АлАТ назначается терапия;

- лечение начинают с разрешенных к использованию лекарственных препаратов. Однако предпочтительнее его начинать с пегилированного интерферона альфа, адефовира или энтекавира.

б) Уровень активности АлАТ в норме или незначительно повышен (< 2 норм). Эти пациенты должны наблюдаться:

- пункционную биопсию печени желательно выполнить при флюктуирующих или минимально повышенных уровнях активности АлАТ, особенно если речь идет о пациенте старше 40 лет;

- лечение этой группы пациентов можно начинать только если результаты биопсии демонстрируют выраженные воспаление и фиброз (iA₂; iF₂).

с) Дети с повышенной активностью АлАТ более 2 норм. Данную категорию пациентов лечат тогда, когда длительность биохимических сдвигов превышает более 6 мес:

– лечение может быть инициировано «коротким» интерфероном альфа или ламивудином.

НВеАg-негативный вариант ХГ В (уровень HBV DNA >20 000 IU/ml и повышение активности АлАТ >2 норм)

Данная категория пациентов подлежит лечению:

– пункционная биопсия печени оправдана при более низких значениях HBV DNA (от 2000 до 20 000 IU/ml), пограничных значениях или минимально повышенной активности АлАТ;

– лечение может быть начато, если морфологическое исследование биоптата демонстрирует выраженные воспаление и фиброз (iA₂; iF₂);

– терапия должна начинаться с уже разрешенных к использованию лекарственных препаратов. Предпочтительнее ее начинать с пегилированного интерферона альфа, адефовира или энтекавира. Необходимо отметить, что, вероятно, предполагается длительный курс терапии. Поэтому исходя из данного обстоятельства необходимо выбрать наиболее подходящий из перечисленных препаратов.

Пациенты с отсутствием ответа на интерферон альфа («короткий», или пегилированный). Данная категория пациентов может быть пролечена нуклеозидными аналогами, если пациент отвечает представленным выше критериям.

Пациенты, не достигшие ответа к 6-му месяцу лечения (снижение уровня HBV DNA менее 2 log₁₀) при использовании нуклеозидных аналогов. Лечение данной категории больных должно быть приостановлено до появления альтернативных методов терапии.

Пациенты, демонстрирующие вирусологический прорыв на фоне терапии нуклеозидными аналогами:

– дается взвешенная оценка показаний к лечению пациента;

– выполняются тесты по выявлению специфических мутаций или перекрестной резистентности, особенно у пациентов, у которых использовался не один нуклеозидный аналог в анамнезе;

– при вирусологическом прорыве необходимо подобрать приемлемое лечение;

– пациентам, которым изначально назначена терапия, к которой не было показаний, а функция их печени расценена как компенсированная, лечение нуклеозидными аналогами при вирусологическом прорыве может быть приостановлено; такие больные нуждаются лишь в динамическом наблюдении. Лечение можно начинать тогда, когда болезнь будет прогрессировать (воспаление и фиброз по данным биопсии печени).

Лечение пациентов с развившейся резистентностью к ламивудину:

а) если начали использовать адефовир, то в дальнейшем на фоне применявшегося ранее ламивудина (или телбивудина) некоторый период целесообразно иметь в виду снижение реактивации вирусной репликации, печеночного воспаления и возможного развития декомпенсации;

б) если начали использовать энтекавир, то в дальнейшем применение ламивудина (или телбивудина) нецелесообразно для предотвращения развития резистентности к энтекавиру.

Лечение пациентов с развившейся резистентностью к адефовиру:

а) если ранее не использовались какие-либо иные нуклеозидные аналоги, то можно добавить ламивудин или энтекавир;

б) у пациентов с развившейся ранее резистентностью к ламивудину, когда для его замены использовался адефовир, можно возоб-

новить терапию ламивудином, однако продолжительность такой тактики лечения мало прогнозируема, поскольку вправе ожидать селекцию и замещение ламивудино-резистентным штаммом.

Лечение пациентов с развившейся резистентностью к энтекавиру: возможно альтернативное использование адефовира.

Лечение пациентов с компенсированным ЦП:

– лечение должно осуществляться у пациентов с повышенной активностью АлАТ; у пациентов с субнормальными значениями активности АлАТ в ремиссии является критерием старта терапии (не менее 2000 IU/ml);

– пациентам с компенсированным ЦП предпочтительнее назначать нуклеозидные аналоги, поскольку инициальное назначение интерферона альфа или его отмена в последующем может ассоциироваться с обострением гепатита. Учитывая необходимость длительного лечения, предпочтительнее использовать адефовир или энтекавир.

Лечение пациентов с декомпенсированным ЦП должно инициироваться нуклеозидными аналогами с расчетом на быстрое подавление репликации HBV DNA и на снижение риска развития резистентности:

а) ламивудин или адефовир может быть использован в комбинации для снижения риска развития резистентности и достижения быстрой супрессии репликации HBV DNA. Теоретически ламивудин можно заменить на телбивудин (в комбинации с адефовиром). Однако клинических данных оценки эффективности лечения подобной комбинацией декомпенсированного ЦП пока недостаточно;

б) энтекавир может рассматриваться в этом случае как предпочтительное лечение, однако данные оценки профиля безопасности и эффективности у этой категории пациентов недостаточны;

с) лечение пациентов с декомпенсированным ЦП должно осу-

ществляться в координации с центром трансплантации;

д) IFN- α и PegIFN- α не следует использовать у пациентов с декомпенсированным ЦП.

Пациенты с «неактивным носительством» HBsAg: не подлежат специфическому противовирусному лечению. Однако за ними должен вестись активный мониторинг.

Режимы дозирования противовирусных препаратов

IFN- α и PegIFN- α 2a назначаются подкожно:

а) IFN- α назначается по 5 MU/сут или 10 MU через день, рекомендуемая доза PegIFN- α 2a – 180 мкг/нед;

б) рекомендуемая доза «короткого» IFN- α для детей должна составлять 6 MU/m² через день, максимально она может быть увеличена до 10 MU/m². PegIFN- α 2a в настоящее время пока не рекомендован для использования у детей;

в) рекомендуемая продолжительность лечения HBeAg-положительного гепатита – 16–24 нед при использовании «короткого» IFN- α , а при использовании PegIFN- α 2a – 48 нед.

д) лечение хронического HBeAg-негативного гепатита В осуществляется в течение 48 нед при использовании как «короткого» IFN- α , так и PegIFN- α 2a.

Ламивудин назначается перорально:

а) рекомендуемая стандартная доза ламивудина – 100 мг/сут у взрослых с нормальной функцией почек. При снижении клубочковой фильтрации < 50 мл/мин целесообразно редуцировать дозу препарата;

б) рекомендуемая доза ламивудина у детей – 3 мг/кг/сут с максимальной возможностью ее повышения до 100 мг/сут;

в) рекомендуемая доза ламивудина у HIV/HBV-коинфицированных пациентов должна составлять 150 мг дважды в сутки (300 мг) в составе высокоактивной антиретровирусной терапии.

Адефовир назначается перорально:

а) рекомендуемая доза адефовира у взрослых с нормальной функцией почек должна составлять 10 мг/сут. Его доза должна быть редуцирована при снижении клубочковой фильтрации < 50 мл/мин.

Энтекавир назначается перорально:

а) рекомендуемая доза энтекавира у взрослых с нормальной функцией почек, не получавших ранее ламивудин, должна составлять 0,5 мг/сут и 1,0 мг/сут у пациентов с резистентностью к ламивудину. Его доза должна быть редуцирована у пациентов со снижением клубочковой фильтрации < 50 мл/мин.

Телбивудин назначается перорально:

а) рекомендуемая доза телбивудина для взрослых с нормальной функцией почек составляет 600 мг/сут. Его доза должна быть редуцирована при снижении клубочковой фильтрации < 50 мл/мин.

Продолжительность лечения нуклеозидными аналогами

HBeAg-положительный хронический гепатит:

а) лечение продолжается до достижения сероконверсии, после чего терапию необходимо продолжить еще в течение 6 мес после по-

явления anti-HBeAg. Необходим тщательный мониторинг после прекращения терапии для возможно более раннего выявления возможного обострения.

HBeAg-негативный гепатит:

а) теоретически лечение необходимо проводить до исчезновения HBsAg. Однако на практике такой тактики на придерживаются. К настоящему времени точных временных критериев длительности терапии HBeAg-негативного гепатита В не разработано.

Компенсированный ЦП

Эти пациенты должны получать длительную противовирусную терапию. Однако у HBeAg-положительных больных лечение может быть приостановлено через 6 мес после сероконверсии, а у HBeAg-негативных – после исчезновения HBsAg (теоретически).

Декомпенсированный ЦП и возвратный (рецидивный) гепатит В после трансплантации

Противовирусная терапия проводится пожизненно в тесном взаимодействии с центром трансплантации.

Пациенты с HBsAg, получающие иммуносупрессивную терапию

Обязательное назначение противовирусной терапии для профилактики реактивации гепатита, несмотря на исходный (перед планируемой иммуносупрессивной терапией) уровень HBV DNA.

В качестве иницирующего лечения может обсуждаться ламивудин, назначаемый за 2–4 нед перед планируемой химиотерапией, затем на весь период химиотерапии и 6 мес после ее окончания. Необходим тщательный мониторинг за активностью АлАТ и уровнем HBV DNA.

Настоящее сообщение подготовлено и переработано автором по материалам, любезно предоставленным фармацевтической компанией «Bristol-Myers Squibb» (Lok A., McMechon B. AASLD Practice Guidelines: Chronic hepatitis B // Hepatology. – 2007. – Vol. 45. – P. 507–539).

УДК (616.37-002.2+616.37-006.6)-02

Факторы риска развития хронического панкреатита и рака поджелудочной железы

В.Н. Спесивцев¹, А.В. Калинин²¹ Медицинское учреждение «Поликлиника ОАО «Газпром», Москва,² Государственный институт усовершенствования врачей Министерства обороны РФ, Москва)

Цель обзора: изучить современные данные об этиологических факторах и факторах риска развития хронического панкреатита (ХП) и рака поджелудочной железы (РПЖ), уточнить возможную взаимосвязь между ними.

Содержание: ранняя диагностика ХП и РПЖ представляет значительные трудности. В решении этой проблемы большое значение имеет идентификация их причин. Этиологические факторы риска ХП и РПЖ многообразны, противоречивы и мало изучены. Современные представления об этиологии ХП наиболее полно обобщены в классификации этиологических факторов ХП TIGAR-O. Основными факторами риска возникновения РПЖ считаются сахарный диабет, желчнокаменная болезнь, ХП, курение, некоторые эндогенные канцерогены и генетическая предрасположенность. Нельзя с уверенностью сказать, развивается ли РПЖ на фоне ХП либо оба эти заболевания имеют общую этиологию. В обзоре представлены современные данные о факторах риска, предрасполагающих болезнях и состояниях, вызывающих ХП и РПЖ, проведены их анализ и сопоставление.

Заключение: приведенный в обзоре анализ современных данных литературы о возможных этиологических факторах развития ХП и РПЖ позволяет выделить группу лиц высокого риска развития этих болезней, спланировать тщательное дообследование, лечебные и профилактические мероприятия этих пациентов. Взаимоотношения между ХП и РПЖ до конца не ясны и требуют дальнейшего изучения. РПЖ может развиваться как на фоне ХП, так и независимо от него.

Ключевые слова: хронический панкреатит, рак поджелудочной железы, этиологические факторы, факторы риска.

Risk factors of development of chronic pancreatitis and pancreatic cancer

V.N. Spesivtsev, A.V. Kalinin

The aim of review: to study up-to-date data on etiological factors and risk factors of development of *chronic pancreatitis* (CP) and *pancreatic cancer* (PC) and specify their possible interrelation.

Results of recent publications: early diagnostics of CP and PC represents significant challenge. In the decision of this problem identification of their causes has major value. Etiological risk factors of CP and PC are diverse, discordant and poorly studied. Up-to-date concepts of CP etiology are most completely generalized in TIGAR-O classification of CP etiological factors. Main PC risk factors include diabetes mellitus, gallstone disease, CP, smoking, some endogenous cancerogenes and genetic predisposition. It is still unclear, whether PC educes on a background of CP or these diseases both have common etiology. The review presents recent data on risk factors, predisposing diseases and states causing CP and PC, their analysis and comparison is carried out.

Conclusion: analysis of up-to-date literature data on possible etiological factors of CP and PC development allows to define population group with high risk of these diseases, to plan careful investigation, medical and preventive procedures. Mutual links between CP and PC are ambiguous and require further study. The PC can develop both on a background of CP and irrespective of it.

Key words: chronic pancreatitis, pancreatic cancer, etiological factors, risk factors.

В настоящее время нет каких-либо инструментальных или лабораторных методов исследования, позволяющих выявлять *хронический панкреатит* (ХП) на ранних его стадиях. В результате ХП своевременно не диагностируется в сравнительно большом проценте случаев.

По данным различных эпидемиологических исследований, частота ХП колеблется от 0,04 до 5%.

Однако из-за трудностей диагностики истинная распространенность заболевания остается неизвестной [6, 30]. С другой стороны, ранняя диагностика *рака поджелудочной железы* (РПЖ) практически пока невозможна. Остаются неизвестными и мало изученными этиологические факторы РПЖ.

Большинство исследователей считает более уместным говорить о факторах риска развития РПЖ и предраковых патологических состояниях. Сложность и дороговизна современных методов его диагностики определяют необходимым выделять группы риска возможного развития карциномы *поджелудочной железы* (ПЖ).

В решении проблемы ранней диагностики ХП и РПЖ большое значение имеет идентификация их причин. Выявление ассоциированных с ХП факторов риска позволяет выделить пациентов, у которых вероятность возникновения заболевания наиболее высока. Частота, сроки развития и тяжесть течения ХП зависят от влияния этиологического фактора. Изучается возможная связь аденокарциномы ПЖ с ХП. Степень этой связи также зависит от различных этиологических вариантов панкреатита [9].

Изучение факторов риска, располагающих болезней и состояний, вызывающих ХП и РПЖ, а тем более их сопоставление позволяют выделить группу лиц высокого риска развития ХП и РПЖ, уточнить возможную взаимосвязь между ними, спланировать тщательное дообследование, лечебные и профилактические мероприятия с учетом действия этих факторов [14].

Современные представления об этиологии ХП наиболее полно обобщены в классификации этиологических факторов риска ХП TIGAR-O (*Toxic-metabolic, Idiopathic, Genetic, Autoimmune, Recurrent and severe acute pancreatitis, Obstructive*) [14] и представлены в таблице.

