

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Управление здравоохранения Брестского облисполкома
УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Ministry of Public Health of the Republic of Belarus
Department of Public Health of the Brest Executive Committee
The Grodno State Medical University

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ГЕПАТОЛОГИИ

CURRENT ISSUES OF HEPATOLOGY

Экспериментальная гепатология (Experimental Hepatology)
Терапевтическая гепатология (Therapeutic Hepatology)
Хирургическая гепатология (Surgical Hepatology)

Брест, 29-30 сентября 2011
Brest, September 29-30, 2011

Гродно
ГрГМУ
2011

УДК 616.36:005.745(06)
ББК 54.13лО
А43

*Рекомендовано Редакционно-издательским советом УО «ГрГМУ»
(протокол № 6 от 06.09.2011)*

Редколлегия:

В.М. Цыркунов (отв. ред.);

Д.А. Жмакин (ред. иностр. раздела);

Ю.В. Кравчук (техн. ред.);

В.С. Васильев, Т.И. Дмитраченко, С.В. Жаворонок, И.А. Карпов, С.В. Кративина, Е.Л. Красавцев, В.М. Семенов, Н.Н. Силивончик (члены редкол.).

Под редакцией профессора В.М. Цыркунова

Актуальные вопросы гепатологии : эксперим. гепатология, терапевт.
А43 гепатология, хирург. гепатология : материалы 9-го Межд. симпозиума гепатологов
Беларуси, Брест, 29-30 сент. 2011 г. / редкол. : В.М. Цыркунов (отв. ред.) и др.; под ред.
В.М. Цыркунова. – Гродно : ГрГМУ, 2011. – 204 с. = Carrent problems of hepatology / ed.
by V.M. Tsyркunov : The materials of the 9th International symposium of the hepatologists of
the Belarus, September 29-30, Brest. – Grodno : GrSMU, 2011. – 204 p.
ISBN 978-985-496-842-1

В сборнике материалов симпозиума представлены работы гепатологов – ученых, специалистов, врачей Беларуси, стран СНГ и дальнего зарубежья по актуальным направлениям экспериментальной и клинической гепатологии. Тематика симпозиума посвящена патологии печени, включающей циррозы, холестазы, вирусные и другие поражения. Информация будет полезна широкому кругу врачей и специалистам смежных специальностей.

In the proceedings of the symposium, presented the works of hepatologists – scientists, specialists, doctors of Belarus, CIS and abroad, on topical areas of experimental and clinical hepatology. Theme of the symposium is devoted to liver disease, including cirrhosis, cholestasis, viral and other disorders. The information will be useful for a wide range of doctors and specialists in related disciplines.

УДК 616.36:005.745(06)
ББК 54.13лО

ISBN 978-985-496-842-1

© УО «ГрГМУ»

Глубокоуважаемые коллеги, участники симпозиума!

В очередной раз гепатологи Беларуси со своими коллегами из стран СНГ и дальнего зарубежья собрались обсудить самые актуальные вопросы экспериментальной и клинической гепатологии. По установившейся традиции 9-й симпозиум гепатологов проводится в одном из областных центров нашей Республики, городе Бресте.

Город Брест и Брестский регион многие годы, практически с момента открытия Гродненского государственного медицинского университета (института), активно и плодотворно сотрудничают в системе здравоохранения и высшего медицинского образования. Гродненские гепатологи оказывают плановую консультативную помощь пациентам при выезде в г. Брест и районы области. Ежегодно Гродненские гепатологи проводят консультации сотням пациентов из Брестского региона, осуществляют дистанционную консультативную помощь с использованием компьютерных технологий.

Основным поводом «территориальной вариабельности» симпозиума является стремление организаторов максимально передать знания и богатый опыт наиболее известных ученых и практиков, занимающихся решением ведущих проблем гепатологии, своим коллегам, которые уже на первом этапе оказания медицинской помощи должны знать и применять современные методы диагностики, терапии и профилактики.

Хотелось бы отметить не только традиции нашего международного симпозиума гепатологов, но и стабильность в его проведении, обеспечиваемую и поддерживаемую Министерством здравоохранения Республики Беларусь и областными управлениями здравоохранения. Это придает уверенность и сохраняет надежду на то, что в недалеком будущем в медицинской отрасли будет введена новая специальность – гепатология, о необходимости которой было заявлено в 1993 году. Медицинская статистика последних лет подтверждает наличие существенных изменений в структуре болезней человека, в частности в гастроэнтерологии. Значительная часть гастроэнтерологических больных в настоящее время находятся под курацией инфекционистов, регистрирующих десятки тысяч случаев острых гастроэнтеритов, энтероколитов, гастроэнтероколитов и другой патологии, включая эрозивно-язвенные процессы в желудке и 12-перстной кишке инфекционного генеза. Еще большая часть гастроэнтерологических пациентов сосредоточена у инфекционистов с диагнозами хронических поражений печени в виде гепатитов, циррозов, желтух различного генеза, проходящих диспансеризацию на базе консультативно-диспансерных кабинетов гепатологических центров (инфекционных стационаров и КИЗов). Подтверждением того, что гастроэнтерологи лишились значительной части пациентов, ранее относящихся к их компетенции, является пример России, в которой произошла «бархатная» передача диагностики и лечения инфекционных гепатологических больных в подчинение гастроэнтерологов. В Беларуси этого не должно произойти, так как эпидемический и инфекционный процессы неразделимы, именно они составляют основу диагностики, лечения и профилактики, что лучше всего понимают гепатологи-инфекционисты.

Подтверждением тому является работа консультативно-диспансерного отделения нашего Гродненского инфекционного стационара (гепатологического центра), на базе которого после закрытия республиканского гепатологического центра количество консультаций не уменьшилось, а увеличилось, как и число пролеченных пациентов с патологией печени неинфекционного и инфекционного происхождения.

В ближайшие годы, наряду с развитием трансплантационных технологий, мы видим серьезную перспективу в разработке и внедрении клеточных технологий, первые испытания которых начаты в 2010 году. Для нашей небольшой, но весьма прогрессивной страны важно не «растянуть» выделяемые для этого направления финансы на несколько организаций-исполнителей, а наоборот, объединить всех заинтересованных специалистов на одной клиничко-экспериментальной базе, обеспечив выполнение поставленной задачи и экспорт новой технологии в сжатые сроки.

*Удачной работы симпозиуму, –
профессор Цыркунов В.М., научный организатор*

Dear colleagues, the participants of the symposium!

Once again, hepatologists of Belarus with their counterparts from the CIS countries and abroad gathered to discuss the most pressing issues of experimental and clinical hepatology. According to established tradition, the 9-th Symposium of hepatologists performed in one of the regional centers of the Republic, Brest.

The Brest and Brest region for many years, almost since the opening of Grodno State Medical University (Institute), an active and fruitful cooperate in the health care system and medical education. Hepatology from Grodno provide routine advice to patients in Brest and the districts. Every year, Grodno hepatologists consult hundreds of patients from the Brest region, execute remote advice using computer technology

The main reason for the "territorial variability" of the symposium is the desire of the organizers of the maximum transfer of knowledge and experience best-known scientists and practitioners involved in the decision of the leading problems of hepatology, his colleagues, who in the first phase of care required to know and apply modern methods of diagnosis, therapy and prevention.

I would like to note not only the traditions of our international Hepatology symposium, but and stability in its conduct, provide and maintain the Ministry of Health and region health departments. It gives confidence and remains hopeful that in the near future in the healthcare industry will introduce a new specialty – Hepatology, the need for which was announced in 1993. Medical statistics for the last few years confirms the significant changes in the structure of human diseases, particularly in gastroenterology. A significant portion of gastroenterological patients is currently under supervision infectious diseases, registering tens of thousands of cases of acute gastroenteritis, enterocolitis, gastroenterocolitis and other pathologies, including erosion-ulcerative processes in the stomach, duodenum, and 12 duodenum of infectious genesis. Another large part of gastroenterology patients focuses under infections control with infectious diagnoses of chronic liver disease as hepatitis, cirrhosis, and jaundice of different origin undergoing medical examinations on the basis of a consultative and dispensary cabinets of hepatology centers (infectious disease hospitals and CDC). Confirmation that gastroenterologists have lost a significant proportion of patients previously under their jurisdiction, is an example of Russia, where there was a "velvet" transfer of diagnosis and treatment of hepatology patients in subordination of gastroenterology. In Belarus, this should not happen as an epidemic and infectious processes are inseparable, they form the basis of diagnosis, treatment and prevention, and better understand the infection-hepatologists.

Is confirmed by the work of consultative and dispensary department of our Grodno infection hospital (Hepatology Center), on the basis of which after the closing of the Republican hepatology consultation center has not decreased, but increased as the number of treated patients with pathology of the liver non-infectious and infectious origin.

In the coming years, along with the development of transplantation technology, we see great prospects in the development and introduction of cellular technology, the first test which started in 2010. For our small, but very progressive country, is important not to "stretch" allocated for this area of finance for several implementing agencies, but rather to unite all interested professionals on the same clinical and experimental basis, ensure achievement of objectives and export of new technology in the shortest possible time.

*Successful work of the symposium,
professor Tsyркunov V.M. – research organizer.*

Абдрахманов М.М.¹, Макарова И.В.², Шувалова Е.Е.³
СОЧЕТАННОЕ ТЕЧЕНИЕ ГЕПАТИТА С И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ
¹ – Кыргызско-славянский университет (Бишкек, Кыргызстан),
² – Волгоградский медицинский университет
³ – Санкт-Петербургская государственная медицинская академия
им. И.И. Мечникова

Актуальность. Пандемия ВИЧ-инфекции, как и пандемия наркотизации населения существенно повлияли как в целом на показатели общественного здоровья, структуру заболеваемости и смертности, так и на уровень заболеваемости, характер течения и исходы гемоконтактных вирусных гепатитов.

Цель – изучить в 3 регионах (Бишкек, Ульяновск, Санкт-Петербург) особенности течения хронического гепатита С у больных ВИЧ-инфекцией.

Результаты. В соответствии с целью исследования мы изучили характер клинико-лабораторных проявлений у больных HCV-инфекцией, протекающей у ВИЧ-инфицированных пациентов в трех регионах СНГ (Кыргызстан, Волгоград и Санкт-Петербург).

Установлено, что среди больных ХГС на фоне ВИЧ-инфекции в стадии 3 ВИЧ-инфекции (группа 1) жалобы на быструю утомляемость предъявляли $\frac{2}{3}$ пациентов, в группе больных HCV-инфекцией, протекающей без ВИЧ-инфекции (группа 3 – сравнения) – менее чем у половины (43,4–46,2%). У пациентов с гепатитом С, протекающим на фоне ВИЧ-инфекции в стадии 4 (2-я группа), жалобы на быструю утомляемость предъявляли 82,9–86,3% больных. При обследовании увеличение печени выявлено у $\frac{2}{3}$ больных 1-й группы и у 90,9–93,1% 2-й группы против 65,2–67,3% больных ХГС, протекавшем как моноинфекция.

В целом те или иные клинические проявления болезни выявлены у всех больных ХГС в сочетании с ВИЧ-инфекцией среди тех, у кого диагностирована 4 стадия ВИЧ-инфекции, у $\frac{2}{3}$ больных среди тех, у кого ВИЧ-инфекция была в стадии 3, с такой же частотой у больных ХГС. Среди больных ВИЧ-инфекцией в 3 стадии без коинфекции ХГС те или иные признаки болезни имели место только в $\frac{1}{4}$ случаев.

Известно, что простой герпес является одной из наиболее часто развивающихся суперинфекций ВИЧ/СПИД (манифестация в 69,5% случаев). С другой стороны, ХГС является предиктором перехода латентной формы простого герпеса в манифестную, в том числе в виде генитального герпеса.

Показано, что в патогенезе ХГС, протекающего как моноинфекция, значительное место занимает аутоиммунный процесс: в 71,8% случаев у больных ХГС выявляется ревматоидный фактор; у 28,1% мужчин, больных ХГС, выявляется повышенный титр антифосфолипидных антител, что свидетельствует о возможности формирования у них антифосфолипидного синдрома; у 18,8% пациентов выявляются антитиреоидные антитела, что на фоне увеличения в стране лиц, страдающих ХГС, позволяет прогнозировать повышение уровня заболеваемости аутоиммунным тиреоидитом.

Содержание билирубина и его фракций у больных ХГС в 3-й стадии ВИЧ-инфекции находилось в пределах нормы. Уровень АлАТ был умеренно повышен и составлял $96,8 \pm 14,2$ (рп < 0,001). В 4-й стадии ВИЧ-инфекции у больных ХГС наблюдались более выраженные изменения биохимических показателей, проявляющиеся небольшой гипербилирубинемией, значительным повышением уровня АлАТ, достоверно превышая соответствующие показатели больных ХГС в латентной стадии ВИЧ-инфекции (рх < 0,001).

При микст-инфекции ХГС+ВИЧ-инфекция в субклинической стадии последней количество Т-лимфоцитов сохранялось в норме, несколько превышая показатели больных ХГС без ВИЧ. Значительное уменьшение популяции Т-лимфоцитов выявлено в 4-й стадии болезни (средние показатели абсолютного количества CD3+лимфоцитов $672 \pm 26,8$ в 1 мкл), что достоверно ниже уровня Т-лимфоцитов у больных ХГС, не инфицированных ВИЧ и ко-инфицированных пациентов в латентной стадии ВИЧ-инфекции (р < 0,001).

Количество CD4+лимфоцитов, являющихся основной мишенью для ВИЧ, значительно снижалось по мере прогрессирования болезни. Достоверно низкое содержание Т-хелперов, по сравнению с нормой и показателями больных ХГС, не инфицированных ВИЧ, выявлялось в субклиническую стадию и период вторичных проявлений, причем уровень Т-хелперов в 4-й стадии ВИЧ-инфекции был достоверно ниже, чем в 3-й стадии заболевания.

У коинфицированных HCV пациентов в субклинической стадии ВИЧ-инфекции имело место увеличение уровня Т-эффекторов/супрессоров, достоверно превышая показатели ВИЧ-негативных больных ХГС и здоровых доноров ($p < 0,001$). Однако у ВИЧ-инфицированных больных ХГС, находящихся в стадии вторичных проявлений ВИЧ-инфекции, на фоне низкого содержания CD3+ и CD4+лимфоцитов, выявлено также снижение уровня CD8+лимфоцитов. Содержание Т-эффекторов/супрессоров в 4-й стадии было достоверно ниже, чем у пациентов в 3-й стадии ВИЧ-инфекции ($p < 0,001$), ниже контрольных показателей ($p < 0,05$).

Определение уровня ЦИК выявило их рост у ВИЧ-инфицированных больных ХГС, более выраженный в периоде вторичных проявлений ВИЧ-инфекции. Содержание ЦИК во всех стадиях ВИЧ-инфекции было достоверно выше нормы ($p < 0,001$), превышая также показатели больных ХГС, не инфицированных ВИЧ ($p < 0,001$). У коинфицированных пациентов выявлен дефицит С3-компонента комплемента, у ВИЧ-инфицированных больных ХГС имеет место более значительное снижение уровня С3-компонента комплемента, нежели у ВИЧ негативных пациентов ($p < 0,001$).

Заключение. ХГС, как коинфекция ВИЧ/СПИД, имеет особенности клинико-лабораторных проявлений. ВИЧ-инфекция усугубляет инфекционный процесс, обусловленный вирусом гепатита С, предрасполагая к системному характеру течения болезни, увеличивает частоту внепеченочных проявлений болезни: реактивной артропатии, гломерулонефрита, васкулита. В свою очередь ХГС является предиктором манифестации простого герпеса.

Abdrachmanov M. M.¹, Makarova I.V.², Shuvalova E.E.³

MIXED VIRAL HEPATITIS C AND HIV-INFECTION

Kirgizsko-Slavjansk university (Bishkek, Kirgizstan)

Volgogradsk medical university, Volgograd, Russia

St. Petersburg Mechnikov's medical academy, St. Petersburg, Russia

The article presents an observation of clinical picture and laboratory data of HIV-infection mixed with viral Hepatitis C infection in three regions (St. Petersburg, Volgograd, Bishkek). The development of clinically manifested herpes-virus infection shows that virus of Hepatitis C is a predictor of herpes-virus infection in patients with HIV-infection.

Андрейчин М.А.

РОЛЬ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Тернопольский государственный медицинский университет

им. И.Я. Горбачевского, Тернополь, Украина

Актуальность. Нарушение регионарного кровообращения и микроциркуляции играет важную роль в патогенезе вирусных гепатитов и их неблагоприятных исходов. Одной из причин является дисфункция эндотелия, которая приводит к изменению тонуса кровеносных сосудов, усилению тромбообразования и адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам. Вместе с тем, значение дисфункции эндотелия при инфекционных болезнях, в том числе вирусных гепатитах, нуждается в углубленном исследовании.

Материал и методы. В представленном сообщении обобщены результаты наших исследований содержания в крови больных хроническим гепатитом С и С+В Е-селектина,

тромбомодулина и фактора Виллебранда иммуноферментным методом с помощью соответствующих коммерческих тест-систем, а также подсчета количества десквамированных эндотелиальных клеток в кровеносном русле методом Hladove. Группу сравнения составляли здоровые лица.

Результаты. У больных хроническим гепатитом С уровень маркеров эндотелиальной дисфункции превышал нормальные показатели: концентрация Е-селектина составила $(114,3 \pm 2,97)$ нг/мл, тромбомодулина – $(13,83 \pm 0,47)$ нг/мл, активность фактора Виллебранда – $(170,50 \pm 3,59)$ %, норма, соответственно $(47,65 \pm 8,21)$, $(5,32 \pm 1,14)$ нг/мл, $(120,84 \pm 7,22)$ % ($P < 0,05$ во всех случаях). Сочетание хронического гепатита С с гепатитом В существенно не повлияло на исследованные показатели.

Заслуживает внимания большее повышение уровня Е-селектина в период реактивации гепатита С, в сравнении с латентной фазой, а также корреляция этого уровня с активностью сывороточной АлАТ. Так, коэффициент корреляции Пирсона между содержанием Е-селектина и активностью АлАТ свидетельствует о наличии позитивной связи средней силы в обеих группах, причем у больных с реактивацией гепатита он был выше (0,48), нежели при латентной форме инфекции (0,38).

Установлена достоверная корреляция между уровнями тромбомодулина, фактора Виллебранда и активностью АлАТ (0,58 и 0,38, соответственно), показателем тимоловой пробы (0,35 и 0,37), протромбиновым индексом (-0,69 и -0,53). Достоверной корреляции количественных изменений указанных маркеров эндотелиальной дисфункции с возрастом и полом пациентов не обнаружено. Линейный коэффициент корреляции между тромбомодулином и фактором Виллебранда составил 0,62.

В одной из серий исследования установлено, что у больных с внепеченочными проявлениями хронического гепатита С (криоглобулинемия, васкулит, гипотиреоз и др.) уровень Е-селектина был выше, чем у пациентов без таких проявлений ($P < 0,05$).

Разработан способ интегральной оценки течения хронического гепатита С, которым предусмотрено определение активности АлАТ и количества циркулирующих десквамированных эндотелиальных клеток в крови конкретного больного с последующим расчетом диагностического индекса активности патологического процесса по составленной формуле (патент UA 23693). Новый способ дает возможность в клинических условиях суммарно оценить степень повреждения гепатоцитов и эндотелия печеночных гемокапилляров.

К активизации и повреждению эндотелия внутренней выстилки микрососудов при вирусных гепатитах, вероятно, приводит прохождение вирусов через гематогистологические барьеры и развитие эндогенной интоксикации организма, что отрицательно влияет на метаболические процессы.

Заключение. Таким образом, у больных хроническим гепатитом С установлено нарушение эндотелиальной функции, которое усугубляется при повышении активности патологического процесса в печени и развитии внепеченочных проявлений болезни. Полученные данные не только подтверждают важную роль дисфункции эндотелия в патогенезе HCV-инфекции, но и могут быть использованы при разработке более эффективной терапии.

Andreychin M.A.

ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE PATHOGENESIS OF VIRAL HEPATITIS

**Ternopil State Medical University them. IJ Gorbachev,
Ternopil Ukraine**

In patients with chronic hepatitis C found a violation of endothelial function, which is exacerbated by increased activity of the pathological process in the liver and the development of extrahepatic manifestations of the disease, which can be taken into account in developing more effective therapies.

Алексеев С.А., Бовтюк Н.Я., Кошевский П.П., Статкевич А.В.
ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ХОЛЕСТАЗА
Белорусский государственный медицинский университет,
УЗ “ЗГКБ им. Е.В. Клумова”, Минск, Беларусь

Актуальность. В настоящее время отмечен неуклонный рост числа оперативных вмешательств с целью хирургического лечения холестаза различного генеза. Это связано с увеличением заболеваемости холелитиазом среди взрослого населения планеты. Холестаз неопухолевого генеза составляет от 10 до 12% среди заболеваний органов ЖКТ, кроме того, отмечен рост числа опухолей гепатопанкреатодуоденальной зоны (13-15 на 50000). Показатели послеоперационных осложнений по-прежнему остаются на высоких цифрах и составляют от 12 до 55% (М.А. Хамидов, 1996; Peix J.L., 1997). Не снижается и уровень летальности, который на высоте желтухи составляет от 7 до 45% (Доценко В.М., 1991). Исследователями предлагается разная тактика ведения больных с холестазом в зависимости от его тяжести, не однозначно определение понятия одноэтапного и двухэтапного лечения холестаза.

Цель – изучить оптимальную тактику ведения больных с холестазом.

Результаты. Проанализована тактика лечения 60 больных с подпеченочным и внутриспеченочным холестазом разной степени тяжести, находившихся на лечении в хирургическом отделении УЗ “ЗГКБ им. Е.В. Клумова” г. Минска в период с 2002 по 2010 год. Возраст больных 30–89 лет, преобладали женщины – 40 (67%), мужчин – 20 (33%). Из всех пациентов трудоспособные составили 23 (38%), нетрудоспособные – 37 (68%). Количество больных с холестазом опухолевого генеза составило 7 (12%), неопухолевого – 53 (88%). В клинической картине у пациентов с неопухолевым холестазом преобладали боли в правом подреберье разной интенсивности, повышенная температура тела, озноб, иктеричность кожных покровов, диспептические расстройства. На основании проведенных исследований: ультразвукового исследования, фиброэзофагогастродуоденоскопии, компьютерной томографии, эндоскопической ретроградной холангионаккреатографии, лабораторных исследований и клинических данных диагностированы следующие заболевания (таблица 1).

Таблица 1 – Перечень заболеваний, диагностированных у пациентов

Название заболевания	Число пациентов	Количество мужчин (%)	Количество женщин (%)
Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) с холедохолитиазом	32 (54%)	10 (16,5%)	22 37,5%)
ЖКБ с холедохолитиазом + стеноз большого дуоденального соска (БДС), стеноз терминального отдела общего желчного протока	14 (23%)	4 (6,5%)	10 16,5%)
ЖКБ с билиарным панкреатитом	7 (12%)	4 (6,5%)	3 (5,5%)
Опухоль БДС и желчевыводящих путей	2 (3%)	1 (1,5%)	1 (1,5%)
Опухоли печени, поджелудочной железы.	5 (8%)	1 (1,5%)	4 (6,5%)

Все поступившие больные разделены на три группы. Основную первую группу (n=23) составили больные, поступившие в экстренном порядке с тяжелой (уровень билирубина от 160 мкмоль/л и выше) степенью холестаза и с наличием тяжелой сопутствующей патологии. Из них мужчин – 9 (15%), женщин – 14 (23%) в возрасте 37–89 лет; трудоспособные – 4 (7%), нетрудоспособные – 19 (31%).

Во вторую группу (n=16) включены пациенты, поступившие в срочном порядке с холестазом средней тяжести (уровень билирубина 81–160 мкмоль/л), без наличия тяжелой сопутствующей патологии. Из них мужчин – 8 (13.5%), женщин – 8 (13.5%) в возрасте 30–70 лет; трудоспособные – 9 (15%), нетрудоспособные – 7 (12%).

К третьей группе (n=21) отнесены пациенты с легкой степенью холестаза (уровень билирубина до 80 мкмоль/л), без наличия тяжелой сопутствующей патологии. Из них мужчин – 3 (5%), женщин – 18 (30%) в возрасте 40–88 лет; трудоспособные – 10 (16.5%), нетрудоспособные – 11 (18.5%).

Выбор оперативного вмешательства определялся в зависимости от тяжести патологического процесса, общего состояния больного, а также данных дооперационных методов исследования.

Пациентам основной группы проведены следующие операции: лапаротомия, холецистэктомия + дренирование холедоха – 6 (26%), эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) + лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ) – 6 (26%), ЭПСТ + литотрипсия+ЛХЭ – 4 (17%), ЭПСТ + лапаротомия, холецистэктомия + холедоходуоденоанастомоз (ХДА) – 5 (22%), чрескожная чреспеченочная холангиостомия – 1 (4%), взятие биопсии печени – 2 (5%). Операции, проведенные двухэтапно, – 15 (65%), одноэтапно – 8 (35%). Средняя продолжительность лечения составила 13.5 койко-дня (к/д). В удовлетворительном состоянии выписаны на амбулаторное лечение 21 пациент, 2 переведены для дальнейшего лечения в онкодиспансер.

Пациентам второй группы выполнены следующие вмешательства: лапаротомия, холецистэктомия+ дренирование холедоха – 4 (25%), ЛХЭ+ ЭПСТ – 3 (19%), лапаротомия, холецистэктомия+ ХДА – 3 (19%), ЭПСТ – 2 (12%), ЭПСТ+ литотрипсия – 4 (25%). Операции, проведенные двухэтапно, – 3 (19%), одноэтапно – 13(81%). Средняя продолжительность лечения составила 12 к/д. Все пациенты данной группы выписаны на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии.

Пациентам третьей группы выполнены следующие операции: лапаротомия, холецистэктомия+дренирование холедоха – 7 (33%), лапаротомия, холецистэктомия+ХДА-4(19%), ЭПСТ – 2 (9.5%), ЭПСТ+ литотрипсия-5 (24%), ЭПСТ+лапаротомия, холецистэктомия +дренирование холедоха – 2 (9.5%), панкреатодуоденальная резекция по Уипплу – 1 (5%). Количество операций с одноэтапной тактикой – 19 (90%), двухэтапной – 2 (10%). Средняя длительность лечения – 11 койко-дней, все пациенты переведены на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии.

Заключение. У больных с наличием тяжелой степени холестаза и выраженной тяжелой сопутствующей патологией при поступлении (основная группа), преимущественным является двухэтапный алгоритм лечения. Одноэтапная тактика лечения холестаза оправдана преимущественно у больных со средней и легкой степенью холестаза, без наличия тяжелой сопутствующей патологии и поддающейся адекватной коррекции.

Alekseev S.A., Bautsiuk N.Y., Koshevsky P.P., Statkevich A.V.

TACTICS OF PATIENTS TREATMENT WITH SYNDROME CHOLESTASIS

Belarussian State Medical University, Minsk, Belarus

This research work is dedicated to analysis of well-known approaches to management of cholestasis. It explains the peculiarities of one and two stage techniques of its treatment. The work is based on 60 patients with different stages of cholestasis who were undergoing a course of treatment in 3rd state hospital of Minsk. The policy of application of one and two stage techniques of cholestasis management must take into account the stage of cholestasis.

Алексеев С.А., Кошевский П.П., Бовтюк Н.Я.
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОБТУРАЦИОННОЙ ЖЕЛТУХИ
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Актуальность. Актуальность проблемы обусловлена широкой распространенностью заболеваний гепатопанкреатодуоденальной зоны, которые являются основными причинами механической желтухи. Наиболее частой причиной развития механической желтухи доброкачественного генеза является осложненная желчнокаменная болезнь, встречающаяся у 25% лиц старше 60 лет. В странах Западной Европы и России желчнокаменной болезнью страдает 10-20% населения. Холедохолитиаз при этом возникает у 8–20% больных желчнокаменной болезнью. Также растет частота заболеваний поджелудочной железы и опухолей панкреатодуоденальной зоны.

Цель – изучить результаты хирургического лечения пациентов с механической желтухой различной этиологии.

Результаты. Проанализированы результаты лечения 56 пациентов с механической желтухой, оперированных в хирургическом отделении 5 ГКБ г. Минска за период 2007–2009 гг. Из них пациентов с механической желтухой злокачественного генеза было 9 (16%) и доброкачественного генеза – 47 (84%). Среди пациентов с механической желтухой злокачественного генеза у 5 был диагностирован рак головки поджелудочной железы, у 3 – рак желчного пузыря с прорастанием в печень и внепеченочные желчные протоки, у 1 – лимфогранулематоз со сдавлением общего желчного протока лимфоузлами. Среди пациентов с механической желтухой доброкачественного генеза у 31 (65,96%) пациента причиной желтухи являлся холедохолитиаз, в том числе у 6 (12,76%) – холедохолитиаз в сочетании со стриктурой большого дуоденального сосочка, у 7 (14,90%) – стриктура большого дуоденального сосочка без холедохолитиаза, у 6 (12,76%) – индуративная (псевдотуморозная) форма хронического панкреатита со сдавлением интрапанкреатического отдела общего желчного протока, у 1 (2,13%) – первичный склерозирующий холангит, у 1 (2,13%) – аденома большого дуоденального сосочка, у 1 (2,13%) – острый флегмонозный холецистит со сдавлением общего желчного протока инфильтратом. У 5 (10,6%) пациентов с механической желтухой доброкачественного генеза во время операции был диагностирован холангит, у 1 – холангиогенные абсцессы печени, холангиогенный сепсис. Мужчины составляли 32,14%, женщины – 67,86%. В возрастную группу до 45 лет включены 18,18% пациентов с механической желтухой, 46–60 лет – 21,82%, 61–75 лет – 29,09%, старше 75 лет – 30,91%. Средний возраст пациентов с механической желтухой доброкачественного генеза составил $62,94 \pm 16,92$ года, с желтухой злокачественного генеза – $66,22 \pm 14,80$ года. Всем пациентам с механической желтухой был выполнен комплекс обследований, включавший общий и биохимический анализы крови, коагулограмму в динамике, ультразвуковое исследование, фиброгастродуоденоскопию, у части пациентов обследование дополнено рентгеновской компьютерной томографией, магнитно-резонансной томографией с болюсным усилением, эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией (ЭРХПГ). Ультразвуковое исследование во всех случаях позволило диагностировать наличие билиарной гипертензии и уровень блока оттока желчи. У 22 (70,9%) пациентов с холедохолитиазом диагноз был выставлен до операции с помощью только ультразвукового исследования. У 5 пациентов холедохолитиаз, диагностированный с помощью ультразвукового исследования, на операции не подтвердился.

