

34. *Попкова Л.П.* Местно-распространенный рак щитовидной железы: комплексная диагностика и варианты хирургического лечения // Диагностика и лечение узлового зоба. — М., 2004. — С.238-239.
35. *Попова В.Г., Радионова Т.И.* Эпидемиология, ранняя диагностика рака щитовидной железы в Саратовской области // Диагностика и лечение узлового зоба. — М., 2004. — С.242-243.
36. *Привалов В.А., Яйцев С.В.* Влияние техногенных факторов на заболеваемость раком щитовидной железы // XI (XIII) Российс. симпозиум по хирургич. эндокринол. — СПб., 2003. — Лекции, Т.1. — С.122-129.
37. *Привалов В.А., Селиверстов О.В., Кочнева Е.В. и др.* Лазерные технологии в лечении местнораспространенного рака щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Ярославль, 2004. — С.207-209.
38. *Решетов И.В., Ольшанский В.О., Голубцов А.К., Севрюков Ф.Е.* Современные подходы к диагностике и хирургическому лечению рака щитовидной железы // Диагностика и лечение узлового зоба. — М., 2004. — С.63-65.
39. *Романчишин А.Ф., Лисовская О.В., Колосюк В.А.* Медулярный рак щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — СПб., 2003. — Т.1. — С.201-203.
40. *Романчишин А.Ф.* Актуальные вопросы эндокринной хирургии // Диагностика и лечение узлового зоба. — М., 2004. — С.36-42.
41. *Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В. и др.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака щитовидной железы у детей и подростков // Диагностика и лечение узлового зоба. — М., 2004. — С.49-50.
42. *Сдвижков А.М., Демидов В.П., Касаткин Ю.Н.* Спорные и нерешенные вопросы в диагностике и лечении предрака и рака щитовидной железы // Российский онкологический журнал. — 2004. — № 5. — С.15-21.
43. *Сенча А.Н., Александров Ю.К., Агапитов Ю.М., Белов И.Е.* Возможности ультразвукового исследования в диагностике рака щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — СПб., 2003. — Т.1. — С.207-210.
44. *Сычев М.Д., Хвостовой В.В., Мясников А.Д.* Онкологические аспекты аутоиммунного тиреоидита в регионе Курской магнитной аномалии // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Смоленск, 2002. — С.394-395.
45. *Фадда Г.* Воздействие ионизирующей радиации на щитовидную железу // XI (XIII) Российс. симпозиум по хирургич. эндокринол. — СПб., 2003. — Лекции, Т.1. — С.168-172.
46. *Хей Я.Д.* Папиллярный рак щитовидной железы: клинические проявления, рецидивы и прогноз // XI (XIII) Российс. симпозиум по хирургич. эндокринол. — СПб., 2003. — Лекции, Т.1. — С.190-196.
47. *Хирургическая эндокринология (руководство)* / Под ред. А.П. Калинина, Н.А. Майстренко, П.С. Ветшева. — СПб.: «Питер», 2004. — 960 с.
48. *Хирургия органов эндокринной системы* / Под ред. М.Ф. Заривчацкого, О.П. Богатырева. — Пермь-М., 2004. — 240 с.
49. *Черенько С.М., Горобейко М.Б., Паламарчук В.А.* Развитие современных медицинских технологий как аргумент в пользу широкого внедрения радикального комбинированного лечения дифференцированного рака щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — СПб., 2003. — Т.1. — С.233-236.
50. *Шах Дж.П.* Органосохраняющий хирургический подход при раке щитовидной железы // XI (XIII) Российс. симпозиум по хирургич. эндокринол. — СПб., 2003. — Лекции, Т.1. — С.206-209.
51. *Шаха А.Р.* Объем хирургического вмешательства при раке щитовидной железы // XI (XIII) Российс. симпозиум по хирургич. эндокринол. — СПб., 2003. — Лекции, Т.1. — С.210-216.
52. *Шулутко А.М., Семков В.И., Иванова Н.А. и др.* Ультразвуковые методы исследования и пункционная биопсия в диагностике узловых образований щитовидной железы // Хирургия. — 2002. — № 5. — С.7-12.
53. *Яйцев С.В.* Клинико-эпидемиологическая характеристика, пути профилактики и прогнозирования рака щитовидной железы: Дис....д-ра мед. наук. — Челябинск, 2000. — 264 с.
54. *Cady B., Rossi R.* An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma // Surgery. — 1988. — Vol. 104. — P.947-953.

© АЮШИЕВА С.Ц., СИЗЫХ Т.П. —

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ГЕПАТИТА

С.Ц. Аюшиева, Т.П. Сизых

(Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, г. Улан-Удэ, директор — проф. В.М. Корсунов, РКБ им. Н.А.Семашко, гл. врач — М.П. Рябов)

Резюме. Представлен обзор литературы по современным воззрениям на этиологию, классификацию, клинику, диагностику и лечению хронических гепатитов.

Ключевые слова. Хронические гепатиты, научный обзор.

Во всем мире заболевания печени занимают существенное место среди причин нетрудоспособности и смертности. Более того, отмечается тенденция к росту общей заболеваемости среди населения, в частности, острым вирусным гепатитом, которым ежегодно болеет не менее одного миллиона жителей земного шара. Увеличивается число больных хроническими поражениями печени, которые распространены преимущественно у людей работоспособного возраста [19,22, 24].

Потребность в лекарственной коррекции нарушенных функций органов гепатобилиарной системы в настоящий момент ощущается наиболее остро. Воздействие неблагоприятных экологических факторов, стрессовые ситуации, применение некоторых лекарственных препаратов неизбежно приводят к нарушению функциональной активности печени. В настоящее время токсические поражения печени занимают 2-3% от общего числа заболеваний гепатобилиарной системы [18,31].