Важно подчеркнуть, что эта классификация делит пациентов на категории согласно влиянию факторов риска, максимально ассоциированных с панкреатитом для

каждого конкретного случая. Например, пациент с мутацией катионного трипсиногена (80% вероятности развития панкреатита и 40% — его хронизации), который потребляет алкоголь (только изолированное злоупотребление алкоголем без наследственной предрасположенности к панкреатиту дает менее 10% вероятности его развития) попадет в категорию «Генетический панкреатит», а не в категорию «Токсико-метаболический панкреатит». Действительно, од-

Этиологические факторы риска, ассоциированные с хроническим панкреатитом (классификационная система TIGAR-O)

Панкреатит	Факторы риска
Токсико-метаболический	Алкоголь Курение табака Гиперкальциемия (гиперпаратиреозидизм) Гиперлипидемия Хроническая почечная недостаточность Медикаменты, токсины
Идиопатический хронический	Ранний идиопатический ХП Поздний идиопатический ХП: а) тропический кальцифицирующий б) фиброкалькулезный панкреатический диабет
Наследственный хронический	Аутосомно-доминантные мутации: а) мутации гена катионного трипсиногена (мутации в кодонах 29 и 122); клиническая значимость мутации в кодонах 16, 22, 23 гена катионного трипсиногена пока не ясна Аутосомно-рецессивные мутации: а) мутации гена панкреатического секреторного ингибитора трипсина (SPINK1); б) мутации генов кистозного фиброза (муковисцидоза) – CFTR Дефицит альфа ₁ -антитрипсина (возможно)
Аутоиммунный хронический	Изолированный аутоиммунный ХП Синдромный аутоиммунный ХП: а) ассоциированный ХП с синдромом Шегрена б) ассоциированный ХП с воспалительными заболеваниями кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона) в) ассоциированный ХП с первичным билиарным циррозом
Рецидивирующий и тяжелый острый	Постнекротический ХП, ассоциированный с тяжелым ОП ХП, ассоциированный с рецидивирующим ОП ХП, ассоциированный с заболеваниями сосудов (ишемический ХП) Постлучевой (радиационный) ХП
Обструктивный хронический	<i>Pancreas divisum</i> Заболевания и дисфункция сфинктера Одди Обструкция панкреатического протока (например, опухолью) Преампулярные кисты, дивертикулы дуоденальной стенки, посттравматические рубцы панкреатического протока

ной генетической предрасположенности для развития ХП, как правило, недостаточно: необходимо влияние инициирующего внешнего фактора (чаще всего злоупотребление алкоголем), способствующего манифестации заболевания.

В связи с новыми представлениями о роли генных мутаций в патогенезе ХП можно предположить, что две главные формы идиопатического панкреатита — с ранним и поздним началом — обусловлены разными генетическими механизмами. Более того, вариант с поздним началом может быть модифицирован действием факторов среды, такими, например, как алкоголь.

Генетическая предрасположенность является, по-видимому, основанием для более вероятного развития того же алкогольного панкреатита. Данное предположение подтверждается тем, что алкогольный ХП диагностируется лишь у небольшой части людей, злоупотребляющих спиртными напитками. С этим согласуется тот факт, что клиническая манифестация доказанного наследственного ХП появляется обычно в возрасте 3–10 лет и имеет второй пик в возрасте 20–25 лет, когда большинство пациентов начинает прием алкоголя.

Если у 85–90% больных ХП имеется алкогольная этиология, то в остальные 10–15% сложно «поместить» все другие причины. Можно предположить сочетанные поражения ПЖ одновременно несколькими этиологическими факторами. Вероятность этого, как и частота встречаемости ХП, увеличивается с возрастом.

Точные причины возникновения РПЖ не известны. Однако накопилось достаточно данных, свидетельствующих о роли тех или иных влияний среды, способствующих появлению этого заболевания. Какой-либо сводной классификации этиологических факторов возникновения РПЖ в доступной литературе нами не найдено. Поэтому сопоставление факторов мы сочли возможным, взяв за основу действие факторов риска ХП TIGAR-O.

Некоторые эпидемиологические сведения. Заболеваемость ХП населения США и стран Европы примерно одинакова: 5–8 на 100 000. Распространенность отдельных форм ХП различна. Так, тропический ХП, обусловленный тяжелым белково-калорийным недоеданием, наблюдается на юге Индии, в Индонезии, Африке. Наследственный панкреатит чаще встречается в США, Новой Зеландии, Франции, Ирландии. Афроамериканцы чаще болеют РПЖ, чем белокожее население. Заболеваемость чернокожего населения составляет 14,9 на 100 000, тогда как людей белой расы — 8,7 на 100 000 [2, 6].

ХП чаще встречается у мужчин, чем у женщин. В последние 30 лет доля женщин увеличилась на 30%. Соотношение числа мужчин и женщин, страдающих идиопатическим ХП, составляет 7:1. Клинически выраженные проявления развиваются у женщин через 10–12 лет, у мужчин — через 17–18 лет от начала систематического злоупотребления алкоголем. Мужчины заболевают РПЖ также чаще, чем женщины. В то же время заболеваемость наследственным ХП одинакова у мужчин и женщин.

В развитых странах ХП заметно «помолодел» — средний возраст с момента установления этого диагноза снизился с 50 до 39 лет. Клинические признаки, в первую очередь алкогольного ХП, появляются обычно в возрасте 35–45 лет. Риск возникновения РПЖ увеличивается с возрастом. Почти все больные РПЖ старше 50 лет.

Злоупотребление алкоголем — ведущий этиологический фактор ХП. На его долю приходится 65–85% всех случаев ХП [14, 22]. Интервал от начала систематического употребления алкоголя до клинической манифестации ХП составляет обычно более 10 лет (у женщин короче, чем у мужчин). Средняя суточная доза алкоголя достигает, как правило, 100–200 г [4, 8].

ПЖ более чувствительна к алкоголю, чем печень, поскольку ток-

сические дозы для печени больше доз для ПЖ на $1/3$. Тип алкогольных напитков и способ их употребления не имеют существенного значения. Решающим является абсолютное количество этанола, обладающего токсическим действием. Установлено, что существует прямая корреляционная связь между суммарным количеством принятого алкоголя и относительным риском развития ХП [4, 24].

Имеются данные о том, что у лиц, употребляющих более 100 г этанола в сутки, риск развития ХП повышен в 11 раз, чем у непьющих [12]. Однако определить пороговую дозу, превышение которой чревато развитием ХП, не удалось, что указывает на различную индивидуальную чувствительность к алкоголю и возможную роль других факторов в развитии алкогольного ХП. Это подтверждает и тот факт, что клинически манифестное поражение ПЖ развивается только у 5–10% алкоголиков. Существует мнение, что алкоголь является лишь кофактором, способствующим развитию ХП у восприимчивых лиц, имеющих генетическую предрасположенность, а также особенности питания [14].

Значение алкоголя в возникновении РПЖ не доказано. Результаты публикаций весьма противоречивы и не убедительны. В норвежском и финском исследованиях утверждается, что риск развития РПЖ у алкоголиков увеличивается от 2 до 5 раз. В то же время есть исследования, совершенно отрицающие роль алкоголя в происхождении РПЖ [19, 24].

Среди адвентистов седьмого дня — религиозной секты, не употребляющей алкогольные напитки, — заболеваемость РПЖ не отличается от стандартов основного населения США [38].

В споре о роли алкоголя в происхождении РПЖ имеются компромиссные суждения. Они сводятся к «ответственности» алкоголя за развитие ХП. Это заболевание является фоновым, предрасполагающим к возникновению рака. Даже

высказывается мнение, что прием небольших доз алкоголя, особенно виноградного столового вина, может рассматриваться как защитный фактор, например, при ишемической болезни сердца. Приводятся данные, что, у регулярно его пьющих РПЖ развивается статистически достоверно реже. В механизме защиты значение придается флавоноидам, содержащимся в виноградном вине и обладающим антиоксидантным эффектом [14].

Показано также возрастание риска развития хронического алкогольного панкреатита при действии дополнительного фактора – **курения**. В этом случае панкреатит развивается в более раннем возрасте. В последние годы стало известно, что ХП у курящих наблюдается в 2 раза чаще, чем у некурящих, а риск развития заболевания растет в зависимости от количества выкуриваемых сигарет. Курение приводит к истощению запасов витаминов С и А, снижает сывороточный уровень других антиоксидантов, что обуславливает повреждение ткани железы свободными радикалами [6].

Курение – единственный четко установленный фактор риска развития рака ПЖ.

Опрос 526 больных, страдавших РПЖ, и 2153 человек контрольной группы в возрасте 30–79 лет показал, что у курильщиков риск РПЖ был на 70% выше, чем у некурящих. В ряде эпидемиологических исследований показано, что у курящих повышен риск развития ХП. Степень риска возрастает с увеличением количества выкуриваемых сигарет [31, 32]. Риск заболеть РПЖ у выкуривающих одну пачку сигарет в день в 2–3 раза выше, чем у некурящих. Прекращение курения не снижает риск РПЖ до уровня тех, кто никогда не курил.

При курении более 40 сигарет в день риск развития РПЖ повышается в 10 раз [37]. На аутопсии у курящих обнаруживаются гиперпластические изменения в эпителии панкреатических протоков: увеличивается число клеток с ати-

пическими ядрами. Эти изменения особенно выражены у злостных курильщиков [24].

Точный механизм воздействия табака на ПЖ неизвестен. Однако существуют данные, что курение снижает секрецию бикарбонатов ПЖ, трипсингибирующую способность сыворотки и уровень α_1 -антитрипсина.

Считается, что основную канцерогенную «ответственность» несут нитрозоамины, содержащиеся в табаке, которые попадают в ПЖ, реагируют с ДНК и активируют специфические онкогены (*K-ras*) [25]. Кроме того, у многих курильщиков, заболевших РПЖ, определяется мутация гена *p53* на участках пиримидинпурин (PuPu) или пуринпиримидин (PuPy), что типично для молекулярных нарушений этого гена и при других опухолях под влиянием табачных канцерогенов.

С помощью нитрозоаминов можно индуцировать РПЖ у экспериментальных животных [19]. Еще более демонстративен другой показатель. Исследование на протяжении 40 лет, проведенное среди 34 тыс. английских врачей, которые выкуривали 25 сигарет и более в день, доказало, что риск заболевания РПЖ у них в 3 раза выше, чем некурящих.

Таким образом, курение табака признано независимым фактором риска развития ХП [14] и четко установленным фактором риска рака ПЖ. Однако до сих пор из табака не выделено конкретного вещества, «ответственного» за повышение заболеваемости ХП и РПЖ.

Роль питания в генезе ХП уточняется. С одной стороны, доказана роль тяжелой белково-энергетической недостаточности с гипоальбуминемией в развитии ХП. А с другой, в качестве возможных кофакторов, усиливающих токсический эффект этанола, обсуждаются высококалорийная, богатая белком диета с очень высоким или очень низким содержанием жира, дефицит витаминов и микроэлементов (меди, селена) [14].

Результаты изучения роли пищевых продуктов в генезе РПЖ неоднозначны. Особое значение придается потреблению животных белков и мяса. Диета, богатая мясными продуктами и жирами, повышает риск развития РПЖ. Показана прямая зависимость между смертностью при РПЖ и уровнем потребления мясных продуктов.

В Новой Зеландии, Дании, США и Канаде, где ежедневно потребляется от 140 до 160 г мяса и жира на душу населения, смертность при РПЖ наиболее высокая. В Японии, Италии, Израиле потребление названных продуктов составляет 40–80 г в день, поэтому смертность при РПЖ в этих странах на 40–50% ниже [9, 26].

В Японии замечено, что у тех, кто ест мясо ежедневно, риск возникновения РПЖ выше в 2,5 раза, чем у тех, кто ест в основном продукты моря.

Разночлены сведения о значении вида мяса. В одних исследованиях утверждается, что более рискованно ежедневно питаться свиной, в других показана преимущественная опасность потребления говядины [37].

Есть данные, что кормление животных насыщенными жирными кислотами не приводит к индукции экспериментальных опухолей ПЖ. Потребление ненасыщенных жирных кислот – линолевой и линоленовой (в свином мясе в 2–3 раза больше, чем в говяжьем жире) – приводит к развитию РПЖ у крыс достоверно чаще.

То есть к возникновению карциномы ПЖ приводит не протеин мяса, а животный жир. Воздействие последнего может быть опосредованным в связи с повышенным выбросом холецистокинина (панкреозимина) слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки при ежедневном поступлении в нее желудочного содержимого с остатками мясных и жирных продуктов.

Холецистокинин вызывает опорожнение и сокращение желчного пузыря. Предполагается, что он обуславливает предраковые изме-

нения в ПЖ. Под влиянием холецистокинина наступают постепенная гиперплазия и метаплазия эпителия протоков.

С другой стороны, имеются данные о защитном эффекте фруктово-овощной диеты. Употребление большого количества фруктов и овощей способствует защите ПЖ. Установлена обратная корреляционная связь частоты развития этого заболевания с достаточным или избыточным потреблением аскорбиновой кислоты и клетчатки.

Показана связь частоты развития РПЖ с избыточным индексом массы тела.

Шведские ученые пришли к выводу, что у любителей подслащенных безалкогольных напитков удваивается риск заболеть РПЖ. Канцерогенное действие подслащенных напитков объясняется их способностью повышать уровень инсулина в крови, что стимулирует деление клеток ПЖ и повышает риск злокачественного роста. Опасными являются 4–5 стандартных порций (250–300 г) прохладительного напитка, содержащего эквивалент 1 чайной ложки сахара в каждом стакане. Сделанные выводы основываются на двух эпидемиологических исследованиях, в первом из которых участвовала 61 тыс. женщин, во втором – 45 тыс. мужчин.

Еще одно заключение, к которому пришли в Швеции, – дефицит в организме витамина В₉ (фолиевая, или птероилглутаминовая кислота) повышает риск возникновения РПЖ.

Наряду с этим ученым не удалось установить связи между потреблением джема, мармелада, конфет и риском возникновения РПЖ.

Как показал анализ историй болезни 47 тыс. мужчин и 75 тыс. женщин, проведенный врачами чикагского *Northwestern University*, употребление рекомендованной Министерством здравоохранения США дневной дозы витамина D снижало вероятность возникновения РПЖ на 43%. Употребление

одной трети дозы снижало вероятность его развития на 22%.