Таким образом, чувствительность ультразвуковой диагностики при холедохолитиазе составила 70,9%, специфичность – 81,5%. При раке головки поджелудочной железы только ультразвуковое исследование во всех 5 случаях позволило диагностировать объемное образование головки поджелудочной железы. Пациенты с механической желтухой были госпитализированы в хирургическое отделение по разным причинам в сроки $4,37 \pm 3,23$ суток от начала заболевания. Средний уровень гипербилирубинемии при поступлении составлял $221,98 \pm 51,08$ мкмоль/л, перед операцией – $226,35 \pm 97,18$ мкмоль/л.

Из 5 пациентов с раком головки поджелудочной железы 2 были произведены холецистэктомия и наложение холедоходуоденоанастомоза по Юрашу-Виноградову, в 1 случае – холецистэктомия, наложение холедохоеюноанастомоза на петле с Брауновским соустьем, 1 – холецистэктомия, наложение холедохоеюноанастомоза по Ру, 1 – наружное дренирование общего желчного протока. При лимфогранулематозе со сдавлением общего желчного протока лимфоузлами была выполнена холецистэктомия с наложением холедохоеюноанастомоза по Ру. При раке желчного пузыря с прорастанием в печень и внепеченочные желчные протоки 1 пациентке была выполнена холецистэктомия с резекцией IV сегмента печени и общего желчного протока с перевязкой его дистального отдела и наложением гепатикодуоденоанастомоза по Финстереру, 1 – холецистэктомия, наложение холедоходуоденоанастомоза, 1 – холецистэктомия, наружное дренирование общего желчного протока. Из 9 пациентов с механической желтухой злокачественного генеза после операции умер 1 (11,1%). Причиной смерти явилась нарастающая почечно-печеночная недостаточность.

При холедохолитиазе во всех 31 случае выполнялась холедохолитотомия. В 8 случаях (25,8%) холедохолитотомия была завершена швом общего желчного протока и его дренированием по Холстеду-Пиковскому, в 15 случаях (48,4%) – наложением холедоходуоденоанастомоза по Юрашу-Виноградову или Финстереру, в 4 случаях (12,9%) – двойным внутренним дренированием общего желчного протока (трансдуоденальная папилосфинктеропластика и наложение холедохоеюноанастомоза по Юрашу-Виноградову), в 2 случаях – наружным дренированием общего желчного протока по Керу или Вишневскому в связи с тяжестью общего состояния, в 1 случае операция завершена наложением холедохоеюноанастомоза на длинной петле с Брауновским соустьем и в 1 – трансдуоденальной папилосфинктеропластикой. При стриктуре большого дуоденального сосочка без холедохолитиаза в 4 случаях выполнено наложение холедоходуоденоанастомоза, в 3 случаях – трансдуоденальная папилосфинктеропластика. При индуративном панкреатите выполнялось наложение холедоходуоденоанастомоза в 4 случаях и наружное дренирование желчных протоков в связи с обострением панкреатита в 2-х. 7 (14,9%) из 47 пациентов с механической желтухой доброкачественного генеза были оперированы с применением минилапаротомного доступа, из них двоим перед использованием набора «Мини-Ассистент» была выполнена лапароскопическая холецистэктомия и лапароскопическая интраоперационная холангиография. Умерло 5 пациентов с механической желтухой доброкачественного генеза (10,6%). Причиной смерти были острая печеночно-почечная недостаточность у 3-х, сепсис и полиорганная недостаточность у 1, перитонит и нарастающая полиорганная недостаточность у 1.

Заключение. Основной причиной механической желтухи опухолевого генеза явились опухоли головки поджелудочной железы. Среди неопухолевых заболеваний, приведших к обтурационной желтухе, наиболее часто встречались холедохолитиаз, стриктура большого дуоденального сосочка, индуративный панкреатит. Причиной послеоперационной летальности при механической желтухе являются острая печеночно-почечная недостаточность и гнойно-септические осложнения с развитием полиорганной недостаточности.

Alekseev S.A., Koshevsky P.P., Bovtiuk N.Y.
SURGICAL TREATMENT OF AN OBSTRUCTIVE JAUNDICE
Belorussian State Medical University, Minsk, Belarus

Have been analysed the results of surgical treatment of patients with an obstructive jaundice. Among the reasons of obstructive jaundice 16% has made cancer, 84%- bile duct stones, a stricture of the big duodenal papilla and in durative pancreatitis. The postoperative lethality has made 10,6-11,1%. Acute hepatonephric insufficiency and purulent-septic complications with multiorgan insufficiency development were causes of death.

Амбрушкевич Ю.Г., Амбрушкевич А.Ю., Леванович О.Н.
МЕХАНИЗМЫ, ОТВЕТСТВЕННЫЕ ЗА РАЗВИТИЕ
ЭТАНОЛ-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГЕПАТОПАТИИ
Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Хорошо известна разная индивидуальная чувствительность печени животных и человека к алкоголю. При действии на животных одной и той же дозы этанола морфологические изменения в печени варьируют в широких пределах как в количественном, так и в качественном (белковая и жировая дистрофия, гепатоз, гепатит, некроз, цирроз) отношениях. Безусловно, что на формирование и характер алкогольных поражений печени влияет исходное состояние множественных систем в организме человека и печени, в частности, способных нейтрализовать токсическое действие этанола. Несмотря на многочисленные исследования, до настоящего времени не расшифрованы механизмы, ответственные за предрасположенность печени человека и животных к повреждающему действию этанола.

Цель – выявление факторов как предрасполагающих, так и препятствующих развитию алкогольной гепатопатии.

Материал и методы. Опыты проведены на 112 нелинейных белых крысах-самцах с исходной массой 250–300 г. Животных опытной группы (94 крысы) подвергали частичной гепатэктомии (удаление центральной и левой боковой долей печени; ≈ 65 –70% массы) под эфирным наркозом с наложением лигатуры на их основания. Через 2 месяца начинали вводить этанол (через зонд в желудок в дозе 5 г/кг в виде 30% водного раствора, 1 раз в день, 57 дней; опыт). Животных контрольной группы (16 крыс) оперировали как описано выше, а в послеоперационном периоде им вводили воду в том же объеме, как и этанол опытным животным.

В изъятых до интоксикации этанолом долях печени крыс определяли активность ферментов метаболизма этанола и ацетальдегида, состояние систем перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты, биотрансформации ксенобиотиков (всего 33 показателя). В том числе в гомогенате печени регистрировали: содержание малонового диальдегида (МДА) и активность систем его образования в аскорбат- и NADPH-зависимых реакциях; уровень восстановленного глутатиона и ретинолов. В постмитохондриальной фракции печени оценивали активность алкогольдегидрогеназы (АДГ); в микросомах – скорость окисления NADH, содержание цитохрома b_5 , активность УДФ-глюкуронил- и глутатион-S-трансфераз. Последний фермент определяли также и в постмикросомальной фракции печени. Чувствительность крыс к наркотическому действию этанола оценивали по длительности алкогольиндуцируемого сна у животных после введения алкоголя.

На основании данных изучения вышеприведенных показателей в предварительно изъятых долях печени составляли «биохимический паспорт» каждого животного.

После хронического введения этанола крыс декапитировали. В печени гистологическими методами изучали интенсивность: воспалительной и жировой инфильтрации паренхимы, вакуолизации гепатоцитов, их деструкцию и гибель. Оценку проводили в баллах. Кроме того, в плазме крови определяли активность маркерных ферментов повреждения печени: аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспаратаминотрансферазы (АсАТ).

С использованием методов математического моделирования (корреляционный, регрессионный, дисперсионный и канонический анализ) установили биохимическую природу факторов, ответственных как за реализацию гепатотоксичности этанола, так и препятствующих таковой.

Результаты. Результаты исследований, проведенные на животных, позволили нам выделить 3 основных направления биохимических процессов, при которых или не происходит, или развивается гепатотоксическое повреждение печени, обусловленное различными механизмами.

1. *Биохимические механизмы, существенно не влияющие на развитие гепатотоксичности этанола:* не выявлена взаимосвязь между активностью глутатионпероксидазы и глутатион-редуктазы, каталазы и NADPH-цитохром В₅ редуктазы, УДФ-глюкозо-дегидрогеназы в печени (до воздействия этанолом) и характером, степенью тяжести развития (в последующем) алкогольного поражения печени (табл.).

2. *Биохимические механизмы, способствующие развитию гепатотоксичности этанола:* воспалительная инфильтрация печени коррелирует с исходно повышенным уровнем в печени малонового диальдегида (МДА); деструкция и гибель гепатоцитов обусловлена высоким уровнем МДА и активизированными системами его образования в аскорбат- и NADPH- зависимых реакциях (табл.).

3. *Биохимические механизмы, препятствующие развитию гепатотоксичности этанола:* исходно высокий уровень в печени ретинолов ассоциируется с низкой степенью (в последующем) вакуолизации гепатоцитов; высокий уровень восстановленного глутатиона в печени ослабляет проявления алкогольной жировой инфильтрации паренхимы органа; исходно повышенная активность ХДБН-глутатион-S-трансферазы коррелирует со сниженной активностью АсАТ в плазме (после алкогольной интоксикации); аналогичная взаимосвязь выявлена между активностью супероксиддисмутазы в печени (до интоксикации) и щелочной фосфатазы в плазме (после интоксикации этанолом) (табл.).

Заключение. Поражение печени этанолом у крыс генетически предопределено. В его развитии важную роль играют активизированные реакции перекисного окисления липидов и сниженный защитный антиоксидантный потенциал.

Таблица 1 – Корреляционные взаимосвязи между показателями, характеризующими степень алкогольного поражения печени крыс, и некоторыми показателями в органе до воздействия этанолом

Показатели до интоксикации этанолом	Показатели после интоксикации этанолом					
	Печень				Плазма	
	Воспалительная инфильтрация	Вакуолизация гепатоцитов	Деструкция и гибель гепатоцитов	Жировая инфильтрация	АлАТ	АсАт
1. Алкогольдегидрогеназа	+0,23	-0,06	+0,43	-0,10	-0,07	-0,22
2. Малоновый диальдегид	+0,42	+0,39	+0,52	+0,34	-0,03	-0,08
3. Аскорбатзависимое ПОЛ	+0,001	-0,26	+0,44	-0,12	-0,30	-0,35
4. NADPH-зависимое ПОЛ	+0,20	-0,39	+0,41	-0,22	-0,35	-0,38
5. Восстановленный глутатион	-0,27	-0,27	+0,02	-0,71	+0,02	-0,46
6. Ретинолы	-0,21	-0,70	-0,27	-0,09	+0,22	+0,31
7. Окисление NADH	+0,05	-0,69	+0,36	-0,51	-0,47	-0,49
8. Цитохром b5	-0,69	-0,44	-0,31	-0,24	-0,36	-0,02
9. УДФ-глюкуронилтрансфераза	-0,40	-0,04	-0,26	-0,35	+0,33	-0,01
10. Микросомальная глутатион-S-трансфераза	-0,35	-0,39	-0,25	-0,41	-0,26	-0,42
11. Цитозольная глутатион-S-трансфераза	+0,06	-0,33	+0,33	-0,15	-0,48	-0,69
12. Длительность этанольного наркоза	-0,11	+0,56	-0,36	+0,53	+0,17	+0,43

Ambrushkevich Yu.G., Ambrushkevich A.Yu., Levanovich O.N.
MECHANISMS RESPONSIBLE FOR THE DEVELOPMENT OF ETHANOL-INDUCED
HEPATOPATHY

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

The results of research indicate that ethanol-induced affection of the liver in rats is predisposed genetically. Activated reactions of peroxide oxidation of lipids and decreased protective antioxidant potential are very important in its development.

Барамзина С.В., Бондаренко А.Л.
КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
НСV-ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ
ГОУ ВПО Кировская государственная медицинская академия, Киров, Россия

Актуальность. В последние 5 лет в Российской Федерации складывается крайне неблагоприятная эпидемическая ситуация в отношении НCV-инфекции. Наблюдается повсеместный значительный рост показателей заболеваемости хроническим гепатитом С (ХГС), имеющим высокую социально-экономическую значимость (3,2 на 100 тыс. населения в 1994 г. и 19,3 – в 2010 г. в России; в Кировской области, соответственно, 2,9 и 22,1). НCV-цирроз печени является неблагоприятным исходом хронического гепатита С, который развивается в 20% случаев через 15–20 лет после инфицирования. Из-за высокого уровня заболеваемости хронической НCV-инфекцией в России и мире ежегодно наблюдается прирост числа больных и НCV-циррозами. Так как эффективность противовирусной терапии при декомпенсации цирроза низкая (20-25%), а переносимость её неудовлетворительная, проблема ранней диагностики хронического гепатита С и компенсированного цирроза является актуальной.

Значительно облегчает постановку диагноза «цирроз печени» новое неинвазивное исследование – транзиентная эластометрия печени, которое проводится на аппарате «Фиброскан» (EchoSens, Франция).

Цель – оценить клинико-эпидемиологические особенности НCV-инфекции на стадии цирроза печени в современных условиях.

Результаты. Течение НCV-цирроза изучено у 33 больных, находившихся на лечении с 2006–2009 г. в гепатитном отделении Кировской областной инфекционной больницы. Из всех обследованных мужчин было 19 (57,6%), женщин – 14 (42,4%), в возрасте 33–79 лет. Изучали жалобы больных, эпидемиологический анамнез, данные лабораторных и инструментальных исследований. Полученные данные обрабатывали методами статистического анализа.

При исследовании эпидемиологического анамнеза: оперативное лечение в прошлом отмечено в 33,3% случаев, гемотрансфузии в 18,1%, сочетание гемотрансфузий и операций в 12,1%. Донорство в анамнезе установлено у 15,1% пациентов, лечение у стоматолога у 3%, пользование общей бритвой также у 3% обследованных. У 24,2% пациентов эпидемиологический анамнез уточнить не удалось.

Цирроз класса А по Чалд-Пью наблюдался в 48,5% случаев, класса В – в 36,4%, класса С – 15,1%. Характерным для НCV-цирроза было появление отчётливых жалоб только при декомпенсации цирроза. Слабость и недомогание отмечены в 21,5% случаев, тупые, ноющие боли в области печени и снижение аппетита, асцит – в 10,4%, тошнота, метеоризм, вздутие живота – в 6,7%, потемнение мочи, плохой сон по ночам, желтушность склер и кожи, отеки нижних конечностей, расширение вен передней брюшной стенки – в 5,2%, сосудистые звездочки на коже, кожный зуд – в 3,7%, головокружение – в 2,9%, жидкий стул, «синяки» на конечностях и туловище – в 1,5%.

При лабораторном обследовании уровень общего билирубина у больных с циррозами был незначительно повышен, преобладала прямая фракция. Активность аминотрансфераз также превышала норму и составила для АлАТ-91,3±33,2Ед, АсАТ-54,6±21,6Ед. Содержание

ГТТП при циррозе достоверно повышалось по сравнению со здоровыми ($167,2 \pm 10,3$ мкмоль/ч. л), а щелочной фосфатазы было – $725,3 \pm 124$ мкмоль/л, что соответствует 3N. Отражением выраженного синдрома ПЖН у больных с HCV-циррозом явилось снижение содержания протромбина

Уровни общего белка и сулемовой пробы также были ниже нормы ($69,8 \pm 7,6$ г/л и $1,6 \pm 1,0$ Ед.). У пациентов с циррозом отмечалась выраженная диспротеинемия с повышением глобулинов за счет гамма фракций. Содержание альбуминов составило $39,3 \pm 7,6\%$, глобулинов – $60,7 \pm 8,9\%$, гамма-глобулинов – $11,5 \pm 3,1\%$.

При серологическом исследовании крови методом ИФА были выявлены следующие маркёры вирусных гепатитов: анти-HCV – 100%, HCV Ab IgM – 48,4%, Core – 36,3%, NS3, NS4, NS5 – 33,3%, индекс авидности – 92,4%, анти-HB core – 6%, анти-HBs – 3%.

УЗИ признаки поражения печени в виде гепатомегалии были выявлены у 54,5% пациентов, спленомегалии – 63,6%, хронического панкреатита – 39,4%, хронического холецистита – 48,5%, асцит – 45, 4%, признаки портальной гипертензии – 72,7%.

В ходе проведения фиброэластометрии печени (14 больных) результирующая величина эластичности органа составила от 18 кПа до 27 кПа в среднем $21,6 \pm 2,3$ кПа, что соответствовало фиброзу F4 по шкале METAVIR.

Заключение. В ходе проведенного исследования были установлены клиничко-лабораторные особенности HCV-инфекции на стадии цирроза печени на современном этапе. Для данной группы обследованных характерны умеренно выраженные симптомы билиарной диспепсии, астении и болевой синдром. Основными были жалобы на слабость, тупые, распирающие боли в области печени и снижение аппетита. В биохимических анализах крови установлено умеренное повышение билирубина, АЛАТ, АсАТ, значительные признаки ПЖН и портальной гипертензии. Клинические симптомы подтверждались данными УЗИ исследования: признаки портальной гипертензии определялись в 72,7%, спленомегалия в 63,6%, гепатомегалия – 54,5% случаев.

Эластометрия печени существенно помогает врачу в установлении диагноза HCV-цирроза, особенно в фазе его компенсации, когда клиническая симптоматика крайне скудна и неспецифична. Результирующая величина эластичности ткани печени составила от 18 кПа до 27 кПа в среднем $21,6 \pm 2,3$ кПа, что во всех случаях соответствовало уровню фиброза F4 по шкале METAVIR. При обследовании на наличие маркёров вирусных гепатитов методом ИФА в 100% случаев выявлялись анти-HCV в сыворотке крови.

Baramzina S.V., Bondarenko A.L.

THE CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTIC HCV-CIRRHOSIS THE LIVER

Kirov state medical academy, Kirov, Russia

Clinical and epidemiological features are studied of a HCV-cirrhosis at 33 patients, from 2006-2009 passing treatment in the Kirov regional infectious diseases hospital. For a HCV- latent current cirrhosis with poor semiology before development of a phase of a decompensation is characteristic. Therefore for timely diagnostics carrying out elastomethty a liver is very important.

Батвинков Н.И., Василевский В.П.

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ КАК ПРИЧИНА ХОЛЕСТАЗА

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. В последние годы значительно возросло количество больных, страдающих хроническим панкреатитом, причиной которого являются желчнокаменная болезнь, что более характерно для лиц женского пола, и злоупотребление алкоголем. Лечение данного заболевания относится к прерогативе врачей – терапевтов и гастроэнтерологов. Однако при развитии тяжелого болевого синдрома и различных осложнений хронического панкреатита больные госпитализируются в хирургические

стационары. При прогрессировании развития фиброзной ткани поджелудочной железы у ряда пациентов в патологический процесс вовлекаются дистальные отделы внепеченочных желчных протоков, что ведет к развитию их стриктуры и нарушению оттока желчи. Кроме того, причиной холестаза может быть сдавление путей желчеоттока ложными кистами поджелудочной железы.

Цель – изучить эффективность хирургической коррекции холестаза у больных хроническим панкреатитом.

Материалы и методы. В клинике хирургических болезней №1 под нашим наблюдением находился 51 больной механической желтухой, причиной которой явились хронический панкреатит и его осложнения, преимущественно кисты головки поджелудочной железы. Мужчин было 23, женщин – 28. Возраст пациентов составил: до 30 лет – 7 человек, от 31 до 40 лет – 9, от 41 до 50 лет – 18, от 51 до 60 лет – 10, от 61 до 70 лет – 6, старше 70 лет – один. Таким образом, преобладали лица трудоспособного возраста. Для диагностики заболевания и причины механической желтухи использовались современные методы инструментального исследования (УЗИ, МРТ, СКТ, РХПТ и другие). Все больные были подвергнуты оперативному вмешательству с учетом индивидуальных особенностей нарушения проходимости желчных путей.

Результаты. Хронический панкреатит на почве желчнокаменной болезни стал причиной стриктуры холедоха у 15 пациентов. В этих случаях производились холецистэктомия в связи с наличием калькулезного холецистита и формирование холедохогепатикодуоденоанастомоза по Фелькеру однорядным швом. У трех больных холестаз был обусловлен стенозом большого дуоденального сосочка, что потребовало выполнения трансдуоденальной папиллосфинктеротомии. У четырех пациентов стриктура холедоха сочеталась со стенозом большого дуоденального сосочка. В связи с этим производилось двойное внутреннее дренирование желчных протоков, т.е. накладывался билиодигестивный анастомоз и выполнялась трансдуоденальная папиллосфинктеротомия.

При наличии хронического панкреатита, вызывающего компрессию общего желчного протока, и бескаменного холецистита, что имело место у 19 больных, оперативное вмешательство заключалось в холецистэктомии и формировании холедохогепатикодуоденоанастомоза или (реже) гепатикоеюносоустья. У 4 пациентов выполнено двойное внутреннее дренирование желчных протоков. При наличии желтухи и кист головки поджелудочной железы в 6 случаях производилось формирование с задней стенкой двенадцатиперстной кишки дуоденоцистопанкреатоанастомоза и гепатикохоледохоанастомоза с использованием краев дуоденотомического отверстия, через которое накладывали первый анастомоз. В послеоперационном периоде отмечен летальный исход у одного больного, причиной которого явилось внутрибрюшинное кровотечение с последующим развитием перитонита и динамической кишечной непроходимости. В остальных случаях осложнений после операции не наблюдалось. Нормализация показателей билирубина крови происходила в течение ближайших 10-14 дней, в том числе и у больных с резко выраженной желтухой, при которой билирубин до операции достигал 500 ммоль/л.

Заключение. Одной из частых причин механической желтухи является хронический панкреатит и его осложнения в виде ложных кист с преимущественной локализацией в области головки поджелудочной железы. Основное оперативное вмешательство в этих случаях заключается в формировании билиодигестивных анастомозов, при этом крайне важно во время операции исключить новообразования периампулярной зоны.

Batvinkov N.I., Vasilevsky V.P.

CHRONIC PANCREATITIS AS A REASON OF CHOLESTASIS

The Grodno state medical university, Grodno, Belarus

Under supervision of authors there were 48 patients at whom the mechanical jaundice has been caused by a chronic pancreatitis. The reasons of pancreatitis were strictures of the bile ducts. All patients are fulfilled reconstructive surgical interventions with successful nearest results in 47 cases.

Белоновская Е.Б., Нарута Е.Е., Лукивская О.Я., Абакумов В.З., Буко В.У.
КОМБИНАЦИОННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ АЛКОГОЛЬНОГО
СТЕАТОГЕПАТИТА

**ГУ «Научно-производственный центр «Институт
фармакологии и биохимии НАН Беларуси», Гродненский филиал, Беларусь**

Актуальность. Алкогольное поражение печени в настоящее время остается весьма актуальной проблемой современной гепатологии вследствие развития фатальных осложнений и высокого процента инвалидизации. Несмотря на все многообразие лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний печени алкогольного генеза, на сегодняшний день, как свидетельствует анализ литературных данных, ни один из препаратов не соответствует критерию «идеального» протектора. Имеется множество экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих об эффективном использовании урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в лечении и профилактике алкогольного стеатогепатита (АСГ).

Цель – изучение эффективности применения УДХК в комбинации с перспективными гепатопротекторами с целью коррекции экспериментального АСГ у крыс.

Результаты. Эксперименты проведены на крысах-самках линии Вистар массой 180-200 г. Для индукции АСГ использовали жидкую этанолсодержащую диету Либер-ДеКарли (ЭСД). Контрольные животные получали жидкую безалкогольную диету, в которой этанол был изокалорийно замещен мальтодекстрином. Животные были разделены на семь групп: 1 – контрольная группа, получавшая безалкогольную жидкую диету; 2 – животные, получавшие ЭСД в течение 12 недель опыта; 3 – УДХК (30 мг/кг); В последующих группах УДХК в той же дозе в комбинации с препаратами: 4 – куркумин 100 мг/кг; 5 – бетаин 100 мг/кг; 6 – метформин 50 мг/кг; 7 – безафибрат 5 мг/кг. Препараты вводили ежедневно в/ж последние 4 недели опыта. Материалом для исследования явились кровь и образцы ткани печени. В сыворотке крови определяли активность маркерных ферментов, содержание триглицеридов (ТГ) сыворотки и печени с помощью наборов фирмы «Lachema» (Чехия). Содержание фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α) и лептина в сыворотке крови определяли с помощью тест-системы "Quantikine" (США).

При гистологическом исследовании печени животных, находившихся на вскармливании этанольной диетой, в отличие от контрольной группы, наблюдались признаки микровезикулярного стеатоза. Имели место группы гепатоцитов с крупными липидными включениями, расположенными преимущественно в области портальных трактов, вокруг которых наблюдалась умеренно выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация.

Таблица 1 – Биохимические показатели сыворотки крови животных с АСГ, получавших комбинационную терапию

Группы	АЛТ (МЕ/л)	АСТ (МЕ/л)	Щелочная фосфатаза (МЕ/л)	γ-ГТП (МЕ/л)
Контроль	0,36 ± 0,014	0,67 ± 0,018	3,19 ± 0,093	4,38 ± 0,175
ЭСД	0,62 ± 0,027 ^a	0,90 ± 0,015 ^a	5,91 ± 0,224 ^a	9,25 ± 0,303 ^a
УДХК	0,55 ± 0,020 ^{ab}	0,77 ± 0,026 ^{ab}	4,8 ± 0,159 ^{ab}	8,48 ± 0,201 ^a
УДХК+куркумин	0,48 ± 0,015 ^{ab}	0,72 ± 0,023 ^{ab}	4,04 ± 0,229 ^{ab}	7,47 ± 0,254 ^{ab}
УДХК+бетаин	0,43 ± 0,021 ^{ab}	0,70 ± 0,021 ^b	4,00 ± 0,229 ^{ab}	7,18 ± 0,211 ^{ab}
УДХК+метформин	0,40 ± 0,008 ^{ab}	0,75 ± 0,027 ^{ab}	3,82 ± 0,223 ^{ab}	6,95 ± 0,311 ^{ab}
УДХК+безафибрат	0,42 ± 0,011 ^{ab}	0,75 ± 0,017 ^{ab}	4,24 ± 0,247 ^{ab}	7,18 ± 0,262 ^{ab}

Здесь и далее: а – P < 0,05 по сравнению с контрольной группой; b – P < 0,05 по сравнению с группой, получавшей ЭСД.

Таблица 2 – Уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови животных с АСГ

Группы	ФНО- α , пг/мл	Лептин, нг/мл
Контроль	4,10 $\pm$ 0,54	3.41 $\pm$ 0.22
ЭСД	13,40 $\pm$ 2,47	4.40 $\pm$ 0.33 ^a
УДХК	4,08 $\pm$ 1,44	3.21 $\pm$ 0.36 ^b
УДХК+куркумин	4,00 $\pm$ 0,81 ^b	3.96 $\pm$ 0.22
УДХК+бетаин	2,55 $\pm$ 0,32 ^b	1.78 $\pm$ 1.81 ^{ab}
УДХК+метформин	3,82 $\pm$ 0,89 ^b	3.86 $\pm$ 0.27
УДХК+безафибрат	4,11 $\pm$ 0,79 ^b	2.65 $\pm$ 0.27 ^b

Развитие АСГ у животных подтверждалось наличием биохимических признаков цитолиза гепатоцитов, что сопровождалось увеличением активности маркерных сывороточных ферментов АЛТ в 1,7 раза, АСТ в 1,3 раза по сравнению с контрольной группой животных. Кроме этого наблюдалось повышение активности щелочной фосфатазы в 1,9 раза и γ -глутамилтранспептидазы (γ -ГТП) в 2,1 раза. Хроническая алкогольная интоксикация приводила к достоверному увеличению содержания ТГ в сыворотке крови, а также к значительному росту их содержания в печени.

В условиях АСГ резко возрастало содержание провоспалительного цитокина ФНО- α в сыворотке крови в 3,3 раза и уровня лептина в 1,3 раза относительно контрольной группы.

Введение исследуемых комбинаций улучшало гистологическую картину печени, снижая интенсивность признаков стеатоза и воспаления. Как видно из таблицы, применение всех комбинаций препаратов в большей степени, чем монотерапия УДХК, приводило к снижению ферментных активностей АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и γ -ГТП. УДХК, в отличие от применения комбинаций препаратов, не влияло на степень активности γ -ГТП в сыворотке крови. Все комбинации препаратов, как и монотерапия УДХК, в одинаковой степени снижали уровень ТГ сыворотки крови. Однако достоверное снижение ТГ печени отмечалось лишь при сочетанном введении препаратов. Введение всех комбинаций препаратов с достоверностью снижало экспрессию ФНО- α . Уровень лептина снижался при использовании комбинированного введения УДХК с бетаином и безафибратом. Следует отметить, что комбинация УДХК с бетаином, в отличие от остальных композиций, в большей степени снижала уровни провоспалительных цитокинов.

Заключение. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что все исследуемые комбинации препаратов обладают выраженными гепатопротективными свойствами. Использование комбинационной терапии для коррекции экспериментального алкогольного стеатогепатита является более эффективным, чем применение УДХК в качестве монотерапии, что, безусловно, является перспективным направлением для применения в клинической практике.

Belonovskaya E. B., Naruta E. E., Lukivskaya O. Ya., Abakumov V. Z., Buko V. U.