В связи с этим, оправдан значительный интерес исследователей к использованию различных средств, способных предупреждать и корригировать патологические изменения в гепатобилиарной системе. Группа гепатопротекторов весьма гетерогенная и включает ве-

щества различных химических групп с разнонаправленным воздействием на метаболические процессы. Кроме того, несмотря на многолетний клинический опыт и большое количество проведенных научных исследований, границы их применения до сих пор не очерчены, и не найдены средства, способные комплексно воздействовать на несколько звеньев патогенеза болезни [36,37]. Печень — один из самых уникальных органов человеческого тела, обладающий значительным разнообразием функций, размеры и масса печени подвержены значительным колебаниям в зависимости от возраста [29,32].

Масса печени взрослого человека 1300-1800 г., печень покрыта брюшиной со всех сторон, за исключением ворот и части задней поверхности. Паренхима органа прикрыта тонкой фиброзной оболочкой (глиссонова капсула), которая входит в паренхиму органа и разветвляется в ней. В основу современного анатомо-функционального деления положено учение о сегментарном строении печени. Долей, сектором, сегментом принято называть участки печени различной величины, имеющие обособленное кровоснабжение и лимфообращение, иннервацию и отток желчи. В печени разветвляются

воротная вена, печеночная артерия, желчные протоки и печеночные вены [15,24].

Печень представляет собой центральный орган химического гомеостаза организма, где создается единый обменный и энергетический пул для метаболизма белков, жиров и углеводов. К основным функциям печени относятся обмен белков, углеводов, ферментов, витаминов; водный и минеральный обмен, пигментный обмен, секреция желчи, детоксицирующая функция. Все обменные процессы в печени чрезвычайно энергоемки. Основными источниками энергии являются процессы аэробного окисления цикла Кребса и нуклеотиды, выделяющие значительное количество энергии в результате высвобождения фосфатидных связей при переходе аденозинтрифосфата в аденозиндифосфат [26,27,36].

Клиническое обследование больных с болезнями печени и желчных путей требует подробного расспроса и тщательного осмотра, так как многие симптомы не привлекают сразу внимание врача. Выделяют следующие клинические синдромы: диспепсический, похудание, астеновегетативный, психоневрологический, эндокринных нарушений, болевой, лихорадки, холестатический, гепатоспленомегалии, желтухи, геморрагический.

В последние три десятилетия возросла роль лабораторных методов исследования в оценке функционального состояния печени. Биохимические лабораторные тесты не являются строго специфичными. К лабораторным методам исследования печени относятся иммунологические тесты, которые имеют важное значение для клинической диагностики и лечения вирусных, аутоиммунных гепатитов [22,24,36].

В комплексе биохимических исследований важны следующие функциональные показатели: 1) способность печени к транспорту органических анионов, которая оценивается по уровню билирубина или скорости экзогенных красителей; 2) метаболизирующая способность печени на основании выведения лекарств, определения уровня аммиака и фенолов; 3) синтез различных сывороточных белков. Лабораторная диагностика обогатилась большим числом ферментных тестов. В связи с этим особенно важна объективная оценка ферментных тестов с позиций клинической практики [2,37,41,47].

Выделяют следующие лабораторные синдромы: синдром цитолиза (синдром нарушения целостности гепатоцитов), синдром печеночноклеточной недостаточности, иммуновоспалительный синдром. Для синдрома цитолиза характерны: а) повышение активности ферментов — индикаторов цитолиза и печеночноклеточных некрозов — АлАТ, АсАТ, альдолазы, ГлДГ, СДГ, ОКТ, ЛДГ, ЛДГ-4, ЛДГ-5; б) гипербилирубинемия с повышением прямой фракции; в) повышение в сыворотке крови концентрации витамина В₁₂, железа [9].

Синдром холестаза обусловлен нарушением желчевыделительной функции печеночных клеток. Для него характерно: а) повышение активности ЩФ, ГГТ; б) гиперхолестеринемия, повышение фосфолипидов, β-липопротеидов, желчных кислот; в) гипербилирубинемия [11].

Синдром печеночноклеточной недостаточности отражает изменения основных функциональных проб печени, оценивающих поглотительно-экскреторную, метаболизирующую и синтетическую функцию печени. Его характеризуют: а) уменьшение общего белка,

альбуминов (II, V, VII факторы свертывания крови, ПТИ, холестерин, повышение активности холинэстеразы); б) снижение клиренса антипирина; в) задержка выделения бромсульфалеина, гипербилирубинемия с прямой реакцией; г) повышение содержания аммиака, фенолов, аминокислот [8].

Иммуновоспалительный синдром обусловлен сенсibilизацией клеток иммунокомпетентной ткани и активацией ретикулогистиоцитарной системы. Для него характерны: а) повышение уровня γ-глобулинов в сыворотке крови; б) изменение белковоосадочных проб; в) повышение уровня IgG, IgM, IgA, появление неспецифических антител (к ДНК, гладкомышечным волокнам, митохондриям), изменение реакции БТЛ и ТМЛ, изменение количества и соотношения субпопуляций лимфоцитов (хелперов, супрессоров) [12].

Сведения об этиологии, патогенезе и лечении хронического гепатита значительно углубились в последние 30 лет. Большинство из ранее существовавших трудностей было связано с использованием различных терминов для характеристики гистологических особенностей болезни, неспособностью распознавать специфические этиологические факторы и их роль в патогенезе и неопределенностью срока, когда острое заболевание становится хроническим [30,33,35].