Крайне противоречивы сведения о роли потребления кофе. Сенсационными и пугающими были материалы эпидемиологического исследования в Бостоне McMahon и последующего за этим международного исследования в 22 странах. Была установлена связь между ежедневным потреблением кофе и повышенным риском возникновения РПЖ. Однако если в первой публикации утверждалось, что риск повышен лишь для женщин, то во второй – обратное – риск оказался повышенным только для мужчин.

Чисто спекулятивные утверждения о роли кофе в генезе РПЖ были подкреплены сведениями о мутагенности этого напитка, его катализирующей активности по превращению в желудке пищевых нитритов в нитрозоамины. Между тем последующие, более строгие эпидемиологические исследования не подтвердили канцерогенный эффект кофе (и чая) [16].

Говоря об употреблении кофе, неизвестно, какой из компонентов напитка может быть «ответственен» за развитие РПЖ. Так, извлечение из кофе кофеина не приводит к снижению заболеваемости.

В монографии «Питание и профилактика рака: глобальные перспективы», подготовленной *Всемирным фондом изучения рака и Американским институтом по изучению рака*, в специальном разделе о ПЖ специалисты так оценили вероятное влияние факторов питания: возможно, риск возникновения опухоли увеличивает употребление мяса, холестерина, высококалорийной пищи. Видимо, на риск возникновения опухолей ПЖ не влияет употребление алкогольных напитков, кофе и чая. Наконец, вероятно, снижает риск возникновения рака потребление фруктов и овощей.

Судя по осторожности оценок («возможно», «вероятно»), достаточно весомых аргументов оценки влияния различных факторов питания на риск возникновения опухо-

лей ПЖ специалисты не нашли. В монографии экспертов *Международного агентства по изучению рака – МАИР* (Лион), вышедшей в свет в 2003 г. и посвященной оценке роли фруктов и овощей в профилактике рака, ничего определенного в отношении ПЖ также не сказано.

Гиперкальциемия. Основанием для причисления гиперкальциемии к этиологическим факторам ХП послужили наблюдения, демонстрирующие нередкое развитие заболевания у лиц, страдающих гиперпаратиреозом [14]. Роль гиперкальциемии при РПЖ не уточнена.

Гиперлипидемия, в частности **гипертриглицеридемия,** – признанный этиологический фактор острого панкреатита, риск которого повышается при увеличении уровня триглицеридов свыше 1000 мг/дл [3].

Что касается гиперлипидемии как этиологического фактора ХП, имеющиеся данные противоречивы. Обобщая их, можно заключить, что ХП может развиваться в случаях тяжелой и длительной, плохо контролируемой гиперлипидемии. Однако случается это редко.

В группе больных со стеатозом протоков ПЖ показатели липидного обмена (триглицериды, *липопротеиды очень низкой плотности* – ЛПОНП) оказались достоверно выше, чем аналогичные показатели у больных ХП без стеатоза. Возможно, что панкреатогенное действие гиперлипидемии реализуется, в частности, посредством механизма развития жировой дистрофии органа. Это может являться прогностически неблагоприятным фактором при оценке дальнейшего клинического течения болезни. Роль гиперлипидемии при РПЖ не уточнена.

Данные о взаимосвязи ХП с **употреблением медикаментов** многочисленны и уточняются. *Harrisson* и соавт. приводят в качестве этиологических факторов ХП лекарственные препараты с доказанным токсическим действием на ПЖ – азатиоприн, меркаптопурин,

сульфаниламиды, тиазидные диуретики, фуросемид, эстрогены (в частности, пероральные контрацептивы), тетрациклины, вальпроевая кислота, пентамидин, диданозин и препараты с возможным токсическим действием – парацетамол, нитрофурантоин, метилдофа, эритромицин, салицилаты, метронидазол, глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы АПФ.

Описано развитие ХП и почечной недостаточности у лиц, получающих фенацетин. Однако поскольку хроническая почечная недостаточность считается фактором риска развития ХП, роль фенацетина в развитии хронического воспаления ПЖ до конца не ясна [14].

Итак, роль медикаментов как факторов риска развития РПЖ изучена недостаточно.

Неоднозначны мнения о роли аспирина. В эксперименте *in vitro* установлено, что аспирин и другие нестероидные противовоспалительные средства могут ингибировать панкреатический канцерогенез. Немногочисленные исследования противоречивы. Ученые голландского центра по изучению рака (*Netherlands Cancer Institute*, Амстердам) отмечают, что обнаружена связь между приемом аспирина и снижением частоты возникновения РПЖ. В то же время E. Schernhammer и соавт. показали, что у женщин, регулярно принимающих аспирин для предупреждения инфаркта миокарда, риск возникновения РПЖ увеличивается на 58%. Группа биологов из *Boston University* считает, что для окончательного утверждения аспирина в качестве противоопухолевого препарата необходимы значительные многоцентровые контролируемые исследования.

Роль **химических веществ и токсинов** в генезе ХП и РПЖ уточняется.

Предполагается, что причиной ХП могут быть некоторые органические соединения. Так, *ди-п-бутилтин дихлорид* (DBTC) в эксперименте вызывает у животных изменения, во многом подобные тако-

вым в ПЖ человека при ХП. Однако клиническая значимость этого фактора риска остается неясной [14].

Целая группа промышленных химических веществ повышает риск развития РПЖ при длительном производственном или бытовом контакте. Среди них дериваты бензидина, бета-нафтиламинов, нитрозоаминов, металлическая пыль, растворители ДДТ и др. [25].

Результаты нескольких эпидемиологических исследований, связавших отрасли промышленности и виды работ с высокой частотой случаев заболеваний РПЖ, неоднозначны. Часть населения с РПЖ, связанным с профессиональным воздействием в Монреале (Канаде), с точки зрения расчетов составляет величину, находящуюся между 0% (на основе опознанного канцерогена) и 26% (на основе многофакторного исследования случай–контроль). Однако не выявлено ни одного профессионального воздействия, о котором с уверенностью можно было бы сказать, что именно оно увеличивает риск заболевания РПЖ.

Агенты, ассоциируемые с повышением риска заболеваемости карциномой ПЖ, включают алюминий, ароматические амины, асбест, пепел, сажу, латунную пыль, хроматы, продукты сжигания угля, природного газа и древесины, пары меди, очистители, хлопковую, зерновую и пластмассовую пыль, фтористый водород, неорганическую изоляционную пыль, ионизирующее излучение, пары свинца, соединения никеля, окислы азота, органические растворители и растворители красок, краски, пестициды, фенолформальдегид, пыль, полициклические ароматические углеводороды, волокна искусственного шелка, пыль нержавеющей стали, серную кислоту, синтетические клеи, соединения олова и его пары, воски и политуры, пары цинка [28]. Из перечисленных агентов только алюминий, ионизирующее излучение и пестициды были связаны с повышением риска заболева-

ния РПЖ в более чем одном исследовании.

По одной из гипотез этиологии РПЖ к генетическим изменениям в клетках ПЖ, проявляющимся в злокачественном росте, приводит накопление в ткани ПЖ кадмия. В пользу данной гипотезы свидетельствуют широкая распространенность РПЖ в эндемичных районах с высоким содержанием кадмия в окружающей среде и у работников производств, где используется кадмий. Поскольку курение является одним из ведущих источников кадмия, данный механизм может «отвечать» за более частое развитие РПЖ у курильщиков [29].

Многие исследователи указывают на участие в развитии ХП **вирусов, бактерий и паразитов**. Причиной возникновения ХП могут быть вирусы гепатитов В и С в репликативной фазе, энтеровирусы, цитомегаловирус, вирусы Коксаки В 3–5, ЕСНО, Эпштейна–Барра, герпеса простого 1-го и 2-го типов, эпидемического паротита, *Varicella zoster* [9, 18, 30]. Доказана этиологическая роль значительного числа бактериальных (сальмонеллез, иерсиниоз, кампилобактериоз, туберкулез, хламидиоз, микоплазмоз и др.) инфекций и паразитарных (описторхоз, аскаридоз и др.) инвазий в поражении ПЖ.

Значение инфекционных и паразитарных болезней в возникновении РПЖ требует уточнения.

Хроническая почечная недостаточность. У пациентов, страдающих хронической почечной недостаточностью, наблюдается увеличение частоты развития острого и ХП. В одном из исследований морфологические изменения ПЖ были обнаружены у 20,6% пациентов, страдавших почечной недостаточностью (у 4,7% – в контрольной группе).

Существуют данные, свидетельствующие о том, что в поражении ПЖ имеет значение не только прямое действие уремических токсинов, но и наблюдающиеся при почечной недостаточности изменения секреции гастроинтестиналь-

ных гормонов, бикарбонатов и протеинов [14]. Панкреатит развивается у 3% больных после трансплантации почки и обусловлен действием многих факторов, включая операцию, гиперкальциемию, лекарственные средства (глюкокортикоиды, азатиоприн, аспарагиназу, диуретики) и вирусные инфекции.

Сахарный диабет при ХП, как правило, вторичен. Роль диабета в развитии РПЖ не ясна и требует уточнения. Остается неясным – диабет предрасполагает к развитию РПЖ или карцинома ПЖ приводит к вторичному диабету.

Анализ результатов 20 исследований (когортных и случай–контроль) показал, что среди больных РПЖ диабетиков было 22,8%, а в контрольной группе того же возраста – 8,3% [5, 20]. Однако затем была показана связь между двумя болезнями; при диабете с короткой историей (несколько месяцев), как правило, совпадало и начало клинических проявлений карциномы [15].

В нашей практике мы часто наблюдали больных, у которых за 1–2 года до выявления РПЖ диагностировался сахарный диабет.

Аутоиммунный хронический панкреатит (АИХП) – это особая форма воспаления ПЖ, обусловленная наличием антител против панкреатического эпителия. Характерный гистологический признак АИХП – выраженная перидуктальная воспалительная инфильтрация, ведущая к обструкции, иногда – к деструкции протоков.

Специфичным для АИХП считается обнаружение антител к карбоангидразе I и II. Кроме того, могут обнаруживаться различные органонеспецифические антитела (антинуклеарные, анимитохондриальные, антигладкомышечные, антинейтрофильные) [10].

АИХП может быть изолированным либо наблюдаться в ассоциации с синдромом Шегрена, первичным билиарным циррозом, болезнью Крона и язвенным колитом, либо с другими аутоиммунными за-

болеваниями [14]. Важная особенность АИХП – хороший ответ на терапию кортикостероидами.

Рецидивирующий и тяжелый острый панкреатит. В результате экспериментальных и клинико-патологических исследований [1, 7] установлена взаимосвязь между тяжелым или рецидивирующим острым панкреатитом и ХП. У пациентов, перенесших острый алкогольный панкреатит, не всегда наблюдалось восстановление структуры и функции ПЖ, развивались признаки ХП. Для объяснения такого варианта развития ХП была предложена теория последовательности некроз–фиброз [7, 17].

Наблюдение за пациентами, страдавшими наследственным панкреатитом, который на начальных этапах проявлялся повторяющимися острыми приступами, подтвердило возможность перехода острого рецидивирующего панкреатита в ХП [36]. Однако стало ясно, что развитию ХП не всегда предшествуют некротические изменения. В результате появилась новая гипотеза патогенеза ХП, предполагающая, что результатом повторяющихся эпизодов острого повреждения ацинарной ткани является стимуляция панкреатических звездчатых клеток, продуцирующих коллаген и управляющих развитием фиброза [36].

По имеющимся данным, ХП является исходом острого панкреатита в 10–25% случаев. Возможность хронизации панкреатита билиарной этиологии подвергается сомнению.

Роль обструкции протоков ПЖ в развитии ХП. Обструктивный ХП характеризуется расширением панкреатического протока дистальнее места обструкции, атрофией ацинарных клеток и диффузным фиброзом, замещающим панкреатическую паренхиму. При раннем устранении обструкции возможна полная или частичная обратимость гистологических и функциональных изменений. Причинами обструкции протоков ПЖ могут быть *pancreas divisum*, посттравматические руб-

цы панкреатического протока, преампулярные кисты дуоденальной стенки, дисфункция сфинктера Одди [14, 30].

Pancreas divisum представляет собой аномалию развития ПЖ, обусловленную нарушением слияния дорсального и вентрального панкреатических зачатков. В результате происходит раздельное дренирование двух частей ПЖ: вентральная часть головки дренируется коротким вирзунговым протоком, открывающимся на большом дуоденальном сосочке, а секрет от дорсальной части головки, тела и хвоста оттекает через санториниев проток и малый дуоденальный сосочек.

Pancreas divisum встречается у 5–10% населения и в большинстве случаев не проявляется клинически. В то же время имеется немало наблюдений, демонстрирующих ассоциацию между этой аномалией и острым рецидивирующим или ХП. Предполагается, что в ряде случаев при выраженной стимуляции секреции ПЖ небольшие размеры малого дуоденального сосочка не позволяют обеспечить адекватный отток секрета от большей части ПЖ, то есть возникает относительный стеноз, сопровождающийся повышением давления в панкреатическом протоке, что, вероятно, обуславливает развитие панкреатита [34].

Дисфункция сфинктера Одди (ДСО) – это доброкачественная некалькулезная обструкция тока желчи или панкреатического секрета на уровне сфинктера Одди. Причиной обтурации фатеровой ампулы двенадцатиперстной кишки или непосредственно парафатеральной зоны, папиллит и др. Это приводит к внутрипротоковой гипертензии и, как следствие, появлению клинических признаков панкреатита: боль, расширение общего желчного протока, гиперферментемия.

Имеются основания полагать, что ДСО является одной из основных причин идиопатического ост-

рого рецидивирующего панкреатита, а затем ХП [34]. Ассоциация между ХП и ДСО подтверждена исследованиями P.R. Tarnasky и соавт., продемонстрировавшими, что морфологические признаки ХП при ДСО наблюдаются в 4 раза чаще, чем у пациентов без ДСО.

ДСО обнаружена у 87% пациентов, страдавших ХП [27]. Однако неясно, является ли ДСО причиной ХП либо он развивается вторично [14].

ХП и холелитиаз. Если в отечественной литературе широко распространен термин «*билиарный хронический панкреатит*», то в зарубежной печати такое понятие практически не встречается. Определение «билиарный» используется для обозначения острого или рецидивирующего острого панкреатита, обусловленного миграцией конкрементов по желчевыводящим путям. В современных публикациях холелитиаз (желчнокаменная болезнь) не упоминается среди возможных причин ХП [9, 14, 17, 23, 30].

Некоторые авторы [17, 23] подчеркивают, что болезни желчевыводящих путей сегодня уже не рассматриваются в качестве первичного этиологического фактора возникновения ХП. Холелитиаз ассоциирован с ХП примерно в 10% случаев. Однако это не является доказательством его этиологической роли, поскольку при ХП желчевыводящие пути могут вовлекаться в процесс вторично либо вообще возможно простое сосуществование холелитиаза и ХП.