COMBINATION PHARMACOTHERAPY OF ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

State Institution «Science – Production Center «Institute of Pharmacology and Biochemistry of the NAS of Belarus», Grodno, Belarus

The effects of UDCA in combination with curcumin (100 mg/kg), betain (100 mg/kg), metformin (50 mg/kg) and bezafibrate (5 mg/kg) on liver damage of rats fed liquid ethanol-containing diet were studied. The combination therapy of alcoholic steatohepatitis has a greater hepatoprotective effect in comparison with monotherapy of UDCA.

Бондаренко А.Л., Веселова А.П., Савиных М.В.
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ
Кировская государственная медицинская академия, Киров, Россия

Актуальность. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике, лечении и профилактике гепатотропной вирусной инфекции, эта проблема далека от своего решения. Данное обстоятельство связано с широким распространением вирусных гепатитов и глобальной тенденцией к росту инфицированности. Одной из серьезных проблем в клинике вирусных гепатитов является печеночная энцефалопатия (ПЭ). Под данным осложнением понимают синдром потенциально обратимых психических и неврологических нарушений, возникающих в результате острой или хронической печеночно-клеточной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови.

Цель – установить этиологическую структуру вирусных гепатитов, сопровождающихся развитием ПЭ, и представить клиническую характеристику данного осложнения.

Материалы и методы. Были проанализированы 18 историй болезни пациентов в возрасте от 17 до 79 лет с установленным диагнозом вирусного гепатита, осложненного ПЭ, находившихся на стационарном лечении в Кировской инфекционной клинической больнице в период с 1999 по 2009 годы. Среди обследованных 50,0% составили женщины. Средний возраст пациентов – $39,9 \pm 3,2$ лет. Неработающих было 50,0%, рабочих и служащих – 38,9%, учащихся – 11,1%. Среднее количество койко-дней составило $22,3 \pm 4,1$.

Результаты. ПЭ явилась осложнением острого вирусного гепатита В в $27,7\% \pm 10,9\%$ случаев, хронического – в $16,7\% \pm 9,0\%$, хронической HCV-инфекции – в $27,7\% \pm 10,9\%$, гепатита А – в $11,1\% \pm 7,6\%$. Также данная патология развивалась на фоне микст-гепатитов: ко- и супер-инфекции HBV и HDV, ко-инфекции острых гепатитов В и С, В и А составили по $5,6\% \pm 5,6\%$ случаев.

У пациентов, вошедших в исследование, можно было наблюдать все стадии развития ПЭ: от прекомы I до глубокой комы.

ПЭ I стадии, наблюдаемая в 22,2% случаев, характеризовалась рассеянностью, легким изменением нервно-психического статуса (эйфория), инверсией сна (сонливость днем и бессонница ночью), сниженным вниманием, слабовыраженными атаксией и апраксией, причем наиболее постоянными симптомами были инверсия сна (100%), адинамия (100,0%) и эйфория (75,0%).

ПЭ II среди обследованных пациентов регистрировалась в 11,1%. Данная стадия преимущественно сопровождалась сонливостью, апатией, неадекватным поведением, нарушением ориентации во времени и пространстве, наличием «хлопающего» тремора, появлением сосательного, хоботкового рефлексов и монотонной речи. У всех пациентов этой группы также имели место инверсия сна и адинамия.

ПЭ III, характеризующаяся сопором, бредом, наличием печеночного запаха, патологическими рефлексам (Бабинского, Гордона, Жуковского), судорогами, ригидностью мышц, гипервентиляцией, наблюдалась в 11,1% случаев.

При прогрессировании данного осложнения развивалась ПЭ VI с исчезновением реакции на болевые раздражители, расширением зрачков и отсутствием их реакции на свет, патологическим типом дыхания. Данная стадия в наших исследованиях имела место у $55,6\% \pm 12,1\%$ пациентов. Высокая частота ПЭ IV была обусловлена поздней госпитализацией больных ($80,0\% \pm 13,3\%$), супер-инфекцией гепатита D на фоне хронической HBV-инфекции ($10,0\% \pm 10,0\%$) и употреблением суррогатов алкоголя у больных с хроническим вирусным гепатитом ($10,0\% \pm 10,0\%$).

Синдром печеночно-клеточной недостаточности, сопровождающий ПЭ, характеризуется развитием осложнений, непосредственно приводящих к летальному исходу. Среди осложнений одним из наиболее частых и тяжелых был отек-набухание головного мозга. Прогрессированию данной патологии способствуют расстройства дыхания с

гиперкапнией и гипоксией, что приводит к увеличению церебрального кровотока и увеличению внутричерепного давления. В нашем исследовании частота этого осложнения составила $50,0\% \pm 12,1\%$.

Желудочно-кишечные кровотечения, являющиеся проявлением ДВС-синдрома, связанного с обширным цитолизом гепатоцитов и нарушением равновесия в свертывающей и противосвертывающей системах крови, наблюдались в $27,8\% \pm 10,9\%$ случаев.

Острая почечная недостаточность, развивающаяся в результате вазоконстрикции и уменьшения объема почечного кровотока, составила $22,2\% \pm 10,9\%$.

Вторичная генерализованная инфекция вследствие снижения активности купферовских клеток, комплементарной системы, а также уменьшения содержания опсонинов и хемотоксинов наблюдалась у одного больного ($5,6\% \pm 5,6\%$). В данном случае был установлен диагноз острого криптогенного сепсиса.

Летальный исход наступил у $50,0\% \pm 12,1\%$ пациентов. Его непосредственными причинами были указанные выше осложнения, а также их сочетания.

Заключение. Таким образом, печеночная энцефалопатия чаще всего осложняет парентеральные вирусные гепатиты В и С. Основными клиническими проявлениями ПЭ первой и второй стадий являются инверсия сна, адинамия, эйфория. Печеночный запах, бред и патологические рефлексy характерны для ПЭ III. Терминальная стадия печеночной энцефалопатии, наблюдавшаяся в наших исследованиях более чем в половине случаев, сопровождалась арефлексией. Среди осложнений печеночной энцефалопатии, непосредственно приводящих к летальному исходу, преобладают отек мозга и ДВС-синдром с развитием желудочно-кишечных кровотечений.

Bondarenko A.L., Veselova A.P., Savinykh M.V.
CLINICAL FEATURES OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY
Kirov state medical academy, Kirov, Russia

Hepatic encephalopathy is the most often complicate of acute and chronic HBV-infection and a chronic hepatitis C. The death has developed at 55 % of patients with hepatic failure. Death principal causes were the cerebral edema and the trombohemorrhagic syndrom.

Бородинский А.Н., Дремза И.К.
ВЛИЯНИЕ L-АРГИНИНА, L-ГЛУТАМИНА И СУКЦИНАТА НА АКТИВНОСТЬ
ТРАНСАМИНАЗ У ЖИВОТНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ И ПЕРЫВИСТОЙ
АЛКОГОЛИЗАЦИЕЙ
ГУ «Научно-производственный центр
«Институт фармакологии и биохимии НАН Беларуси», Гродно, Беларусь

Актуальность. Длительное потребление алкоголя сопровождается поражением печени с развитием стеатогепатитов, гепатозов, циррозов и является одной из важнейших причин, приводящих к инвалидизации населения. Установлено, что хронические непрерывная и прерывистая алкогольная интоксикация приводят к снижению синтеза белка в печени, что связано с преимущественным нарушением включения в белковую молекулу аминокислот L-аргинина и L-глутаминa. Известно, что хроническое потребление этанола, как правило, сопровождается развитием цитолитического синдрома, при котором повышается активность аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) трансаминаз в плазме крови. Динамика изменения трансаминазной активности в плазме крови позволяет судить о глубине и обширности поражения печени при интоксикации этанолом.

В последнее время, в том числе и при алкогольной болезни, с профилактической и лечебной целью все шире применяются комбинации препаратов, включающие в свой состав аминокислоты, которые обладают не только пластическими свойствами, но и высокой метаболической, регуляторной, а также антиоксидантной активностью. К таким

аминокислотам относятся, в частности, L-аргинин и L-глутамин. Механизм защитного действия аминокислот при алкоголизации недостаточно выяснен, хотя рядом исследований доказано активирование ими процессов окислительного фосфорилирования. Все более пристальное внимание ученых привлекает исследование энергообразующей, митохондриопротекторной и регуляторной функций янтарной кислоты (сукцината). Сукцинат является наиболее важным субстратом цикла Кребса, который, монополизируя электронтранспортную цепь митохондрий, способен активировать быстрый ресинтез АТФ и повышать антиоксидантную активность клетки. Преимущество сукцината в скорости окисления над другими субстратами клеточного дыхания наиболее выражено в условиях тканевой гипоксии и окислительного стресса, когда НАД-зависимый транспорт электронов в дыхательной цепи ингибируется, а активность сукцинатдегидрогеназы и продукция эндогенного сукцината возрастают. Следует отметить, что пополнение пула всех субстратов цикла Кребса достигается при введении лишь одного сукцината. В целом, янтарная кислота положительно влияет на оксигенацию внутриклеточной среды, стабилизирует структуру и функцию митохондрий, является индуктором синтеза некоторых белков, влияет на ионный обмен в клетке.

Цель. Изучить протекторные свойства смеси L-аргинина, L-глутамина и сукцината на клетки печени при непрерывной и прерывистой алкогольной интоксикации, используя в качестве критерия алкогольного повреждения печени интегральный показатель стабильности клеточных мембран (гепатолиза) – активность трансаминаз плазмы крови.

Материал и методы. Эксперименты были выполнены на белых крысах-самцах массой 160–180 г, содержащихся на обычном рационе вивария. Этанол в условиях прерывистой алкогольной интоксикации животным вводили в наркотической дозе (3,2 г/кг) в виде 25% раствора, внутривентрикулярно, 2 раза в сутки по схеме: 7 сут. алкоголизация, 7 сут. абстинция в течение 42 сут. (I гр.). Хроническую алкоголизацию проводили в течение такого же срока (42 сут.), но без периодов абстинции (II гр.). III группа животных на фоне прерывистой алкоголизации получала внутривентрикулярно совместно с этанолом смесь, включающую в свой состав L-аргинин (500 мг/кг), L-глутамин (500 мг/кг) и сукцинат (50 мг/кг). IV группа животных получала совместно с этанолом смесь аминокислот и сукцината в течении 42 сут.

Контрольной группе крыс вводили внутривентрикулярно 0,9% раствор NaCl. После декапитации крыс в плазме крови с помощью коммерческих наборов реактивов фирмы Lachema определяли активность трансаминаз (АЛТ и АСТ). Полученные результаты обработаны статистически с помощью пакета компьютерных прикладных статистических программ.

Результаты. В результате проведенной работы было показано, что непрерывная хроническая алкогольная интоксикация сопровождается увеличением активности АЛТ на 47% и повышением активности АСТ на 27% (коэффициент Ритиса был равен 1,64). Введение смеси L-аргинина, L-глутамина и сукцината нормализовало до контрольных значений показатели активности АЛТ и АСТ (коэффициент Ритиса был равен 1,05). Прерывистая хроническая алкогольная интоксикация приводила к повышению активности АЛТ на 30%, а АСТ на 72%, при этом коэффициент Ритиса составил 1,41. При этом использование смеси L-аргинина, L-глутамина и сукцината практически нормализовало активность обеих трансаминаз в плазме крови (коэффициент Ритиса был равен 1,16), свидетельствуя о снижении повреждающего эффекта этанола на клеточный метаболизм и проницаемость мембран гепатоцитов.

Заключение. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о протекторном влиянии смеси L-аргинина, L-глутамина и сукцината на стабильность мембран гепатоцитов, что препятствует повреждению клеток печени как при непрерывной, так и при прерывистой алкоголизации животных. Нормализующий эффект вводимого препарата на активности АЛТ и АСТ – маркерных ферментов повреждения гепатоцитов, по всей видимости, связан с воздействием компонентов препарата на разные звенья патогенеза алкогольного

повреждения клеток печени. Наличие в смеси препаратов L-аргинина – предшественника для синтеза оксида азота, который играет в клетке сигнальную роль и способен активировать экспрессию ряда важнейших белков (стресс-белки, белки антиоксидантной защиты, белки ионных каналов), а также ферментов, в частности, трансаминаз. Кроме того, L-глутамин участвует в реакциях трансаминирования, регуляции аминокислотного баланса, синтеза глутатиона, что в условиях окислительного стресса, индуцируемого введением этанола, изменяет метаболический ответ организма на окислительный стресс и структуру мембран гепатоцитов. Показано, что наличие в молекуле L-аргинина гуанидиновой группировки свидетельствует о его высокой антиоксидантной активности, которая в первую очередь обусловлена способностью молекулы L-аргинина к обезвреживанию свободных радикалов (скэвенджерные свойства). Мембраностабилизирующий эффект L-глутамина при алкогольном поражении печени, очевидно, связан с его высокой метаболической активностью, способностью активировать репаративные процессы. Положительное влияние сукцината при алкогольной интоксикации, вероятно, связано с поддержанием, прежде всего, энергетической функции гепатоцитов, использованием его в качестве наиболее доступного субстрата для митохондрий, включаемого в процессы синтеза АТФ.

Borodinsky A.N., Dremza I.K.

INFLUENCE OF L-ARGININE, L-GLUTAMINE AND SUCCINATE ON ACTIVITY OF TRANSAMINASES AT ANIMALS WITH CHRONIC AND INTERMITTENT ALCOHOLIZATION

State Institution «Research-and-Production Center «Institute of Pharmacology and Biochemistry NAS», Grodno, Belarus

It was shown that continuous (daily, 42 days) and interrupted alcohol intoxication (cycles: 7-day alcoholization, 7-day withdrawal, during 42 days) increased the activities of transaminases (blood plasma ALT and AST). The preparation including the L-arginine and L-glutamine and succinate mixture, which was administered intrastomach during alcohol intoxication, normalized the activities of blood plasma transaminases. The protective effect of the preparation was due to the effect of its components on different units in the pathogenesis of alcohol liver injury.

Варнакова Г.М., Водоевич В.П., Жмакина Е.А.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ КАРДИАЛЬНОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

УЗ «Городская клиническая больница № 4», Гродно, Беларусь

Актуальность. В развитии кардиального цирроза печени у больных застойной сердечной недостаточностью играют роль многие патогенетические механизмы, а лечение данной категории больных представляет большие трудности, особенно на стадии появления резистентности к диуретикам.

Резистентность к диуретикам – это такое клиническое состояние, когда снижается или полностью исчезает ответ на лечение мочегонными препаратами. Прием диуретиков в этом случае стимулирует высвобождение ренина из почек с последующей активацией ангиотензина II и альдостерона, способствующего задержке натрия. Кроме того, диуретики активируют симпатoadреналовую систему, могут вызвать гипокалиемию, гипомагниемия и спровоцировать жизненно опасные аритмии. Как в эксперименте, так и у больных установлено, что мочегонные препараты могут усиливать фиброз миокарда и тем самым способствовать прогрессированию хронической сердечной недостаточности. В ряде исследований показано, что длительный прием этих лекарств пациентами как с систолической, так и с диастолической дисфункцией миокарда ассоциируется с повышением смертности.

Как известно, милдронат, являясь аналогом карнитина, обладает кардиопротективным действием, обеспечивает перераспределение крови в пользу ишемизированных участков и в миокарде, и в головном мозге, улучшает метаболические процессы и снижает окисление жирных кислот.

С другой стороны, торасемид, как и другие петлевые диуретики, действует на восходящую часть петли Генле, но в отличие от фуросемида, он блокирует эффекты альдостерона и в меньшей степени усиливает экскрецию калия. По диуретическому эффекту, особенно при внутривенном введении, торасемид сопоставим с фуросемидом, но обладает значительно меньшими побочными эффектами, о которых упоминалось выше.

Цель. Проанализировать результаты применения метаболически активного препарата – милдроната в комплексе с новым петлевым диуретиком – торасемидом в лечении кардиального цирроза печени.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находились 8 больных в возрасте от 45 до 58 лет, 3 мужчин и 5 женщин с застойной сердечной недостаточностью II Б–III А стадии по классификации Стражеско – Василенко с признаками кардиального цирроза печени и выраженным отечно-асцитическим синдромом, резистентным к диуретической терапии верошпироном и фуросемидом. В качестве причин сердечной недостаточности у 5 больных был митрально-аортальный порок сердца, а у 3-дилатационная кардиомиопатия.

Всем больным назначался милдронат 10% – 5 мл внутривенно и торасемид (диувер) по 20 мг/сутки в течение 10 дней на фоне приема сердечных гликозидов, β -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

Результаты. Результаты лечения сравнивались с таковыми у больных, не получавших милдронат и принимавших аналогичное лечение, но вместо диувера – фуросемид в дозе 80–100 мг в сутки.

В результате была получена отчетливая положительная динамика у всех пациентов, которым назначался милдронат с диувером: улучшалось самочувствие, уменьшились одышка, застойные явления в легких, значительно, примерно в 1,5–2 раза, увеличился диурез, существенно снизились проявления отечно-асцитического синдрома. Было отмечено также улучшение функционального состояния печени (снижение активности аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, гаммаглутамилтранспептидазы, уменьшение выраженности диспротеинемии).

Положительные результаты лечения позволили в дальнейшем рекомендовать пациентам пероральный прием милдроната в капсулах и поддерживающие дозы диувера 10 мг/сутки на фоне общепринятой терапии.

Заключение. Включение в комплексное лечение кардиального цирроза печени метаболического препарата – милдронат, и петлевого диуретика – диувер является эффективным способом терапии резистентного отечно-асцитического синдрома. На фоне приема милдроната и диувера у больных кардиальным циррозом печени улучшается состояние. В случаях развития резистентности к диуретической терапии целесообразно рекомендовать использование милдроната в дозе 5 мл/сутки внутривенно и торасемида (диувера) в дозе 20 мг/сутки для лечения отечно-асцитического синдрома у больных кардиальным циррозом печени.

Varnakova G.M., Vodoevich V.P., Zhmakina E.A.

THE NEW WAYS IN ORDER TO ENHANCE THE EFFECTIVENESS OF TREATING CARDIAC CIRRHOSIS

Grodno State Medical University, 4th city clinical hospital of Grodno, Grodno, Belarus

In order to enhance the effectiveness of treating cardiac cirrhosis are invited to include in the complex management of metabolic activities drugs – mildronat and loop diuretic-torasemid.

**Владыко А.С., Фомина Е.Г., Счесленок Е.П., Ткачев С.В., Школина Т.В.,
Рогачева Т.А., Петкевич А.С., Игнатъев Г.М.
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И СПЕЦИФИЧНОСТИ
ИММУНОФЕРМЕНТНЫХ ТЕСТ-СИСТЕМ ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ АНТИТЕЛ К
ВИРУСУ ГЕПАТИТА С**

**РНПЦ эпидемиологии и микробиологии Минздрава РБ,
Городская инфекционная клиническая больница Минздрава РБ, Минск, Беларусь**

Гепатит С – антропонозное вирусное инфекционное заболевание с парентеральным механизмом заражения. Вирусные частицы (размер вириона 30–60 нм) имеют оболочку, содержатся в крови в небольших количествах. Вирионная РНК кодирует 3 структурных (нуклеокапсидный внутренний – core и гликозилированные поверхностные – E1 и E2) и 5 неструктурных (NS1, NS2, NS3, NS4 и NS5) белков. Диагностика острого гепатита С в большинстве случаев базируется на наличии соответствующих данных эпидемического анамнеза, собранного за 1–4 месяца до впервые выявленных признаков гепатита С – анти-ВГС-антител класса IgM (возможно и IgG), вирусной РНК, гиперферментемии, нарушение пигментного обмена. Критериями для постановки диагноза хронического гепатита С являются увеличение печени и селезенки, гиперферментемия, наличие анти-ВГС-антител (IgG, а при реактивации через 10–20 лет и IgM) и вирусной РНК в крови сроком не менее 6 месяцев. В целом лабораторная диагностика гепатита С состоит из двух этапов – скринингового и подтверждающего. Такое деление позволяет в основном избежать ложных и сомнительных результатов. Скрининговый этап, призванный делить исследуемый материал на положительные и отрицательные пробы, включает постановку иммуноферментного анализа с использованием тест-систем 3-го или 4-го поколений. В качестве подтверждающего теста при диагностике гепатита С часть авторов считают возможным использовать метод ПЦР-анализа, другие с этой целью предпочитают иммуноферментный тест на выявление спектра антител к структурным и неструктурным белкам вируса. Вместе с тем, и тот и другой методы в настоящее время имеют определенные преимущества и недостатки, связанные, главным образом, с чувствительностью, специфичностью и особенностями течения инфекции у разных пациентов.

Разработанная в РНПЦ эпидемиологии и микробиологии диагностическая иммуноферментная тест-система для выявления антител к ВГС (БеларГепС-АТ) представляет собой набор, основой которого являются рекомбинантные пептиды – компоненты белков ВГС, входящие в состав сенсibiliзирующих комплексов и сорбированные в лунки 96-луночной панели. Основным свойством тест-системы является ее способность выявлять в сыворотках крови человека антитела к ВГС за счет их взаимодействия с рекомбинантными белками, содержащими фрагменты вирусных антигенов. Образованный комплекс антиген-антитело выявляют с помощью иммуноферментного конъюгата к иммуноглобулинам человека. Диагностический набор зарегистрирован в РБ в декабре 2010 года (регистрационное удостоверение № ИМ-7.97237, действительно до 15.12.2015 г.). Комплектация набора включает реагенты и расходные материалы, позволяющие легко и удобно анализировать исследуемый материал, а 96-луночный одностриповый планшет позволяет анализировать единичные пробы. Пред- и пострегистрационные испытания данной тест-системы проводили с целью определения диагностической значимости и возможности использования на рынке Беларуси. Для этого были проведены сравнительные исследования.

Сравнительный анализ сывороток крови на наличие антител к ВГС с использованием коммерческой (Россия) тест-системы, зарегистрированной в РБ, и разработанной отечественной – БеларГепС-АТ показал (таблица 1), что средние значения оптической плотности контрольных образцов для коммерческой тест-системы составили: ОПК+ = 2,464, ОПК- = 0,040, контроль конъюгата (к/к) – 0,038, ОП критическое = 0,240. Те же параметры для БеларГепС-АТ были: ОПК+ = 2,311, ОПК- = 0,151, к/к = 0,067, ОП критическое = 0,351.

Таблица 1 – Результаты тестирования заведомо положительных и отрицательных сывороток на наличие антител к вирусу гепатита С

Тест-системы	Всего протестировано*		Результат	
	Положит.	Отрицат.	Положит.	Отрицат.
Коммерческая (Россия)	50	40	50	37
БеларГепС-АТ (Беларусь)	61	47	60	47

Примечание: * - положительные и отрицательные сыворотки были получены из ГИКБ г. Минска после тестирования коммерческой, зарегистрированной в РБ иммуноферментной тест-системой (Россия), с последующим подтверждением методом ПЦР-анализа. Тестированные БеларГепС-АТ тест-системой сыворотки включали все положительные и отрицательные образцы, анализируемые коммерческой (Россия) тест-системой.

При расчете чувствительности и специфичности анализируемых тест-систем оказалось, что по чувствительности отечественная тест-система лишь незначительно уступает российской, тогда как по специфичности превосходит последнюю.

Таким образом, сравнительный анализ отечественной и российской тест-систем, предназначенных для выявления антител к ВГС, показал, что разработанная тест-система не уступает по показателям чувствительности и специфичности российской.

**Vladyko A.S., Fomina E.G., Scheslenok E.P., Tkachev S.V.,
Shkolina T.V., Rogacheva T.A., Petkevich A.S., Ignatiev G.M.**

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF ENZYME TEST- SYSTEMS FOR DETECTION OF ANTIBODIES TO C VIRUS HEPATITIS

**The Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk
City infectious Clinical Hospital, Minsk**

Comparative analysis developed and commercial diagnostic tests-systems designed to detect antibodies to the hepatitis C virus showed that received recombinant proteins containing fragments of viral antigens and used in the our test system, able to detect antibodies to hepatitis C in patients sera with high sensitivity and specificity compared with the same parameters defined when using commercial test kit.

Водоевич В.П., Варнакова Г.М., Масилевич А.М.

СЛУЧАЙ ЛЕКАРСТВЕННОГО ГЕПАТИТА С ВЫРАЖЕННЫМ ХОЛЕСТАЗОМ

**Гродненский государственный медицинский университет,
УЗ «Городская клиническая больница № 4», Гродно, Беларусь**

Больной Ч., 68 лет (история болезни №3207), поступил в пульмонологическое отделение ГКБ № 4 г. Гродно 09.04.10 г. по направлению поликлиники с диагнозом: обострение хронического бронхита, бронхопневмония? При поступлении предъявлял жалобы на приступообразный сухой кашель, одышку при незначительной физической нагрузке, сердцебиение, выраженную потливость, слабость, субфебрильную t° , тяжесть в правом подреберье. Считает себя больным около месяца, когда появились насморк, кашель и заложенность левого уха. ЛОР-врач приписал капли в ухо. 01.04.10 г. больному была произведена рентгенография органов грудной клетки, где видимой патологии не обнаружено. В общем анализе крови выявилась повышенная СОЭ – 31 мм/час, поэтому участковый терапевт назначил больному терапию по 1 табл. 2 раза в день (7 дней) и ломефлоксацин в таблетках по 400 мг (больной принял 4 табл.) Однако состояние больного через неделю ухудшилось – к «старым» жалобам (насморк, кашель, заложенность левого уха) присоединились жалобы, изложенные выше.

При поступлении – состояние больного удовлетворительное. Отмечается повышенная влажность кожных покровов, иктеричность склер. В легких хрипы не выслушиваются, но число дыханий в покое – 22 в 1 минуту. Сердце – умеренная тахикардия – 88 уд. в 1 минуту,

тоны приглушены, ритмичные. АД – 145/90 мм рт. столба. Язык обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень, селезенка не увеличены. На ЭКГ – блокада правой ножки пучка Гиса (была и ранее).

Учитывая, что больной поступил в отделение в период эпидемии гриппа, больному был назначен тамифлю по 75 мг 2 раза в день (в капсулах) и цефепин по 1,0 внутримышечно 2 раза в день. Анализы крови в день поступления не производились (была пятница), а были взяты в понедельник, 12.04.11 г. в ОАК оставалась повышенной СОЭ – 26 мм/час и была незначительная эозинофилия (7), чем и объяснялось наличие сухого (аллергического) кашля. В биохимическом анализе крови отмечалась выраженная билирубинемия и гиперферментемия: общий билирубин – 115,92 мкмоль/л, прямой билирубин – 64,17 мкмоль/л, АсАТ – 268 ед/л (N – до 30 ед/л), АлАТ – 78,5 ед/л (N – до 42 ед/л), щелочная фосфатаза – 418,4 ед/л (N – до 64-306 ед/л). В ОАМ – реакция на желчные пигменты положительная (+).

Улучшения после назначенного лечения не наступило. Нарастала желтуха – общий билирубин в крови 20.04.10 г. составил 244,3 мкмоль/л, активность АсАТ поднялась до 172,8 ед/л. Для исключения органической патологии в патогенезе желтухи 23.04.10 г. была произведена компьютерная томография внутренних органов. Результат: легкие без особенностей; печень в размерах не увеличена, структура паренхимы однородная; желчный пузырь удален, внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены, интрапанкреатическая часть холедоха 4 мм; поджелудочная железа в размерах не увеличена, структура паренхимы однородная. Были произведены и другие исследования: гастрофиброскопия – обнаружены проявления атрофического гастрита, исследование крови на HBsAg, анти HCV – отрицательные.

Антибактериальная (цефепин) и противовирусная (тамифлю) терапия были прекращены, производилось только дезинтоксикационное лечение: внутривенное введение глюкозы, аскорбиновой кислоты, а также небольшой дозы глюкокортикоидных гормонов – 8 мг дексаметазона. Состояние больного заметно улучшилось и 30.04.11 г. общий билирубин в крови составил 70,4 мкмоль/л (прямой 33,1 мкмоль/л), в то же время активность АлАТ возросла до 287,9 ед/л. Больной был выписан домой, соблюдал диету и через 2 недели анализы крови на билирубин и АлАТ нормализовались.

По нашему мнению, причиной лекарственного гепатита с выраженным холестазом явился комбинированный препарат терафлю, где главный компонент – парацетамол. Известна гепатотоксическая доза парацетамола для взрослых – 5–7 г, смертельная – около 15–20 г. Наш больной до больницы за 7 дней принял 9,1 г этого препарата (1 табл. терафлю содержит 650 мг парацетамола), после чего и появились жалобы, характерные для отравления парацетамолом – потливость, одышка, сердцебиение и т.д. Более того, опасно назначение парацетамола совместно с индукторами микросомальных ферментов, т.к. они усиливают образование токсичных для печени метаболитов. К таким веществам относится антигистаминный препарат фенирамин, который входит в состав терафлю.

В определенной степени роль в усилении холестаза могли сыграть и такие препараты, как ломефлоксацин, который больной принял в дозе 4 табл. до больницы. В отношении цефепина, цефалоспорины 4 поколения, которые назначались больному в стационаре, указаний о гепатотоксичности нет. Противовирусный препарат тамифлю, как указано на вкладыше в упаковке фармакологического средства, очень редко вызывает гепатит и увеличение печеночных ферментов (без холестаза).

Vodoevich V. P, Varnakova G. M, Masilevich A.M.

CASE OF A MEDICINAL TOXIC HEPATITIS WITH CHOLESTATIC SYNDROME

The Grodno State Medical University,

4th city clinical hospital of Grodno, Grodno, Belarus

The case of a medicinal toxic hepatitis with high indicators of bilirubin and activity enzymes is described, the basic role in pathogenesis of which to be given by Teraflu.

Воронов П.П., Самойлик А.А., Лукивская О.Я., Белановская Е.Б.,

Нарута Е.Е., Кирко С.Н., Буко В.У.