Важнейшими достижениями в развитии учения о хронических гепатитах (ХГ) явилось открытие антигена гепатита В [B.S.Blumberg et al., 1965]; предложение о разделении гепатитов на основании морфологического критерия как наиболее достоверного; развитие иммунологической концепции в гепатологии и представления об аутоиммунном генезе некоторых форм ХГ [10, 47].

В Международной классификации болезней печени (1974, 1978) дается определение ХГ как полиэтиологического воспалительного заболевания печени, продолжающегося без улучшения не менее 6 мес. С морфологических позиций ХГ рассматривается как диффузное воспалительно-дистрофическое поражение печени, характеризующееся гистиолимфоплазматической инфильтрацией портальных полей, гиперплазией звездчатых ретикулоэндотелиоцитов, умеренным фиброзом в сочетании с дистрофией печеночных клеток при сохранении дольковой структуры печени. Следует подчеркнуть, что при ХГ всегда предполагается повреждение паренхимы и стромы печени. Представленное определение ограничивает рамки понятия ХГ диффузным гепатитом [34].

Нозологическая самостоятельность ХГ четко очерчена лишь в конце 60-х годов благодаря широкому использованию в клинической практике прижизненного морфологического исследования печени. В соответствии с этим морфологический принцип был положен в основу научной классификации ХГ, разработанной Европейской ассоциацией по изучению печени в июле 1968 г. [J. De Groote et al., 1968], выделены 2 основные группы гепатитов, разница между которыми в ряде случаев выражена нечетко [40,41].

Хронический персистирующий гепатит (ХПГ) характеризуется расширением портальных трактов и воспалительной клеточной инфильтрацией. Воспалительный инфильтрат локализован преимущественно в портальных трактах. Дольковая архитектура сохранена, фиброз отсутствует или выражен слабо [41].

Хронический агрессивный (активный) гепатит. (ХАГ)

Воспалительный инфильтрат захватывает портальные тракты и распространяется на паренхиму с нарушением целостности пограничной пластинки, видны *portal tract necrosis*, внутридольковые септы. Воспалительные явления отселяются от умеренных до резко выраженных. Как правило, в инфильтрате много лимфоцитов и плазматических клеток. Фиброзные поражения более обширны, чем при ХПГ. Архитектоника долек нарушена, но узловой регенерации паренхимы нет. Основываясь на данных клинико-биохимических, особенно морфологических, методов исследования, ХАГ был подразделен на формы с умеренной активностью и с выраженной активностью воспалительного процесса, позднее была выделена неблагоприятно протекающая некротизирующая форма. Эти разновидности ХАГ не рассматривались как самостоятельные заболевания, но их выделение уточняло степень активности процесса. Гистологические признаки различных форм позволяют составить представление о тенденции к прогрессированию, а, следовательно, о прогнозе болезни. Судя по морфологической картине, прогноз при ХПГ благоприятен, а многие случаи ХАГ заканчиваются циррозом [5].

Приведенное разделение ХГ основано на главном диагностическом признаке этого заболевания, но не дает представления об этиологии, клинических проявлениях различных форм, особенности их течения [5].

В Международной классификации хронических заболеваний печени 1974 (Акапулько, Мексика) и 1978 г. (ВОЗ) при разделении ХГ сохранен тот же основной принцип. Однако предпочтение отдано термину «ХАГ» как более приемлемому с точки зрения деонтологии. В связи с развитием вирусологии и иммунологии возникла необходимость корректировки представлений о ХГ. В 1994 г. на съезде гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе была предложена новая Международная классификация ХГ, сделана попытка выделить не только гистологические, но и клинические, функциональные критерии с определением по возможности этиологического фактора [4,27].

В последние годы, кроме двух морфологических типов ХГ (активного и персистирующего), включенных в Международную классификацию, выделяют *хронический лобулярный гепатит*. Лобулярный гепатит характеризуется мелкими некрозами во второй или третьей зонах ацинусов и внутридольковой лимфоидно-клеточной инфильтрацией, которая выражена значительно больше, чем инфильтрация портальных трактов. Важно подчеркнуть именно преобладание внутридольковых поражений над портальными и перипортальными. Из-за неравномерности инфильтрации портальных трактов, свойственной гепатитам, для надежности диагностики лобулярного гепатита необходимы изучение большого числа срезов и анализ повторных биопсий. Выделяют лобулярный гепатит как самостоятельную форму ХГ, имеющую характерную, преимущественно лобулярную, локализацию воспаления и особенности клинической картины. Термин «лобулярный гепатит» подчеркивает преимущественную локализацию воспалительного процесса, но не дает информации об его активности. Представляется оправданным до накопления достаточно четких данных об особенностях течения лобулярного гепатита относить его к ХПГ. При этом целесообразно выделение хронического персистирующего

портального и хронического персистирующего лобулярного гепатита [5,14].

Для клиницистов существенно, что лобулярный гепатит может иметь место при многих заболеваниях — неспецифическом реактивном гепатите, системных вирусных заболеваниях, лекарственных гепатитах. Наиболее частой причиной принято считать острый вирусный гепатит, после которого не наступило полной ремиссии в течение шести месяцев или нескольких лет [1,7].