В ряде публикаций указывается, что билиарный острый панкреатит в отличие от алкогольного практически никогда не прогрессирует в хронический [14, 32]. Тем не менее результаты некоторых исследований демонстрируют, что структурные и функциональные отклонения ПЖ у лиц, страдающих холелитиазом, встречаются чаще, чем в контроле. Однако их клиническая значимость пока остается неясной [10].

К развитию ХП приводят различные заболевания, нарушаю-

щие кровоснабжение ПЖ. Среди них перечислены системные некротические васкулиты, системная красная волчанка, тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, операции на сердце и др. Возможно участие сосудистых заболеваний с поражением в первую очередь брюшной аорты и ее ветвей (атеросклероз и др.).

В литературе имеется указание на более частое развитие ХП при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, а также после лапаротомий и операций на органах брюшной полости. Например, хронический гепатит и цирроз печени, особенно с признаками портальной гипертензии, встречается у 70–90% больных, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и желудка – у 16–30%, хронический гастродуоденит – у более 30%. Лапаротомия в анамнезе отмечена у 10–14% больных ХП.

Гастрэктомии или резекции желудка, проведенные по поводу пептических язв, доброкачественных опухолей желудка, холецистэктомии, в 3–5 раз повышают риск развития РПЖ. Существует несколько теоретических объяснений этих наблюдений. Желудок участвует в деградации канцерогенных агентов. При отсутствии желудка более активно секреторно-слизистой оболочкой тонкой кишки холецистокинин и слизистой оболочкой привратникового отдела желудка гастрин (полипептид), обуславливающие гиперсекрецию сока ПЖ и нарушающие регуляцию функции этого органа. Аналоги соматостатина, наоборот, являются антагонистами холецистокининов и тормозят развитие РПЖ в эксперименте.

Необходимо подчеркнуть промоторную роль холецистокинина, андрогенов, эпидермального фактора роста, солей желчных кислот, холецистэктомии [18].

Идиопатический ХП (ИХП). К идиопатическим относят случаи ХП, этиологию которых установить не удалось. Выделяют две подгруппы ИХП, различающиеся по клини-

ческим признакам и течению: ранний и поздний ИХП. Для раннего ИХП характерны начало в молодом возрасте (до 30 лет), выраженный болевой синдром, относительно медленное развитие кальцификации, экзокринной и эндокринной недостаточности функции ПЖ [14, 17, 23]. Поздний ИХП манифестирует в возрасте 60–70 лет, проявляясь стеатореей и (или) диабетом и имеет обычно безболевого течение.

Вариант ИХП, развивающийся у жителей тропических стран, получил название *тропического ХП*. В зависимости от характера клинической манифестации различают две его формы.

Тропический кальцифицирующий панкреатит характеризуется эпизодами интенсивных абдоминальных болей, возникающих уже в детском возрасте, обширной кальцификацией ткани ПЖ и признаками ее дисфункции. Однако проявления сахарного диабета в момент постановки диагноза отсутствуют.

При второй форме тропического ХП – фиброкалькулезном панкреатическом диабете – первыми его признаками являются симптомы сахарного диабета [14].

Ранее предполагалось, что развитие тропического ХП обусловлено особенностями питания жителей тропических стран. Однако данное предположение не нашло убедительного подтверждения и в настоящее время предпринимаются попытки обнаружить генетическую основу как тропического, так и других вариантов ИХП [31, 32].

В настоящее время большое значение придается роли **генетических факторов** в возникновении ХП и РПЖ.

Достаточно значимой в генезе ХП считается мутация гена катионного трипсиногена, вследствие чего последний преждевременно активируется. Катионный трипсиноген, являясь предшественником трипсина, играет ключевую роль в гидролизе пищевых белков, активации всех остальных пищеварительных ферментов, синтезируемых в неактивной форме.

Преждевременная активация трипсиногена в ПЖ запускает каскад активации других ферментов и приводит к самоперевариванию ее ткани, являющемуся основным патогенетическим механизмом острого панкреатита. Рецидивирующие атаки острого панкреатита со временем приводят к развитию ХП.

Катионный трипсиноген кодируется геном катионного трипсиногена (унифицированное название гена – *protease, serine, 1*; PRSS1), расположенном на длинном плече 7-й хромосомы [35]. Известно, что мутации этого гена являются основой развития наследственного панкреатита – рецидивирующего воспаления ПЖ, проявляющегося у двух или более членов нескольких поколений одной семьи [36].

Наиболее частой является мутация в 3-м экзоне гена PRSS1, заключающаяся в замене гуанина на аденин. В результате аргинин (R) заменяется на гистидин (H) в молекуле трипсиногена в положении 122 (R122H-мутация). Активный центр трипсина не способен распознавать гистидин. Вследствие этого возникают резистентность к аутолизу и потеря контроля над активацией ферментов, приводящие к развитию панкреатита.

Реже у лиц, страдающих наследственным панкреатитом, обнаруживается N29I-мутация (замена аденина на тимин в экзоне 2), результирующая в замену аспарагина (N) на изолейцин (I) в положении 29. Эта мутация имеет практически такие же клинические последствия, как и R122H-мутация. Однако в первом случае заболевание протекает более легко. Обе описанные мутации характеризуются аутосомно-доминантным типом наследования. Клинические признаки панкреатита развиваются у 80% лиц, имеющих эти мутации.

Кистозный фиброз (муковисцидоз) – это аутосомно-рецессивное заболевание, являющееся наиболее частой наследственной патологией ПЖ. Оно обусловлено мутацией в гене кистозного фиброза, кодирующем белок, названный

трансмембранным кондукторным регулятором муковисцидоза (CFTR – *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*).

Данный белок образует хлоридные каналы в эпителиальных клетках различных органов, в том числе и в эпителии протоков ПЖ, где он обеспечивает разжижение и ощелачивание панкреатического секрета. Выпадение функции CFTR приводит к сгущению секрета, закупорке протоков и развитию панкреатической недостаточности.

У преобладающего большинства пациентов, страдающих муковисцидозом, обнаруживается мутация DF508 – делеция кодона фенилаланина в положении 508. Кроме того, известно еще более 1000 различных мутаций гена CFTR, которые подразделяют на 5 классов.

Классическая форма муковисцидоза с панкреатической недостаточностью ассоциирована с мутациями I, II или III класса, приводящими к снижению функции CFTR до уровня < 1%. Мутации IV и V классов – более «легкие» и сопровождаются не столь яркими фенотипическими проявлениями [33].

Существуют основания полагать, что клинические проявления болезни зависят от степени сохранности функции CFTR. Причем, вероятно, имеется специфичный для каждой ткани порог чувствительности к нарушению данной функции [35]. Это объясняет тот факт, что спектр клинической манифестации муковисцидоза гораздо шире, чем это предполагалось ранее.

В ряде исследований показано, что частота мутаций гена CFTR при ИХП составляет 13,4–37%, что в 2,7–7,4 раза превышает частоту носительства мутаций в общей популяции [14, 35].

Таким образом, можно предположить, что «легкие» мутации гена CFTR ассоциированы с ХП.

Мутации гена панкреатического секреторного ингибитора трипсина. Панкреатический секреторный ингибитор трипсина (унифицированное название – *serine pro-*

tease inhibitor, Kazal type 1; SPINK1) – это пептид, обладающий специфической способностью ингибировать трипсин путем блокирования его активного центра. Он секретируется ацинарными клетками ПЖ вместе с трипсиногеном и представляет собой первую линию защиты против преждевременной активации трипсиногена в ацинарных клетках.

SPINK1 в состоянии ингибировать около 20% всего количества трипсина [12, 14]. Обнаружено, что частота мутаций гена SPINK1 в популяции пациентов с ИХП составляет 23–25%, значительно превышая распространенность мутаций данного гена в общей популяции (около 2%). Однако поскольку ИХП встречается значительно реже, чем мутации гена SPINK1, предполагается, что для развития ХП, кроме мутаций SPINK1, необходимо действие и других факторов. Возможно, мутации SPINK1 являются своего рода модификаторами, снижающими порог чувствительности к действию других генетических или внешних факторов, вызывающих ХП либо ухудшающих его течение [12, 14, 35].

В некоторых исследованиях показано, что у лиц, страдающих алкогольным ХП, чаще, чем в контроле, встречаются мутации генов CFTR и SPINK1. В качестве возможных «кандидатов» изучались и другие гены. Однако пока не представляется возможным окончательно определить, что же является генетической основой алкогольного ХП [12, 14].

Роль генетических факторов в генезе РПЖ не столь категорична. В этом вопросе остается много спорного. Большинство авторов подчеркивает, что предрасположенность к развитию РПЖ реализуется обычно лишь в пожилом возрасте и не проявляется у более молодых лиц. Доказательства «наследственного» РПЖ имеются лишь у небольшого процента заболевших. Описаны до 30 семей, в которых риск развития РПЖ превы-

шал популяционный в 5–13 раз. Иногда регистрируются кластерные скопления заболевших [21].

В последние 5 лет достигнут существенный прогресс в раскрытии канцерогенеза РПЖ [3]. Известны по крайней мере 4 гена (*K-ras*, *p16*, *p53* и *DPC4*), ответственных за развитие опухоли ПЖ. Мутации *K-ras* гена (онкоген, который кодирует белки, контролирующие рост клеток) обнаруживают у более 90% больных РПЖ в опухолевой ткани и у более 80% в панкреатическом соке, но не находят вовсе у больных ХП. Имеются данные о том, что мутации в 12-м кодоне онкогена *K-ras* выявляются не только в клетках аденокарциномы ПЖ, но и при гиперплазии эпителия ее протоков. Мутации *K-ras* гена является наиболее информативным генетическим тестом обнаружения РПЖ.

При карциноме ПЖ обнаружена также мутация генов супрессии опухолевого роста, которые после мутации теряют свои функции, направленные на торможение неопластического процесса. Из них наиболее вовлечены в канцерогенез ПЖ гены *p16* (локус *9p21*) – выявляется у 78% больных РПЖ, *p53* (локус *17p13*) – выявляется у 70% и

DPC4 (локус *18q21.1*) – выявляется у 50%.

В целом общая генетическая модель РПЖ включает, с одной стороны, неспособность генов *p53* и *p16* быть посредниками опухоле-супрессивного действия, а с другой, онкогенетического действия гена *K-ras*. И то, и другое приводят к нарушению регуляции процессов деления клетки и развитию опухоли ПЖ [3, 11, 27].

Таким образом, основными факторами риска возникновения РПЖ считаются: сахарный диабет, желчнокаменная болезнь, ХП, курение, чрезмерное употребление алкоголя, кофе, мяса, животных жиров и генетическая предрасположенность к данной патологии. Несомненна роль эндогенных канцерогенов, в частности бензидина, β -нафтиламина, холантрена, нитрозоаминов и др.

Влияние ионизирующего излучения на возникновение опухолей ПЖ изучено недостаточно.

Взаимоотношения между РПЖ и ХП требуют дальнейшего уточнения. Роль ХП как предракового состояния весьма противоречива. ХП, особенно застарелый, повышает риск развития РПЖ в 2 раза чаще, чем в контрольной группе.

В одном международном исследовании оказалось, что из 2015 пациентов с ХП (анамнез в среднем 7,5 года) РПЖ возник у 2,7% [13].

Известно, что рак достоверно чаще развивается и в других органах, пораженных длительным хроническим воспалением: в печени – на фоне цирроза, в легких – на фоне туберкулеза и т. д. При хроническом воспалении ПЖ часто наступает запустевание или сдавление панкреатических протоков, в которых создаются условия для последующего развития рака.

У 3% больных РПЖ обнаруживаются признаки кальцификации, связанные с ХП. Алкоголь, как указывалось, повышает частоту развития ХП. Его роль в генезе карциномы ПЖ, по-видимому, опосредованная.

РПЖ может рассматриваться как осложнение ХП, но нельзя исключать возможности того, что панкреатит развивается у больных РПЖ. Пока нельзя с уверенностью сказать, развивается ли РПЖ на фоне ХП либо оба эти заболевания имеют общую этиологию.

Таким образом, необходимо констатировать, что этиологические факторы и ХП и РПЖ до конца не ясны и требуют дальнейшего углубленного изучения.

Список литературы

1. Буклис Э.Р. Современная классификация хронического панкреатита // Клини. перспект. гастроэнтерол. гепатол. – 2003. – № 3 – С. 8–12.
2. Гарин А.М., Базин И.С. Рак поджелудочной железы. – М., 2000.
3. Горгун Ю.В. Современные представления об этиологии хронического панкреатита // Мед. панорама. – 2003. – № 2. – С. 64–68.
4. Ибрагимов Т.Ф., Никулин М.П., Сельчук В.Ю. и др. Рак поджелудочной железы // РМЖ. – 2006. – Т. 14, № 24. – С. 1726.
5. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: Руководство для врачей / Под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. – М.: Миклош, 2007. – 602 с.
6. Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит. – М.: ОАО «Изд-во «Медицина», 2005. – 504 с.
7. Lowenfels A.B., Maisonneuve P. Risk factors for Pancreatic Cancer // J. Cell. Biochem. 2005. – Vol. 95. – P. 649–656.
8. Ammann R.W., Heitz P.U., Kloppel G.

- Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study // Gastroenterology. – 1996. – Vol. 111. – P. 224–231.
9. Bornman P.C., Beckingham I.J. Chronic pancreatitis // BMJ. – 2001. – Vol. 322. – P. 660–663.
10. Cavallini G., Frulloni L. Autoimmunity and Chronic Pancreatitis: A Concealed Relationship // JOP. J Pancreas (Online). – 2001. – Vol. 2. – P. 61–68.
11. Dong M., Ma G., Tu W. et al. Clinicopathological significance of p53 and mdm2 protein expression in human pancreatic cancer // Wld J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11. – P. 2162–2165.
12. Gullo L., Pezzolini R., Morselli-Labate A.M. Diabetes and risk of pancreatic cancer // N. Engl. Med. – 1994. – Vol. 330. – P. 331–338.
13. Drenth J.P.H., te Morsche R., Jansen J.B.M.J. Mutations in serine protease inhibitor Kazal type 1 are strongly associated with chronic pancreatitis // Gut. – 2002. – Vol. 50. – P. 687–692.
14. Egawa S., Takeda K., Fukuyama S. et

- al. Clinicopathological aspects of small pancreatic cancer // Pancreas. – 2004. – Vol. 28. – P. 235–240.
15. Everhart J., Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis // JAMA. – 1995. – Vol. 273. – P. 165.
16. Etemad B., Whitcomb D.C. Chronic Pancreatitis: Diagnosis, Classification, and New Genetic Developments // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 120. – P. 682–707.
17. Feinstein A.R., Horwitz R.I., Sitzer W.O. et al. Coffee and pancreatic cancer. The problems of etiologic science and epidemiologic research // JAMA. – 1981. – Vol. 246. – P. 957.
18. Lin R.S., Kessler I.L. A multifactorial model for pancreatic cancer in man // JAMA. – 1981. – Vol. 245. – P. 147.
19. Friedman G.D., van den Eeden S.K. Risk factors for pancreatic cancer: an exploratory study // Int. J. Epidemiol. – 1993. – Vol. 22. – P. 30.
20. Hahn S.A., Greenhalf B., Ellis I. et al. BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma // J. Natl. Cancer Inst. – 2003. – Vol. 95, N 3. – P. 214–221.