ВЛИЯНИЕ ЛИОФИЛИЗИРОВАННОГО ПОРОШКА ГРИБОВ ШИИТАКЕ НА РАЗВИТИЕ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У КРЫС

ГУ «НПЦ «Институт фармакологии и биохимии НАН Беларуси», г. Гродно, Беларусь

Актуальность. Одним из ведущих патогенетических звеньев фиброза печени является воспалительный процесс, индуцируемый повышенной продукцией провоспалительных цитокинов (ЦК) таких как TNF- α , TGF- β , IL-1, -6 и -8. TNF- α занимает ключевую позицию в развитии воспалительной реакции органа. Используемые в медицинской практике гепатопротекторы, к сожалению, не удовлетворяют требованиям в полной мере. Большая часть гепатопротекторов представлена препаратами растительного происхождения. В последнее время большое внимание исследователей привлекает гриб шиитаке (*Lentinus edodes*), проявляющий высокую противовоспалительную и иммуномодулирующую эффективность, действующим началом которого является полисахарид лентинан. Получены положительные результаты применения лентинана при токсических поражениях печени и его способности угнетать продукцию TNF- α .

Цель исследования. Изучить влияние водного раствора лиофилизированного порошка из экстракта грибов шиитаке (ЛП) на развитие фиброза/цирроза печени, вызванного интрагастральным введением 20% раствора четыреххлористого углерода (CCl₄) в вазелиновом масле, оценить его терапевтическую активность, гепатопротективные, противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства. Для сравнения терапевтической эффективности ЛП в эксперименте была использована субстанция из высушенных и измельченных плодовых тел грибов шиитаке (ПГ), в виде порошка (Фунго-Ши, Китай).

Результаты. Эксперименты выполнены на крысах-самцах линии Вистар, находившихся на стандартном рационе вивария, с массой тела 200 – 280 г. были разделены на 6 групп: 1-я – интактные; 2-я – 20% CCl₄, 5 нд.; 3-я – 20% CCl₄+ЛП-200 в дозе 200 мг/кг, 5 нд.; 4-я – 20% CCl₄+ЛП-500 в дозе 500 мг/кг, 5 нд.; 5-я – 20% CCl₄+ПГ-200 в дозе 200 мг/кг, 5 нд.; 6-я – 20% CCl₄+ПГ-500 в дозе 500 мг/кг, 5 нд. По окончании эксперимента животных декапитировали. Исследовали ткани печени, селезенки и сыворотку крови.

Таблица 1 – Показатели морфометрических исследований

Номер группы	Интактные	20% CCl ₄	20% CCl ₄ + ЛП-200	20% CCl ₄ + ЛП-500	20% CCl ₄ + ПГ-200	20% CCl ₄ + ПГ-500
Масса тела, прирост, %	60±1.1	37±1.1 _a	38±1.1 _a	42±1.1 _{ab}	42±1.1 _{ab}	46±1.1 _{ab}
Площадь суданофилии, %	1.6±0.2	12.5±1.2 _a	10.2±1.0 _a	11.1±1.3 _a	11.9±0.9 _a	9.7±0.9 _a
Отношение массы печени к массе тела, %	2.9±0.1	4.7±0.3 _a	3.9±0.1 _{ab}	3.5±0.1 _{ab}	3.8±0.1 _{ab}	3.8±0.2 _{ab}
Отношение массы селезенки к массе тела, %	0.3±0.02	0.8±0.1 _a	0.5±0.1 _{ab}	0.5±0.02 _{ab}	0.5±0.04 _{ab}	0.52±0.01 _{ab}

Примечание: ^a – P< 0.05 по сравнению с 1 группой (интактная); ^b - P< 0.05 по сравнению со 2 группой (CCl₄).

Результаты гистоморфологического исследования печени опытных групп животных, получавших раствор CCl₄, свидетельствовали о развитии фиброза печени, переходящего в микронодулярный цирроз (относительная площадь суданофилии, табл. 1), что подтверждалось увеличением содержания оксипролина в 2–3 раза по сравнению с интактной группой (табл. 2). Система иммунитета контрольных (исключая интактных) и опытных животных отреагировала достоверным повышением TNF- α и IL-6, что согласуется с

литературными данными. Только у животных, получавших ЛП-500, отмечалось достоверное снижение уровня оксипролина в печени. Во всех опытных группах, животные которых получали ЛП и ПГ, отмечалось статистически значимое снижение отношения веса печени и селезенки к массе тела, снижение активности АлАТ и щелочной фосфатазы, повышение общего белка в сыворотке крови, достоверное увеличение массы тела. Кроме этого, во всех опытных группах повышалась активность системы комплемента и снижался уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) по сравнению с животными, получавшими 20% раствор CCl_4 .

Таблица 2 – Показатели биохимических исследований

Номер группы	Интактные	20% CCl_4	20% CCl_4 + ЛП-200	20% CCl_4 + ЛП-500	20% CCl_4 + ПГ-200	20% CCl_4 + ПГ-500
Оксипролин, мкг/г печени	4.7±0.2	16.7±1.2 _a	14.9±6.1 _a	11.6±3.8 _{ab}	14.4±8.3 _a	14.2±0.7 _a
Общий белок, г/л	51,5±1,1	37,5±1,7 _a	47,8±1,0 _{ab}	47,0±1,1 _{ab}	41,8±0,7 _{ab}	49,6±1,4 _b
АлАТ, ед/л	35.8±1.2	77.8±2.3 _a	70.0±1.0 _{ab}	68.8±1.3 _{ab}	71.7±2.7 _a	69.7±1.5 _{ab}
Щелочная фосфатаза, ед/л	210± 11	504± 18 _a	467 ± 15 _a	426±0.1 _{ab}	443 ± 11 _{ab}	422 ± 12 _{ab}
ЦИК, у.е.	16.8±1.7	66.6±2.4 _a	62.8±3.6 _a	37.4±3.3 _{ab}	24.6±0.7 _{ab}	33.0±3.1 _{ab}
Система комплемента, CH 50	95.2±4.2	15.8±11.5 _a	47.3±9.9 _a	86.8±6.5 _b	95.4±4.4 _b	93.7±5.7 _b
TNF-α, пг/мл	3.8±0.3	17.0±3.1 _a	16.6±3.7 _a	12.9±2.1 _a	14.0 ±1.4 _a	14.1±1.1 _a
IL-6, пг/мл	76.3±3.0	155.6±8.9 _a	148.7±8.4 _a	132.0±8.6 _a	145.2±6.8 _a	141.9±7.8 _a

Заключение. Исследуемые препараты ЛП и ПГ проявили противовоспалительное и иммуномодулирующее действие на фоне микронодулярного цирроза печени. ЛП в дозе 500 мг/кг оказал явный противомембранозный эффект, снижая уровень оксипролина в печени – «золотого стандарта» фиброзного поражения. Приведенные результаты указывают на необходимость дальнейшего исследования и раскрытия молекулярных механизмов действия активного начала, выделенного из грибов шиитакэ, установление его эффективной терапевтической дозы при фиброзе и циррозе печени.

**Voronov P. P., Samoilik A. A., Lukivskaya O.Y., Belanovskaya E. B.,
Naruta E.E., Kirko S. N., Buko V. U.**

EFFECT OF LYOPHILIZED POWDER OF SHIITAKE MUSHROOMS ON DEVELOPMENT OF HEPATIC FIBROSIS IN RATS

Institute of Pharmacology and Biochemistry, Grodno, Belarus

The effect of freeze-dried powder Shiitake mushroom (*Lentinus edodes*) on the development of liver fibrosis induced by carbon tetrachloride was investigated in a rat model. The data obtained show that the Shiitake powder have an immunomodulatory and antiinflammatory properties and the ability to reduce the manifestations of metabolic disorders during the liver fibrosis induced by CCl_4 in rats.

Авторы выражают благодарность Чикуненку Виктору Аркадьевичу за оказанную поддержку в выполнении данного исследования.

**Воронов П.П., Самойлик А.А., Лукивская О.Я., Белановская Е.Б.,
Нарута Е.Е., Кирко С.Н., Буко В.У.
КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ
СТЕАТОГЕПАТИТЕ У КРЫС**

ГУ «НПЦ «Институт фармакологии и биохимии НАН Беларуси», г. Гродно, Беларусь

Актуальность. Патогенез алкогольной болезни печени (АБП) многофакторный и включает в себя прямое токсическое действие этанола и продуктов его метаболизма, каскад цитокин-индуцированного повреждения печеночной ткани, обусловленный активацией клеток Купфера кишечными эндотоксинами и активацией звездчатых клеток. Активация звездчатых клеток является основным патогенетическим звеном фиброгенеза. Многие аспекты патогенеза и лечения АБП остаются неизученными. Диапазон применения гепатопротекторов четко не определен, результаты их эффективности при различных формах поражения печени противоречивы. В настоящее время изучается возможность терапевтического воздействия на звенья фиброгенеза с использованием комбинации гепатопротекторов для выявления их синергических эффектов, обнаружения новых свойств и применения в качестве терапии сопровождения, способной привести к улучшению качества жизни и переносимости базовой терапии.

Цель. Исследование влияния ω -3 ПНЖК, УДХК и их комбинации на развитие алкогольного стеатогепатита (АСГ) у крыс, индуцированного высокожировой этанолсодержащей диетой (ЭСД), для чего использовалась базовая безэтанольная диета по Либери-Де Карли (ЛДК).

Результаты. Эксперименты выполнены на крысах-самцах линии Вистар с массой тела 180–200 г., которые были разделены на группы: 1-я – контроль вивария; 2-я – диета по ЛДК, 2 мес.; 3-я – ЭСД, 2 мес.; 4-я – ЭСД+ ω -3 ПНЖК (300 мг/кг), 2 мес.; 5-я – ЭСД+УДХК (40 мг/кг), 2 мес.; 6-я – ЭСД+УДХК (40 мг/кг)+ ω -3 ПНЖК (300 мг/кг), 2 мес. По окончании эксперимента животных декапитировали и в качестве объекта исследования использовали ткань печени и сыворотку крови.

Результаты морфометрии на печеночных срезах показали, что у животных, получавших ЭСД, относительная площадь суданофильной окраски (ОПС) печени увеличивалась более чем в 4 раза (см. табл.). Введение ω -3 ПНЖК, УДХК и их комбинации достоверно уменьшало ОПС, указывая на снижение аккумуляции липидов в печени. В группе опытных животных, получавших ω -3 ПНЖК, снижалось содержание триглицеридов в сыворотке крови, а комбинированное введение УДХК и ω -3 ПНЖК достоверно снизило их содержание в печени. Также ω -3 ПНЖК и комбинация УДХК+ ω -3 ПНЖК снижали активность АлАТ. Учитывая положительную динамику уровня триглицеридов в тестируемых образцах, морфометрические данные, снижение активности АлАТ, можно утверждать, что исследуемые препараты и их комбинация препятствуют развитию алкогольного стеатоза печени.

У животных контрольной группы сравнения, получавших ЭСД, в сыворотке крови достоверно повышалось содержание провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-6, как ответ неспецифических гуморальных факторов иммунной системы на стеатогенез в печеночной ткани. В это же время, у крыс, получавших ЭСД, уровень TNF- α в лимфоцитах печени был увеличен более чем в 3 раза по сравнению с интактной группой, а комбинация препаратов ω -3 ПНЖК + УДХК достоверно снижала этот показатель. УДХК, ω -3 ПНЖК и их комбинация достоверно снижали количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Полученные результаты показывают иммуномодулирующие свойства препаратов ω -3 ПНЖК и УДХК и их комбинации. В контрольной группе крыс, потреблявших ЭСД, по сравнению с животными, получавшими ЛДК, отмечалось достоверное повышение в сыворотке крови концентрации общего белка и γ -глобулиновой фракции, а также выявлена статистически значимая гиперальбуминемия в группах крыс, потреблявших жидкую диету с содержанием и без этанола по сравнению с интактной группой. Введение ω -3 ПНЖК, УДХК и их

комбинации приводило к нормализации уровня альбуминов на фоне достоверного снижения общего белка и, как показатель затухания активности иммунологического процесса, уменьшению γ -глобулиновой фракции в сыворотке крови.

Таблица – Показатели морфометрических и биохимических исследований

Показатель \ Группы	Контроль вивария	ЛДК, 2 мес.	ЭСД, 2 мес.	ЭСД + ω -3 ПНЖК, 2 мес.	ЭСД+ УДХК, 2 мес.	ЭСД + ω -3 ПНЖК+ УДХК, 2 мес.
ОПС, %	2,2 $\pm$ 0,2	2,4 $\pm$ 0,4	17,7 $\pm$ 1,2 ^{ab}	10,3 $\pm$ 1,2 ^{abc}	12,9 $\pm$ 1,5 ^{abc}	13,9 $\pm$ 0,9 ^{abc}
АсАТ, МЕ/л	74,2 $\pm$ 3,8	124,1 $\pm$ 5,9 ^a	165,9 $\pm$ 6,9 ^{ab}	146,9 $\pm$ 6,6 ^{ab}	150,3 $\pm$ 8,0 ^{ab}	152,7 $\pm$ 5,2 ^{ab}
АлАТ, МЕ/л	48,6 $\pm$ 3,3	80,0 $\pm$ 5,5 ^a	130,0 $\pm$ 5,8 ^{ab}	104,8 $\pm$ 5,0 ^{abc}	119,9 $\pm$ 4,0 ^{ab}	105,6 $\pm$ 4,6 ^{abc}
ТГ сыв.кр., моль/мл	1,6 $\pm$ 0,1	2,0 $\pm$ 0,1 ^a	3,5 $\pm$ 0,2 ^{ab}	3,0 $\pm$ 0,1 ^{abc}	3,1 $\pm$ 0,2 ^{ab}	3,1 $\pm$ 0,1 ^{ab}
ТГ печ., мг/100 г	1243 $\pm$ 27	2065 $\pm$ 44 ^a	3057 $\pm$ 211 ^{ab}	2526 $\pm$ 77 ^{ab}	2629 $\pm$ 45 ^{ab}	2525 $\pm$ 51 ^{abc}
TNF- α , сыв.кр., пг/мл	4,3 $\pm$ 0,3	6,1 $\pm$ 0,3 ^a	8,9 $\pm$ 1,2 ^a	6,5 $\pm$ 0,3 ^a	7,6 $\pm$ 0,6 ^a	7,2 $\pm$ 0,5 ^a
IL-6, сыв.кр., пг/мл	219,9 $\pm$ 5,1	279,3 $\pm$ 27,6 ^a	270,2 $\pm$ 11,6 ^a	226,5 $\pm$ 9,4	241,1 $\pm$ 18,8	243,4 $\pm$ 20,2
TNF- α , лимфоциты печени, пг/мг белка	3,4 $\pm$ 0,4	5,3 $\pm$ 0,8 ^a	10,8 $\pm$ 0,9 ^a	11,8 $\pm$ 1,0 ^{ab}	7,5 $\pm$ 1,1 ^a	7,2 $\pm$ 0,5 ^{abc}
CH50, гем.е.	54,3 $\pm$ 4,0	22,6 $\pm$ 9,2 ^a	51,8 $\pm$ 7,9 ^b	40,1 $\pm$ 8,1	38,7 $\pm$ 7,3	37,6 $\pm$ 7,2
ЦИК, у.е.	14,6 $\pm$ 1,2	17,3 $\pm$ 3,0	20,7 $\pm$ 2,7	6,1 $\pm$ 0,9 ^c	7,1 $\pm$ 1,3 ^c	5,9 $\pm$ 1,1 ^c
Общий белок, г/л	63,7 $\pm$ 0,9	61,1 $\pm$ 1,2	63,9 $\pm$ 0,5 ^b	59,7 $\pm$ 1,1 ^{ac}	60,0 $\pm$ 1,1 ^{ac}	58,2 $\pm$ 2,5 ^c
Альбумины, г/л	30,4 $\pm$ 0,5	33,1 $\pm$ 0,9 ^a	34,2 $\pm$ 0,7 ^a	29,4 $\pm$ 0,8 ^{bc}	30,3 $\pm$ 0,7 ^c	30,5 $\pm$ 1,3 ^c
γ -глобулины, г/л	12,5 $\pm$ 0,3	10,7 $\pm$ 0,6 ^a	12,1 $\pm$ 0,3 ^b	9,9 $\pm$ 0,4 ^{ac}	10,3 $\pm$ 0,3 ^{ac}	10,4 $\pm$ 0,5 ^{ac}

Примечания: ^a – $p < 0,05$ по сравнению с контролем вивария; ^b – $p < 0,05$ по сравнению с ЛДК (2 мес.); ^c – $p < 0,05$ по сравнению с группой ЭСД (2 месяца).

Заключение. Тестируемые препараты ω -3 ПНЖК, УДХК и их комбинация, обладая определенной широтой терапевтического воздействия, оказывают противовоспалительный эффект в печеночной ткани и препятствуют развитию алкогольного стеатоза. Комбинированное назначение ω -3 ПНЖК и УДХК наиболее эффективно, в отличие от использования препаратов в отдельности. Выявленные новые иммуномодулирующие и гепатопротективные свойства данных препаратов могут быть предложены для внедрения в клинику как перспективные средства в лечении и профилактике алкогольной патологии печени.

**Voronov P. P., Samoilik A. A., Lukivskaya O.Y., Belanovskaya E. B.,
Naruta E.E., Kirko S. N., Buko V. U.**

CORRECTION OF METABOLIC DISTURBANCES IN RATS WITH ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

Institute of Pharmacology and Biochemistry, Grodno, Belarus

The effect of ω -3 PUFA, UDCA, and their combinations on the development of alcoholic steatohepatitis in rats fed on a high-fat diet and consumed ethanol over a long period of time has been studied. It has been showed that ω -3 PUFA, UDCA, and their combinations possess immunomodulatory and hepatoprotective properties, reducing inflammation in the liver and the development of steatosis.

Гавриленко Д.И., Малаева Е.Г., Алексеева Л.П., Шулькина Е.В.
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АВТОМАТИЧЕСКОГО ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО
АНАЛИЗАТОРА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СПОНТАННОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО
ПЕРИТОНИТА

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Актуальность. Спонтанный бактериальный перитонит (СБП) – результат инфицирования асцитической жидкости у больных циррозом печени (ЦП) в отсутствие интраабдоминального или хирургически леченого источника инфекции (вторичный бактериальный перитонит). Это нередкое инфекционное осложнение развивается у 20-30% больных. Встречается только при ЦП с асцитом. В 25% случаев является причиной смерти таких больных. Основной метод диагностики – подсчет полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ) в асцитической жидкости (АЖ). Диагностический критерий ≥ 250 ПЯЛ в 1 мкл при наличии положительного результата культурального исследования АЖ, или ≥ 500 ПЯЛ в 1 мкл без результатов посева. Традиционно используется подсчет ПЯЛ в счетной камере при микроскопии. Метод точный, но достаточно трудоемкий, не всегда доступен ночью и в выходные дни. Это может вызвать неоправданную задержку антибиотикотерапии, которая, согласно международным соглашениям в области менеджмента СБП, должна начинаться немедленно после установления диагноза. В зарубежной литературе есть данные, что использование автоматического гематологического анализатора может быть альтернативой подсчету ПЯЛ в АЖ традиционным методом.

Цель – определить чувствительность, специфичность, точность метода подсчета ПЯЛ в автоматическом гематологическом анализаторе для диагностики СБП.

Материал и методы. Обследовано 43 больных ЦП с асцитом (24 мужчины, 19 женщин), находившихся на стационарном лечении в гастроэнтерологических отделениях г. Гомеля за период с февраля 2010 г. по март 2011 г. Медиана возраста составила 50 лет (Min = 30 лет, Max = 71 год). Всем обследуемым пациентам по показаниям выполнялись парацентезы. Для исследования забиралось 40 мл асцитической жидкости (АЖ). Все пробы АЖ подвергались следующим анализам: подсчет количества нейтрофилов в сетке Горяева (с использованием светового микроскопа); подсчет количества лейкоцитов с использованием автоматического гематологического анализатора (NIHON KONDEN 6410K, Япония); культуральное исследование; цитологическое исследование.

Также применялись тест-полоски URItik A10 (фирмы DIRUI Industrial Co., КНР) для определения лейкоцитов полуколичественным методом. От пациентов получено согласие на участие в исследовании. Форма согласия утверждена Этическим Комитетом Гомельского государственного медицинского университета.

Результаты. В обследованной группе пациентов этиологическая структура ЦП представлена следующим образом: криптогенный – 51.2% (n=22), алкогольный – 41.9% (n=18), смешанный (алкогольный+вирусный) – 4,6% (n=2), билиарный – 2.3% (n=1). Степень тяжести ЦП оценивалась по шкале Child-Pugh: А – 0%(n=0), В – 18,6 % (n=8), С – 81.4% (n=43). Таким образом, преобладали пациенты с тяжелым течением ЦП. Показания к парацентезу были у всех включенных в исследование пациентов.

В обследованной группе культуронегативный СБП (ПЯЛ >250 в 1 мкл, отрицательный результат посева АЖ) установлен в 7% случаев (n=3). Выявление культуронегативного СБП, по рекомендации the International Ascites Club, является показанием к назначению эмпирической антибактериальной терапии. У двоих пациентов (4.6%) при количестве ПЯЛ в АЖ <250 /мкл получены положительные результаты посева, такое состояние определяется как анейтрофильный бактериальный асцит (или бактериальный асцит) и также является показанием к антибиотикотерапии с учетом чувствительности выявленного микроорганизма. Вышеуказанные варианты СБП установлены у 2 пациентов с криптогенным ЦП, у 2 – с алкогольным. Еще у одного выявлено сочетание двух этиологических факторов – алкоголь+вирус гепатита С. У всех

пациентов в группе с развившимся инфекционным осложнением наблюдалось тяжелое течение ЦП (класс тяжести С по Child-Pugh). У больных с культуroneгативным СБП, несмотря на проводимое лечение, развился гепаторенальный синдром, что привело к летальному исходу.

В целом наблюдалось соответствие полученных данных при использовании двух методов. Однако в одном случае при подсчете ПЯЛ в гематологическом анализаторе получен результат >250 в 1 мкл, а при микроскопии в сетке Горяева <250 /мкл (ложный положительный результат). Сравнение двух методов проводилось с помощью “четырепольной таблицы точности метода”. Метод подсчета ПЯЛ в сетке Горяева при микроскопии избран как “золотой стандарт” диагностики СБП у больных ЦП с асцитом. Получены следующие значения – чувствительность (Se) – 66,7%, специфичность (Sp) – 100%, прогностическая ценность положительного результата (PPV) – 100% (вероятность наличия СБП при положительных результатах теста), прогностическая ценность отрицательного результата (NPV) – 97,5 % (вероятность отсутствия СБП при отрицательных результатах теста). Точность метода – 97,7%. Приведенные значения достаточно высокие и указывают на эффективность метода.

Заключение. Использование автоматического гематологического анализатора для диагностики СБП имеет несколько преимуществ. Метод доступен в любое время. В настоящее время практически все лаборатории ЛПУ Республики Беларусь располагают анализаторами с функцией подсчета лейкоцитарной формулы, что делает этот простой метод общедоступным. Позволяет точно подсчитать количество ПЯЛ в геморрагической АЖ. Сравнивая экономические затраты при использовании основных методов диагностики СБП, необходимо отметить, что подсчет ПЯЛ в анализаторе незначительно превышает стоимость традиционного метода – 2,81 и 2,48 у.е., соответственно. В то же время в 7 раз дешевле бактериологического метода. Недостатком является неточность при относительно низком, но патологическом количестве ПЯЛ в АЖ (<500 в 1 мкл), что несколько ограничивает возможность диагностики СБП при таких уровнях нейтрофилов в образцах.

Подсчет ПЯЛ в автоматическом гематологическом анализаторе может быть альтернативой традиционному методу при высоком количестве нейтрофилов в АЖ. Возможность использования автоматического подсчета ПЯЛ для контроля лечения СБП при повторных парацентезах требует дальнейшего проведения исследования.

Gavrilenko D.I., Malaeva E.G., Alekseeva L.P., Shulkina E.V.

THE USE OF THE AUTOMATED BLOOD CELL COUNTERS FOR DIAGNOSIS OF SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus.

The basic method of diagnostics of SBP – analysis of ascites fluid. At present, PMN cell count is routinely performed by a traditional hematological method with a light microscope in a manual counting chamber. Search of new methods of diagnostics SBP for prompt diagnostics of infectious process is constantly spent. To date, the only quantitative method proposed as a valid alternative to manual PMN counting is automated blood cell counters, commonly used in all laboratories for blood cell counting. Data available in the literature on the diagnostic performance of this method are limited but very promising, and this tool to have the potential to replace the manual counting method.

The diagnosis timely improves the prognosis of patients with SBP.

Гаврилик Б.Л.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННЫХ КИСТ ХОЛЕДОХА

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Кистозная трансформация внепеченочных желчных ходов, как врожденная патология, довольно редкое заболевание. Хотя впервые данную патологию описал Fater еще в 1723 году, к 1970 г. в мировой литературе приведено всего 450 случаев больных кистами общего желчного протока. Встречаются кисты гепатикохоледоха преимущественно у девочек и молодых женщин. В этиологическом плане предпочтение отдают мнению, что ретенционное расширение холедоха обусловлено наличием врожденного стеноза фатерова соска. Диагностика кист холедоха представляет определенные трудности. Больных беспокоят периодически боли в правом подреберье, ремитирующего характера желтуха. Иногда можно пропальпировать эластической консистенции опухоль в правом подреберье, которая способна менять степень напряжения и размеры. В постановке диагноза помогают ультразвуковое исследование, компьютерная томография, холангиография. Лучшие отдаленные результаты хирургического лечения кистозной трансформации внепеченочных желчных ходов врожденного генеза получены при наложении цистодигестивного анастомоза между кистой и тощей или двенадцатиперстной кишкой.

Цель – поделиться опытом успешного хирургического лечения кисты гепатикохоледоха у молодой женщины путем наложения антирефлюксного цистодуоденоанастомоза в модификации Финстерера.

Результаты. Приводим собственное наблюдение хирургического лечения врожденной кисты гепатикохоледоха у больной С., 32 года, жительницы г. Гродно. Больная поступила в хирургическое отделение скорой медицинской помощи г. Гродно 21.02.2011г. с жалобами на периодические приступообразные боли в правом подреберье и эпигастрии, рвоту, горечь во рту, изредка иктеричность склер. Указанные жалобы беспокоили с подросткового возраста. Последние годы приступы болей участились. На высоте приступа возникала рвота, отмечался озноб. Во время обследования в амбулаторных условиях при ультразвуковом исследовании от 31.01.2011г. и 16.02.2011г. выявлены мелкие конкременты в просвете желчного пузыря и киста холедоха до 5 см в диаметре. Со стороны общего и биохимического анализа крови особых отклонений от нормы не наблюдалось. Билирубин крови от 14.02.2011г. – 12,4 мкмоль/л, мочевины – 3,4 ммоль/л, креатинин – 78 мкмоль/л, АсАТ – 40 ед/л, АлАТ – 33 ед/л, глюкоза – 4,3 ммоль/л, амилаза – 68 ед/л. Общий анализ мочи от 04.02.2011г. – без особенностей. При поступлении в стационар болей в животе нет, живот при пальпации мягкий, слегка болезненный в правом подреберье, кистозное образование пальпаторно не определяется.

С диагнозом киста холедоха, хронический калькулезный холецистит 22.02.2011г. больная оперирована (опер. – доц. Гаврилик Б.Л.). Доступом в правом подреберье вскрыта брюшная полость. При ревизии желчный пузырь 70x52x40 мм, в шеечной части фиксирован адгезивным перипроцессом к кистозному образованию. После висцеролиза выявлено, что пузырный проток впадает в крупную кисту гепатикохоледоха 80x60 мм, грушевидной формы, заканчивающуюся конусовидно на уровне ретродуоденальной части холедоха. Произведена холецистэктомия от шейки. Культи пузырного протока перевязана дважды. Киста гепатикохоледоха пунктирована, получена темная желчь. Передняя стенка кисты продольно иссечена двумя овальными разрезами, после чего наложен цистодуоденоанастомоз двухрядным узловым капроновым швом в модификации Финстерера таким образом, что линии внутреннего и наружного швов располагались на некотором расстоянии друг от друга. Данная методика позволила уменьшить диаметр холедоха на уровне кисты и создать створки-клапаны, препятствующие в последующем рефлюксу дуоденального содержимого в просвет желчных путей. Диаметр сформированного анастомоза равнялся 25–30 мм.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Рана зажила первичным натяжением. На 11-е сутки выписана из стационара на амбулаторное лечение. Рекомендовано соблюдение диеты, нахождение в вертикальном положении после приема пищи в течение нескольких часов, исключение тяжелой физической нагрузки.

Осмотрена через два месяца. Соблюдает режим. Эпизодов желтухи, озноба и приступов болей в животе не отмечает. Постепенно расширяет диету, выполняет работу в учреждении в прежнем объеме. Рекомендовано контрольное ультразвуковое исследование билиарной системы.

Заключение. Таким образом, приведенное наблюдение свидетельствует о том, что наиболее эффективным в плане хирургического лечения врожденной кистозной трансформации гепатикохоледоха является наложение цистодигестивного анастомоза. Модификация анастомоза Финстерера с созданием внутренних клапанов в зоне анастомоза способствует уменьшению рефлюкса дуоденального содержимого в билиарную систему.

Gavrilik B.L.

SURGICAL TREATMENT OF CONGENITAL CHOLEDOCHUS CYSTS

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

In the study the results of successful surgical treatment of patient with congenital choledochus cyst are presented. The technique of antireflux cystoduodenal anastomosis is described.

Гарелик П.В., Могилевец Э.В., Мармыш Г.Г.

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОФИЛАКТИКИ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ВАРИКОЗНО РАСШИРЕННЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА ПРИ СИНДРОМЕ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Актуальность. При циррозе печени основными факторами, обуславливающими прогноз течения заболевания и наступления летальных исходов, являются функциональная печеночная недостаточность, а также в не меньшей мере кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, что обуславливает актуальность разработки и применения комплексного лечения и профилактики данного осложнения. Приоритетным направлением остается трансплантация печени, в то же время широко обсуждаются в современной литературе вопросы, посвященные увеличению продолжительности жизни данных пациентов, так как многие из них не дожидаются трансплантации. На решение этой проблемы направлены поиск и использование новых методик, как изолированных, так и в комбинации.

Цель. Оценка результатов использования методов профилактики и лечения (как малоинвазивных, так и традиционных) кровотечений из ВРВ пищевода и кардиального отдела желудка (клиника общей хирургии, Городской центр гастродуоденальных кровотечений, 4-я городская клиническая больница г. Гродно).