В клинической практике чрезвычайно важно выделить этиологический фактор ХГ, который в большей степени определяет течение болезни и особенности терапии. Исходя из современного представления о ХГ как самостоятельной болезни, имеющей своеобразную клиническую и морфологическую характеристику с известными в ряде случаев этиологическими факторами, особенностями патогенеза, С.Д. Подымова предложила рабочую классификацию с учетом различных классификационных принципов [24]. В представленной классификации неспецифический реактивный гепатит и вторичный билиарный гепатит не являются самостоятельными нозологическими формами, и их включение в классификацию продиктовано значительной частотой их встречаемости в клинической практике. Хронический холестатический гепатит представляет одну из стадий первичного билиарного цирроза, его гистологические критерии отличны от принятых для ХГ [24].

На стадии предварительного диагноза, где в основном применяют неинвазивные методы диагностики, обычно используют «старую» классификацию, а на стадии окончательного диагноза — классификацию, предложенную в Лос-Анджелесе, правда, в разном объеме. В повседневной практике аутоиммунный гепатит пока обычно фигурирует в диагнозах как единое заболевание. ХГ чаще болеют мужчины. Лишь аутоиммунные гепатиты наиболее часто встречаются у женщин. Более 70% ХГ протекают клинически бессимптомно. Нередко их выявляют относительно случайно. Все большее значение приобретают алкоголь-вирусные ХГ. Кроме HCV и HBV, в их развитии нередко участвуют HGV и TTV. Хронический алкогольный гепатит регистрируют в 10-15% случаев у лиц, страдающих алкоголизмом. Хронический алкогольный гепатит представлен в основном стеатогепатитом. Больных хроническим лекарственным и аутоиммунным гепатитом, по крайней мере, на порядок меньше, чем больных хроническими вирусными и алкогольными гепатитами. Выделение группы больных стеатогепатитами в последние годы заполнило брешь в международной классификации ХГ. Стеатогепатит — воспалительно-дистрофическое заболевание печени алкогольной этиологии (90%) и неалкогольной природы (10%). Активные формы могут прогрессировать в цирроз печени. Стеатогепатит в значительной мере близок к заболеванию, прежде именовавшемуся жировой дистрофией печени с мезенхимальной реакцией или хроническим алкогольным гепатитом. Развитие неалкогольного стеатогепатита связывают с сахарным диабетом типа 2, ожирением, длительным парентеральным питанием, наличием илеоюнонального анастомоза, гиперлипидемией, приемом ряда лекарств. История изучения патологии печени насчитывает столетия. Достаточно вспомнить имя английского врача М. Baillie, который еще в 1793 г. установил связь между злоупотреблением алкоголем и развитием цирроза пече-

ни. В 1888 г. отечественный терапевт С.П. Боткин, опередив время более чем на 80 лет, предположил инфекционную природу желтухи. Однако долгие годы как причины, так и механизмы развития болезней печени оставались непознанными [1,15,16,17,18].

Формирование гепатологии как отдельной научной и практической области медицины состоялось лишь в последние три десятилетия минувшего века. Достижения этого периода по праву можно назвать выдающимися, однако они закономерно расширяют круг нерешенных проблем. В качестве доказательства достаточно привести лишь один пример. Повсеместное внедрение в практику диагностики вирусов гепатитов В и С открыло грандиозную картину: HBV инфицировано 300-350 млн. человек в мире, а носителями этого вируса являются, по разным данным, от 170 до 500 млн. Это означает, что, по крайней мере, каждый десятый житель Земли инфицирован одним из этих вирусов [42, 43,45].

Совершенствование диагностики болезней печени неразрывно связано с расширением алфавита гепатотропных вирусов. Идентификация 5 вирусов, 3 из которых обладают несомненной способностью вызывать хроническое воспаление печени, позволила осуществлять этиотропное лечение и, что еще более важно, профилактику гепатитов, которые еще совсем недавно оставались нераспознанными вплоть до формирования цирроза или подлежали только симптоматической терапии [4,6,25].

Несмотря на это, диагноз «криптогенный гепатит» еще не скоро уйдет из лексикона клиницистов. HGV и TTV, по всей видимости, не могут рассматриваться в качестве «кандидатов» на роль возбудителей гепатита человека, являясь, вероятнее всего, эпифеноменами на фоне уже существующей патологии печени [9,13,28].

Однако в 1999 г. обнаружен вирус, получивший рабочее название SEN (инициалы первого пациента), ДНК которого выявлена у 10 из 12 больных острым посттрансфузионным и у 13 из 19 больных ХГ ни А, ни Е. Естественно, столь небольшой материал не позволяет делать обобщающие выводы, тем более что к 2002 г. описано уже 8 разновидностей этого вируса. Но не исключено, что именно SEN вскоре пополнит группу гепатотропных вирусов, существенно сократив когорту криптогенных гепатитов [7].

Наконец, в конце 2001 г. появилась первая электронная публикация о двух новых претендентах — гепатотропных вирусах, обозначенных X и Y [7].

Вряд ли можно усомниться в том, что именно этиотропная терапия наиболее эффективна. Поэтому поиск новых возбудителей продолжается, что расширяет возможности вмешательства на ранних этапах болезни или даже поможет предотвратить ее развитие [26,38,45].

Достижения в лечении вирусных гепатитов обусловлены как созданием новых препаратов, так и разработкой эффективных комбинаций уже используемых в клинической практике. Принципиально новым подходом к лечению ХГ В явилась разработка лечебных вакцин. Современные схемы терапии ХГ С позволяют достичь стойкой элиминации вируса в 40-50% случаев, что, естественно, побуждает к поиску новых решений [16,17,21].

Известно, что в Европейских странах и в России значительно преобладает частота вируса гепатита С с ге-

нотипом 1b. Этим типом вируса инфицировано до 70% больных. Гепатит, вызванный HCV 1b, отличается более агрессивным течением, высокой частотой хронизации, ускоренным прогрессированием с трансформацией в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному. Более того, гепатит, вызванный HCV 1b, существенно хуже поддается лечению, чем другие типы HCV, даже при использовании современных схем противовирусной терапии [21].