21. *Lankisch P.G., Assmus C., Maisonneuve P., Lowenfels A.B.* Epidemiology of pancreatic diseases in Luneburg County. A study in a defined German population // *Pancreatology*. – 2002. – Vol. 2, N 5. – P. 469–477.
22. *Lin Y., Tamakoshi A., Kawamura T.* et al. A prospective cohort study of cigarette smoking and pancreatic cancer in Japan // *Cancer Causes Control*. – 2002. – Vol. 13. – P. 249–254.
23. *Norel S.E., Ahlbom A., Erwald R.* et al. Diet and pancreas cancer: a case-control study // *Am. J. Epidemiol.* – 1986. – Vol. 124. – P. 894.
24. *Okusaka T., Yamada T., Maekawa M.* Serum Tumor Markers for Pancreatic Cancer: The Dawn of New Era? // *JOP. J. Pancreas (Online)*. – 2006. – Vol. 7, N 4. – P. 332–336.
25. *Partanen T., Kauppinen T., Degerth R.* et al. Pancreatic cancer in industrial branches and occupations in Finland // *Am. J. Ind. Med.* – 1994. – Vol. 25. – P. 851.
26. *Freelove R., Walling A.D.* Pancreatic Cancer: Diagnostic and Management // *Am. Fam. Phys.* – 2006. – Vol. 73, N 3. – P. 485–492.
27. *Schwartz G.G., Rets J.M.* Is cadmium a cause of human pancreatic cancer? // *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* – 2000. – Vol. 9, N 2. – P. 139–145.
28. *Steer M.L., Waxman I., Freedman S.* Chronic pancreatitis // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 332. – P. 1482–1490.
29. *Zatonski W.A., Przewozniak K., Howe G.R.* et al. Nutritional factors and pancreas cancer: a case-control study from Southwest Poland // *Int. J. Cancer*. – 1991. – Vol. 48. – P. 390.
30. *Zheng W., McLaughlin J.K., Gridley G.* et al. A cohort study of smoking, alcohol consumption, and dietary factors for pancreatic cancer (United States) // *Cancer Causes Control*. – 1993. – Vol. 4. – P. 477.
31. *Talamini G., Bassi C.* et al. Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer // *Dig. Dis. Sci.* – 1999. – Vol. 44. – P. 1301–1311.
32. *Tandon R.K., Sato N., Gard P.K.* Chronic pancreatitis: Asia-Pacific consensus report // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2002. – Vol. 17. – P. 508–518.
33. *Taylor C.J.* Chronic pancreatitis and mutations of the cystic fibrosis gene // *Gut*. – 1999. – Vol. 44. – P. 8–9.
34. *Testoni P.A.* Aetiologies of Recurrent Acute Pancreatitis: Acute or Chronic Relapsing Disease? // *JOP. J. Pancreas (Online)*. – 2001. – Vol. 2. – P. 357–367.
35. *Truninger K., Ammann R.W., Blum H.E., Witt H.* Genetic aspects of chronic pancreatitis: insights into aetiopathogenesis and clinical implications // *Swiss Med. Wkly.* – 2001. – Vol. 131. – P. 565–574.
36. *Whitcomb D.C.* Hereditary pancreatitis: new insights into acute and chronic pancreatitis // *Gut*. – 1999. – Vol. 45. – P. 317–322.

УДК (616.36-002.12:578.891)-07:616.154-074

Динамика уровней цитокинов сыворотки крови при противовирусной терапии хронического гепатита С

С.Н. Маммаев, Ш.Р. Рамазанов, А.О. Буеверов*, М.В. Маевская*,
А.М. Абдуллаева, Р.М. Арбуханова, Д.А. Дибиров, Х.М. Амирова

(Дагестанская государственная медицинская академия, Медицинский центр «Гепар», Махачкала,
*Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва)

Цель исследования: изучить влияние комбинированного лечения пегилированным интерфероном альфа-2а (PegIFN- α 2a) и рибавирином на уровень цитокинов в сыворотке крови у больных хроническим гепатитом С (ХГ С).

Материал и методы. Исследовали 45 больных ХГ С. Контрольную группу составили 25 здоровых доноров. Морфологическое изучение биоптатов печени проведено у 25 (55%) больных ХГ С. Иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест-систем определяли в сыворотке крови концентрацию *туморнекротизирующего фактора α* (TNF- α), *интерферона γ* (IFN- γ) и *интерлейкина-4* (IL-4). После установления клинического диагноза 12 больным ХГ С назначили терапию PegIFN- α 2a в дозе 180 мкг 1 раз в неделю подкожно в сочетании с рибавирином. Больные ХГ С с 1-м генотипом ($n=4$) получали в течение 48 нед рибавирин по 1000 и 1200 мг/сут, пациенты со 2-м и 3-м генотипами ($n=8$) – 24 нед по 800 мг/сут рибавирина. Уровни цитокинов исследовали до начала терапии и через 24 нед.

Результаты исследования. У нелеченых больных ХГ С достоверно повышалась концентрация TNF- α и IL-4 и недостоверно – IFN- γ по сравнению с таковой у здоровых лиц. Через 24 нед на фоне эффективного комбинированного лечения существенно снижалась концентрация TNF- α и IL-4 и повышался уровень IFN- γ в сыворотке крови.

Выводы. Динамика показателей цитокинов на фоне эффективной терапии PegIFN- α 2a и рибавирина свидетельствует о значительной роли межклеточных взаимодействий в механизмах противовирусной защиты у больных ХГ С.

Ключевые слова: хронический гепатит С, цитокины, патогенез, лечение.

Changes of serum cytokine levels at antiviral therapy of chronic hepatitis C

S.N. Mammayev, Sh.R. Ramazanov, A.O. Bueverov, M.V. Mayevskaya,
A.M. Abdullayeva, R.M. Arbukhanova, D.A. Dibirov, Kh.M. Amirova

Aim of investigation: to study the effect of combined treatment by *pegylated interferon alpha-2a* (PEG-IFN- α 2a) and ribavirin on the level of cytokines in blood serum at patients with *chronic hepatitis C* (CH C).

Methods: Overall 45 CH C patients were investigated. The control group consisted of 25 healthy donors. Morphological study of liver biopsies was carried out at 25 (55%) patients with CH C. Concentration of *tumor necrosis factor β* (TNF- β), *interferon γ* (IFN- γ) and *interleukin-4* (IL-4) in blood serum was detected by immunoenzyme assay with application of commercial tests-systems. After establishment of the clinical diagnosis PEG-IFN- β 2a was prescribed to 12 patients with CH C in a dose of 180 mkg once per week subcutaneously in combination to ribavirin. Patients with CH C with the 1-st genotype ($n=4$) received ribavirin 1000 and 1200 mg/day for 48 wks, patients with the 2-nd and 3-rd genotypes ($n=8$) ribavirin 800 mg/day for 24 wks. Cytokine levels were investigated before beginning of therapy and in 24 wks.

Study results: at untreated patients with CH C TNF- α and IL-4 significantly increased in comparison to healthy persons, while IFN- γ concentration increased insignificantly. In 24 wks, on a background of effective combined treatment, TNF- α and IL-4 concentration essentially decreased and IFN- γ level became elevated in blood serum.

Conclusions: changes of cytokine scores on background of effective PEG-IFN- α 2a and ribavirin therapy proves significant role of intercellular interactions in mechanisms of CH C antiviral protection.

Key words: chronic hepatitis C, cytokines, pathogenesis, treatment.

Гепатит С представляет серьезную проблему здравоохранения и является ведущей причиной хронической патологии печени. Вирус гепатита С (HCV) в индустриально развитых странах обуславливает развитие у 20% больных острого гепатита, у 70% – хронического гепатита (ХГ), у 40% – цирроза печени в терминальной стадии, у 60% – гепатоцеллюлярной карциномы [9,21]. Такие особенности хронической HCV-инфекции зависят от состояния иммунной системы макроорганизма, которая предопределяет ее течение и исход.

Характер иммунного ответа на вирусную инфекцию зависит от доминирующего участия клонов Т-лимфоцитов-хелперов (Th) субклассов 1 и 2, которые различаются по спектру продуцируемых ими цитокинов. Активация Th1, продуцирующих IFN- γ , IL-2, TNF- α и β , ведет к стимуляции функций Т-лимфоцитов и макрофагов и развитию иммунного ответа по клеточному типу, который имеет решающее значение в защите от внутриклеточных микроорганизмов, включая вирусы [5].

Th2 секретируют IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 и IL-13, стимулирующие преимущественно гуморальное звено иммунитета. Нарушение баланса продукции цитокинов – соотношения количества Th1/Th2-клеток – имеет важное значение в иммунопатогенезе хронизации и прогрессирования HCV-инфекции [6, 8, 13].

В настоящее время стандартом лечения больных ХГ С является комбинированная терапия пегилированным IFN- α (PegIFN- α) и рибавирином [10, 15, 16]. Противовирусный эффект IFN- α осуществляется

опосредованно через синтезированные под его влиянием ферменты и ингибирующие пептиды, которые блокируют процессы транскрипции и трансляции вирусного генома, индуцируют каскад реакций, ведущий к элиминации вирусной РНК (HCV RNA) [15, 18].

Влияние на продукцию межклеточных медиаторов рассматривается как один из возможных путей позитивного терапевтического эффекта IFN- α при лечении ХГ С. Так, на фоне лечения IFN- α снижались повышенные показатели TNF- α и ростовых факторов у больных ХГ С [3]. После эффективной интерферонотерапии уровень IL-10 в сыворотке крови больных ХГ С был значительно выше у лиц, не ответивших на лечение, чем у пациентов с устойчивым положительным ответом [14].

С учетом противоречивых данных литературы и появлением PegIFN- α продолжается изучение механизмов противовирусного действия последних на HCV-инфекцию, что позволит найти новые пути повышения эффективности препарата.

Цель исследования – изучить влияние комбинированного лечения PegIFN- α 2a и рибавирином на показатели цитокинов в сыворотке крови у больных ХГ С.

Материал и методы исследования

Исследования проведены у 45 больных (33 мужчин, 12 женщин) ХГ С в возрасте от 18 лет до 51 года (средний возраст – 34,5 \pm 5,4 года). Контрольную группу составили 25 здоровых доноров (средний возраст – 28,7 \pm 3,9 года).

Диагноз ХГ С устанавливали на

основании результатов клинического, лабораторных и инструментальных обследований (ультразвуковое исследование, морфологическое исследование биоптатов печени). Маркеры HCV в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови исследовали HCV RNA. У больных, которым была назначена противовирусная терапия, определяли генотип и величину вирусной нагрузки.

Морфологическое исследование биоптатов печени проведено у 25 (55%) больных с определением индекса гистологической активности по R.G. Knodell и стадии фиброза по V.J. Desmet. Иммуноферментным методом с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Новосибирск) определяли в сыворотке крови концентрацию TNF- α , IFN- γ и IL-4.

После установления клинического диагноза 12 больным ХГ С назначили терапию PegIFN- α 2a в дозе 180 мкг 1 раз в неделю подкожно в сочетании с рибавирином. Больным ХГ С с 1-м генотипом ($n=4$) терапия продолжалась 48 нед, доза рибавирина составила 1000 и 1200 мг/сут (в зависимости от массы тела), пациентам со 2-м и 3-м генотипами ($n=8$) – 24 нед с дозой рибавирина 800 мг/сут. Уровни цитокинов определяли до начала и через 24 нед терапии.

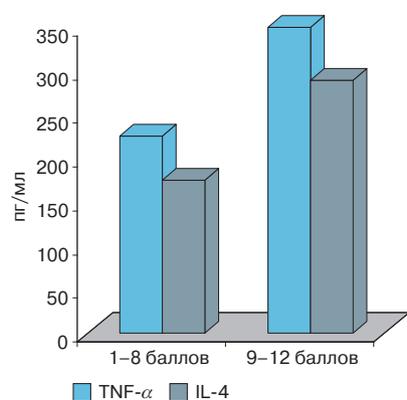
Полученные результаты обработаны статистически по стандартной программе с вычислением достоверности различий по критерию t Стьюдента и коэффициента корреляции. Полученные результаты анализировали с помощью статистической программы «Excel».

Результаты исследования

Клиническая картина у большей части больных ХГ была скудной. В основном они жаловались на слабость, вялость, быструю утомляемость, снижение трудоспособности. При объективном (физическом или ультразвуковом) осмотре у всех больных выявлялась незначительная или умеренная гепатомегалия, как правило, без сочетанного увеличения селезенки. Активность сывороточных аминотрансфераз была практически нормальной (до 1,5 нормы) у 16 (36%) больных, незначительно повышенной (1,5 – 3 нормы) – у 19 (42%), умеренно повышенной (3,5–5 норм) – у 10 (22%).

При вирусологическом исследовании у всех больных ХГ С в крови обнаружена HCV RNA; 1-й генотип HCV установлен у 27 (60%), 2-й и 3-й – у 18 (40)%. При количественном анализе HCV RNA высокая вирусная нагрузка ($>2 \times 10^6$ копий/мл) обнаружена у 19 (42%) больных ХГ С, низкая ($<2 \times 10^6$ копий/мл) – у 26 (58%).