Материалы и методы. Проведена статистическая обработка данных за период май 2002 г.–декабрь 2010 г. 14,7% из госпитализированных пациентов (3415 больных с ГДК) составили пациенты (417) с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и кардиального отдела желудка. Возрастно-половой состав был следующим: мужчины – 289 (69,3%), женщины – 128 (31%), возраст – 18-69 лет.

Результаты. Подавляющее большинство пациентов были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии – 362 (86,5%) больных, в отделение хирургии – 55 (13,2%). Следует отметить низкую эффективность использования профилактических консервативных методик с применением лекарственных препаратов (β -блокаторы, нитраты и т.д.). В клинике с 2005 г. успешно используется склерозирование варикозно расширенных

вен при проведении ФГДС, направленное непосредственно на остановку кровотечений и профилактику возможных рецидивов, что привело к улучшению показателей лечения и снизило летальность. На предупреждение развития кровотечений направлено, использующееся с 2007 г., поэтапное плановое эндоскопическое склерозирование. Данная методика применена у 49 пациентов в виде 83 сеансов (2–3 сеанса на пациента). Контрольная ФГДС выполнялась через 1 неделю и 3–6 месяцев, либо по показаниям. В 2010 году у пациентов с кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода для профилактики рецидивов успешно внедрены методики операций азиго-портального разобщения – абдоминальная деваскуляризации желудка и пищевода по Сугиура-Футагава. Кроме того, в клинике данная операция выполняется с использованием лапароскопии. Применяются также методы мезентерико-кавального шунтирования. Следует подчеркнуть, что наибольший эффект достигается при использовании комбинированного хирургического лечения, при этом практически во все комбинации включается эндоскопическая склеротерапия варикозно расширенных вен пищевода.

Заключение. Используемый комплексный подход к лечению данной категории пациентов с применением как традиционных, так и малоинвазивных способов профилактики и лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, приводит к улучшению результатов лечения, а также позволяет снизить летальность. В 2009 г. госпитализировано с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода 52 пациента, умерло 17 (летальность 32,7%), в 2010г., соответственно – 71, умерло 20, (летальность 28%). С учетом повышения эффективности первичного лечебного склерозирования варикозных вен, внедрения других традиционных и малоинвазивных методов профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, появилась возможность прогнозировать и предупреждать первый либо рецидивные эпизоды кровотечений.

Garelik P.V., Mahiliavets E.V., Marmysh G.G.

OPPORTUNITIES AND PROSPECTS OF PREVENTION OF ESOPHAGEAL VARICES BLEEDING IN THE SYNDROME OF PORTAL HYPERTENSION

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

The article gives a preliminary analysis of the traditional and minimally invasive methods of prevention and treatment of esophageal varices and gastric cardia bleedings. The article demonstrates that the implementation of endoscopic esophageal varices hardening, laparoscopic and traditional variants of Sugiura-Futagava surgery, mesocaval bypass surgery with shunts of small diameter and their combinations reduced the mortality in patients with such serious cases.

Гарелик П.В., Дубровщик О.И., Могилевец Э.В., Брейдо Г.Б.

МАЛОИНВАЗИВНЫЕ СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ АСЦИТА ПРИ ЦИРРОЗАХ ПЕЧЕНИ И ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Несмотря на множество публикаций по данной проблеме, до настоящего времени механизмы формирования асцита при циррозе печени (ЦП) остаются недостаточно ясными, также нет ответа на вопрос, почему развитие асцита независимо от этиологии заболевания определяет выживаемость и качество жизни больных при данной патологии. Дискуссионными остаются следующие вопросы: каким образом накапливается жидкость в брюшной полости, в чем физиологическая сущность данного процесса. Эти и многие другие вопросы для успешного лечения пациентов с данной патологией требуют разрешения уже сегодня и являются весьма актуальными, так как адекватное лечение ЦП при появлении асцита не только улучшает качество жизни больного, но и позволяет предотвратить развитие тяжелых осложнений, таких как спонтанный бактериальный перитонит и гепаторенальный синдром. Однако общепринятым считается, что лечение

асцита незначительно влияет на выживаемость больных. Роль диализа, гемофильтрации и других экстракорпоральных методов в лечении заболеваний печени, в том числе рефрактерного асцита и гепаторенального синдрома, до настоящего времени получает противоречивые оценки. Одни авторы категорично утверждают неэффективность этих методов у больных ЦП, другие считают, что применение их оправдано у больных, ожидающих трансплантации печени, или у пациентов с фульминантными формами печеночной недостаточности. На ранних стадиях хирургическими пособиями, в какой-то мере облегчающими и продлевающими жизнь больных ЦП, осложненным асцитом, признаны такие малоинвазивные операции, как перитонеовенозное шунтирование, лимфовенозные анастомозы и эндоваскулярная редукция артериального кровотока селезенки.

Известно, что развитие ЦП приводит к гипертензии портальных вен, что сопровождается увеличением портальных вен, увеличением лимфообразования и гипертензией в лимфатических сосудах. Не вызывает сомнения, что органический субстрат ПГ и чрезмерная лимфопродукция в связи с затруднением венозного оттока из печени занимают центральное место в генезе одного из главных проявлений внутрипеченочного блока – асцита. В развитии асцита имеют значение сдвиги в ренин-альдостерон-ангиотензиновой системе, содержание натрия в асцитической жидкости, а также гипоальбуминемия с падением онкотического давления плазмы крови, что способствует выходу внутрисосудистой воды за пределы сосудистого русла. Появление у больных ЦП асцита, как правило, свидетельствует о декомпенсации функциональных ресурсов печени. Лечить асцит у больных ЦП труднее, чем другие формы накопления жидкости в организме. По данным литературы известно, что возникновение асцита значительно ухудшает качество жизни больных и увеличивает риск развития фатальных осложнений. Поэтому дегидратационная терапия представляет одну из важнейших составляющих успешного лечения этих больных. В течение 10 лет с момента постановки диагноза ЦП асцит возникает примерно у 40–50% больных. Развитие асцита считается важным неблагоприятным прогностическим признаком, так как летальность (у больных ЦП и асцитом) в течение двух лет составляет 50%.

Цель. Определить возможности применения малоинвазивных экстракорпоральных методов, в частности, реинфузии асцитической жидкости, в комплексном лечении напряженного асцита, так как данные литературы весьма противоречивы.

Материалы и методы. По данным гепатологов Европы, 50% врачей используют парацентез до начала применения диуретических препаратов. При этом удаляют полностью асцитическую жидкость, другие 50% считают достаточным лишь уменьшение выраженности асцита, до облегчения симптомов, так как полагают, что у больных ЦП неполное удаление безопаснее, чем тотальное, при полном удалении не развивается гиповолемия и не повышается уровень ренина в плазме крови, не нарушается кровообращение в печени. Известно, что у больных ЦП печени отмечается массивная задержка хлорида натрия в АЖ, действительно, иногда у них в моче натрий не определяется вообще. В результате происходит интенсивное накопление внеклеточной жидкости, что проявляется клинически как асцит или отеки. Несмотря на постельный режим, диету с низким содержанием натрия и применение диуретиков, зачастую асцит плохо поддается контролю, а у больного может развиваться настоящая рефрактерность к такой консервативной терапии. Этим больным обычно делают парацентез, во время которого выпускают значительное количество АЖ. Несмотря на это, у тех больных, которым парацентез требуется часто, возникает необходимость использования экстракорпоральных методов лечения (реинфузия асцитической жидкости, диализная ультрафильтрация этой жидкости или длительная гемофильтрация). Известны правила лечебного парацентеза у больных ЦП с асцитом: объем удаляемой жидкости должен быть не более 5–10 литров, продолжительность процедуры по времени около 1 часа. Внутривенное введение (лучше бессолевого) альбумина рекомендуется проводить сразу после парацентеза, из расчета 6–8 г на 1 литр удаляемой

жидкости. Частота проведения 1 раз в 2 недели. Парацентез следует проводить на фоне адекватной бессолевой диеты и диуретической терапии.

В центре гастродуоденальных кровотечений клиники общей хирургии в комплексном лечении больных ЦП с синдромом ПГ и напряженным асцитом реинфузия АЖ применена у 6 больных.

После выполнения пункционного асептического лапароцентеза и фракционного забора 1–2 литров жидкости последняя включается в закрытый контур диализной (капиллярной) колонки. Роликовым насосом в контуре колонки создается давление 200–250 мм рт.ст. (30–40 мин.). Получаемый диализат утилизируется. Оставшийся концентрат АЖ вводился пациенту внутривенно, затем следовал очередной фракционный забор АЖ, и цикл асцитосорбции повторялся.

Таким образом, значительно уменьшалась объемная внутривенная агрессия, увеличивалась концентрация белковой составляющей, уменьшалась концентрация натрия, лабораторно подтверждено увеличение в инфузате содержания белка в 2 раза.

Заключение. Следует отметить, что лечение напряженного асцита у больных с ЦП с синдромом ПГ необходимо начинать с диетических мероприятий и мочегонных препаратов, а при выраженном асците, сопровождающемся болями в животе, одышкой применять реинфузию АЖ. Проведение асцитосорбции способствует уменьшению выраженности асцита до облегчения симптомов, значительно ухудшающих качество жизни.

Контролируемые исследования показали, что при применении парацентеза без проведения реинфузии АЖ период госпитализации меньше, чем при традиционной диуретической терапии, а частота повторной госпитализации, выживаемость и летальность одинаковы.

Garelik P.V., Dubrovshchik O.I., Mahiliavets E.V., Breydo G.B.

MINIMALLY INVASIVE METHODS OF ASCITES TREATMENT IN LIVER CIRRHOSIS AND PORTAL HYPERTENSION

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

The article gives our experience in ascitisorptive method application in the treatment of tense ascites in patients with liver cirrhosis and portal hypertension syndrome. We suppose that the reinfusion of ascites fluid can be used in treatment of patients with such serious cases.

Гарелик П.В.

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. За последние несколько десятилетий среди заболеваний органов желудочно-кишечного тракта отмечается наиболее заметный рост заболеваемости циррозом печени. Основная причина увеличения числа заболевших циррозом печени – прием алкоголя. Лечение данного заболевания по-прежнему является прерогативой терапевтов, но до определенного времени. Как только появляются такие осложнения цирроза печени, как кровотечения из вен пищевода и медикаментознорезистентный асцит, эти пациенты попадают на лечение уже к хирургу.

Цель – проанализировать результаты лечения осложнений цирроза печени в клинике хирургии за последние 10 лет.

Материал и методы. В клинике общей хирургии УО «Гродненский государственный медицинский университет», расположенной на базе УЗ «Городская клиническая больница № 4 г. Гродно», с 2002 по 2010 годы находились на лечении 505 больных с циррозом печени. Такое большое количество больных в одном стационаре объясняется тем, что на базе УЗ «Городская клиническая больница № 4 г. Гродно» располагается городской центр желудочно-кишечных кровотечений, и больные со всего города и района круглосуточно госпитализируются именно в данный стационар. Среди 505 больных мужчин было 334 (66 %), женщин 171 (34 %) в возрасте от 21 до 67 лет.

Результаты. Состояние всех поступивших больных было тяжелым или крайне тяжелым. Тяжесть состояния была связана с тем, что у 415 человек имелись при поступлении сразу 3 осложнения цирроза печени. Это варикозное расширение вен кардиального отдела желудка и пищевода, разной степени выраженности асцит и печеночно-клеточная (паренхиматозная) желтуха. В связи с вышеизложенным, 303 человека были сразу госпитализированы в отделение реанимации, где им проводились параллельное обследование и интенсивная терапия. Наряду с общепринятыми анализами выполнялась фиброгастроскопия – у 417 человек установлено кровотечение из вен пищевода или желудка. Проводился эндоскопический гемостаз путем обкалывания и подведения к венам спирта или этоксисклерола. Вслед за этим устанавливался зонд Блэкмора. Больные продолжали получать гемостатическую терапию и средства, направленные на лечение печеночной недостаточности. Кровотечение с помощью эндоскопических и консервативных мероприятий удалось остановить у большинства пациентов. Однако обильная кровопотеря с последующим переливанием крови (ее компонентов) была тем моментом, который утяжелял острую печеночную недостаточность, к ней присоединялась почечная недостаточность, что и приводило к смерти больных.

Летальность от цирроза печени представлена в таблице.

Год	Количество пролеченных больных	Из них умерло	Летальность, %
2002	15	8	53,3
2003	60	31	51,6
2004	31	15	48,4
2005	48	17	35,4
2006	69	24	34,8
2007	63	21	33,3
2008	57	12	21,1
2009	83	29	34,9
2010	79	21	26,6
Всего	505	158	31,3

У 10 больных была предпринята попытка выполнения операций на высоте кровотечения. Эти вмешательства можно отнести к операциям отчаяния, так как они выполнялись в случаях рецидива кровотечения и при крайне высокой степени операционного риска. Объем операции заключался в гастротомии и прошивании расширенных и кровоточащих вен кардиального отдела желудка (операция Т.Д. Пациоры). Однако они успешными не были в связи с крайней степенью острой печеночной недостаточности.

При безуспешности медикаментозного лечения асцита, наряду с лапароцентезом и удалением асцитической жидкости, производили реинфузию асцитической жидкости, отдельным больным производили асцитосорбцию.

Заключение. Несмотря на приобретенный опыт лечения данной категории больных, летальность от цирроза печени в стадии декомпенсации почечной недостаточности продолжает оставаться высокой, практически умирает каждый третий больной. У выживших больных актуальной остается разработка новых способов лечения, направленных на профилактику рецидивов кровотечения и регенерацию печени. Залогом успеха лечения этой категории больных может быть объединение усилий терапевтов-гепатологов и хирургов, т.е. создание полноценных гепатологических центров.

Garelik P.V.

SURGICAL PROBLEMS OF LIVER CIRRHOSIS

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

We analyzed the results of 505 patients with cirrhosis treated in our clinic, most of them were with decompensated renal failure. The results of treatment are given. Mortality in these patients remains high.

Гасич Е.Л., Пинчук М.Г., Еремин В.Ф., Сосинович С.В.
МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВИРУСА ГЕПАТИТА В В БЕЛАРУСИ
ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии»,
Минск, Беларусь

Актуальность. На протяжении последних лет проблема вирусных гепатитов и, в частности, вирусного гепатита В (ВГВ), занимает ведущее место в печеночной патологии во всем мире в связи с непрерывно увеличивающейся заболеваемостью острым вирусным гепатитом. Несмотря на проведение профилактических мероприятий, таких как иммунизация населения, в настоящее время насчитывается около 400 млн. носителей ВГВ в мире. По данным ВОЗ, ежегодно около 50 млн. человек в мире заболевают ВГВ, при этом ежегодно умирает не менее 1 млн. человек, а в 33% случаев развивается гепатоцеллюлярная карцинома с терминальной стадией развития заболевания. В настоящее время появились первые публикации результатов исследований тех или иных клинически значимых особенностей гепатита В, потенциально ассоциирующихся с генотипом вируса. Наибольший интерес, с клинической точки зрения, представляет анализ влияния генотипа HBV на естественное течение различных форм HBV-инфекции и эффективность противовирусного лечения.

Цель – определить генотипы и субтипы ВГВ, циркулирующие на территории Республики Беларусь.

Материалы и методы. Было исследовано 192 образца сыворотки/плазмы крови, полученных на протяжении 2004–2006 гг. и 2010–2011 гг. от пациентов с различными формами ВГВ-инфекции, из которых 17 (10,8%) имели диагноз ОГВ, 141 (89,2%) – ХГВ. Среди обследованных было 83 (43,6%) женщины и 92 (56,4%) мужчины в возрасте от 15 до 90 лет. Средний возраст составил $44,5 \pm 17,8$ лет. Диагноз ВГВ-инфекции был подтвержден выявлением HBsAg, анти- HBe антител, анти-HBcore антител; наличие ко-инфекции ВГС – выявлением анти-ВГС антител и ВИЧ – выявлением анти-ВИЧ антител. Из 192 обследованных 11 человек были ко-инфицированы ВГВ+ВГС, 1 – ВГВ+ВИЧ+ВГС. Генотип вируса был определен у 61 (34,9%) пациента. Среди них 2 имели ко-инфекцию ВГВ+ВГС и 1 – ВГВ+ВИЧ+ВГС.

В работе использовали следующие методы: ИФА, ПЦР, РТ-ПЦР, секвенирование, выравнивания генетических последовательностей, филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей с использованием программных продуктов “Sequencing Analysis Software v.5.1.1», «BioEdit v.7.0.9.0», «SeqScape v.2.6», «Mega 4», статистический анализ выполнялся с помощью программы STATISTICA v.6.

Результаты. Филогенетический анализ preS фрагмента генома ВГВ, показал, что в 52 (85,3%) исследованных образцах выявляется D генотип ВГВ (средний возраст $37,6 \pm 13,8$), в 7 (11,5%) – А генотип (средний возраст – $41,0 \pm 1,4$), в 2-х (3,2%) – С генотип (средний возраст – $41,0 \pm 1,4$). Распределение генотипов ВГВ по субтипам представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение субтипов ВГВ в Беларуси

Гено-тип	Количество образцов, n (%)	Пол		Наличие коинфекции	Результаты ИФА		
		ж	м		HBsAg	анти-HBe	анти-HBcore
A2	7 (11.5%)	Н.и.	6 (85.7%)	-	+	+(n=3)	+(n=4)
C2	2 (3.3%)	Н.и.	Н.и.	-	+	-	+(n=2)
D1	20 (32.8%)	5 (2.5%)	13 (65.0%)	HBV+HCV (n=2)	+	+(n=4)	+(n=3)
D2	16 (26.2%)	7 (43.8%)	8 (50.0%)	HBV+HCV+HIV (n=1)	+	+(n=5)	+(n=2)
D3	16 (26.2%)	5 (31.3%)	8 (50.0%)	-	+	+(n=5)	-
Итого	n=61	n=34	n=64	n=3	n=61	n=50	n=56

Примечание: - * Н.и. – неизвестен, + – положителен, – – отрицателен.

Данные анализа нуклеотидных последовательностей с использованием различных субтипов ВГВ из GeneBank позволили установить, что в Беларуси циркулирует 3 субтипа D ВГВ: D1 (32,9%, n=20), D2 (26,2%, n=16) и D3 (26,2%, n=16). У 7 больных выявлялся A2 субтип ВГВ (11,5%). Впервые в Беларуси был выявлен C2 субтип ВГВ у 2-х (3,2%) пациентов, проживающих в Могилеве.

Как видно из таблицы 1, у всех обследованных пациентов был выявлен HBsAg, что подтверждает диагноз ВГВ-инфекции. Антитела к HBeAg определялись в 17 (34%, n=50) случаях и частота выявления не зависела от генотипа и субтипа ВГВ. Анти-HBcore антитела присутствовали только в 11 из 56 (19,6%) исследованных образцов. Низкая частота выявления анти-HBcore антител.

Результаты исследований образцов, полученных от пациентов из г. Минска, показали, что 40,6% (n= 13) случаев ВГВ относится к D1 субтипу ВГВ, в то время как D2 и D3 субтипы встречаются практически с равной частотой: D2- 25,0% (n=8) и D3 – 21,9% (n= 7). A2 субтип определен только в 4 случаях (15,6%). Частота выявления субтипов D1. и D2 в г.Бресте и Брестской области была одинаковой в обеих группах и составила 50,0% (n=4). Филогенетический анализ распределения субтипов ВГВ в г. Могилеве показал, что D3 субтип выявляется чаще, чем D1 и D2 субтипы ВГВ (41,2%, 11,8% и 17,6%, соответственно). A2 субтип ВГВ был обнаружен в 3 (17,6%) из 17 образцов. Исследования, выполненные в Гомеле и Витебске, были единичными, однако и в данных областях выявлены только D субтипы ВГВ. Средняя эволюционная р-дистанция внутри нуклеотидных последовательностей D генотипа составила 0,02, что свидетельствует о длительной циркуляции одних и тех же штаммов вируса на территории республики.

Заключение. Полученные результаты генотипирования ВГВ в Беларуси методом определения нуклеотидных последовательностей показали доминирование D (85,3%) и A (11,5%) генотипов ВГВ. Впервые был выявлен C2 субтип ВГВ, характерный для стран Юго-Восточной Азии, что свидетельствует о необходимости проведения постоянного молекулярно-генетического мониторинга на территории страны и контроля заноса вируса из-за пределов республики, необходимости совершенствования системы противоэпидемических мероприятий.

Gasich E.L., Pinchuk M.G., Eremin V.F., Sosinovich S.V.

MOLECULAR EPIDEMIOLOGY OF HEPATITIS B VIRUS IN REPUBLIC OF BELARUS
The Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology,
Minsk, Belarus

HBV genotyping results obtained in Belarus by means of sequencing (assay) have shown domination of D (85,3%) and A (11,5%) genotypes. HBV subtype C2 has been identified for the first time represented majorly in Southeast Asia countries, all above demonstrates necessity of constant molecular-genetic monitoring on the territory of country as well as virus import control from abroad republic and necessity to improve system of anti-epidemic measures.

Гасич Е.Л., Еремин В.Ф., Сосинович С.В., Пинчук М.Г.,

***Матиевская Н.В., *Цыркунов В.М.**

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВГС, ВЫЯВЛЯЕМОГО В
РАЗНЫХ РЕГИОНАХ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии»,
Минск, Беларусь

***Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь**

Актуальность. По последним данным, в мире насчитывается около 200 млн лиц, инфицированных вирусом гепатита С (ВГС). Распространенность ВГС в разных регионах мира колеблется от 0,1% до 26%, достигая в развитых странах 2% от всей популяции.

Ежегодно в Беларуси около 2 тысяч человек заболевают гепатитом С, 10% из этого количества – дети в возрасте до 18 лет. Проблема усугубляется тем, что в течение длительного времени у большинства инфицированных не отмечаются какие-либо симптомы заболевания. У 70–80% больных ВГС заболевание переходит в хроническую форму, при этом у каждого пятого из них впоследствии развивается цирроз печени, а у каждого двадцатого – гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК).

Известно, что течение болезни, эффективность лечения, стратегия интерферонотерапии и, естественно, исход зависят от генотипов вируса.

Цель – определить генотипы ВГС, циркулирующие на территории Республики Беларусь, и установить их филогенетические связи.

Материал и методы. Исследовано 192 образца сыворотки /плазмы крови, полученных от пациентов с лабораторно подтвержденной ВГС-инфекцией из разных регионов Республики Беларусь за период 2006–2011 гг. (из них из Минска и Минской области – 120 образцов, из Бреста и Брестской области – 37 образцов, из Витебска и Витебской области – 52 образца, из Гомеля и Гомельской области – 29 образцов, из Гродно и Гродненской области – 78 образцов, из Могилева и Могилевской области – 63 образца). Все исследуемые образцы сыворотки/плазмы крови содержали анти-ВГС антитела.

Проводились ИФА, ПЦР, РТ-ПЦР, секвенирование core/E1 участка генома ВГС, выравнивание генетических последовательностей, филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей проводили с использованием программных продуктов “Sequencing Analysis Software v.5.1.1”, «BioEdit v.7.0.9.0», «SeqScape v.2.6», «Mega 4».

Результаты. Установлено, что на территории Республики Беларусь в популяции пациентов с ВГС преобладают 1b (53,8%, n=127) и 3a (28,8%, n=58) генотипы вируса. 1a генотип выявлен у 30 (12,7%) из 236 обследованных с диагнозом ВГС-инфекция. Генотипы ВГС 2a и 2b встречаются в единичных случаях (3,4% и 1,3%, соответственно). В то же время в Гродно и Гродненской области чаще выявлялись 1a (40,7%, n=22) и 3a (35,2%, n=19) генотипы ВГС, что связано, вероятно, с инъекционным путем передачи вируса. Карта распространности различных генотипов ВГС в Беларуси представлена на рисунке 1.

Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей фрагментов генома core/E1 ВГС, полученных в наших исследованиях и данных из GeneBank продемонстрировали, что они не формируют новую эволюционную ветвь и не отличаются значительно от группы генотипов, циркулирующих в других географических регионах: средние нуклеотидные р-дистанции внутри групп различных генотипов ВГС составляли 0,07, 0,04 и 0,07 для 1b, 1a и 3a генотипов, соответственно.

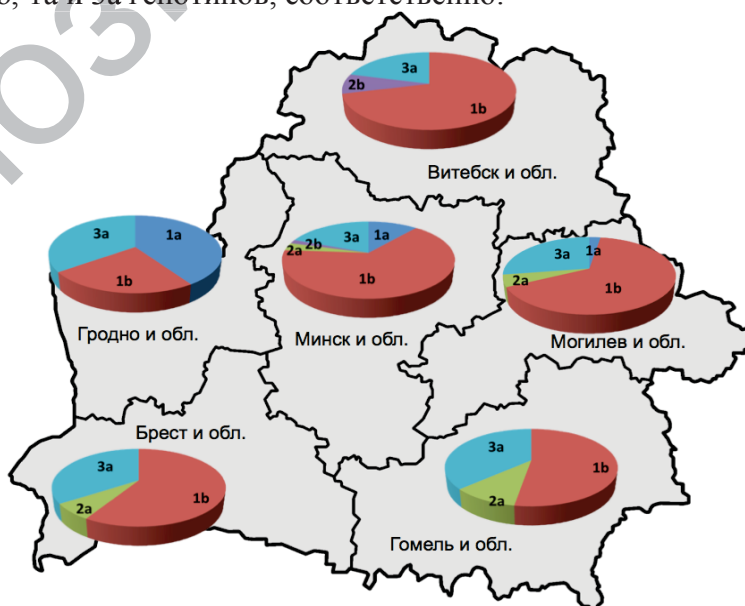


Рисунок – Карта распространности генотипов ВГС в Беларуси

Заключение. Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о преобладании в структуре ВГС 1b и 3a генотипов в целом по республике. Более высокая распространенность 1a генотипа ВГС в г. Гродно и Гродненской области связана, вероятнее всего, с применением инъекционных наркотиков в данной группе пациентов. Этот вопрос требует проведения углубленного эпидемиологического анализа в рассматриваемой группе риска.

**Gasich E.L., Eremin V.F., Sosinovich S.V., Pinchuk M.G.,
*Matievskaya N.V., *Tsyркunov V.M.**

**MOLECULAR AND GENETIC CHARACTERISTICS OF HCV DETECTING IN
DIFFERENT REGION OF REPUBLIC OF BELARUS**

**The Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk,
*Grodno State Medical University, Grodno, Belarus**

Thus, the results of experiments indicate the predominance of 1b and 3a genotypes in the HCV structure in the whole country. Higher prevalence of 1a genotype of HCV in Grodno and Grodno region is related, most likely, with injecting drug use among this group of patients. This issue requires an in-depth epidemiological analysis among this risk group.

**Гельберг И.С., Вольф С.Б., Алексо Е.Н., Авласенко В.С.,
Демидик С.Н., Чалая Е.В. Шевчук Д.В.**

**ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ПРИ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ
ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ
ВОЗБУДИТЕЛЯ**

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) возникает при наличии лекарственной устойчивости (ЛУ) к наиболее активным в отношении возбудителя противотуберкулезным препаратам (ПТП) – изониазиду и рифампицину, а также к другим ПТП. При ее наличии возникает необходимость в интенсивной и длительной (18–24 и более месяцев) полихимиотерапии препаратами преимущественно резервного ряда, не менее пяти одновременно, которые в целом менее активны в отношении МБТ и более токсичны, очень дорогие по цене. Поэтому ВОЗ признал необходимой и актуальной разработку этой проблемы.

Цель – оценка побочного гепатотоксического действия полихимиотерапии при лечении МЛУ – резистентного туберкулеза.

Материалы и методы. Обследовано 80 больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ МБТ, лечившихся в клинике Гродненского облтубдиспансера. Преобладали мужчины (82,5%), трудоспособного возраста (90%, до 40 лет – 56,3%). Чаше встречался инфильтративный туберкулез (67,5%), а в 5% даже фиброзно-кавернозный, у 72,5% – распространенный (более двух сегментов). Бактериовыделение обнаружено у 75 из 80 пациентов, т.е. в 93,75%, у 5 МЛУ МБТ выявлялось ранее. Обращает внимание высокая частота ЛУ к большому числу ПТП одновременно: у 90% к 4 и более, в том числе к 5 и более – у 48,75%. Полости распада обнаружены у 62,5%. Часто встречались отягощающие факторы, злоупотребление алкоголем в 1,25%, заболевания печени – 7,5%, ЖКТ – 17,5%, сахарный диабет – 6,25% и др.

Только 5 (6,2%) пациентов получали по 4 ПТП одновременно, 57 (71,3%) – 5 ПТП и 18 человек (22,5%) – 6 ПТП. Наиболее часто использовались ПТП резервного ряда: аминогликозиды (амикацин, канамицин, капреомицин) – у 73 (91,3%), фторхинолоны (офлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин) – у 62 (77,5%), протионамид – у 54 (67,5%), ПАСК – у 51 (63,7%), а из препаратов основного ряда – пиразинамид – у 71 (88,7%) и этамбутол – у 61 (76,3%).

Результаты. Преобладали пациенты с выраженными формами туберкулеза, бактериовыделением, ЛУ МБТ к 4 и более ПТП, наличием отягощающих факторов, негативно влияющих на функцию печени, получающие одновременно и длительно 5 и более ПТП, преимущественно резервного ряда, которые более токсичны, чем основные. Поэтому в процессе лечения выявлена высокая частота побочных эффектов на ПТП, в целом – у 65 пациентов (81,25%). Аллергические реакции развились у 13 (16,25%), токсические – у 57 (71,3%), токсико-аллергические – у 6 (7,5%) и клинически значимый дисбактериоз – у 7 (8,75%). Среди токсических, а также токсико-аллергических проявлений преобладали гепатотоксические. Они возникали в процессе полихимиотерапии у 27 пациентов, что составляет 33,7% от общего числа обследованных и 41, 51%, от числа лиц с наличием проявлений побочного действия ПТП. Развитие побочных реакций (ПР) проявлялось клинически в виде тяжести и болезненности в правом подреберье у 16 (59,2%) пациентов с их наличием, тошноты – у 9 (33,3%), рвоты у 3 (11,1%), желтушности кожных покровов и слизистых – у 2 (7,4%). У половины (13 пациентов) уже до начала лечения отмечалось некоторое увеличение размеров печени, что связано в основном со злоупотреблением алкоголем. В дальнейшем этот показатель практически не изменился.