В последние годы в ряде Европейских стран (Австрия, Германия) официально зарегистрированы схемы тройной терапии ХГ С, в которых наряду с а-интерфероном и рибавирином используются препараты амантиновой группы — амантадин, ремантадин и др. Частота полного ответа при таком режиме лечения у больных с не 1b-генотипом HCV может достигать 70-75%. Нельзя игнорировать более высокую частоту побочных эффектов при назначении тройных схем, в связи с чем актуальной проблемой остается разработка эффективных и безопасных противовирусных препаратов. Перспективным направлением можно считать создание ряда высокоактивных химических соединений, блокирующих ферменты HCV — геликазу, протеазу, РНК-полимеразу [44,45,46].

Наряду с поиском новых терапевтических подходов интенсивно разрабатываются более совершенные схемы профилактической вакцинации против гепатотропных вирусов. Несмотря на всемирно признанную эффективность рекомбинантных дрожжевых вакцин второго поколения, наличие значительного количества больных с генетически детерминированным низким уровнем иммунного ответа и с иммуносупрессией побуждает к разработке нового поколения вакцин [11].

Отсутствие идентифицированных нейтрализующих антител к HCV обуславливает отсутствие возможности предотвращения HCV-инфекции с помощью сывороточного иммуноглобулина. Созданию эффективной вакцины против HCV препятствуют наряду с указанным фактом гетерогенность популяции вируса и трудность его селекции на тканевой культуре. Обнадеживает факт наличия больных, перенесших острый гепатит С и выздоровевших от него. Расшифровка механизма клиренса вируса позволит существенно продвинуться по пути создания вакцины [20].

Прогресс в диагностике аутоиммунных болезней печени будет связан с расшифровкой новых аутоэпитопов — мишеней иммунных реакций и уточнением генетических основ иммунной аутоагрессии. Уже в ближайшее десятилетие возможна разработка программы генетического скрининга, основанной, в частности, на выявлении дефекта транскрипционного фактора AIRE-1. Применение комбинированного лечения аутоиммунного гепатита кортикостероидами и азатиоприном позволило достичь 20-летней выживаемости 80% больных. Вместе с тем остается значительная категория больных, резистентных к иммуносупрессии [11,22].

Обсуждается вопрос о возможности замещения в печени дефектного гена нормальным. Представляется реальным, что успехи генной инженерии в недалеком будущем приведут к возможности радикальной коррекции метаболических болезней печени. Не будет преувеличением назвать фиброз краевой камнем хронической патологии печени. Именно он обуславливает формирование цирроза, являющегося основной при-

чиной смерти больных. Избыточное развитие соединительной ткани не только ведет к нарушению функции печени, но и к развитию портальной гипертензии. Неудивительно, что значительные усилия сконцентрированы на поиске сывороточных маркеров фиброза, обладающих достаточной чувствительностью и специфичностью и позволяющих осуществлять неинвазивную диагностику, контроль за прогрессированием процесса и редукцию на фоне лечения фибротических изменений печени [12,42].

Наряду с достаточно хорошо известным проколлаген-III-пептидом проводятся клинические исследования корреляционной связи морфометрических показателей развития соединительной ткани в печени с концентрацией сывороточных коллагенов IV, VI, XVI и других компонентов внеклеточного матрикса — ламинина, теназина, гиалуронана [5,23].

Более того, наметились перспективы неинвазивного дифференцирования портального и лобулярного фиброгенеза. Наконец, исследование определенных типов матриксных металлопротеиназ — основных фибролитических ферментов — даст возможность оценки интенсивности процессов фибролиза. Применение современных этиотропных препаратов позволило не только предотвращать формирование фиброза печени, но и достоверно индуцировать его обратное развитие. Наиболее яркий пример — регресс фиброза на фоне длительного лечения ламивудином хронического гепатита В [3,23].

В то же время интенсивно разрабатываются соединения, обладающие антифибротической активностью, для применения в тех ситуациях, когда воздействие на причинный фактор затруднено. Наряду с хорошо известными препаратами (силимарин, фосфатидилхолин, пентоксифиллин) исследуются антифибротические свойства антагонистов эндотелиновых рецепторов и антител к трансформирующему фактору роста. Совсем недавно опубликованы интересные экспериментальные данные об антифибротических свойствах антагонистов рецепторов к ангиотензину II [2,22].

Перспективной представляется индукция «стрессовой релаксации» фиброгенных клеток — процесс, опосредованный интегриновыми рецепторами, ассоциированный со снижением синтеза коллагена и повышением активности коллагеназ. «Стрессовая релаксация» осуществляется при помещении мезенхимальных клеток из «стрессовой» (моделирующей состояние травмы) в «релаксирующую» среду. «Стрессовая релаксация» ослабляет или даже обрывает сигналы митогенных факторов роста, переводя клетку из фиброгенного в фибролитическое состояние путем переключения ее с синтеза коллагена на синтез матриксных металлопротеиназ [7].

Так, рецепторы тромбоцитарного фактора роста и эндотелина-1 служат трансмиттерами стрессовых сигналов, запускающих пролиферацию и синтез внеклеточного матрикса активированными звездчатыми клетками и портальными фибробластами. Установлено, что растворимые фрагменты коллагена VI, высвобождаемые в процессе ремоделирования печеночного матрикса, являются мощными стимуляторами и антиапоптотическими факторами для фиброгенных клеток. Помимо прямого ингибирования этих рецепторов пептидами или их аналогами создание комплексов последних с лекарственными препаратами позволит адресно воздей-

ствовать на фиброгенные клетки. Это продемонстрировано как *in vitro*, так и *in vivo* для циклических пептидов, распознающих рецепторы к тромбоцитарному фактору роста, коллагену VI и маннозо-6-фосфатазе [3,47].