При гистологическом исследовании биоптатов печени выявлена картина гепатита с минимальной и слабовыраженной активностью воспалительного процесса (1–8 баллов) у 16 (64%) больных, с умеренной активностью (9–12 баллов) – у 9 (36%). Фиброз печени отсутствовал у 3 (12%) больных ХГ С, слабый и умеренный фиброз (1–2



Корреляционная связь между уровнями TNF- α , IL-4 и индексом гистологической активности у больных ХГ С ($r=0,56$ и $r=0,49$ соответственно, $p<0,05$)

Содержание цитокинов в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С до и после 24-недельного курса противовирусной терапии, пг/мл ($\bar{x} \pm m_x$)

Группа	TNF- α	IFN- γ	IL-4
Больные ХГ С, $n=45$	376,2 \pm 37,6**	213,9 \pm 48,5	296,1 \pm 23,8**
Больные ХГ С после лечения, $n=10$	184,5 \pm 43,1	321,7 \pm 38,9*	158,7 \pm 34,6
Здоровые, $n=25$	121,4 \pm 28,3	146,8 \pm 33,7	99,4 \pm 14,7

* $p<0,05$; ** $p<0,01$ – различия достоверны по сравнению с контролем.

балла) был у 16 (64%), тяжелый фиброз (3 балла) – у 6 (24%).

Концентрация TNF- α , IFN- γ и IL-4 в сыворотке крови была повышенной соответственно у 36 (80%), 24 (53%) и 34 (75%) больных ХГ С. Средние значения уровней TNF- α и IL-4 достоверно превышали соответствующие показатели контрольной группы ($p<0,05$). Содержание IFN- γ достоверно не отличалось ($p>0,05$) от аналогичного показателя в контрольной группе (см. таблицу).

При сопоставлении содержания цитокинов с клинико-лабораторными показателями больных ХГ С установлена достоверная корреляционная связь уровней TNF- α и IL-4, с одной стороны, и активности АлАТ и АсАТ, с другой – $r=0,63$, $r=0,57$, $p<0,01$; $r=0,54$, $r=0,51$, $p<0,05$ соответственно; а также с индексом гистологической активности – $r=0,56$, $r=0,49$, $p<0,05$ соответственно (см. рисунок). При сопоставлении уровней цитокинов сыворотки крови и степени фиброза у больных ХГ С достоверной корреляционной связи не выявлено.

При изучении взаимосвязи между показателями цитокинов с вирусной нагрузкой и генотипом HCV установлено, что содержание TNF- α и IL-4 у больных ХГ С с генотипами 2 и 3, а также с низкой вирусной нагрузкой было повышено в сравнении с таковыми у больных с 1-м генотипом и высокой вирусной нагрузкой. Однако достоверной разницы не обнаружено ($p>0,05$).

В процессе лечения 2 больных в разные сроки были исключены из исследования вследствие нарушения режима лечения (1) и развития выраженного депрессивного синдрома (1).

У 10 больных, продолживших лечение, наблюдалась положительная клинико-лабораторная динамика, свидетельствующая об эффективности терапии: исчезла или уменьшилась выраженность астенических явлений, нормализовалась активность сывороточных аминотрансфераз, элиминировалась HCV RNA.

На фоне эффективного лечения на 24-й неделе достоверно снизились уровни TNF- α и IL-4 в сыворотке крови по сравнению с таковыми до начала терапии; эти показатели достоверно не отличались от контрольных значений. Содержание IFN- γ значительно повысилось по сравнению с концентрацией до начала лечения (см. таблицу) и достоверно отличалось от соответствующего показателя в группе контроля ($p<0,05$).

Обсуждение результатов исследования

Основными клиническими проявлениями у больных ХГ С были астенический синдром и умеренная гепатомегалия без сопутствующего увеличения селезенки. Учитывая, что у данного контингента больных выявлено повышение уровней цитокинов в сыворотке крови, можно предположить, что при развитии таких клинических проявлений инфекции, как слабость, утомляемость, субфебрильная лихорадка, определенную роль играют цитокины [8, 20].

При изучении уровней цитокинов установлено достоверное повышение содержания TNF- α и IL-4 и недостоверное – уровня IFN- γ в сыворотке крови больных ХГ С.

TNF- α является ключевым медиатором воспалительных процессов и клеточных иммунных реакций [2, 18]. Повышенный уровень данного цитокина в условиях персистенции HCV, по-видимому, не обеспечивает противовирусную защиту, что, в свою очередь, может быть обусловлено секрецией растворимых рецепторов, связывающих TNF- α [7].

Иммунные нарушения при ХГ С в основном отражают дефекты Т-клеточного звена иммунитета [13]. Цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ) являются основными клетками, продуцирующими IFN- γ . Они осуществляют иммунный надзор и контроль за устранением инфицированных вирусом клеток [5, 18]. У большинства больных, инфицированных HCV, ответ ЦТЛ является мультиспецифичным, направленным как на структурные, так и неструктурные белки вируса [22].

Установленное в нашем исследовании недостоверное повышение уровня IFN- α по сравнению с таковым в контрольной группе может свидетельствовать о том, что

ответ ЦТЛ недостаточен для элиминации HCV. Сходные результаты получены и другими авторами [19].

Снижению активности Th1 типа и продуцируемых ими цитокинов может способствовать и достоверно высокий уровень противовоспалительного цитокина IL-4 в сыворотке крови больных ХГ С. Совместно с IL-10 он вызывает клональную гипо- и анергию Th1, угнетает их антигенспецифическую пролиферацию, стимулирует гуморальный иммунитет, повышает активность Th2 и синтез продуцируемых ими цитокинов [5, 18].

Усиление активности Th2 типа и повышенный синтез IL-4 у больных ХГ С свидетельствует об активном участии последних в противовирусном иммунном ответе [4]. Вместе с тем их защитная эффективность в условиях сохранения HCV ограничена, что может быть связано с высокой мутационной изменчивостью вирусного генома, развитием иммунологической толерантности к HCV, «мимикрией» иммунных медиаторов и др. [1].

Изменение баланса содержания цитокинов на фоне комбинированного лечения ПерIFN- α 2a и рибавирином может отражать некоторые механизмы противовирусного воздействия данных препаратов на HCV-инфекцию [7, 12]. Изменение соотношения содержания TNF- α , IFN- γ и IL-4 на фоне лечения свидетельствует о важной роли активации системы цитокинов в патогенезе ХГ С [6, 7].

Увеличение концентрации IFN- γ в сыворотке крови на фоне эффективного лечения больных ХГ С указывает на усиление Т-клеточного пролиферативного ответа на антигена HCV и важную роль ЦТЛ в защите организма от вируса [18, 19].

Динамика показателей цитокинов на фоне эффективной комбинированной терапии ПерIFN- α 2a и рибавирином свидетельствует о значительной роли межклеточных взаимодействий в механизмах противовирусной защиты у больных ХГ С.

Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Маммаев С.Н., Буевров А.О. и др. Механизмы иммунного «ускользания» при вирусных гепатитах // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2000. – Т. 10, № 5. – С. 7–13.
2. Лукина Е.А. Система мононуклеарных фагоцитов и биологические эффекты провоспалительных цитокинов // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 1998. – Т. 8, № 5. – С. 7–13.
3. Маммаев С.Н. Динамика показателей цитокинового статуса больных хроническим вирусным гепатитом С при лечении α -интерфероном // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2001. – Т. 11, № 1. – С. 39–43.
4. Ягода А.В., Гейвандова Н.И., Селезнева Н.Д. и др. Цитокины мононуклеарных клеток в эффектах урсодезоксихолевой кислоты при хронических вирусных болезнях печени (Исследование in vitro) // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 1999. – Т. 9, № 6. – С. 37–40.
5. Ярилин А.А. Основы иммунологии. – М.: Медицина, 1999. – 608 с.
6. Bertolotti A., Elias M., Boni C. et al. Different cytokine profiles of intrahepatic T-cells in chronic hepatitis B and C virus infections // Gastroenterology. – 1997. – Vol. 112, № 1. – P. 193–199.
7. Cacciarelli T., Martinez O., Gish P. et al. Immunoregulatory cytokines in chronic hepatitis C virus infection pre and posttreat-

- ment with interferon alpha // Hepatology. – 1996. – Vol. 24, № 1. – P. 6–9.
8. Cramp M.E., Carucci P., Rossol S. et al. Hepatitis C virus (HCV) specific immune response in anti-HCV positive patients without hepatitis C viraemia // Gut. – 1999. – Vol. 44. – P. 424–429.
9. Di Bisceglie A.M. Natural history of hepatitis C its impact on clinical management // Hepatology. – 2000. – Vol. 31. – P. 1014–1018.
10. Dhumeaux D., Marcellin P., Lerebours E. Treatment of hepatitis C. The 2002 French consensus // Gut. – 2003. – Vol. 52. – P. 1784–1787.
11. Gutterman J.U. Cytokine therapeutics: lessons from interferon alpha // Proc. nat. Acad. Sci. USA. – 1994. – Vol. 91. – P. 1198–1205.
12. Knolle P., Kremp S., Hohler T. et al. Viral and host factors in the prediction of response to interferon-alpha therapy in chronic hepatitis C after long-term follow-up // J. Viral. Hepat. – 1998. – Vol. 5. – P. 399–406.
13. Koziel M.J. The role of immune responses in the pathogenesis of hepatitis C virus infection // J. Vir. Hepat. – 1997. – Vol. 4, suppl. 2. – P. 31–41.
14. Kurushita N., Nhayashi N., Katayama K. High levels of serum interleukin-10 are associated with a poor response to interferon treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 1485–1492.
15. McHutchison J., Gordon S., Schiff E. et al. Interferon alpha-2b alone or in combi-

- nation with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 1485–1492.
16. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement Management of hepatitis C 2002 // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 123. – P. 2082–2099.
17. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement Management of hepatitis C 2002 // Hepatology. – 2002. – Vol. 36, N 5, suppl. 1. – P. 3–19.
18. Roitt I., Brostoff J., Male D. Immunology. – 5th ed. – 1998. – P. 423.
19. Reherman B., Chang KM., McHutchison J.G. et al. Quantitative analysis of the peripheral blood cytotoxic T lymphocyte response in patients with chronic hepatitis C virus infection // J. Clin. Invest. – 1996. – Vol. 98. – P. 1432–1440.
20. Simpson K.J., Lukacs N.W., Colletti L. et al. Cytokines and the liver // J. Hepatology. – 1997. – Vol. 27. – N. 6. – P. 1120–1132.
21. Strader D., Wright T., Thomas D., Seeff L. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis Management and treatment of hepatitis C // Hepatology. – 2004. – Vol. 39. – P. 1147–1171.
22. Van Doorn L.J., Capriles I., Maertens G. et al. Sequence evolution of the hyper-variable region in the putative envelope region E2/NS1 of hepatitis C virus is correlated with specific humoral immune responses // J. Virol. – 1995. – Vol. 69. – P. 773–778.

УДК 616.36-002-099-085.279

Применение урсосана в комплексной терапии токсических поражений печени вследствие употребления спиртосодержащих дезинфектантов

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

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

Цель: клиничко-лабораторная оценка эффективности урсосана в комплексной терапии токсических гепатитов, обусловленных употреблением спиртосодержащих дезинфектантов.

Материал и методы: наблюдали 2 группы пациентов с токсической гепатопатией тяжелой степени, обусловленной употреблением спиртосодержащих дезинфектантов. Возраст больных – 23 года – 45 лет. Первая группа ($n=12$) получала базисную терапию, вторая ($n=12$) – урсосан в составе комплексной терапии в дозе 750 мг/сут. Проводили клиническое и биохимическое обследования больных. Для интегральной оценки процессов свободнорадикального окисления гомогенизированных гепатобиоптатов использовали метод хемилюминесценции.

Результаты: у больных, получавших урсосан, помимо положительной клинической динамики отмечались активация антиоксидантной антирадикальной защиты и угнетение свободнорадикального окисления в гепатобиоптатах, снижение биохимических признаков цитолиза и холестаза в динамике болезни и в сравнении с таковыми в группе пациентов, получавших базисную терапию.

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

Ключевые слова: токсический гепатит, спиртосодержащие дезинфектанты, лечение, урсосан.

Ursosan in complex therapy of toxic liver lesions related to alcohol-containing disinfectants

S.A. Alekseyenko, A.Yu. Shchupak, O.A. Lebedko

Aim: clinical and laboratory evaluation of ursosan efficacy in complex therapy of toxic hepatitis caused by alcohol-containing disinfectants.

Methods: Two groups of patients with severe toxic hepatopathy caused by alcohol-containing disinfectants were observed. Age of patients ranged 23 to 45 years. The first group ($n=12$) received the basic therapy, the second ($n=12$) – ursosan 750 mg/day in addition to complex therapy. Clinical and biochemical investigation of patients was carried out. For integrated evaluation of free-radical oxidation of homogenised liver tissue chemiluminescence method was applied.

Results: Patients receiving ursosan, besides clinical improvement, demonstrated activation of antioxidative antiradical protection and depression of free-radical oxidation in liver biopsy samples, decrease of biochemical signs of cytolysis and cholestasis in development of disease and in comparison to patients receiving basic therapy.

Conclusions: obtained data indicate pathogenic feasibility and high efficacy of ursosan in complex therapy of toxic lesions of the due to alcohol-containing disinfectants.

Key words: toxic hepatitis, alcohol-containing disinfectants, treatment, ursosan.

В последние 2 года в России наблюдается массовое заболевание населения, проявляющееся внезапным развитием выраженной желтухи [5]. В подавляющем большинстве случаев ему подвержены социально неблагополучные лица (без определенного места жительства, безработные), страдающие хронической алкогольной болезнью и склонные к употреблению дешевых алкогольных напитков, различных спиртосодержащих жидкостей, характеризующихся как «суррогаты алкоголя» [4].

С ноября 2006 по август 2007 г. в Хабаровский токсикологический центр были госпитализированы 50 больных [8]. Все это определяет проблему острых отравлений веществами гепатотоксического действия как социально значимую.

Токсическое поражение печени клинически проявляется:

- синдромом желтухи;
- астеновегетативным синдромом;
- упорным, тяжелым и длительным течением;
- резистентностью к стандартной терапии.

Указанные проявления определяют доминирование *холестатического синдрома* [5]. В связи с этим разработка оптимальных схем лечения данного заболевания является актуальной.

В литературе последних лет имеются данные о высокой эффективности препаратов *урсодезоксихолевой кислоты* при лечении болезни печени алкогольной и вирусной этиологии [1, 7]. Однако влияние препаратов урсодезоксихолевой кислоты на течение токсических гепатитов, обусловленных употреблением спиртосодержащих дезинфектантов, не изучалось.

Цель настоящей работы: клинико-лабораторная оценка эффективности применения урсосана в комплексной терапии токсических гепатитов, обусловленных употреблением спиртосодержащих дезинфектантов.

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 24 пациента с *токсической гепатопатией, обусловленной употреблением спиртосодержащих дезинфектантов, тяжелой степени*. Их возраст – от 23 до 45 лет. Мужчин было 18 (75,5%). Подавляющее преобладание мужчин в этой группе обусловлено социальными особенностями заболевания.