Гепатотоксическое действие сопровождалось изменениями показателей функции печени. В таблице 1 приведены данные об уровне билирубина и активности печеночных ферментов (АСТ и АЛТ) в крови.

Таблица 1 – Уровень билирубина (мкмоль/л) и активность АлАТ и АсАТ (ед/л) в крови пациентов с наличием гепатотоксических реакций и отсутствием побочного действия ПТП

Показатели	При гепатотоксических реакциях			Без побочного действия		
	1-е исслед.	2-е, через 1–2 мес.	P	1-е исслед.	2-е, через 1–2 мес.	P
Билирубин	11,1±3,8 n=24	25,7±8,9 n=24	>0,05	12,7±1,8 n=13	12,2±1,4 n=12	>0,05
АсАТ	40,7±3,8 n=23	113,9±24,3 n=24	<0,05	28,4±2,7 n=14	25,4±2,2 n=12	>0,05
АлАТ	31,9±3,2 n=22	115,4±21,1 n=24	<0,01	22,5±2,1 n=14	24,0±2,4 n=11	>0,05

Как видно из таблицы 1, исходный средний уровень билирубина в обеих группах вначале одинаков, в основной группе в дальнейшем он увеличился вдвое, однако различие недостоверно. Повышение произошло за счет двух пациентов (139 и 198 мкмоль/л). Исходная активность АсАТ в основной группе на верхней границе нормы и выше чем в контрольной ($P<0,05$). В последней различия между результатами 1-го и 2-го исследований не было ($P>0,05$). Аналогичные результаты получены в отношении активности АлАТ: ее повышение в процессе химиотерапии достоверно ($P<0,01$), исходный уровень в основной группе также выше ($P<0,05$).

По степени тяжести реакции расценивались как легкие у 15 пациентов (55,5%), средней тяжести – 10 (37,0%), тяжелые – у двух (7,4% – токсический гепатит). Устранимыми они оказались у 17 (63,0%), неустраняемыми – у 10 (37,0%), в том числе за счет сохранения повышенных показателей печеночных проб – у 6 (22,2%), в 4-х случаях – за счет возникшего одновременно ототоксического действия ПТП.

С лечебной целью применялись гепатопротекторы у всех 27 пациентов, чаще эссенциальные фосфолипиды, а также витамины, энтеросорбенты и др., производилась временная отмена химиотерапии, замена гепатотоксических препаратов другими. Однако длительное сохранение повышенных показателей печеночных проб почти у четверти больных с ПР требует разработки дополнительных и интенсификации существующих методов их устранения.

Заключение. У больных туберкулезом с МЛУ МБТ преобладает выраженный туберкулезный процесс с бактериовыделением, требуется интенсивная химиотерапия, что приводит к высокой частоте ПР на ПТП, почти половину из которых составили гепатотоксические. Нарушения функции печени не удалось устранить у 22,2%, что требует дальнейшего усовершенствования гепатопротекторной терапии.

**Gelberg I.S., Volf S.B., Aleksa E.N.,
Avlasenko V.S., Demidik S.N., Chalaja E.V., Shevchuk D.V.
HEPATOTOXIC REACTIONS IN PATIENTS WITH MDR PULMONARY
TUBERCULOSIS**

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

The frequency and severity of hepatotoxic reactions in patients with MDR pulmonary tuberculosis were studied. The high frequency of adverse reactions in patients using 5 or more antituberculosis drugs was established. Hepatotoxic reactions was more than half of all adverse reactions. It is necessary to improve hepatoprotective therapy.

**Гончарик И.И., Малая Т.В.
ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С АСЦИТОМ**

Белорусский государственный медицинский университет, 6-я ГКБ, Минск, Беларусь

Цель – оценить эффективность диуретиков в терапии разных вариантов асцита.

Материал и методы. На базе гастроэнтерологического отделения 6-й ГКБ г. Минска проведено открытое сравнительное исследование, в которое были включены 200 пациентов (54 женщины и 146 мужчин в возрасте от 23 до 84 лет) с циррозом печени, осложненным асцитом. Средний возраст составил $44,8 \pm 1,1$ года. У 165 пациентов выявлена алкогольная этиология цирроза, у 27 – вирусная, у 5 – застойная и у 3 – злокачественные опухоли.

Распределение больных проводилось в соответствии с Рекомендациями Международного клуба асцита (International Ascites Club, 1996): неосложненный асцит 2-й (средней) степени установлен у 12 больных, 3-й (тяжелой) степени – у 165; осложненный асцит, включающий спонтанный бактериальный перитонит (5 пациентов), диуретикорезистентный (9), гипонатриемию разведения (7) и гепаторенальный синдром (2) – у 23. Контроль эффективности мочегонной терапии осуществлялся с помощью измерения массы тела (хорошим результатом считали снижение массы тела на 2,5–3 кг в неделю) и окружности живота. Четверо больных во время нахождения в стационаре умерли, трое из них – с применением лапароцентеза. Пациенту с выраженным асцитом рекомендовали постельный режим первые 4–7 дней. Как известно, горизонтальное положение тела снижает выработку ренин-ангиотензина и уменьшает тонус симпатической нервной системы.

Подбор дозы диуретиков основывался на выраженности асцита и контролировался диурезом, уровнем электролитов. Пациент ориентирован на ежедневный подсчет диуреза и взвешивание, что позволяло контролировать достаточность диуретической терапии. Мочегонная терапия считалась достаточной, если повышение выделяемой жидкости над потреблением составляло 500 мл для больных без периферических отеков и 800–1000 мл для больных с периферическими отеками. Определение уровня электролитов в сыворотке крови проводили 2 раза в неделю.

Базисная терапия асцита включала ограничение поваренной соли в пище до 5 г/сут, медикаментозное выведение жидкости из организма и ограничение употребления жидкости до 750–1000 мл/сут. При обнаружении снижения уровня натрия в сыворотке крови не рекомендовали прием поваренной соли: при приеме соли концентрация натрия возрастает очень мало, асцит же увеличивается значительно. Портальную гипертензию снижали анаприлином (обзиданом) в дозе 40–80 мг/сут, из ингибиторов АПФ назначали лизиноприл в индивидуально подобранной дозе 2,5–20 мг/сут.

С учетом выраженности асцита изначально применяли комбинированную диуретическую терапию спиронолактоном (верошпироном) в высоких дозах 100–200 мг однократно утром или в два приема утром и днем на период 1-2 недели и фуросемидом в дозе 40–80 мг. При недостаточной эффективности дозы увеличивали. Максимальные суточные дозы этих препаратов составляли 400 и 160 мг, соответственно. При недостаточной эффективности этих препаратов присоединяли ингибиторы карбоангидразы-ацетазоламид (диакарб) 0,25 г 3 раза в день в течение 4–5 дней с двухнедельным перерывом. Прирост диуреза при этом нарастал незначительно (на 10–15%), однако при этом усиливается «загрузка» натрием нижележащих отделов канальцев, что повышает эффективность более сильных диуретиков. При сочетании с эуфиллином 0,15 г 2–3 раза в день эффективность диакарба увеличивалась. Три пациента с хорошим эффектом включали в комплексную терапию торасемид 5–10 мг/сут.

Результаты. Торасемид обладает не только более выраженным, чем фуросемид, мочегонным эффектом, но и имеет собственную активность в отношении рецепторов к альдостерону, что обеспечивает ему калий-сберегающий эффект. Торасемид сохраняет диуретические свойства при печеночно-клеточной недостаточности при минимальной вероятности нежелательных явлений, обусловленных кумуляцией. Сохраняет диуретический эффект при гипоальбуминемии и протеинурии, реже, чем фуросемид, вызывает гипокалиемию, однако для большинства больных в наших условиях он недоступен.

Нарастание креатинина и мочевины в сыворотке крови может быть обусловлено развитием гепаторенального синдрома, что требует прекращения лечения диуретиками. Удаление большого количества асцитической жидкости путем лапароцентеза в наших наблюдениях в трех из шести случаев вскоре закончилось летальным исходом.

Заключение. Таким образом, лечение пациентов с асцитом начинали с ограничения приема поваренной соли и назначения спиронолактона (верошпирона) 100–200 мг/сут и фуросемида 40 мг/сут внутрь. При недостаточной эффективности их дозы увеличивали до 300–400 и 120–160 мг/сут, соответственно, а также присоединяли другие мочегонные – торасемид, диакарб, эуфиллин коротким курсом. После ликвидации асцита переходили на поддерживающие дозы диуретиков для профилактики его рецидивов. Только пациентам с напряженным и резистентным асцитом показан лечебный лапароцентез. Асцит при злокачественных опухолях требовал повторных лапароцентезов.

Gonczaryk I.I., Malaya T.V.

TACTICS OF CONDUCTING PATIENTS WITH ASCITES

**Belorussian State Medical University,
Clinical hospital №6, Minsk, Belarus**

Observe effectiveness of diuretic therapy with 200 patients cirrhosis hepatic complication with ascites on the whole serious grave. Treatment beginning from the start prescription of spironolacton (verospiron) 100-200 mg/day and furosemid 40 mg/day. When undelivered effectiveness their dose increase to 300-400 and 120-160 mg/day accordingly, while also addition another's diuretic – torasemid, diacarb, eufillin short course. After liquidate ascites passage on maintenance dosage diuretic for prophylactic its recidive. Only patients with tension ascites evidence treatment paracentesis.

Гончарик И.И., Малая Т.В.

ХОЛЕСТЕРОЗ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Белорусский государственный медицинский университет, 6-я ГКБ, Минск, Беларусь

Актуальность. Холестероз желчного пузыря (ХЖП) представляет собой дегенеративное изменение стенки желчного пузыря (ЖП) в виде накопления липидов в эпителиальных и пенистых клетках в сочетании с пролиферацией эпителия.

Распространенность ХЖП, по данным разных авторов, полученных при изучении материала холецистэктомии, колеблется от 8,5 до 40,1 и даже 43,7 %. Важными являются сведения о частом выявлении (в 50%) конкрементов в ЖП при ХЖП. По мнению некоторых авторов, ХЖП считается специфическим вариантом желчнокаменной болезни и рассматривается как предстадия холецистолитиаза. Внедрение в клиническую практику ультразвуковых аппаратов существенно улучшило диагностику ХЖП, потребовало разработки тактики ведения и наиболее оптимальных методов лечения таких пациентов.

Цель – оценить эффективность терапии ХЖП.

Материал и методы. Располагая опытом клинического наблюдения за 500 больных с различными формами холецистозов, нами диагностирован ХЖП у 72 (14,4%) из них; мужчин было 13, женщин – 59. По данным УЗИ диффузная сетчатая форма установлена у 2, полипозная – у 24, и смешанная сетчато-полипозная – у 22 пациентов. Клинические проявления при ХЖП оказались неспецифическими и не позволяли дифференцировать его с другими хроническими заболеваниями ЖП, для которых также характерен синдром «правого подреберья».

Основным методом диагностики ХЖП является ультразвуковое исследование. УЗИ заняло лидирующее место в диагностике не только полипозной, но и сетчатой форм ХЖП. Сетчатая форма ХЖП является наиболее частой, однако диагностика ее затруднена из-за отсутствия четких ультразвуковых критериев. Тем не менее, основными ультразвуковыми признаками сетчатой формы ХЖП считаются эхопозитивные включения в виде пунктирной линии в умеренно и/или неравномерно утолщенной стенке ЖП. Визуализация улучшается в условиях снижения интенсивности ультразвукового сигнала. Однако перечисленные ультрасонографические критерии достаточно субъективны, поэтому частота выявления этой формы ХЖП при УЗИ не соответствует секционным данным, и расхождение может достигать 50 %. Ошибки в диагностике чаще всего встречаются при очаговой и слабо выраженной диффузной очаговой формах ХЖП. Полипозная форма ХЖП более доступна для ультразвуковой диагностики, однако требуется проведение дифференциального диагноза со злокачественными образованиями.

До недавнего времени основным методом лечения ХЖП была холецистэктомия. Оперативное лечение и в настоящее время показано при выявлении быстрого роста образования и подозрения на неопластический процесс. В последние годы наметилась четкая тенденция к сужению показаний к холецистэктомии. Установлено, что длительное существование холестериновых полипов в подавляющем большинстве случаев не приводит к изменениям их структуры. Это послужило основанием для консервативной тактики ведения больных ХЖП.

Известно, что желчеобразование – непрерывный процесс. В сутки печень человека вырабатывает 500–1200 мл желчи. Недостаточная выработка ее приводит к нарушению пищеварения. С целью коррекции этих нарушений прибегают к желчегонным средствам, которые способствуют повышению секреции желчи и поступлению ее в кишечник. Наиболее обоснованными препаратами для лечения ХЖП нам представились урсодеоксихолевая кислота, аллохол и сорбит.

Урсодеоксихолевая кислота (урсосан) обладает гепатопротективным, желчегонным, холелитолитическим, гипохолестеринемическим и иммуномоделирующим действием. Она усиливает холерез за счет кислотозависимой фракции желчи, увеличивает фракцию выброса желчного пузыря. Всю суточную дозу урсосана (500–750 мг) рекомендовали принимать на ночь в течение не менее 3-х месяцев.

Аллохол (состав: желчь животных сгущенная, экстракт чеснока, экстракт крапивы, уголь активированный; таблетки) в последние годы получил второе рождение. Оказывает преимущественно холеретическое и легкое холекинетическое действие, усиливает синтез желчных кислот в печени, увеличивает холатохолестериновый коэффициент, повышает моторную функцию кишечника. Назначали внутрь после еды по 2 табл. 3–4 раза в день.

Сорбит (многоатомный спирт, полученный при гидролизе глюкозы; порошок, гранулы) обладает холеретическим и значительным холецистокинетическим действием, вызывает выделение холецистокинина двенадцатиперстной кишкой, вследствие чего сокращается желчный пузырь и расслабляется сфинктер Одди, оказывает слабительный эффект. Принимали внутрь по 20 г в 100 мл воды или чая натощак (2)

Данные по 3-месячному использованию комбинированной терапии больных с ХЖП (урсосан, аллохол, сорбит) свидетельствуют о положительной динамике: улучшилась функция желчного пузыря, и наступили регресс и исчезновение холестериновых полипов у 94,4% пациентов.

Таким образом, проведенными исследованиями подтверждено мнение, что холестероз желчного пузыря преобладает у женщин; с внедрением ультразвукового исследования отмечен прогресс в прижизненной его диагностике; определилась тактика длительной консервативной терапии (урсосан, аллохол, сорбит), что позволило сузить показания к холецистэктомии.

Goncaryk I.I., Malaya T.V.

CHOLESTEROSIS OF GALLBLADDER: DIAGNOSIS AND TREATMENT

**Belorussian State Medical University,
Clinical hospital №6, Minsk, Belarus**

When inspection 500 patients with different form cholecystitis we designate cholesterosis of gallbladder with 72 (14,4%), among which prevail woman. Determine tactics of conservative treatment (ursosan, cholecynetics), what is this narrow significant to cholecystectomy.

Горецкая М.В., Шейбак В.М., Смирнов В.Ю.

ПУЛ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ В СЫВОРОТКЕ И ПЕЧЕНИ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ, ВЫЗВАННОМ ВВЕДЕНИЕМ ТЕТРАХЛОРМЕТАНА, И КОРРЕКЦИИ ЕГО КОМПОЗИЦИЕЙ «ТАУЦИНК»

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Тетрахлорметан является сильным гепатотропным ядом. При поступлении данного гепатотоксина в организм животного его свободный радикал трихлорметил блокирует сульфгидрильные группы микросомальных ферментов, ускоряет перекисное окисление мембранных липидов, что оказывает деструктивное действие на клеточные структуры и приводит к жировому гепатозу, а затем развитию фиброза. Пул свободных аминокислот плазмы крови является весьма лабильным показателем, реагирующим на изменения пищевого и гормонального статуса, зависит от биоритма и физиологического состояния животных. Совершенно очевидно, что наблюдается специфичность изменений пула как в отношении колебаний концентраций индивидуальных аминокислот, так и его структуры в целом при патологии печени. В связи с этим актуальным встает вопрос о возможности коррекции аминокислотного дисбаланса поражения печени препаратом, содержащим таурин и микроэлемент цинк.

Цель – оценить эффективность использования композиции «тауцинк» для коррекции нарушений аминокислотного баланса при токсическом поражении печени, вызванном тетрачлорметаном.

Результаты. Определение количества свободных аминокислот в сыворотке крови показало, что после хронической интоксикации четыреххлористым углеродом на 20% увеличивается общий пул аминокислот. При этом повышается содержание как заменимых, так и незаменимых аминокислот. Соотношение заменимые/незаменимые аминокислоты увеличивалось с 1,97 до 2,25. Несмотря на увеличение аминокислотного пула, в плазме крови уменьшалось содержание протеиногенных аминокислот. Хроническая интоксикация тетрачлорметаном нарушала утилизацию АРУЦ а, поскольку общее содержание ароматических аминокислот практически не изменяется, соотношение АРУЦ/ААК

возрастало с 2,17 до 2,47. Регистрировалось нарушение и процесса гидроксилирования фенилаланина в печени – соотношение фенилаланин/тирозин возрастает с 1,09 до 1,32. Более чем в 3 раза повышается коэффициент связывания аммиака в глутаминсинтетазной реакции – коэффициент глутамат/глутамин.

При интоксикации тетрахлорметаном увеличивается общее количество продуктов метаболизма метионина по пути транссульфирования в сыворотке крови. Этот эффект регистрируется на фоне снижения суммарного количества серосодержащих аминокислот.

Курсовое введение тауцинка в данных экспериментальных условиях в еще большей степени (на 28%) повышало в плазме крови содержание свободных аминокислот. Однако при этом несколько нормализовалось соотношение заменимые/незаменимые аминокислоты и увеличивалось общее количество протеиногенных аминокислот. Хотя соотношение АРУЦ/ААК было более высоким (2,66), чем в группе получавших только тетрахлорметан животных, однако коэффициент гидроксилирования фенилаланина нормализовался. Вероятно, как адаптивную реакцию, следует рассматривать увеличение соотношения глутамат/глутамин (до 8,57) и некоторое увеличение общего количества серосодержащих аминокислот (8,7% против 8,3%).

Регистрировали увеличение концентрации глутаминовой ($986,2 \pm 38,0$ нмоль/мл против $755,82 \pm 53,05$ нмоль/мл) и аспарагиновой ($125,1 \pm 7,85$ нмоль/мл против $90,19 \pm 6,02$ нмоль/мл) кислот относительно группы, получавшей тетрахлорметан. Кроме того, возрастала концентрация триптофана ($105,74 \pm 6,32$ нмоль/мл против $78,98 \pm 8,96$ нмоль/мл) и аланина ($1201,6 \pm 55,4$ нмоль/мл против $958,64 \pm 71,76$ нмоль/мл). Одновременно отмечали снижение уровней глутамина ($114,81 \pm 8,64$ нмоль/мл против $422,44 \pm 131,56$ нмоль/мл), аргинина ($23,16 \pm 5,94$ нмоль/мл против $79,06 \pm 20,47$ нмоль/мл) и лизина ($180,11 \pm 7,07$ нмоль/мл против $258,08 \pm 25,99$ нмоль/мл).

Необходимо указать и на активизацию метаболизма самих протеиногенных аминокислот: повышение концентраций β -аланина ($29,33 \pm 1,84$ нмоль/мл против $18,25 \pm 1,80$ нмоль/мл), β -аминомасляной кислоты ($5,31 \pm 0,83$ нмоль/мл против $1,96 \pm 0,41$ нмоль/мл) и γ -аминомасляной кислоты ($5,08 \pm 1,12$ нмоль/мл против $2,44 \pm 0,33$ нмоль/мл) при одновременном снижении концентрации 3-метилгистидина ($5,39 \pm 4,07$ нмоль/мл против $16,12 \pm 1,56$ нмоль/мл) – показателя, характеризующего степень протеолиза мышечных белков.

В ткани печени под воздействием гепатотоксина также несколько повышается общее содержание свободных аминокислот. Так же как и в сыворотке крови, регистрируется увеличение соотношения заменимые/незаменимые аминокислоты и АРУЦ/ААК, тормозится процесс гидроксилирования фенилаланина. Аналогично данным, полученным для плазмы крови, в ткани печени снижается процентное содержание свободных протеиногенных аминокислот с 84,2% до 80,4%. Снижается степень связывания аммиака в виде глутамина. Коррелируя с данными, полученными для сыворотки крови, в печени накапливаются продукты метаболизма метионина, и несколько увеличивается пул серосодержащих аминокислот.

Выраженную метаболическую активность тауцинка в условиях интоксикации тетрахлорметаном подтверждают и изменения индивидуальных показателей аминокислотного фонда печени. Регистрировали увеличение концентрации метионина ($43,71 \pm 1,97$ нмоль/г против $36,07 \pm 2,31$ нмоль/г), цитруллина ($32,54 \pm 3,93$ нмоль/г против $23,90 \pm 0,96$ нмоль/г), цистеиновой кислоты ($6,36 \pm 1,22$ нмоль/г против $3,79 \pm 0,88$). Кроме того, отмечали рост уровня треонина, лизина, пролина, а также аланина ($2180,2 \pm 149,7$ нмоль/г против $1233,3 \pm 111,4$ нмоль/г). Одновременно наблюдали снижение концентрации глутамина ($2397,2 \pm 119,4$ нмоль/г против $3415,56 \pm 203,21$ нмоль/г), гистидина ($595,74 \pm 29,56$ нмоль/г против $795,76 \pm 61,40$ нмоль/г), фенилаланина. В то же время, регистрировали двукратное увеличение содержания β -аминомасляной кислоты на фоне практически двукратного снижения β -аланина.

Закключение. Анализ колебаний пула свободных аминокислот и их производных в сыворотке крови и ткани печени показывает, что в условиях токсического поражения печени тауцинк (комбинация таурина и цинка сульфата) хотя и не способен в полной мере предупредить аминокислотный дисбаланс в крови и ткани печени, но обеспечивает положительную динамику изменений, которая, вероятно, может быть усилена увеличением вводимой разовой дозы препарата, кратностью назначения в течение суток, а также длительностью его курсового введения.

Haretskaya M.V., Sheibak V.M., Smirnov V.Yu.

POOL OF FREE AMINO ACIDS AND THEIR DERIVATIVES IN SERUM AND LIVER IN TOXIC HEPATITIS, CAUSED THE ANNOUNCEMENT OF CARBON TETRACHLORIDE AND CORRECTION HIS COMPOSITIONS "TAUZINC"

Grodno State Medical University, Belarus

Analysis of changes in the pool of free amino acids and their derivatives in blood serum and liver tissue shows that in terms of toxic liver damage combination of taurine and zinc (tauzinc), although not able to fully prevent disturbances amino acid pool, but provides a positive trend that is likely to be strengthened as an increase in input a single dose of the drug, the multiplicity of destination during the day, as well as the duration of his course administration.

Горецкая М.В., Кравчук Р.И., Шейбак В.М.

ЭФФЕКТЫ КОМПОЗИЦИИ «ТАУЦИНК» ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. В последнее время становится очевидным, что для достижения полноценного гепатопротекторного эффекта лекарственные препараты должны обладать иммунорегуляторными свойствами, изменяющими в ткани печени активность процессов апоптоза, синтеза про- и противовоспалительных цитокинов, влиять на реакции клеточного иммунитета. Предлагаемая нами композиция «тауцинк» хорошо зарекомендовала себя для коррекции метаболических и морфологических нарушений в печени при интоксикации ацетаминофеном.

Цель – оценить эффективность использования композиции «тауцинк» при токсическом поражении печени, вызванном тетрахлорметаном для коррекции ультраструктуры гепатоцитов и нарушений отдельных показателей иммунного ответа.

Материал и методы. Нами были исследованы фагоцитарная активность нейтрофилов, численность лимфоцитов в тимусе, селезенке и печени, изменения ультраструктуры ткани печени крыс, индуцируемые в/ж введении тетрахлорметана 1 раз в сутки в дозе 2 мл/кг в 30% масляном растворе в течение 4 дней, в отсутствие и при внутрижелудочном введении композиции «Тауцинк» в дозе 400 мг/кг массы.

Для оценки функциональных свойств нейтрофилов периферической крови воспроизвели модель фагоцитоза. Из 18–24-часовой культуры *Staphylococcus aureus* 209P готовили взвесь в 0,85% растворе хлорида натрия из расчета $1,0 \times 10^9$ микроорганизмов в 1 мл. Определяли фагоцитарный индекс – количество активно фагоцитирующих нейтрофилов, показатель выражали в процентах; фагоцитарное число – среднее число поглощенных микробных клеток одним фагоцитирующим нейтрофилом, показатель выражали в абсолютных числах. Электронно-микроскопические препараты, изготовленные на ультратоме MT-7000 (США), изучали в электронном микроскопе JEM-1011 (Япония).

Результаты. В результате субхронического воздействия четыреххлористого углерода отмечали существенные морфологические изменения как со стороны гепатоцитов, так и микрососудистого русла:

- большинство гепатоцитов были с нарушенной ультраструктурой;

- степень повреждения гепатоцитов варьировала от мелко- и крупнокапельной жировой дистрофии до некроза клеток;
- жировая дистрофия гепатоцитов резко выражена во всех 3-х ацинусах долики печени (4-5 баллов по 6-балльной системе), при этом часто в одном и том же гепатоците наблюдались либо одновременно мелкие и крупные липидные включения, либо преимущественно мелкие или преимущественно крупные;
- в части гепатоцитов происходило слияние жировых включений с образованием огромных липидных капель или грозди более мелких капель с формированием кист, что приводило к смещению цитоплазматических структур и ядра на периферию клетки и разрыву цитоплазматической мембраны гепатоцитов;
- имели место выраженные дистрофические изменения как на васкулярном, так и билиарном полюсах клетки, при этом значительные деструктивные изменения наблюдались в митохондриях этих клеток;
- в цитоплазме гепатоцитов формировались мелкие и крупные концентрические миелоноподобные структуры, часто располагающиеся вокруг липидных капель;
- в ответ на повреждение печени заметно усиливались восстановительные процессы в клетках (активация ядерного аппарата, гиперплазия свободных рибосом, гиперплазия и полиморфизм митохондрий, высокая степень развития комплекса Гольджи, новообразование желчных капилляров и синусоидных капилляров);
- отчетливо проявлялись морфологические признаки, указывающие на интоксикацию органа (резко выраженная гиперплазия ГлЭС);
- регистрировались существенные деструктивные изменения со стороны микрососудистого русла (гипертрофия эндотелиоцитов, стаз эритроцитов, локальная закупорка синусоидов клеточным детритом), приводящие к нарушению межтканевого обмена в печени;
- имели место умеренные нарушения со стороны гепатобилиарной системы (редукция и набухание сохранившихся микроворсинок в желчных капиллярах).

Таким образом, практически во всех гепатоцитах регистрировались признаки нарушения функциональной активности печени (чрезвычайно сильно развитая гладкая эндоплазматическая сеть, свидетельствующая об активации реакций связывания свободных радикалов и продуктов липопероксидации). Локально наблюдалась склеризация печени. Одновременно отчетливо выявлялись морфологические признаки, указывающие на усиление восстановительных процессов в органе в ответ на повреждение клеток: активация ядерного аппарата, гиперплазия свободных рибосом и митохондрий. Последние во многих гепатоцитах были набухшие, с редуцированными кристами. Кроме того, отмечались деструктивные изменения со стороны гепатобилиарной системы, проявляемые редукцией и набуханием микроворсинок в желчных капиллярах. Характерным для данного воздействия являлось формирование в цитоплазме многих гепатоцитов специфических концентрических миелоноподобных структур разных размеров, преимущественно крупных.

При одновременном с тетрахлорметаном введении композиции «Тауцинк» у животных наблюдалась явно менее выраженная степень жировой дистрофии. При этом снижалось число гепатоцитов с крупными липидными каплями и число крупных капель. Жировые кисты не выявлялись. Большая часть гепатоцитов была с ненарушенной или минимальной степенью нарушения ультраструктуры, в меньшей степени была развита ГлЭС, в большей – ГрЭС. Резко были снижены количество и размеры концентрических миелоноподобных структур. Со стороны гепатобилиарной системы деструктивные изменения не наблюдались.

Введение «тауцинка» способствовало общему восстановлению численности лимфоцитов в ткани селезенки и печени фактически до контрольного уровня. Одновременно отмечали повышение фагоцитарной активности нейтрофилов по их способности участвовать в захвате *Staphylococcus aureus* 209P, однако поглотительная способность фагоцитов при этом оставалась сниженной.

Заклучение. Композиция «Тауцинк», состоящая из таурина и цинка сульфата, вводимая животным в дозе 400 мг/кг массы, восстанавливает фагоцитарную активность нейтрофилов, общее количество лимфоцитов в селезенке и печени, что, вероятно, является дополнительным фактором проявления гепатопротекторного эффекта композиции, реализуемым в снижении деструктивных ультраструктурных изменений в ткани печени, развивающихся после введения тетрахлорметана.

Haretskaya MV, Kravchuk RI, Sheibak VM

EFFECTS OF COMPOSITION "TAUZINK" AT TOXIC LIVER DAMAGE CARBON TETRACHLORIDE

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Composition "Tauzink", consisting of taurine and zinc sulfate, introduced animals in a dose of 400 mg / kg restores the phagocytic activity of neutrophils, the total number of lymphocytes in the spleen and liver, which is probably an additional factor in manifestation of hepatoprotective effect of the composition, applied to the reduction of destructive ultrastructural changes in liver tissue, developing after the introduction of carbon tetrachloride.

Гулинская О.В., Цыркунов В.М.