Неалкогольный стеатогепатит, описанный J. Ludwig еще в 1980 г., лишь в последние годы начал привлекать внимание клиницистов в качестве претендента на роль этиологического фактора значительной доли криптогенных гепатитов. Установлено, что помимо избыточной массы тела, инсулиннезависимого сахарного диабета и гиперлипидемии основу развития неалкогольного стеатогепатита могут составлять врожденные и приобретенные расстройства метаболизма, прием лекарственных препаратов, оперативные вмешательства на органах пищеварительного тракта [1,13].

Сегодня диагностика основывается на гистологической картине при условии исключения алкогольного генеза стеатогепатита. Результаты лечения нельзя признать удовлетворительными ввиду отсутствия эффективного метода патогенетического воздействия на окисление жира в печени. Рассматривается возможность применения препаратов, снижающих резистентность к инсулину (троглитазон), антиоксидантов, антител к цитокинам и антагонистов цитокиновых рецепторов. Несомненно, что поиск новых маркеров, как и селективных химиотерапевтических препаратов, будет продолжен [39].

Очень важное, а иногда и решающее значение в комплексном лечении больных ХГ, имеет обоснованная патогенетическая терапия, возможности которой также существенно расширились в последние годы. Основная цель патогенетической терапии — замещение нарушенных функций печени и в первую очередь — детоксической. Применяют метод управляемой гемодилюции. Для внутривенных инфузий (в объеме 2-4 л/сут.) используют различные дезинтоксикационные средства. При отсутствии рвоты назначают энтеросорбенты, обильное питье. В случаях сохранения и прогрессирования интоксикации, угрозы развития синдрома острой печеночной недостаточности широкое применение получили глюкокортикостероидные препараты, ингибиторы протеаз. Наличие любых проявлений геморрагического синдрома обычно служит индикатором тяжести течения заболевания. К терапии добавляют ангиопротекторы. При развитии кровотечений применяют реополиглюкин, обладающий дезагрегационным действием, переливание свежезамороженной плазмы, замещающей дефицит факторов свертывания при нарушении их синтеза в печени. Оправдана при тяжелых формах ВГ экстракорпоральная детоксикация с привлечением различных средств эфферентной терапии (гемосорбция, плазмасорбция, плазмоферез, ультрафильтрация), а также гипербарическая оксигенация.

Одним из новых подходов к патогенетической терапии ХГ является метод системной энзимотерапии, основанный на комплексном терапевтическом воздействии смесей гидролитических ферментов растительного и животного происхождения. В последнее время появилась группа препаратов на основе нового класса веществ — тиопозитинов, являющихся аналогами ключевого клеточного метаболита и запускающих каскадный механизм биохимических реакций регуляции обмена, пролиферации и дифференцировку клеток. Наиболее изучен из них глутоксим, обладающий широким спек-

тром иммуномодулирующих и системных цитопротекторных эффектов.

Важным направлением в лечении ХГ является коррекция различных нарушений обмена — метаболическая терапия. Условно к ней можно отнести большой набор лекарственных препаратов с различным механизмом действия (гепастерил, рибоксин, антиоксидантные средства, поливитамины, гептрал, энтеросорбенты, эссенциале, флавоноиды). Большая и постоянно увеличивающаяся группа средств условно относится к гепатопротекторам, оказывающим защитное действие на патологически измененную печень. Целесообразно

применять гепатопротекторы в периоде реконвалесценции острого ВГ и при ХГ. В ближайшие десятилетия определенными представляются перспективы совершенствования методов неинвазивной диагностики и скрининга болезни печени, сокращения группы криптогенных гепатитов, разработка новых «высокоточных» препаратов этиотропной и патогенетической направленности. Это позволит распознавать патологические изменения на доклинической стадии, когда есть основания ожидать максимальный эффект от лечения и ликвидировать причинный фактор поражения печени до развития необратимых изменений [2,5,8,14,19].

THE MODERN ASPECTS OF HEPATITIS

S.Ts. Aushieva, T.P. Sizikh

(Institute of General and Experimental Biology SD RAS, Ulan-Ude)