Анамнестически основная масса пациентов связывала начало болезни с повторным (в течение нескольких дней и даже недель) употреблением с целью алкогольного опьянения дезинфицирующих средств: спиртосодержащих жидкостей «Троя», «Трояр», настойки боярышника (косметическое средство), спирта аптечного антисептического для наружного применения.

Проводили клиническое и биохимическое обследование больных, морфологическое исследование биоптатов печени, полученных путем чрескожной пункционной биопсии.

Для интегральной оценки процессов свободнорадикального окисления гомогенизированных гепатобиоптатов использовали метод *хемилюминесценции* (ХЛ). Регистрацию ХЛ осуществляли на люминесцентном спектрометре LS 50B «Perkin Elmer». Спонтанную и индуцированную Fe²⁺ ХЛ исследовали по общепринятой методике [3].

Определяли:

- светосумму за 1 мин спонтанной ХЛ (*Ssp*), величина которой коррелирует с интенсивностью генерации свободных радикалов;
- максимум быстрой вспышки (*Н1*), индуцированной ХЛ, свидетельствующий о содержании гидроперекисей липидов;
- светосумму (*Sind-1*) за 2 мин после «быстрой» вспышки, отражающую скорость накопления перекисных радикалов липидной природы.

Кинетику ХЛ, инициированную перекисью водорода в присутствии люминола, анализировали по трем параметрам [2]:

- светосумме люминолзависимой ХЛ (*Slum*) за 1 мин, величина которой пропорциональна содержанию гидроксильных радикалов;
- максимуму свечения (*Н2*), указывающему на потенциальную способность биологического объекта к перекисному окислению;
- светосумме за 2 мин ХЛ (*Sind-2*), величина которой свидетельствует об активности антиоксидантной антирадикальной защиты.

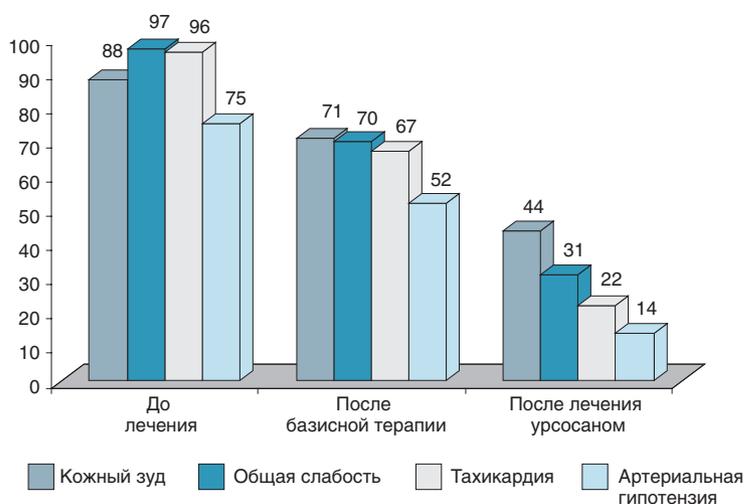
Интенсивность ХЛ, измеренную в милливольтках, рассчитывали на 1 мг влажной ткани и выражали в относительных единицах.

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

Биохимические проявления заключались в гипербилирубинемии, признаках цитолиза (8-кратное повышение активности АлАТ и 7-кратное – АсАТ), холестаза (4-кратное повышение активности щелочной фосфатазы, 13-кратное – *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП), 2-кратное – уровня холестерина).

При морфологическом исследовании биоптатов печени у больных выявлены признаки сочетанного (алкогольно-токсического) поражения печени слабо выраженной степени активности, умеренной стадии хронизации.

После первичного клинико-лабораторного и морфологического обследования всем пациентам назначали базисную терапию, включавшую дезинтоксикацию (инфузия кристаллоидных растворов до 2,5 л/сут, гипертонического раствора глюкозы, витаминов С и группы В), энтеросорбенты, ферменты. Кроме того, 12 больным начали прием урсосана в дозе 750 мг/сут. Повторное обследова-



Частота встречаемости симптомов в динамике заболевания в зависимости от лечения, %

Таблица 1. Показатели хемилюминесценции в динамике заболевания в зависимости от лечения, отн. ед. ($\bar{x} \pm m_x$)

Показатель	До лечения, n=14	После базисной терапии, n=8	После лечения урсосаном, n=6
<i>Ssp</i>	0,223±0,011	0,216±0,014 $P_1 > 0,5$	0,128±0,010 $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$
<i>Sind-1</i>	1,145±0,072	1,075±0,071 $P_1 > 0,5$	0,577±0,047 $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$
<i>H1</i>	0,776±0,043	0,713±0,035 $P_1 > 0,2$	0,446±0,047 $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$
<i>Slum</i>	0,245±0,023	0,220±0,0221 $P_1 > 0,5$	0,132±0,011 $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$
<i>Sind-2</i>	0,737±0,054	0,745±0,062 $P_1 > 0,5$	0,416±0,053 $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$
<i>H2</i>	0,656±0,047	0,639±0,057 $P_1 > 0,5$	0,356±0,038 $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,01$

Примечание: P_1 – достоверность различий между показателями до лечения и после базисной терапии; P_2 – достоверность различий между показателями до лечения и после лечения урсосаном; P_3 – достоверность различий между показателями после базисной терапии и после лечения урсосаном.

ние больных двух сравниваемых групп (получавших только базисную терапию и лечение урсосаном) проводили через 30 дней.

Полученные данные обрабатывали с использованием программы «Microsoft office Exel 2003» для Windows XP.

Результаты исследования

Результаты клинического обследования больных в динамике болезни в зависимости от терапии представлены на рисунке.

Синдром желтухи после 30-дневного лечения сохранялся в двух сравниваемых группах, хотя интенсивность его постепенно

уменьшалась. Остальные манифестные симптомы у больных, получавших в составе комплексной терапии урсосан, угасали у значительно большего числа больных, чем в группе сравнения.

Так, кожный зуд на фоне лечения урсосаном исчезал у 56% больных против 29% в группе сравнения, астенический синдром – у 69% (в группе сравнения – 30%), тахикардия и артериальная гипотония угасали у 78 и 86% больных соответственно (против 33 и 48% в группе сравнения).

Анализ ХЛ-грамм гепатобиоптатов представлен в табл. 1 и свидетельствует об отсутствии статистически значимых изменений исследуемых параметров свободно-радикального статуса у пациентов, получавших традиционную терапию, в сравнении с аналогичными величинами, зарегистрированными у них до лечения. В то же время урсосан в аналогичной ситуации (до лечения – после лечения) продемонстрировал выраженные антиоксидантные антирадикальные свойства, о чем свидетельствует достоверное снижение величины *Sind-2* в 1,77 раза. На этом фоне возросла перекисная резистентность исследуемого субстрата – амплитуда *H* статистически значимо снизилась в 1,82 раза.

Активация антиоксидантных антирадикальных систем способствовала угнетению процессов свободно-норадикального окисления в целом – величина *Ssp* достоверно уменьшилась в 1,74 раза. При этом статистически значимо сократилась продукция перекисных (*Sind-1*) и гидроксил-радикалов (*Slum*) – в 1,98 и 1,81 раза соответственно. Также снизилась концентрация гидроперекисей липидов – в 1,74 раза (последнее свидетельствует о торможении начального этапа процессов перекисаации липидов).

Результаты нашего исследования соответствуют данным литературы о наличии у урсодезоксихолевой кислоты выраженных антиоксидантных антирадикальных свойств [9, 10].

Таблица 2. Биохимическая характеристика токсического гепатита в динамике его течения в зависимости от лечения, $\bar{x} \pm m_x$

Показатель	До лечения, n=24	После базисной терапии, n=12	После лечения урсосаном, n=12
Билирубин, мкмоль/л	202,8±16,1	152,2±12,8 P ₁ <0,02	145,2±5,1 P ₂ <0,05 P ₃ >0,5
АлАТ, у/л	241,8±19,4	161,8±17,3 P ₁ <0,01	82,8±4,7 P ₂ <0,001 P ₃ <0,01
АсАТ, у/л	245,8±22,2	175,9±15,9 P ₁ <0,02	77,7±5,9 P ₂ <0,001 P ₃ <0,01
Щелочная фосфатаза, е/л	1167,0±110,0	964,5±88,1 P ₁ >0,05	574,7±54,2 P ₂ <0,001 P ₃ <0,001
ГГТП, у/л	1372,5±223,9	597,5±59,6 P ₁ <0,001	347,7±29,4 P ₂ <0,01 P ₃ <0,01
Холестерин, ммоль/л	13,2±0,43	11,6±1,3 P ₁ >0,05	8,0±1,2 P ₂ <0,01 P ₃ <0,01

Примечание: P₁ – достоверность различий между показателями до лечения и после базисной терапии; P₂ – достоверность различий между показателями до лечения и после лечения урсосаном; P₃ – достоверность различий между показателями после базисной терапии и после лечения урсосаном.

Таким образом, при сравнении показателей у пациентов, получавших базисную терапию, с таковыми у больных, дополнительно принимавших урсосан, наряду с лучшим клиническим эффектом наблюдалось локальное (на органном уровне) угнетение процессинга свободных радикалов на фоне активации антиоксидантной антирадикальной защиты.

Особенно следует отметить ингибирующий эффект урсосана в отношении продукции одного из наиболее токсичных радикалов – гидроксильного. В связи с этим представлялось вероятным, что степень выраженности нарушений структурно-функциональных свойств гепатоцитов (цитоллиз, холестаза), то есть нарушений, являющихся од-

ним из проявлений свободнорадикального повреждения печени, у пациентов, дополнительно получавших урсосан, должна быть ниже, чем при традиционной терапии.

Данное предположение подтвердилось при анализе динамики соответствующих биохимических показателей (табл. 2).

Так, в обеих группах через 30 дней лечения достоверно снижались билирубинемия и выраженность признаков цитолиза. Однако симптомы холестаза (активность щелочной фосфатазы и уровень холестерина) у пациентов, получавших только базисную терапию, оставались высокими, тогда как после терапии с включением урсосана активность щелочной фосфата-

зы и уровень холестерина достоверно снижались в сравнении с таковыми в период разгара болезни, хотя и не достигали нормы.

Кроме того, все перечисленные биохимические признаки после лечения урсосаном были достоверно ниже таковых после базисной терапии.

Выводы

1. У пациентов, получавших комплексную терапию с использованием урсосана, отмечалась положительная клиническая динамика, проявлявшаяся в виде угасания кожного зуда, астенического синдрома и сердечно-сосудистых расстройств.

2. Улучшение клинического статуса сопровождалось активацией антиоксидантной антирадикальной защиты, снижением продукции свободных радикалов в гепатобиоптатах пациентов, получавших комплексную терапию с применением урсосана.

3. Ослабление местного повреждающего эффекта, опосредованного свободнорадикальным окислением, проявлялось достоверным уменьшением цитолитических и холестатических симптомов у пациентов, получавших комплексную терапию с назначением урсосана.

4. В данной клинической ситуации в механизмах, опосредующих гепатопротективное действие урсосана, важное значение имеет его антиоксидантный антирадикальный эффект.

5. Урсосан может быть рекомендован для применения в составе комплексной терапии токсических гепатитов, обусловленных употреблением спиртосодержащих дезинфектантов.

Список литературы

1. Агзамова Г.С. Опыт лечения урсодехсихолевой кислотой хронических токсических гепатитов // Мед. труда и пром. экол. – 2001. – № 1. – С. 39–42.
2. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикаль-

ного окисления и антиоксидантной системы организма: Метод. рекомендации. – СПб: Наука, 2000. – 198 с.
3. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. и др. Свободные радикалы в живых системах // ВИНТИ АН СССР: Итоги науки и техники. – М., 1991. – Т. 29. – 147 с. – (Сер. биофизика).

4. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Токсический гепатит, вызванный отравлением суррогатами алкоголя // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2007. – Т. 17, № 1. – С. 4–8.
5. Клинические проявления, диагностика и лечение отравлений спиртосодержащей жидкостью, осложнившихся токсиче-

ским поражением печени: Информ. письмо / Ю.Н. Остапенко, Р.С. Хонелидзе, П.Д. Рожков и др. – М., 2006. – 6 с.

6. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. – М.: Фирма «Слово», 2006. – 556 с.

7. Широкова Е.Н., Кузнецова Е.Л., Мавевская М.В. и др. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в лечении больных холестатической формой алкогольной болезни печени и первичным билиарным цирро-

зом // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2007. – Т. 17, № 3. – С. 8–12.

8. Щупак А.Ю., Юхно В.В., Матянин И.Н. и др. Клинико-лабораторные показатели, характеризующие явления цитолиза гепатоцитов и холестаза у пациентов с острыми отравлениями веществами гепатотоксического действия // Сб. тр. сотрудников МУЗ «Городская клиническая больница № 10». – М., 2007. – Вып. 5. – С. 175–179.

9. Lukivskaya O., Zavodnik L., Knas M., Buko V. Antioxidant mechanism of hepatoprotection by ursodeoxycholic acid in experimental alcoholic steatohepatitis // Adv. Med. Sci. – 2006. – Vol. 5. – P. 54–59.

10. Pemberton P.W., Aboutwerat A., Smith A., Warnes T.W. Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis improves glutathione status but fails to reduce lipid peroxidation // Redox. Rep. – 2006. – Vol. 11, N 3. – P. 117–123.

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

Т.Е. Липатова – **Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и пищевод Баррета: факторы риска развития и диагностические критерии.**

Цель работы – разработка определения новых факторов риска развития и диагностических критериев *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) и *пищевода Баррета* (ПБ) на основе анализа клинико-эндоскопических, функциональных, морфофункциональных данных и показателей иммунного статуса.

Обследовали 108 больных неэрозивной формой эндоскопически позитивной ГЭРБ, 145 больных эрозивной формой ГЭРБ и 52 пациента с ПБ. Группы сравнения составили 43 пациента с *аденокарциномой пищевода* (АКП) нижней его грудной части и 30 больных диффузным *хроническим гастритом* (ХГ). В контрольную группу вошли 20 практически здоровых лиц.

Наблюдение за больными и здоровыми проводили по единой программе, включавшей общеклиническое обследование, внутрипищеводную рН-метрию, *эзофагогастроуденоскопию* (ЭГДС). *Количество интерлейкина-6* (ИЛ-6), *интерлейкина-10* (ИЛ-10) и *интерферона γ* (ИФН- γ) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Иммуногистохимическое и иммунологическое обследования проведены 30 пациентам с неэрозивной и 60 – с эрозивной формами ГЭРБ и всем пациентам с ПБ и АКП.