СОДЕРЖАНИЕ АУТОАНТИТЕЛ ПРОТИВ ИНСУЛИНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Распространенность сахарного диабета (СД) 2 типа у пациентов с хронической инфекцией гепатита С без цирроза колеблется от 4,9 до 33%. Распространенность хронического гепатита С (ХГС) среди пациентов с СД как 1, так и 2 типа выше по сравнению с общей популяцией.

СД 1 типа – аутоиммунное заболевание, при котором отсутствие инсулина является результатом иммунологической деструкции панкреатических β -клеток. У людей, имеющих генетическую предрасположенность к СД 1 типа, иммунологическая атака на β -клетки наблюдается в асимптоматический период (предиабетическая фаза). Эта предиабетическая фаза обычно начинается за несколько лет до начала клинических проявлений СД. В течение этой фазы аутоантитела (аутоА/Т), направленные против антигенов инсулина (IAA), обнаруживаются в крови человека. Было показано, что IgG к IAA подобны тем аутоА/Т к инсулину, которые были обнаружены у пациентов, получающих инсулин. Механизм или физиологическая роль IAA в патогенезе СД еще полностью не изучен.

Цель – определить частоту выявления аутоантител к инсулину у пациентов с ХГС, СД и сочетанной патологией (СД+ХГС).

Материалы и методы. Обследовано 90 пациентов эндокринологического отделения Гродненской областной клинической больницы и инфекционного отделения Гродненской областной инфекционной клинической больницы, составивших 3 группы: 1 группа – 32 пациента с ХГС; 2 группа – 23 пациента с СД; 3 группа – 35 пациентов с сочетанной патологией в виде СД и ХГС. Все обследованные в возрасте от 21 до 60 лет. Диагноз ХГС подтверждался определением уровня анти-HCV (ИФА) и РНК HCV (ПЦР) в крови. В группы были включены пациенты со стажем ХГС от 5 до 15 лет. Для подтверждения диагноза СД, помимо соответствующих жалоб и анамнестических данных, проводилось определение уровня глюкозы натощак и через 2 часа после еды, а для дифференцировки типа СД определялся уровень инсулина. Специальным тестом стало определение специфических человеческих IgG к инсулину человека и частоты наличия аутоантител против антигенов инсулина. Для определения IAA в сыворотке крови человека использовался высокочувствительный иммуноферментный анализ.

Результаты. В результате исследований установлено, что уровень глюкозы натощак и после еды достоверно был выше в 2 и 3 группах. Обращало на себя внимание более

высокое содержание эндогенного инсулина у пациентов с ХГС. С другой стороны, в этой же группе каждый третий пациент (31%) имел высокий титр, а 70% пациентов – средний титр антител (IAA) к собственному инсулину. Таким образом, при ХГС практически ни у одного больного тест на IAA не был отрицательным. Если учесть стаж болезни пациентов с ХГС (более 5 лет), можно прогнозировать у этих пациентов формирование нарушения толерантности к глюкозе и большую вероятность развития на фоне ХГС СД.

Заключение. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о необходимости более детального обследования пациентов с ХГС для диагностики начальных стадий СД, его дебюта или стертых клинических форм.

Gulinskaya O.V., Tsyркunov V.M.

MAINTENANCE AUTOANTIBODIES AGAINST ANTIGENES OF INSULIN AT PATIENTS WITH THE CHRONIC VIRUS HEPATITIS C

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus.

At patients with a chronic hepatitis about high percent of disclosing of a diabetes. The purpose of our research is definition of frequency of revealing autoantibodies to insulin at patients with a virus hepatitis C and a diabetes. The given laboratory test can be useful to diagnostics of initial stages of a diabetes, its debut or the erased clinical forms. The data obtained by us testifies to necessity of more steadfast inspection of the given category of patients, dynamic supervision over them.

Гундерманн К.Й (K.-J. Gundermann)

ARE THE “ESSENTIAL” PHOSPHOLIPIDS (EPL) USEFUL TO TREAT FUNCTIONAL CHOLESTASIS, OR DO THEY INDUCE CHOLESTASIS?

Department of Pharmacology, Pomeranian Medical Academy, Szczecin, Poland

Molar proportions of bile acids (BA), phospholipids (PL), and cholesterol (CH) are key determinants of the propensity of bile to precipitate cholesterol and initiate gallstone formation. Many compounds, including calcium and bile pigments can precipitate in bile to form stones, but most of the gallstones (80%) are formed from cholesterol. Phosphatidylcholine (PC) is considered to be the main cholesterol solubilizer in bile.

Highly purified phosphatidylcholine from soybean (essential phospholipids, EPL), contains mainly polyunsaturated PC molecules, 1, 2-dilinoleoylphosphatidylcholine (DLPC) predominating with 40-52% of the extracted PCs. While the preparation for oral use contains only EPL plus α -tocopherol as antioxidant, EPL for injection needs to be additionally solubilised with the secondary bile acid sodium deoxycholate (SDC).

The question arises if EPL is effective in functional cholestasis, and if the SDC in EPL i.v. potentially induces some toxicity in biliary disorders?

Seven in vitro and 18 in vivo pharmacological studies as well as 31 clinical studies and four reviews about phosphatidylcholine from soybean / EPL or its key component DLPC have been evaluated to come to a conclusion.

The key results can be summarized as follows: *Pharmacological evidence of efficacy of EPL*

- Using ^{75}Se -homotaurocholic acid as marker substance, EPL i.v. improved the uptake of bile acids from blood and its excretion into bile (Indovina 1987).

Increases in apparent micellar cholesterol solubility in cholesterol supersaturated model bile correlated positively with increases in CH/PC ratio of vesicles and of PC fatty acyl chain unsaturation. DLPC was one of three PCs with the highest micellar cholesterol solubility (Cohen 1991). Therefore, hydrophilic PCs like DLPC improve solution and transport of CH in bile (Salvioli 1993). EPL significantly increased bile flow, bile PC, BA and CH of normolipidaemic rats (Polichetti 1996, a.o.), and it significantly elevated levels of PL, BA and CH in comparison with polyunsaturated triglycerides in gallbladder bile of hyperlipidemic rats (Chanussot 1998).

Additionally, EPL raised the activity of cytosolic glutathione-S-transferase, normalised decreased plasma antioxidant activity and reduced liver damage, ductular proliferation, fibrosis, and subcellular fine structural alterations in biliary obstructed rats (Kolde 1978, Zverinsky 1998, Karaman 2003). EPL efficiently prevented intrahepatic cholestasis induced by cyclosporine A and enhanced expressions in rat liver of Na^+, K^+ -ATPase, $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -ATPase, and microfilament F-actin distribution in rat liver (Chanussot 2003). Diclofenac-induced cholestatic hepatitis in mice was also significantly corrected by EPL (Gryshchenko 2007).

Clinical evidence of efficacy of EPL

- Skin itching, subicteric sclera and dark urine disappeared in many cases; total and direct bilirubin, and AP significantly improved; oxidative stress decreased as shown by reduced malonedialdehyde levels, and increased to normalized superoxide dismutase and catalase activity; lithogenic index tendentially improved (Zhdan 2008, a.o.). Investigations of EPL i.v. on erythrocytes in patients with cholestatic liver cirrhosis showed that the percentage of acanthocytes, the ratio of cholesterol to phospholipids and the LCAT activity significantly improved (Salvioli 1975). Orally administered EPL increased the percentage of linoleic acid of biliary PC, which is often reduced in subjects with cholesterol gallstones (Salvioli 1989). Additionally, it was shown that parenteral EPL administration had a favourable effect on liver damage caused by total parenteral nutrition (Lata 2001). The duration of remissions and the number of relapses of athletes with cholecystitis or cholangitis were notably lower under EPL compared to a control group (Korobockin 1977), and combined therapy with ursodeoxycholic acid (UDCA) and EPL was more efficient on transaminases, AP, total bilirubin and total serum bile acid levels of women with obstetric cholestasis than UDCA and EPL alone (Marciniak 2011, a.o.).

Side-effects and toxicity of EPL i.v.

- PC physiologically protected the gall bladder epithelia from bile salt attack (Smit 1993). These data correlated with the protective effect of DLPC to tauro-DC, and lyso-PC induced hemolysis (El-Hariri 1992, a.o.). Furthermore, EPL inhibited BA induced apoptosis of immortalized mouse cholangiocytes (Komichi 2003). EPL was effective at lower concentrations than saturated PC against toxicity of SDC (Dial 2008/1). While bile from rats treated with indomethacin, or bile with exogenous indomethacin were cytotoxic to erythrocytes, the injury was prevented by the addition of EPL (Dial 2008/2).

It can be summarized that EPL is an effective adjuvant medication for the treatment of functional cholestasis. It is important to administer EPL in high dosage for a long time. Severe side effects and potential hepatobiliary toxicity by the parenteral form have not been published and are not expected.

Дегтярев Ю.Г., Никифоров А.Н., Артишевская Л.А.

ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЙ ХОЛЕСТАЗ У ДЕТЕЙ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Актуальность. У детей синдром холестаза является одним из ранних проявлений широкого спектра заболеваний гепатобилиарной системы. Внедрение новых методов диагностики и лечения, накопленный за последние десятилетия клинический опыт позволили увеличить эффективность лечения данной патологии.

Цель – выработать и унифицировать клинико-лабораторные, инструментальные критерии диагностики, повысить эффективность лечения детей с холестатическими заболеваниями.

Материал и методы. Синдром холестаза устанавливался на основании следующих клинических и лабораторных показателей: желтухи с зеленоватым оттенком, увеличения размеров печени, ахолии стула, насыщенного или темного цвета мочи, увеличения прямой фракции билирубина, ферментов. При УЗИ отмечалось увеличение размеров печени, повышение эхогенности паренхимы. Для уточнения этиологического фактора проводилось

обследование больных на маркеры вирусного гепатита В и С, RW и ВИЧ. По показаниям осуществлялась биопсия печени. Проводились также общий анализ крови, мочи, коагулограмма, оценивалось кислотно-щелочное состояние. Проводились специальные методы исследования. При макроскопическом описании общего желчного протока обращали внимание на наличие просвета в нем, для гистологического исследования вырезали кусочки из наиболее измененной зоны. Методом полимеразной цепной реакции были исследованы образцы венозной крови, биоптаты печени и желчных протоков на наличие ДНК ЦМВ, вируса гепатита В и РНК вируса гепатита С в городской детской инфекционной больнице.

Результаты. В структуре заболеваний гепатобилиарной системы ведущее место заняла билиарная атрезия, ранняя диагностика которой определяет эффективность лечения. Анализ сроков поступления детей под наблюдение выявил высокий процент (24%) позднего обращения: в возрасте старше 3 месяцев жизни. Большинство наблюдаемых детей (90%) родились доношенными. Состояние при рождении у 96% детей расценивалось как удовлетворительное. Ранний неонатальный период протекал без осложнений, лечебных процедур не проводилось, в возрасте 3–7 суток жизни все дети выписывались из родильного дома домой. У всех детей с первой недели жизни появилась желтуха. У (52%) детей отмечалось развитие «светлого промежутка» в течении желтухи – уменьшение интенсивности кожных проявлений к концу 1-2 недели и затем постепенное нарастание к концу 1 месяца. Ахолия стула впервые отмечена в течение первых нескольких дней жизни у 19 детей (37%), у 33 детей (63%) данные о сроках появления обесцвеченного стула точно установить не представляется возможным. Иногда цвет стула описывался как различные оттенки серого цвета. Размеры печени при рождении у всех были в пределах нормативных значений. Таким образом, отличительной особенностью детей с билиарной атрезией от здоровых новорожденных является наличие обесцвеченного стула. Другие клинические показатели в большинстве случаев не позволяют заподозрить заболевание.

Позже у этих детей постепенно нарастала желтуха и гепатомегалия. Увеличение размеров печени по срединно-ключичной линии до 2,5 см выявлено только у 2 детей до 2-х недель жизни. Размеры печени у детей до 2-х недель жизни достоверно были меньше по сравнению с таковыми у больных старше 2 месяцев ($p < 0,05$). У детей первого месяца увеличение печени было достоверно меньше чем у больных старше 3 месяцев ($p < 0,05$). Выявлены минимальные проявления биохимического синдрома холестаза и отсутствие повышения трансаминаз у большинства детей в возрасте меньше 2 недель. В дальнейшем отмечалось нарастание данных показателей. У всех детей отмечалось повышение уровня билирубина за счет прямой фракции (в среднем общий билирубин – $228,3 \pm 56,3$ мкм/л прямой билирубин. – $125,7 \pm 22$ мкм/л). Активность фермента щелочной фосфатазы была у всех детей до 2 недель в пределах возрастной нормы, с возраста 2–3 недель отмечалось повышение данного фермента у всех больных, нарастающая в дальнейшем. У большинства детей до 2-х недель жизни показатели АЛТ и АСТ были в пределах нормы. У всех детей старше 2-х месяцев данные показатели были повышены. Максимальное повышение активности трансаминаз отмечалось у больных с 5 месяцев и старше.

Среди методов визуализации гепатобилиарной системы наиболее информативным мы считаем УЗИ. У (76%) пациентов желчный пузырь натошак в типичном месте не определялся, у (22%) пациентов желчный пузырь определялся в виде «тяжа», форма и размеры которого не менялись в зависимости от приема пищи. В случае позднего поступления больного дополнительное диагностическое значение имеет гепатобилиарная сцинтиграфия и МРТ. Гепатобилиарная сцинтиграфия с технецием проведена 7 детям. При данном исследовании у всех обследованных пациентов отмечалось полное отсутствие поступления радиоизотопного вещества в кишку наряду с удовлетворительной накопительной и поглотительной функциями печени. Магнитно-резонансная томография (МРТ) выполнена 2 больным. Данное исследование показывало отсутствие проходимости общего желчного протока. Вместе с тем, ни один из инструментальных методов не имеет 100% специфичности. Диагноз билиарной атрезии может быть установлен только при

сочетанной оценке клинико-лабораторных и инструментальных данных, а также при исключении других заболеваний гепатобилиарной системы.

Для проведения дифференциального диагноза между другими заболеваниями с преимущественным поражением внутрипеченочных желчных протоков выполнялась пункционная биопсия печени. У детей с БА установлены различной степени выраженности холестаза, пролиферация желчных протоков и фиброз. Выявление гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков свидетельствует о несиндромальной форме гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков. Деформация желчных протоков, выявляемая при холангиографии, в сочетании с пролиферацией желчных протоков при гистологическом исследовании биоптата печени позволила в 3 случаях установить диагноз склерозирующего холангита. У детей раннего возраста причиной внепеченочного холестаза (при нормальном строении желчевыводящих протоков) может стать так называемый, сладж. Сладж (замазка) представляет собой густую слизь, смешанную с желчью, плотно закупоривающую общий желчный проток. Под нашим наблюдением находились двое детей с данной патологией. Пройходимость общего желчного протока восстановлена с помощью комбинированного метода. Чрескожная чреспеченочная холецистохолангиограмма под рентгенологическим контролем в сочетании с лапароскопией. Данный метод исследования имеет следующие преимущества: а) возможность применения у новорожденных детей, б) антеградное введение контрастного вещества не допускает развития восходящего холангита, в) минимальная травматичность в связи с применением малоинвазивных технологий, г) высокая информативность и специфичность, д) возможность коррекции отдельных видов непроходимости билиарной системы. Другими причинами развития холестаза у детей нередко могут явиться паразиты (2 пациента), обтурирующие устье общего желчного протока, приводящие к формированию кисты общего желчного потока.

Заключение. Эффективность лечения многих заболеваний печени зависит от сроков его начала, в связи с чем особую значимость приобретает проблема ранней диагностики. Это послужило основанием для создания алгоритма дифференциальной диагностики, предусматривающего оптимальный перечень клинико-лабораторных и инструментальных исследований, необходимых для установления диагноза в максимально короткие сроки.

Degtyarev Y. G., Nikiforov A.N., Artishevskaya L.A.
EXTRAHEPATIC CHOLESTASIS IN CHILDREN
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

In children, cholestasis syndrome is one of the earliest manifestations of a wide spectrum of the hepatobiliary diseases. Introduction of new methods of diagnosis and treatment, accumulated over the past decade, clinical experience has helped to increase the effectiveness of treatment of this disease. An algorithm of differential diagnostics, providing the optimal list of clinical, laboratory and instrumental studies necessary to establish the diagnosis as soon as possible

Довнар И.С., Мармыш Г.Г., Пакульневич Ю.Ф., Жибер В.М.
ДЕКОМПРЕССИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ МЕХАНИЧЕСКОМ ХОЛЕСТАЗЕ
Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. За последние годы значительно увеличилось количество больных с заболеваниями желчных путей. Большинство пациентов с механической желтухой, обусловленной желчнокаменной болезнью и новообразованиями гепатопанкреатодуоденальной зоны, находятся в пожилом и старческом возрасте и имеют выраженные сопутствующие заболевания. Это диктует необходимость проведения малотравматичных оперативных вмешательств, направленных на создание адекватного оттока желчи. При механической желтухе большинство клиницистов отдают предпочтение эндоскопическим или пункционно-дренирующим вмешательствам под контролем УЗИ, которые относятся к срочным операциям.

Ультразвуковое исследование, обеспечивающее широкое поле обзора и высокую разрешающую способность, в большинстве случаев оказывается достаточным для качественной визуализации всех отделов поджелудочной железы, печени, паренхимы органов и протоковых систем. На момент осмотра могут быть выявлены ЖКБ, признаки желчной гипертензии при выявлении дилатации общего желчного протока более 10 мм, расширение внутрипеченочных желчных протоков. Но метод имеет свои ограничения в визуализации внепеченочной протоковой системы и, соответственно, низкой чувствительности в диагностике холедохолитиаза – около 70%. Чувствительность и достоверность эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии (ЭРХПГ) в диагностике причин механической желтухи значительно выше. ЭРХПГ с манометрией сфинктера Одди является "золотым стандартом" в диагностике холангиолитиаза (чувствительность метода составляет 95%). Инвазивность данной методики имеет свои отрицательные стороны, в то же время в ряде случаев, дополненная папиллосфинктеротомией (ЭПСТ), она позволяет одновременно устранить причину желчной гипертензии. При наличии механических препятствий (стриктуры, конкременты, опухоли) выше большого дуоденального сосочка, и признаков гипертензии в желчном пузыре показано наложение холецистостомы. Данную операцию можно выполнить посредством выполнения микролапаротомии, лапароскопически, но в последнее время все шире применяется чрескожная чреспеченочная холецистостомия под контролем УЗИ. В случае, если причиной желчной гипертензии является опухоль ворот печени, выполняется чреспеченочная холангиостомия под контролем УЗИ. Преимущества миниинвазивных операций перед открытыми очевидны – низкая летальность, малая травматичность, значительное снижение количества послеоперационных осложнений, существенное снижение потребности в анальгетиках и сокращение послеоперационного койко-дня.

Материал и методы. Мы провели анализ данных манипуляций и операций, выполненных в клинике общей хирургии УЗ «Городская клиническая больница № 4 г. Гродно» за последние 10 лет. ЭРХПГ была выполнена у 189 больных в возрасте от 27 до 86 лет. Холедохолитиаз был выявлен у 128 (67,7%) больных, стеноз БДС – у 43 (22,8%), причем у 27 (14,3%) пациентов наблюдалось сочетание стеноза с холедохолитиазом; аденома БДС – у 6 (3,2%), хронический панкреатит с расширением вирсунгова протока – у 12 (6,4%) больных.

Результаты. У 156 больных купирование гипертензии в желчных протоках осуществлялось путем выполнения ЭПСТ. Поставленная цель была достигнута у 78 (50%) пациентов. У 9 больных с вклиненным камнем в БДС после ЭПСТ отмечалось быстрое купирование желчной гипертензии процесса. В 14 случаях ЭПСТ выполнялась не одномоментно, а порционно, в 2 – 3 этапа с интервалом 2 – 4 дня. Устранить желчную гипертензию путем ЭПСТ не удалось у 78 больных. Данным пациентам потребовалось выполнение радикальных операций. У 23 больных ЭПСТ оказалась технически невыполнима.

Наиболее серьезными осложнениями ЭПСТ были: перфорация интрапанкреатической части холедоха у 1 (0,6%) больной, острый панкреатит – у 6 (3,9%), кровотечение из краев папилотомной раны – у 4 (2,6%) пациентов, которое было остановлено методом эндоскопического гемостаза. В двух случаях имело место ущемление корзинки Dormia вместе с конкрементом в большом дуоденальном сосочке. У одного больного корзинку удалось извлечь эндоскопически на следующий день, второму пациенту потребовалось выполнение лапаротомии. Острый панкреатит, развившийся у 6 пациентов, купирован консервативными методами. С целью снижения частоты возникновения панкреатита стараемся использовать низкие концентрации контрастных веществ, промывание протоков раствором новокаина и аспирацию контрастного вещества после проведения исследования. В раннем послеоперационном периоде обязательно проводится консервативное лечение (голод, спазмолитики, антибиотики, инфузионная терапия).

Из 43 пациентов с механической желтухой чрескожная чреспеченочная холецистостомия под контролем УЗИ проводилась у 32 больных, а у 11 – холангиостома.

У 23 пациентов холецистостомия выполнялась троакарным методом с применением разработанного в клинике дренажа. В 9 случаях операция производилась по методике Сельдингера с использованием стандартных дренажей. Обязательным условием безопасности этой манипуляции является проведение дренажа через ложе желчного пузыря. Холангиостома в 6 случаях формировалась с правым долевым желчным протоком, у 5 больных – с левым печеночным протоком в связи с наличием высокой (в воротах печени) обтурационной желтухой опухолевого генеза.

У 12 из 43 больных вмешательство стало первым и окончательным этапом лечения в связи с наличием противопоказаний к радикальной операции. У 3 больных после вмешательств под рентгенологическим контролем в послеоперационном периоде отмечено развитие острого панкреатита, купированного консервативно. В 5 случаях после УЗИ-контролируемых вмешательств отмечена миграция дренажа, у 3 больных после чрескожной чреспеченочной холангиостомии и в 2 – после чрескожной чреспеченочной холецистостомии. Оперированы 2 больных в связи с истечением желчи в брюшную полость.

Таким образом, миниинвазивные оперативные вмешательства в условиях специализированных хирургических отделений позволяют провести дифференциальную диагностику механической желтухи с установлением ее причины, восстановить проходимость билиарных протоков, позволяют подготовить больных к радикальным операциям, а в некоторых случаях являются окончательным методом лечения.

Dovnar I.S., Marmysh G.G., Pakulnevich Y.F., Giber V.M.
DECOMPRESSION METHODS OF SURGICAL TREATMENT OF MECHANICAL CHOLESTASIS

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Mechanical cholestasis remains one of the most actual problems of the surgery, especially in old patients with severe associated pathology. We analyze the results of surgical treatment of the mechanical cholestasis with minimum invasive approaches in this article. These methods are notable for minimum injury, opportunity of wide use in patients of high operative hazard and decrease of lethality and of the rate of early and delayed postoperative complications in old patient with severe associated pathology, appreciable decrease of the period of hospitalization.

Довнар И.С., Пакульневич Ю.Ф., Гришкевич В.П., Карасев Р.Ю.
ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТАВА ЖЕЛЧИ ПРИ ПУНКЦИОННОЙ ДЕКОМПРЕССИИ ХОЛЕСТАЗА ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ
Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Основными факторами развития острого деструктивного холецистита являются застой желчи и наличие в нем инфекции. Общая и послеоперационная летальность у больных с острым холециститом старших возрастных групп составляет, соответственно, 2–8% и 6–33%, а при наличии сопутствующей патологии внепеченочных желчных путей возрастает до 43%, в 5–10 раз превышая аналогичные показатели для пациентов молодого возраста. В то же время, консервативная терапия и длительное наблюдение за пациентами старших возрастных групп чревато возможностью быстрого развития осложнений.

Индикатором современной тенденции более активного использования миниинвазивных оперативных вмешательств является предложение применять метод чрескожной чреспеченочной пункции желчного пузыря (ЧЧПЖП) под контролем УЗИ, с целью билиарной декомпрессии и введения антибиотиков в место воспаления. Операцию можно выполнить у пациентов любого возраста, независимо от наличия или отсутствия сопутствующей патологии, имея ввиду формирование паравезикального инфильтрата,

трансформирующегося к исходу первой недели в плотный, что сопряжено с известными опасностями при холецистэктомии на этом фоне.

В ряде случаев ЧЧПЖП рассматривается как этап, предшествующий чрескожной чреспеченочной холецистостомии. К чреспеченочному дренированию прибегают при клинико-сонографическом рецидиве внутрипузырной гипертензии через сутки после первичной ЧЧПЖП.

В литературе не нашел должного освещения вопрос о выборе антибиотиков для введения в полость желчного пузыря и прогнозируемости течения воспалительного процесса в желчном пузыре на фоне ЧЧПЖП, а имеющиеся критерии эффективности пункции (клинические, рентгенологические и лабораторные) достаточно субъективны.

Этиологические аспекты хирургической инфекции при деструктивном холецистите характеризуются наличием широкого спектра возбудителей и их изменчивостью, что нередко определяет особенности клинических проявлений хирургической инфекции на современном этапе. Антибактериальная терапия деструктивного холецистита до операции в большинстве своем проводится без микробиологического исследования и назначается эмпирически.

Цель. Изучить микрофлору желчного пузыря при деструктивных холециститах для обоснования назначения антибактериальных препаратов данным пациентам, включая этап пункции желчного пузыря.

Материалы и методы. Были исследованы 13 больных острым калькулезным холециститом, поступивших в хирургический стационар УЗ «Городская клиническая больница № 4 г. Гродно» в период с 2000 по 2010 год, которым под контролем УЗИ выполнялась пункция желчного пузыря и проводилось микробиологическое исследование желчи. Из них 7 мужчин и 6 женщин, средний возраст которых составил 70 лет. У данных пациентов из-за сопутствующей патологии воздерживались от сложных хирургических вмешательств. ЧЧПЖП под контролем УЗИ выполнялась в среднем на 2–3 сутки стационарного лечения. Из 13 пунктируемых больных микрофлора в желчном пузыре была выявлена в 10 случаях, что составило 77%. При анализе этиологии у 70% больных была выявлена грамотрицательная микрофлора семейства энтеробактерий, у 30% – грамположительная микрофлора, представленная стафилококками и стрептококками.

При микробиологическом исследовании проводилось исследование на чувствительность и устойчивость микроорганизмов к 12 антибиотикам. В 60% случаев выявленные микроорганизмы были наиболее чувствительны к ципрофлоксацину, а в 30% – к гентамицину. В то же время по данным микробиологического исследования к гентамицину была выявлена устойчивость в 42,8 % случаев. По антибиотикограмме грамотрицательные микроорганизмы были наиболее устойчивы к фурадонину, а грамположительные – к доксициклину.

Заключение. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что в качестве антибактериальной терапии острого калькулезного холецистита этиологически наиболее обосновано назначение ципрофлоксацина до получения результатов микробиологического исследования, а также данный антибиотик наиболее целесообразно вводить в полость желчного пузыря при его однократной санационной пункции.

**Dovnar I.S., Pakulnevich Y.F., Grishkevich V.P., Karasiov R.Y.
MICROBIOLOGICAL INVESTIGATION OF BILE IN PUNCTURE
DECOMPRESSION OF GALLBLADDER CHOLESTASIS**

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Results of microbiological investigation of bile in 13 patients with cholestasis of gallbladder were analyzed. The algorithm of the emergency surgery in acute destructive cholecystitis in patients of middle age with severe concomitant diseases was proposed in the work. High lethality at the pathology requires to reconsider questions of treatment policy and to include actively in the system of treatment transcutaneous transhepatic cholecystostomy under ultrasonic control with the purpose of reduction of inflammation and prophylaxis of purulent complications.

Дубровщик О.И., Мармыш Г.Г., Могилевец Э.В.
ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ВАРИКОЗНО-РАСШИРЕННЫХ
ВЕН ПИЩЕВОДА У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ
Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Остановка острого кровотечения из варикозно-расширенных вен (ВРВ) пищевода и желудка – одна из главных задач хирургического лечения больных циррозом печени (ЦП) с портальной гипертензией (ПГ). Активно-индивидуализированная тактика при острых кровотечениях из ВРВ пищевода и желудка практически однотипна во всем мире и основана на алгоритме, включающем последовательность действий хирурга: эндоскопическая диагностика и при распознавании варикозных вен как источника кровотечения, немедленно вводится зонд Блэкмора, что дает возможность остановить кровотечение в 96%–98% случаев. Одновременно проводится интенсивная заместительная инфузионно-трансфузионная терапия, лечение коагулопатии, оценивается функциональное состояние печени, продолжается посиндромальное консервативное лечение, оценивается прогноз.

Однако вопросы дальнейшей лечебной тактики остаются дискуссионными. Одни авторы считают наиболее целесообразной консервативную терапию, другие – хирургические методы лечения. Высокая летальность как при консервативных, так и оперативных методах лечения оставляет данную проблему в числе актуальных и приоритетных, диктует необходимость поиска способов улучшения результатов лечения этой тяжелой категории больных.

Цель – проведение анализа результатов лечения больных ЦП с ПГ, осложненных острым кровотечением из ВРВ пищевода, госпитализированных в центр гастродуоденальных кровотечений (ГДК), и на основе полученных собственных данных определить пути совершенствования методов лечения и профилактики кровотечений из ВРВ пищевода у этих больных.

Материал и методы. Клиника располагает опытом оказания экстренной помощи и лечения 417 больных с острыми кровотечениями из ВРВ пищевода при ЦП с синдромом ПГ. Женщин было 128 (31,0%), мужчин – 289 (69,3%). В возрасте от 21 до 40 лет было 112 (26,9%) больных, 41–60 лет – 229 (54,9 %) и старше 60 лет – 76 (18,2%). Из приемного отделения в реанимационное госпитализировано 362 (86,8 %) больных и 55 (13,2%) в хирургическое отделение. Продолжающееся кровотечение диагностировано у 309 (74,1%) больных, состоявшееся у 108 (25,9%). У 32 % больных эпизоды кровотечения в анамнезе были однократно, а у 21 % – повторные многократные кровотечения различной степени тяжести. У 15 (3,6%) кровотечение из ВРВ пищевода сочеталось с кровотечением из язв желудка или двенадцатиперстной кишки. Оперативные вмешательства на высоте кровотечения ранее были выполнены у 16 (3,8%). Причиной развития ЦП и ПГ у 61,7% больных было злоупотребление алкоголем, у 4,2% – вирусный гепатит, а у 34,1%, к сожалению, не было указаний в анамнезе на заболевания, с которыми можно было бы связать ЦП и ПГ.