The literary review on modern view on etiology, classification, clinical picture, diagnosis and treatment of chronic hepatitis is presented.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агофонов Н.А., Волошейникова Т.В., Григорьева В.Т., Яковенко Э.П. Метаболический заболевания печени: неалкогольный стеатоз и стеатогепатит. Диагностика и лечение // Бол. орг. пищев. — 2004. — № 2. — <http://www.pro-medicine.ru>
2. Апросина З.Г. Хронические диффузные заболевания печени // Клинич. фармакол. и терапия. — 1996. — Т.5, № 1. — С.14-18.
3. Аруин Л.И. Апоптоз и патология печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 1998. — № 2. — С.6-10.
4. Блохина Н.П. Возможности, варианты и перспективы лечения хронического гепатита С после проведения одного курса лечения // Вирусные гепатиты. Достиж. и перспективы. — 1998. — Т.1, № 2. — С.9-12.
5. Бондаренко А.Л. Прогнозирование хронического гепатита // Рос. мед. журн. — 1998. — № 1. — С.15-17.
6. Бондаренко А.Л., Барамзина С.В. Роль HLA-фенотипа в формировании хронической HCV-инфекции // Эпидемиол. и инфекц. болезни. — 2002. — № 3. — С.40-42.
7. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2002. — № 4. — С.21-25.
8. Буеверов А.О. Жирная печень: причины и последствия // Популярная медицина. — 2002. — Т.1, № 4. — <http://consilium-medicum.com>.
9. Гавришова Н.А., Антонова Т.В. Инфекционный процесс: Клинические и патофизиологические аспекты: Учеб. пособие. — СПб., 1999. — С.178.
10. Ивашкин В.Т. Комбинированное лечение хронического гепатита В // Рос. журн. гастроэнтер., гепатол. и колопроктол. — 1998. — № 5. — С.17-21.
11. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Клиническая гепатология сегодня и завтра // Рос. журн. гастроэнтер., гепатол. и колопроктол. — 2002. — № 1. — С.3-8.
12. Ивашкин В.Т., Маммаев С.Н., Лукина Е.А. и др. Особенности иммунного ответа у больных хроническим вирусным гепатитом С // Рос. журн. гастроэнтер., гепатол. и колопроктол. — 2001. — № 3. — С.24-29.
13. Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О. Неалкогольный стеатогепатит // Болез. орг. пищеварения. — 2000. — № 2. — С.41-45.
14. Калинин А.В. Вопросы патогенеза, клиники и лечения алкогольной болезни печени // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2001. — № 4. — С.8-14.
15. Комаров Ф.И., Хазанов А.И. Рук. по гастроэнтерологии. — М.: Медицина, 1995. — С.22-23.
16. Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Волжанин В.М. Вирусные гепатиты. — СПб: ИКФ «Фолиант», 1999. — С.92-104.
17. Лопаткина Т.Н. Опыт лечения хронического гепатита С высокими дозами интерферона-альфа // Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы. — 1999. — Т.3, № 7. — С.16-19.
18. Маевская М.В., Буеверов А.О. Старые и новые подходы к лечению алкогольной болезни печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2003. — № 6. — С.65-67.
19. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. — М.: Изд-во ГЭОТАР Медицина, 1999. — 432 с.
20. Макаров В.К. Влияние алкоголя на липидный состав сыворотки крови у носителей вируса гепатита В // Гигиена и санитария. — 2003. — № 1. — С.38-39.
21. Маммаев С.Н., Лукина Е.А., Шульпекова Ю.О. и др. Механизмы иммунного «ускользания» при хроническом гепатите С // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2002. — № 2. — С.56-60.
22. Окорков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. — М.: Мед. литература, 2002. — С.380-410.
23. Пинцани М. Эволюция фиброза печени: от гепатита к циррозу // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2002. — № 5. — С.4-8.
24. Подымова С.Д. Болезни печени. — М.: Медицина, 1993. — С.198-277.
25. Покровский В.И., Непомнящих Г.И., Толоконская Н.П. Хронический гепатит С: Современное представление о морфогенезе: концепция антивирусной стратегии гепатоцитов // Бюл. эксперимент. биологии и медицины. — 2003. — Т.135, № 4. — С.364-375.
26. Серов В.В. Морфологическая верификация хронических вирусных и алкогольных гепатитов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 1998. — № 5. — С.26-29.
27. Серов В.В., Войнова Л.В. Этиологическая и нозологическая оценка патологии печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2000. — № 2. — С.41-44.
28. Солонго Б. Состояние функции печени, перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных аспириновой астмой: Дисс...канд. мед.наук. — Барнаул, 2004. — 154 с.
29. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. — СПб: Теза, 1997. — 325 с.
30. Сторожак Г.И., Никитин И.Г., Банин Б.Б. и др. Жировая дистрофия гепатоцитов и хронический HCV-гепатит // Арх. пат. — 2000. — № 6. — С.27-32.
31. Танащук Е.А. Хронические заболевания печени у больных, злоупотребляющих алкоголем и инфицированных вирусами гепатита: Автореф. дис...канд. мед. наук. — М., 1999. — 24 с.
32. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Чердниченко Т.В. Вирусные гепатиты у детей. — М., 1994. — 304 с.
33. Фридлянд И.Ю., Гришаева М.П., Гришаева О.Н. и др. Хронический вирусный гепатит С: особенности иммунитета у больных с персистенцией вируса в мононуклеарных клетках // Иммунология. — 2002. — № 2. — С.121-124.
34. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук. Пер. с англ./ Под ред. З.Г.Апросиной, Н.А.Мухина. — М.: ГЭОТАР: Медицина, 1997. — 864 с.
35. Шувалова Е.П., Антонова Т.В. Значение системы антиоксидантной защиты крови в адаптации к инфекционному процессу при вирусном гепатите В // Тер. архив. — 1991. — Т.63, № 11. — С.47-49.
36. Хазанов А.И. Дифференциальная диагностика и лечение внутренних болезней. — М.: Медицина, 2003. — Т. 2. — С.264-277.
37. Яковенко Э.П., Григорьева П.Я. Хронические заболевания печени: диагностика и лечение // Рос. мед. журн. — 2003. — Т.11, № 5. — С.291-296.
38. Adams G.A., Kunde S.S., Lasenby A.J., et al. Portal fibrosis and hepatic steatosis in morbidly obese subjects: A spectrum of nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology. — 2004. — Aug, 40 (20). — P.475-483.
39. Angulo P. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease // Fnn.Hepatology. — 2002. — № 1. — P.12-19.
40. Galle P. Apoptosis in liver diseases // J.Hepatology. — 1997. — Vol.27. — P.405-412.
41. EASL International Consensus Conference on hepatitis C. Consensus statement. Paris, 26-28 February, 1999 // Hepa-