Всем больным ГЭРБ назначали комплексное лечение по общепринятой схеме при эндоскопическом

контроле за его результатами. Верификация *Helicobacter pylori* в желудке служила основанием для эрадикационной терапии.

Попытка выделить какие-либо патогномичные симптомы или значимые диагностические критерии, позволявшие убедительно дифференцировать клинико-эндоскопические варианты ГЭРБ, не увенчалась успехом. Дифференциация достигалась только при эндоскопических и морфологических исследованиях.

Неэрозивная форма эндоскопически позитивной ГЭРБ была сопряжена с ХГ с нормохлоргидрией, ассоциированного в 79,6% случаев с *H. pylori*, снижением рН в дистальной части пищевода на фоне повышения числа его клеток, продуцирующих NO-синтазу, и гипоплазии клеток, вырабатывающих кальретицин, при неизменной количественной плотности клеток пищевода, синтезирующих эндотелин-1 и мелатонин, и морфологически характеризовалась повышением пролиферативной активности при нормальном апоптозе эпителиоцитов пищевода.

Эрозивная форма ГЭРБ формировалась при снижении внутрипищеводного рН на фоне ХГ с повышенным желудочным кислотообразованием, у 60,7% пациентов – ассоциированного с *H. pylori*, увеличении количественной плотности клеток, продуцирующих NO-синтазу, мелатонин, эндотелин-1, гипоплазии кальретицинпродуцирую-

щих клеток, и проявлялась снижением процессов пролиферации в сочетании с активацией апоптоза эпителиоцитов пищевода. Выявленные изменения коррелировали с тяжестью эрозивного поражения слизистой оболочки пищевода.

Эрозивная форма ГЭРБ характеризовалась нарушениями функции клеточного звена иммунитета: относительной лимфопенией, дисбалансом субпопуляций Т-клеток с уменьшением абсолютных и относительных значений их хелперной части (CD4), возрастанием относительных показателей супрессоров (CD8) по сравнению со значениями при неэрозивной форме, повышением содержания в сыворотке крови преимущественно ИФН- γ , в меньшей степени – ИЛ-6 и ИЛ-10. При неэрозивной форме ГЭРБ установлено повышение в сыворотке крови уровня ИФН- γ при оптимальном содержании ИЛ-6 и ИЛ-10.

Стойкая гиперплазия клеток пищевода, продуцирующих эндотелин-1 и мелатонин, в острой фазе и в период ремиссии болезни характерна для пациентов с эрозивным рефлюкс-эзофагитом в отличие от больных неэрозивной формой ГЭРБ. Это обстоятельство необходимо учитывать при дифференциальной диагностике клинико-эндоскопических форм и оценке течения болезни.

Клинико-эндоскопическая ремиссия ГЭРБ характеризуется восстановлением количественной

плотности клеток пищевода, продуцирующих NO-синтазу и кальретицин, процессов пролиферации и апоптоза эпителиоцитов пищевода, показателей клеточного звена иммунитета и нормализацией содержания цитокинов в сыворотке крови.

По мнению автора, стойкость изменений количественной плотности клеток пищевода, продуцирующих эндотелин-1 и мелатонин, в период ремиссии эрозивной формы ГЭРБ позволяет рассматривать ее как болезнь нарушенной местной нейрогуморальной регуляции.

ПБ клинически проявлялся уменьшением проявлений симптомов гастроэзофагеального рефлюкса. В 19,2% случаев протекал бессимптомно, развивался у пациентов с часто (2 и более раз в год) рецидивирующей ГЭРБ в течение 5 лет и более. ПБ формировался на фоне длительного закисления дистального отдела пищевода, дуоденогастроэзофагеального рефлюкса (76,9%) и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (67,3%), сочетался с рефлюкс-эзофагитом преимущественно степени C-D (67,3%) и стриктурой пищевода (15,4%). Длина сегмента Баррета тесно коррелировала с продолжительностью рН в пищеводе менее 4,0 ($r=0,592$) и размерами хитальной грыжи ($r=0,602$).

Хромоскопия с 0,5% раствором метиленового синего – эффективный метод диагностики ПБ, позволяющий в 94,5% случаев с высокой точностью выявить участки кишечной метаплазии слизистой оболочки пищевода. Это особенно важно при коротком сегменте ПБ.

ПБ морфологически характеризовался кишечной метаплазией неполного типа – эпителия Баррета,

присутствием цилиндрического эпителия фундального (69,2%) и кардиального типов (76,9%) и промежуточного эпителия (51,9%), умеренной лимфоплазмочитарной инфильтрацией, дистрофическими изменениями преимущественно среднего и базального слоев эпителия, высокими показателями пролиферативной активности при низком индексе апоптоза эпителия пищевода. Дисплазия низкой степени в эпителии Баррета регистрировалась у 28,9% пациентов, дисплазия высокой степени – у 3,8%.

В генезе ПБ важное значение приобретают гиперплазия эпителиальных клеток пищевода, продуцирующих NO-синтазу, эндотелин-1, и нарушение цитокинового баланса, характеризующееся повышением содержания в сыворотке крови ИЛ-6 и ИЛ-10, что способствует повышению пролиферативной активности и угнетению апоптоза эпителиоцитов пищевода.

Развитие АКП на фоне ПБ сопровождалось гипоплазией клеток пищевода, вырабатывающих мелатонин, повышением числа клеток слизистой оболочки пищевода, продуцирующих NO-синтазу, эндотелин-1 и кальретицин. Указанные изменения усугублялись по мере опухолевой прогрессии и метастазирования опухоли.

ПБ и АКП соответствовали глубокие нарушения иммунной системы, проявлявшиеся снижением абсолютных и относительных показателей Т-лимфоцитов, их хелперной фракции, нарастанием субпопуляции Т-супрессоров и цитокиновым дисбалансом. ПБ ассоциирован с повышением содержания в сыворотке крови ИЛ-6 и ИЛ-10, а АКП – с высоким уровнем в сыворотке крови ИЛ-6 и ИЛ-10 в сочетании с дефицитом ИФН- γ .

Факторами риска развития дисплазии эпителия Баррета служили часто рецидивирующее течение болезни (с 2 и более обострениями в год), повышение количественной плотности клеток пищевода, продуцирующих NO-синтазу, эндотелин-1 и кальретицин, иммунные сдвиги со снижением иммунорегуляторного индекса, повышением содержания в сыворотке крови ИЛ-6 и ИЛ-10.

Для оценки течения ГЭРБ, ранней диагностики ПБ и АКП необходимо комплексное клиническое, морфологическое и иммунологическое обследование пациентов. Алгоритм обследования помимо традиционных инструментальных и лабораторных методов должен включать оценку процессов клеточного обновления эпителиоцитов пищевода, морфометрический анализ клеток пищевода, продуцирующих NO-синтазу, эндотелин-1, мелатонин и кальретицин, а также оценку клеточного звена иммунитета и содержания в сыворотке крови ИЛ-6, ИЛ-10 и ИФН- γ .

Предлагаемые математические модели, основанные на клинических, иммуногистохимических и иммунологических критериях, могут быть использованы для ранней диагностики ПБ, дисплазии эпителия Баррета и дифференциальной диагностики ПБ и АКП.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена в Саратовском военно-медицинском институте.

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор М.А. Осадчук.

Дата защиты: 16.02.2006 на заседании диссертационного совета Д 208.008.02 при ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет».

С.А. Линник – Оптимизация лечения больных ишемической болезнью сердца, сочетанной с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

Цель исследования – оптимизация диагностики и тактики лечения больных *ишемической болезнью сердца (ИБС), сочетанной с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК)* на основе комплексной оценки клинических особенностей коморбидных заболеваний, морфологических изменений слизистой оболочки гастроудоденальной зоны и адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы.

В исследовании участвовали 46 больных ИБС, сочетанной с ЯБДПК, 29 пациентов – с ИБС и 41 – с ЯБДПК. Диагноз ИБС и ЯБ верифицировали по общеизвестным стандартам. Использовались результаты нагрузочной пробы (тредмил-тест), суточное мониторирование ЭКГ. Анализ *вариабельности сердечного ритма (ВСР)* проводили во временной области по методике Г.В. Рябыкиной и А.В. Соболева (2001). В основу метода положена оценка *вариации коротких участков ритмограммы (ВКРМ)*. Кроме того, рассчитывали *средне-взвешенную вариацию ритмограммы (СВВР)*. Этот параметр является количественной характеристикой ВСР. Адренореактивность организма определяли с учетом изменения осморезистентности эритроцитов под влиянием β -адреноблокатора (усл. ед.) по методике И.Г. Длусской и соавт. (1996).

Пациенты, страдавшие ИБС, сочетанной с ЯБДПК, в течение месяца получали β -адреноблокатор

бисопролол (конкор) в средней дозе 7,2 мг/сут; 24 больных из 46 дополнительно принимали иАПФ периндоприл (престариум) в средней дозе 2,8 мг/сут. По поводу ЯБДПК все больные получали стандартную трехкомпонентную противоязвенную терапию, включавшую омепразол, амоксициллин и кларитромицин в течение 10 дней. Затем в течение 3 нед – омепразол по 20 мг 2 раза в день.

Больным, страдавшим ИБС, назначали в течение месяца бисопролол (конкор) в суточной дозе 7,5 мг. Больные ЯБДПК получали точно такую же стандартную трехкомпонентную терапию, как и больные, страдавшие ИБС в сочетании с ЯБДПК.

По результатам исследования, для оптимизации динамического наблюдения за больными с сочетанием ИБС и ЯБДПК рекомендовано использовать анализ *вариабельности сердечного ритма с расчетом СВВР*.

Выраженность снижения ВСР, адренореактивности организма, *частоты сердечных сокращений (ЧСС)* и количество экстрасистол оказалась достоверно большей при ИБС, сочетанной с ЯБДПК, чем при ИБС и ЯБДПК, и не зависела от длительности анамнеза обеих болезней и тяжести их клинического течения. При ЯБДПК изменения ВСР, адренореактивности, ЧСС и количество экстрасистол нарастали при увеличении длительности заболевания, частоты

рецидивов и геморрагических осложнений в анамнезе.

У больных ИБС, сочетанной с ЯБДПК, и изолированной ЯБДПК установлена обратная корреляционная связь между ВСР и степенью воспалительной инфильтрации слизистой оболочки ДПК.

Использование комбинации стандартной противоязвенной терапии и β -адреноблокатора бисопролола в лечении сочетанной патологии (ИБС и ЯБДПК) достоверно повышало ВСР, адренореактивность организма, уменьшало ЧСС и количество экстрасистол.

Применение комбинации иАПФ с β -адреноблокатором и противоязвенными препаратами и у больных ИБС, сочетанной с ЯБДПК, имеет преимущества перед терапией без иАПФ, так как оказывает наибольшее влияние на ВСР и адренореактивность организма.

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

Научный руководитель: кандидат медицинских наук, доцент **Е.П. Пономарева.**

Дата защиты: 27.06.2006 на заседании диссертационного совета К 208.038. 01 при ГОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Школа клинициста

Мужчина 33 лет обратился к гепатологу по поводу выявления у него в процессе обследования при подготовке к пластической операции антител к вирусу гепатита С. Из анамнеза выяснено, что в возрасте 20–25 лет регулярно употреблял внутривенные наркотики, в настоящее время достигнута стойкая наркологическая ремиссия. Злоупотребление алкоголем отрицает. В общем анализе крови отмечены незначительный лейкоцитоз – $10,4 \times 10^3$ /мкл, повышение СОЭ до 30 мм/ч. В биохимическом анализе крови активность АлАТ увеличена до 125 ед./л (норма до 40 ед./л), АсАТ до 172 ед./л (норма до 40 ед./л), ГГТ до 152 ед./л (норма до 50 ед./л). Обнаружена сывороточная HCV РНК в количестве 2×10^5 копий/мл, генотип 3а.

Вопрос 1

Какие изменения в анализах крови не характерны для типичного течения хронического гепатита С?

- А) лейкоцитоз;
- Б) увеличение СОЭ;
- В) коэффициент де Ритиса >1 (преобладание активности АсАТ над таковой у АлАТ);
- Г) повышение активности ГГТ;
- Д) все перечисленные.

Ответ

Д.

Вопрос 2

Что в первую очередь необходимо выполнить для уточнения диагноза?

- А) уточнение наркологического анамнеза;

Б) уточнение алкогольного анамнеза;

В) исследование обмена железа;

Г) определение сывороточного церулоплазмينا;

Д) определение аутоантител.

Ответ

Б.

Комментарий. Выявленные изменения показателей крови наиболее характерны для алкогольного гепатита. Следует принимать во внимание, что для облегчения наркотической абстиненции многие больные начинают злоупотреблять спиртными напитками, что нередко ведет к формированию алкогольной зависимости. Поэтому у данного пациента следует более тщательно собрать алкогольный анамнез, включая расспрос родственников и использование специальных анкет. В установлении точного диагноза помогает также биопсия печени.

Многочисленные беседы с пациентом, его женой и матерью позволили выяснить, что на протяжении последних 8 лет он употреблял в среднем по 500 мл водки 3–4 раза в неделю. Употребление алкоголя прекратил после выявления анти-HCV, т. е. приблизительно за месяц до консультации. С целью подтверждения диагноза и определения стадии болезни выполнена пункционная биопсия печени – см. рисунок на 1-й стороне обложки.

Вопрос 3

Какие изменения печени видны в гистологическом препарате?

Ответ

А. Небольшие скопления нейтрофилов и лимфоцитов в дольке. Ацидофильная коагуляция гепатоцитов, окруженных клетками инфильтрата.

Б. Утолщенный порталный тракт с выраженной лимфоидной инфильтрацией, лимфоидным узелком, фиброзными изменениями, переходящими в фиброзную септу. В окружающих гепатоцитах преимущественно гидропическая дистрофия.

Диагностирован хронический гепатит смешанной этиологии (HCV РНК генотип 3а + алкоголь) с низкой гистологической активностью и умеренным фиброзом.

Вопрос 4

Целесообразно ли проведение противовирусной терапии этому пациенту?

Ответ

Да. У пациента хорошие шансы на достижение устойчивого вирусологического ответа. Целесообразно убедить его в необходимости прекращения злоупотребления алкоголем, возможно, при помощи нарколога. Следует учитывать более высокую частоту депрессий и случаев самостоятельного прерывания противовирусного лечения у больных вирусно-алкогольными гепатитами.

Подготовил кандидат медицинских наук А.О. Буеверов