- tology. — 1999. — Vol. 30. — P.956-961.
42. Ishii K., Tanaka Y., Yap C. et al. Expression of hepatitis C virus NSB 5protein; characterization of its RNA polymerase activity and RNA binding // Hepatology. — 1999. — Vol.29, № 4. — P.1227-1235.
43. Kerr J.F., Willie A. H., Currie A.R. Apoptosis basic biological phenomena with wide-ranging implication tissue synthesis // Brit. J. Cancer. — 1972. — Vol.26. — P.239-257.
44. Missale G., Bertoni R., Lamanaca V. Different clinical behaviors of acute hepatic C viral infection are associated with different vigor of anti-viral cell-mediated immune response // J. Clin. Invest. — 1996. — Vol.98. — P.706-714.
45. Napoli J., Bishop G.A., McGuinness P.H. et al. Exogressive liver inguire in chronic hepatitis C infection correlates with increased expression of Th1-associatedcytokines // Hepatology. — 1996. — Vol. 24. — P.759-760.
46. Poynard T., Leroy V., Cohard M. et al. Meta-analis of interferon recombinant trials in the treatment of viral hepatitis C; effects of dose and duration // Hepatology. — 1996. — Vol. 24. — P.778-789.
47. Que F.G., Gores G.J. Cell death by apoptosis // Gastroenterol. — 1996. — Vol.110. — P.1238-1243.
48. Schalm S. Lmivudine and alfa interferan combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection; a randomized trial // Gut. — 2000. — Vol.46. — P.562-568.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© ЮРЧЕНКО В.В. —

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРОВЕДЕНИЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ПАПИЛЛОСФИНКТЕРТОМИИ И КОНТРОЛЬ ЕЕ АДЕКВАТНОСТИ

В.В. Юрченко

(Городская клиническая больница №6 им. Н.С.Карповича, гл. врач — А.М. Чихачев, эндоскопическое отделение, зав. — Т.Т.Ширко, г. Красноярск)

Резюме. Исследована роль диаметра электрода торцевого папиллотомы, произведена оценка различных направлений препаровки большого дуоденального сосочка. Обоснована необходимость максимального рассечения при проведении эндоскопической папиллосфинктертомии. Приведены критерии и диагностические методы для оценки адекватности рассечения.

Ключевые слова. Эндоскопическая папиллосфинктертомия, холедохолитиаз, механическая желтуха.

К настоящему моменту эндоскопическая папиллосфинктертомия (ЭПСТ) и дополнительные эндоскопические вмешательства на желчных протоках ввиду своей эффективности и низкого уровня осложнений приобрели широкое распространение [1,10]. Несмотря на это, техническое исполнение ЭПСТ особенно в сложных случаях, в нетипичных ситуациях и при анатомически нестандартных вариантах, порой не позволяет добиться адекватного дренирования или сопровождается значительным уровнем осложнений [1]. Широко предлагаемые к применению в качестве профилактических средств фармакологические препараты (сандостатин [5,11], ингибиторы протеаз [8] и пр.), к сожалению, не позволяют избежать грозных воспалительных осложнений. Также были предложены и другие оригинальные способы профилактики острых постпапиллотомических панкреатитов, как то метод интрадуоденальной лимфотропной антибиотико- и иммунотерапии [7] или метод интрадуктального введения даларгина и рибонуклеазы [2], или внутривенное введение в ранний послеоперационный период 5-фторурацила. Кроме медикаментозных методов профилактики постпапиллотомического панкреатита были предложены и способы усовершенствования: биполярный папиллотом [3], т.н. «безопасный» папиллотом [9] и радиоволновой папиллотом с использованием аппарата «Сургитрон» [4]. Однако, как показывает вся история хирургии, наиболее перспективным направлением снижения уровня осложнений и повышения уровня выполнимости ЭПСТ (под уровнем выполнимости в данной работе понимается отношение количества эффективно проведенных ЭПСТ к общему количеству попыток провести данное вмешательство) является именно разработка технологии анатомичного и атравматичного её про-

ведения, что косвенно подтверждается последними работами, посвящёнными этой тематике [6]. В вышеуказанных работах отмечается снижение уровня постпапиллотомических осложнений в процессе приобретения опыта конкретным специалистом. Опыт же представляет собой не что иное, как приобретение и систематизацию технологических способов и приемов проведения вмешательства. Детальному рассмотрению данной проблемы, основанному на собственном опыте, и посвящена данная работа.

Материалы и методы

Для проведения ЭПСТ и рассечения устья вирусного протока автор использовал дуоденоскоп фирмы «Олимпас» модели T10 и набор папиллотомов и эндопротезов собственной модификации. Статистическая достоверность полученных результатов установлена дисперсионным методом статистического анализа.

Результаты и обсуждение

Основными показаниями к проведению эндоскопической папиллосфинктертомии автор считал: стенозы большого дуоденального сосочка, холедохолитиаз, синдром «слепого мешка», эндопротезирование гепатико-холедоха, стеноз холедоходуоденостомоза.

Самыми распространенными техническими сложностями проведения данного вмешательства являются невозможность введения демлинговского папиллотомы в ампулу (канал) большого дуоденального сосочка (БДС), невозможность его селективного проведения в общий желчный проток, попадание в карманы слизистой оболочки дистального отдела общего желчного протока. Первые две технические сложности могут быть вызваны: во-первых, незначительными размерами БДС, деформацией его канала (ампулы) или нетипичным расположением устья общего желчного протока в нем, во-вторых, конусовидной, мобильной формой БДС, постоянно отклоняющейся от папиллотомы и, в-