Результаты. Источником кровотечения в 95% случаев были варикозные вены нижнего отдела пищевода. У 12 (3,9%) больных удалось остановить кровотечение проведением эндогемостаза, а у 297 (96,1%) больных гемостаз достигнут постановкой зонда Блэкмора. Через 6–8 часов после постановки зонда, снимается компрессия в баллонах – если кровотечение не продолжается, а гемостаз определяется как нестабильный, проводится эндогемостаз. У 28 (9,4%) после удаления зонда Блэкмора проведено интравазальное введение 1 % 5 мл раствора этоксисклерола в варикозные вены, достигнут стабильный гемостаз. У 37 (17,2%) после удаления зонда отмечен рецидив кровотечения, в связи с чем у 27 (8,7%) из них гемостаз достигнут повторным созданием компрессии в баллонах зонда Блэкмора. Безуспешными были попытки остановить кровотечение у 10 (3,2%) больных. На высоте кровотечения им выполнены операции в объеме – лапаротомия, гастротомия, прошивание кровоточащих вен пищевода по методике М.Д. Пациора. В поисках

эффективного метода остановки кровотечения и долгосрочной профилактики рецидива кровотечения в клинике общей хирургии в 2010 году у 4 больных выполнены операции в объеме деваскуляризации желудка и абдоминального отдела пищевода, с удовлетворительным непосредственным результатом.

Анализ результатов показал, что применяемый в клинике лечебно-диагностический алгоритм позволил улучшить непосредственные результаты лечения больных ЦП, осложненным кровотечением из ВРВ пищевода, и снизить летальность. Так, в 2009 году лечилось в клинике 52 больных, умерло 17, летальность составила 32,7 %, в 2010 году лечилось 71, умерло 20, летальность составила 28 %. Общая летальность составила 39,9 %, послеоперационная – 55,6 %, при консервативном лечении – 37,8 %.

Заключение. Наш опыт позволяет разделить точку зрения многих авторов, занимающихся данной проблемой, в том, что прогнозировать длительность гемостатического эффекта консервативной терапии у такой категории больных невозможно. Рецидив кровотечения из ВРВ пищевода при ЦП с ПГ может возникнуть в любое время после достижения временного гемостаза, причем в большинстве случаев в течение первого года после первого эпизода. В связи с этим после остановки кровотечения консервативными методами необходимо как можно быстрее решать вопрос о методе возможного длительного гемостаза хирургическими методами и/или поэтапным плановым склерозированием расширенных вен пищевода, а также реконструктивными операциями на сосудах или трансплантацией печени.

Dubrovshchik O.I., Marmysh G.G., Mahiliavets E.V.

TREATMENT OF ACUTE BLEEDING FROM ESOPHAGEAL VARICES IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS AND PORTAL HYPERTENSION

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

The article analyzes the results of emergency care of patients with cirrhosis and portal hypertension in acute bleeding from esophageal varices. Article demonstrates that the applied clinic and diagnostic algorithm can reduce mortality in patients with such serious cases.

Дудук Н.И.

СТРУКТУРНЫЕ И ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕЧЕНИ 45-СУТОЧНОГО ПОТОМСТВА КРЫС С ХОЛЕСТАЗОМ, ВЫЗВАННЫМ НА 17 СУТКИ БЕРЕМЕННОСТИ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Желчнокаменная болезнь относится к числу наиболее распространенных заболеваний и ее выявляют в развитых странах у 10–15% всего населения, что является социально значимой и важной проблемой не только в теоретическом, но и практическом отношении.

Холестаз беременных – относительно доброкачественное заболевание, проявляющееся зудом кожи, обычно в сочетании с умеренной холестатической желтухой. Патогенез точно не установлен, но предполагают, что избыток эндогенных половых гормонов, свойственный периоду беременности, оказывает стимулирующее влияние на процессы желчеобразования и ингибирующее – на желчевыделение. Холестаз беременных не вызывает серьезных расстройств у беременных, но оказывает весьма отрицательное воздействие на плод.

Экспериментальные модели холестаза на лабораторных животных позволяют понять патофизиологические и молекулярные механизмы его развития и провести некоторые корреляции с холестазом у больных в клинической практике. В предварительном исследовании массы печени 45-суточных крысят было установлено, что у опытных животных вес печени значительно ниже, чем у контрольных.

Целью настоящего исследования является изучение воздействия экспериментального обтурационного подпеченочного холестаза матери на строение, морфометрические и

гистохимические показатели печени крысят 45-суточного возраста, что позволит в последующем подтвердить гипотезу о наличии органоспецифических связей между организмом матери и плода.

Материал и методы. Материалом для исследования служила печень крысят 45-суточного возраста. Эксперимент проведен на 17 крысятах. 10 из них родились от белых крыс-самок, которым на 17 сутки беременности вызывали экспериментальный обтурационный холестаз путем наложения лигатуры на верхнюю часть общего желчного протока. 7 других крысят, родившихся от самок, которым в этот же срок беременности проделывали все те же хирургические манипуляции, но без лигирования общего желчного протока, служили контролем. По достижению 45-суточного возраста опытных и контрольных крысят умерщвляли парами эфира, быстро извлекали печень и взвешивали. Один кусочек печени каждого животного фиксировали в жидкости Карнуа, заключали в парафин. Изготовленные парафиновые срезы толщиной 5 мкм по принципу «контроль-опыт» монтировались на предметные стекла и окрашивались гематоксилином и эозином. Срезы толщиной 10 мкм использовали для определения в клетках печени нейтральных гликопротеинов по методу Шабадаша. Другие кусочки после взятия подвергались глубокому замораживанию в жидком азоте с последующим монтированием в криостате фирмы «Leica CM 1850» при $t = -15^{\circ}\text{C}$ на объектодержателе по принципу «контроль-опыт». Изготовленные одномоментно из контрольных и опытных кусочков криостатные срезы толщиной 10 мкм использовали для определения в гепатоцитах активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) по Nachlas et al. (1957) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) по Hess R. et al. (1958).

Результаты исследований показали, что в целом структура печени и архитектоника печеночных долек у потомства животных с холестазом существенно не отличалась от контроля. Однако у опытных крысят отмечалась большая гетерогенность ядер гепатоцитов по форме, окраске и расположению в клетке и повышенная вакуолизация цитоплазмы (некоторые авторы определяют этот признак как ячеистость цитоплазмы). Анализируя максимальный и минимальный диаметр гепатоцитов и их ядер, а также параметры, определяющие форму клеток (форм-фактор, фактор элонгации), можно отметить статистически достоверное уменьшение размера клеток со склонностью их к более округлой форме. Данные изменения характерны только для центральной части печеночной дольки. В цитоплазме гепатоцитов, особенно периферических зон классических печеночных долек контрольных крысят обнаружено значительное количество нейтральных гликопротеинов, а у опытных – выявляются лишь их следы в единичных гепатоцитах. При гистохимической оценке ряда митохондриальных ферментов было обнаружено, что не имеется отличий в активности ЛДГ в клетках печени контрольных и опытных животных. Активность СДГ в печени контрольных крысят выявлена преимущественно в периферических частях долек. В печени опытных крысят активность СДГ равномерно снижена по сравнению с контрольными. СДГ является ключевым ферментом тканевого дыхания и по его активности в гепатоцитах можно судить о митохондриальном окислении в клетках печени. Известно, что ферменты играют важную роль в процессах метаболизма клетки и служат индикаторами их функциональной активности.

Заключение. Холестаз матери, моделируемый на 17 сутки беременности, оказывает заметное влияние на формирование морфофункциональных свойств печени у развивающегося потомства.

Duduk N.I.

**THE STRUCTURAL AND HISTOCHEMICAL PECULIARITIES IN LIVER
OF 45-DAY-OLD PROGENY OF RATS UNDER CHOLESTASIS INDUCED
ON THE 17th DAY OF PREGNANCY**

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Using the complex of histologic, morphometric, cytochemical, cytophotometric and statistical methods, it was shown that the subhepatic obturational cholestasis experimentally induced in female rates on the 17th day of pregnancy caused structural changes in tissues of liver and decreased activity of succinate dehydrogenase.

Емельянчик С.В.¹, Зиматкин С.М.²
**СТРУКТУРНЫЕ И ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОНОВ МОЗГА
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ХОЛЕСТАЗЕ**

Гродненский государственный университет имени Янки Купалы¹
Гродненский государственный медицинский университет², Гродно, Беларусь

Актуальность. В настоящее время наблюдается рост числа заболеваний гепатобилиарной системы, сопровождающихся холестазом. Систематических и целенаправленных гистологических исследований мозга в динамике подпеченочного холестаза в мировой литературе нет. Единичные и разрозненные публикации не дают полной картины о происходящих процессах в головном мозге. Это определяет важность и актуальность настоящего исследования.

Цель – выявление и количественная оценка структурных и гистохимических изменений в нейронах разных отделов головного мозга крыс в динамике подпеченочного холестаза.

Результаты. Исследование выполнено на 150 белых крысах-самцах, массой 230 ± 30 г. Моделирование холестаза осуществляли путем перевязки общего желчного протока. Животным контрольной группы проводили ложную операцию. Крыс забивали на 2, 5, 10, 20, 45 и 90 сутки после операции. Проводили биохимическое исследование крови для оценки выраженности холестаза и степени поражения печени. Образцы коры больших полушарий (фронтальной и теменной), мозжечка и гипоталамуса брали для гистологического, морфометрического, гистохимического и электронно-микроскопического исследования.

Установлено, что подпеченочный холестаз, вызванный перевязкой общего желчного протока у крыс, приводит к нарушениям биохимических показателей сыворотки крови (билирубин, холестерин, печеночные ферменты) с максимумом на 10–20 сутки, что подтверждает наличие холестаза. Затем эти нарушения постепенно уменьшаются и у выживших животных (33%) полностью исчезают к 90 суткам после операции.

В исследованных отделах мозга постепенно нарастают структурные и гистохимические изменения. Они появляются на 2–5 сутки опыта и достигают максимального уровня через 10–20 суток. При этом наблюдаются значительные нарушения активности ключевых ферментов метаболизма нейронов: дегидрогеназ сукцината-, лактата-, НАДН-, НАДФН-, глюкозо-6-фосфата и кислой фосфатазы, а также моноаминоксидазы типа Б (для гистаминергических нейронов гипоталамуса). Электронномикроскопические исследования нейронов выявили существенные изменения со стороны их ядер, а также органелл цитоплазмы: дезорганизация и повреждение аппарата Гольджи, митохондрий, гранулярной эндоплазматической сети, увеличение числа и размеров лизосом. При проведении ультрамикроскопической морфометрии после десятисуточного холестаза во фронтальной коре происходит уменьшение средней площади нейронов 2 слоя на 13,8% ($Z=-2,85$; $p=0,004$). Площадь поверхности мембран гранулярной эндоплазматической сети уменьшается на 34,5% ($Z=-3,06$; $p=0,002$), а степень расширения ее цистерн увеличивается на 48,1% ($Z=3,06$; $p=0,002$). Сумма рибосом уменьшается на 27,9% ($Z=-2,69$; $p=0,007$), из них связанные формы уменьшаются на 40,0% ($Z=-3,05$; $p=0,002$). Площадь поверхности мембран гладкой эндоплазматической сети уменьшается на 39,2% ($Z=-2,89$; $p=0,004$). Количество митохондрий уменьшается на 32,7% ($Z=-2,94$; $p=0,003$), средняя площадь органоида уменьшается на 45,4% ($Z=-3,06$; $p=0,002$), степень их набухания возрастает на 35,6% ($Z=3,02$; $p=0,003$), площадь поверхности крист уменьшается на 34,1% ($Z=-2,98$; $p=0,003$), а коэффициент фрагментации крист возрастает на 31,4% ($Z=2,81$; $p=0,005$). Площадь поверхности мембран комплекса Гольджи возрастает на 60,3% ($Z=3,06$; $p=0,002$), а степень расширения его цистерн увеличивается на 41,2% ($Z=2,64$; $p=0,008$). Количество лизосом возрастает на 66,7% ($Z=2,0$; $p=0,045$), а средняя площадь их увеличивается в 3,1 раза ($Z=3,06$; $p=0,002$). Это сопровождается гибелью части нейронов и увеличением числа глиоцитов.

Холестаз в течение 10-ти суток приводит к уменьшению средней площади нейронов 3 слоя фронтальной коры мозга крыс на 13,3% ($Z=-2,85$; $p=0,004$). Площадь поверхности мембран гранулярной эндоплазматической сети уменьшается на 48,1% ($Z=-3,06$; $p=0,002$), степень расширения ее цистерн увеличивается на 76,1% ($Z=3,06$; $p=0,002$). Сумма рибосом уменьшается на 44,8% ($Z=-2,69$; $p=0,007$); связанные формы уменьшаются на 68,4% ($Z=-3,05$; $p=0,002$). Площадь поверхности мембран гладкой эндоплазматической сети уменьшается на 58,2% ($Z=-2,89$; $p=0,004$). Количество митохондрий уменьшается на 34,8% ($Z=-2,94$; $p=0,003$), средняя площадь органоида уменьшается на 45,5% ($Z=-3,06$; $p=0,002$), степень набухания увеличивается на 27,5% ($Z=3,02$; $p=0,003$), площадь поверхности крист уменьшается на 31,4% ($Z=-2,98$; $p=0,003$), коэффициент фрагментации крист возрастает на 46,4% ($Z=2,81$; $p=0,005$). Площадь поверхности мембран комплекса Гольджи возрастает на 45,9% ($Z=3,06$; $p=0,002$), а степень расширения его цистерн увеличивается на 70,1% ($Z=2,64$; $p=0,008$). Количество лизосом возрастает на 44,4% ($Z=2,0$; $p=0,045$), а средняя площадь их увеличивается в 3,1 раза ($Z=3,06$; $p=0,002$).

Средняя площадь нейронов 5 слоя фронтальной коры мозга крыс уменьшается на 13,5% ($Z=-2,04$; $p=0,041$). Площадь поверхности мембран гранулярной эндоплазматической сети уменьшается на 53,9% ($Z=-3,06$; $p=0,002$), а степень расширения ее цистерн увеличивается на 24,4% ($Z=2,21$; $p=0,027$). Сумма рибосом уменьшается на 40,5% ($Z=-3,06$; $p=0,002$), из них связанные формы уменьшаются на 63,6% ($Z=-3,06$; $p=0,002$). Площадь поверхности мембран гладкой эндоплазматической сети уменьшается на 54,7% ($Z=-2,81$; $p=0,005$). Количество митохондрий уменьшается на 35,7% ($Z=-2,81$; $p=0,004$), средняя площадь органоида уменьшается на 51,7% ($Z=-2,81$; $p=0,005$), площадь поверхности крист уменьшается на 25,8% ($Z=-2,55$; $p=0,011$). Площадь поверхности мембран комплекса Гольджи возрастает на 86,1% ($Z=2,72$; $p=0,006$), а степень расширения его цистерн увеличивается на 77,8% ($Z=2,51$; $p=0,012$). Количество лизосом возрастает на 60,0% ($Z=3,06$; $p=0,002$), а средняя площадь их увеличивается в 3,2 раза ($Z=3,06$; $p=0,002$). Аналогичные, но более выраженные изменения определены в нейронах теменной коры и особенно коры мозжечка.

При этом к 40-му дню погибает 67% опытных животных. Выжившие животные постепенно восстанавливают свой вес, явления холестаза (по показателям крови) и структурно-метаболические нарушения в нейронах мозга на 45 сутки у них уменьшаются, а к 90 дню полностью исчезают. Причиной выздоровления служит своевременное прорастание обходных желчевыводящих протоков (подтверждено морфологически), приводящее к восстановлению оттока желчи и прекращению холестаза.

Заключение. Таким образом, при перевязке общего жёлчного протока у экспериментальных крыс развивается холестаз, что сопровождается нарастанием структурных и метаболических изменений и гибелью части нейронов во фронтальной, теменной коре мозга и коре мозжечка, уменьшением в них общего числа нейронов, но увеличением числа глиальных клеток. В сохранившихся нейронах (у выживших животных) эти изменения носят обратимый характер.

Emelyanchik S.V.¹, Zimatkin S.M.²

HISTOLOGICAL CHANGES IN A BRAIN UNDER EXPERIMENTAL CHOLESTASIS

Grodno State University¹, Grodno State Medical University², Grodno, Belarus

Under experimental cholestasis in rats a structural and metabolic disturbances in brain neurons increase gradually with a maximum on days 10-20. The death of some neurons take place in a brain and cerebellum cortex. As a result the reduction of the amount of neurons and increase the amount of glial cells had occurred.

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ НА РУБЕЖЕ ВЕКОВ
ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

Актуальность. Наряду с очевидными успехами в борьбе с вирусными гепатитами (ВГ) есть ряд нерешенных проблем, связанных с принципиально новыми проявлениями эпидемического процесса. Алгоритм эпидемиологической диагностики ВГ подразумевает обязательное изучение структуры для более глубокой объективной оценки регистрируемой эпидемиологической ситуации и взаимоотношения отдельных нозологических форм. ВГ включают в себя инфекции, относящиеся к разным эпидемиологическим группам, которые формируют в своей основе различные формы эпидемического процесса (острые манифестные и бессимптомные, хронические манифестные и бессимптомные). Определение соотношений этих форм позволяет аргументировать социальное значение заболеваний, входящих в группу ВГ, и прогноз на ближайшие годы.

Цель – изучить структуру заболеваемости ВГ среди населения в г. Уфе в 1995–2007 гг. на основе анализа данных о впервые зарегистрированных случаях хронических гепатитов (ХГ) методом сплошной выборки с терапевтических и педиатрических участков лечебно-профилактических учреждений и анализа острых форм ВГ по сведениям о регистрации инфекционных заболеваний.

Результаты. Генеральная этиологическая структура ВГ включает в себя клинические формы ВГВ и С, гепатиты неуточненной этиологии (ГНЭ) и вирусный гепатит А (ВГА), доля которых за период наблюдения в г. Уфе существенно изменилась. Становление регистрации ВГС (1994 г.) отразилось на генеральной этиологической структуре ВГ, треть (31,4%) всех выявленных клинических форм составил ВГА, который, как известно, среди острых форм вирусных гепатитов превалирует. Основную долю в структуре ВГ в 1995 г. составил ВГВ – 38,4%, каждый седьмой выявленный случай вирусного гепатита (13,1%) оказался ГНЭ. Доля ВГС составила 17,12%, которая на протяжении наблюдения интенсивно увеличивалась, а начиная с 2003 года, заняла основное положение (52,4–65,2%), что определяется высокой хронотропной способностью вируса и чрезвычайно частым скрытым течением инфекции. Значимое место по уровню регистрации, и соответственно, занимаемой доле в структуре ВГ принадлежит ВГВ: в 2003г. – 43,6%; в 2007 г. – 29,9%. С улучшением этиологической расшифровки группы вирусных гепатитов в структуре прослеживалось снижение доли ГНЭ от 13,12% в 2003 г. до 3,71% в 2007 г. Вышеуказанное диктует необходимость отдельного анализа структуры клинических форм ВГ с хронотропным потенциалом, которая за анализируемый период в г. Уфе претерпела серьезные изменения. До 2000 г. в структуре ВГ преобладали острые формы, их доля в начале наблюдения составляла более половины всех зарегистрированных случаев – 68,8%, к 2000 г. до 45,2%, а последующие годы не превышала 8%. Безусловно, уменьшение доли острых форм ВГ сопряжено со снижением интенсивности этого компонента эпидемического процесса, а также с активизацией регистрации и объективного нарастания хронических форм и скрытого «носительства».

Внедрение в практику СП 3.1.958-00 «Профилактика вирусных гепатитов. Общие требования к эпидемиологическому надзору за вирусными гепатитами» дало свои результаты. Изменилась структура клинических форм ВГВ, ВГС и ГНЭ. В г. Уфе выявлены близкие закономерности изменений структуры ВГВ и ВГС, при этом в первые годы наблюдения превалировали острые формы болезни, на долю которых при ВГВ в 1995 г. приходилось 69,7%, при ВГС – 49,75%. В дальнейшем доля острых форм ВГС продолжала нарастать, достигнув максимума в 1997 г. – 66,6%, а при ВГВ, наоборот, прослеживалась четкая тенденция к снижению острых форм. К 2000 г. доля острых форм ВГС сократилась до 15,8%, к 2007 г. – до 1,19%. Особенностью структуры клинических форм ВГС явилась весомая доля скрытого «носительства» вируса, которая в 1995 г. составила 33,3%, тогда как доля этого компонента при ВГВ равнялась лишь 14,8%, а в 1999 г. – 55,4% и 31,9%, соответственно. Так как под маской «носительства» вируса ВГС, маркируемого определением анти HCV,

скрывается ХГС, безусловно, указанное свидетельствует о массивном «пласте» хронических больных в популяции г. Уфы, который был уже сформирован к началу регистрации этой инфекции. Переломное изменение структуры клинических форм ГВ и ГС, зафиксированное с 2001 года, демонстрирует значимость «хронического субклинического течения» при обеих нозологических формах. В начале XXI века среди клинических вариантов течения ХГВ и ХГС основную долю занимает скрытое «носительство», достигшее к 2007 г. при ГВ – 89,13%, ГС – 87,9%. Результат изучения важен, с одной стороны, для понимания и необходимости объективной оценки интенсивности эпидемического процесса указанных нозологических форм, с другой, свидетельствует о необходимости дополнительного обследования пациента с целью постановки клинического диагноза и определения правильной тактики ведения больного (эффективная диспансеризация, по показаниям этиотропная терапия), что, безусловно, отразится на эпидемиологической ситуации и прогнозе заболевания. Выявленные случаи «носительства», несмотря на весомую их долю в структуре клинических форм ВГ, являются только их частью, поскольку на инфицированность ГВ и ГС обследуются по определенным клиническим и эпидемиологическим показаниям чаще лица из группы высокого риска заражения согласно СП 3.1.958-00 и СП 3.1.1.2341-08. В большей степени сказанное выше нужно учитывать и при трактовке значения составляющих группы ГНЭ, которые на протяжении всего периода наблюдения были представлены в структуре клинических форм ВГ именно хронической формой заболевания.

Анализируя структуру ВГ, которые, как уже было определено выше, в основном формируются хроническими формами заболеваний, не менее важным является оценка этиологической структуры впервые зарегистрированных хронических манифестных форм гепатитов в Уфе. В структуре ХГ за анализируемый период произошли принципиальные и позитивные в диагностическом отношении изменения. Это выражалось в снижении доли ХГ неустановленной этиологии (ХГНЭ) от 40,4% в период становления регистрации ХГ (1994–1997 гг.) до 23,4% в 2005–2007 гг., одновременно в увеличении удельного веса этиологически расшифрованных их вариантов от $59,6 \pm 1,1\%$ в исходном периоде до $76,6 \pm 0,8\%$ в последнем. Указанное свидетельствует об улучшении лабораторной диагностики, что повышает, как известно, надежность данных, используемых в эпидемиологическом надзоре. Среди всех форм ХВГ почти в три раза возросла доля ХГС – от $13,6 \pm 0,8\%$ (1994-1997 гг.) до $37,2 \pm 0,9\%$ (2005-2007 гг.). При этом доля хронического микст-гепатита (ХГМ) увеличилась от $11,4 \pm 0,7\%$ в начале наблюдения до $17,8 \pm 0,8\%$ в период регистрации самых высоких уровней, в последние годы составила $19,4 \pm 0,8\%$. В отличие от указанных форм ХГМ и ХГС, при ХГВ в первом и третьем периодах наблюдения определились одинаковые его доли ($34,6 \pm 1,1$ и $35,0 \pm 1,0\%$), в годы подъема заболеваемости (1998–1999 гг.) до $41,5 \pm 1,1\%$. В последние годы (2005–2007 гг.) каждый пятый зарегистрированный больной был с ХГВ ($20,0 \pm 0,8\%$), а более половины всех выявленных случаев ХГ были ассоциированы с ХГВ и ХГС – 57,2%. В этот период, по сравнению с исходным, изменилась структура верифицированных форм ХГВ и С, притом значительно увеличилась доля ХГС – от 35,1% до 58,9%, а в 2007 г. составила 65,8%, доля ХГВ равнялась 34,2%.

Закключение. Таким образом, на стыке веков произошло принципиальное изменение генеральной этиологической структуры клинических форм вирусных гепатитов с превалированием острых, хронических и бессимптомных форм ГВ и ГС, в целом в 2007 г., составивших 95,1%. Изменение структуры ВГ с доминированием скрытого «носительства» вирусов ГВ и ГС в клинической практике требует дополнительного комплексного обследования, динамического наблюдения пациента. В последние годы следует ожидать манифестации хронических форм ВГ, зарегистрированных в 90-х годах XX века. Изменилась этиологическая структура впервые зарегистрированных хронических гепатитов с заметным лидерством в последние годы (2005–2007 гг.) ГС – 37,2% и равной долевой позицией ГВ – 20,0% и микстовых форм – 19,4%. Последние, с эпидемиологической и клинической точек

зрения, требуют глубокого изучения в связи с реальной угрозой заноса в медицинские и оздоровительные учреждения этой патологии и высокой социальной значимостью, связанной с воздействием на организм нескольких этиологических агентов, а, следовательно, неблагоприятными исходами.

Efimov G.E., Kaydanek T.V.

**FEATURES OF THE STRUCTURE OF VIRAL HEPATITIS
AT THE TURN OF THE CENTURY**

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

At the turn of the century there was a fundamental change in the general etiological structure of clinical forms of viral hepatitis with the prevalence of acute, chronic and asymptomatic hepatitis B and C, as a whole in 2007 was – 95.1%.

Жаворонок С.В., Козорез Е.И.*, Кармазин В.В.*, Мицура В.М.***

**ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ В ПЕРВЫЕ 12 МЕСЯЦЕВ
АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ**

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск,

***Гомельский государственный медицинский университет, Гомель**

****Гомельская областная инфекционная клиническая больница, Гомель,
Республика Беларусь**

Актуальность. Лекарственно ассоциированная гепатотоксичность – одна из побочных эффектов антиретровирусной терапии (АРТ).

Целью нашего исследования был анализ частоты гепатотоксичности в первые 12 месяцев от начала антиретровирусной терапии.

Материалы и методы. Мы обследовали 353 пациента (151 женщина и 202 мужчины) в возрасте 31,4 (27,9–34,9) года в течение 12 месяцев от начала антиретровирусной терапии. Развитие гепатотоксичности оценивалось на основании клинической симптоматики, а также динамики АлАТ, измеренной до начала и в процессе лечения. При этом степень изменения уровня АлАТ оценивалась по международной шкале нежелательных явлений (1-я степень – это повышение уровня активности фермента от 1,25 до 2,5 значения верхней границы нормы). Была исследована связь появления лекарственно-индуцированной гепатотоксичности через 12 месяцев со следующими факторами: пол (мужчины, женщины), путь инфицирования (внутривенный, половой), режим АРТ (с ингибиторами протеазы (ИП), с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (ННИОТ)), наличие хронического вирусного гепатита С, стадия ВОЗ (4 и 1,2,3).

Результаты. Была выявлена связь с полом, путем инфицирования, наличием ХВГС, режимом АРТ. У мужчин (OR 4,65, 95%ДИ 1,17–6,26), у пациентов с внутривенным путем инфицирования (OR 2,92, 95%ДИ 1,24–6,89), с хроническим вирусным гепатитом С (OR 4,95, 95%ДИ 1,58–15,48), и принимающих схемы АРТ, содержащие ННИОТ (OR 4,65, 95%ДИ 1,5–14,41), значимо чаще развивается гепатотоксичность. Однако связь с внутривенным путем инфицирования и мужским полом обусловлена преобладающим наличием у них ХВГС (у мужчин встречается в 19 раз чаще, чем у женщин ($p=0,001$); с внутривенным путем инфицирования – в 49 раз чаще, чем с половым ($p=0,001$). Учитывая, что шансы развития гепатотоксичности при наличии ХВГС в 5 раз выше, чем без ХВГС, и в 4,6 раза чаще при схемах с ННИОТ, пациентам с хроническим вирусным гепатитом С более оптимально назначать схемы с ИП.

Заключение. Установлено, что пациенты-мужчины с внутривенным путем инфицирования, а также с ХВГС, и принимающие схемы АРТ, содержащие ННИОТ, значимо чаще имеют проявления гепатотоксичности. Учитывая, что шансы появления гепатотоксичности при наличии ХВГС в 5 раз выше, чем без ХВГС, и в 4,6 раза чаще при

схемах с ННИОТ, пациентам с хроническим вирусным гепатитом С более оптимально назначать схемы, содержащие ИП.

Zhavoronok S.V., Kozorez E.I.*, Karmazin V.V.*, Mitsura V.M.***
FREQUENCY OF HEPATOTOXICITY DEVELOPMENT IN THE FIRST
12 MONTHS OF HIV ANTIRETROVIRAL TREATMENT

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

***Gomel State Medical University, Belarus**

**** Gomel Infectious Clinical Hospital, Belarus**

The significant associations of hepatotoxicity with sex, route of transmission, presence of HCV-infection, regimen of the ART were revealed. Hepatotoxicity more common occurred in men (OR 4.65, CI 1.17–6.26), with intravenous transmission (OR 2.92, CI 1.24–6.89), presence of HCV-infection (OR 4.95, CI 1.58–15.48), and NNRTI containing ART regimen (OR 4.65, CI 1.5–14.41). HCV-infection were revealed 19 times more often in men vs. women ($p=0,001$), and 49 times is more often in persons with intravenous transmission vs. sexual ($p=0,001$).

Жаворонок С.В., Красавцев Е.Л., Мицура В.М.
ОЦЕНКА ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА ПОСЛЕ ТЕРАПИИ
ПРЕПАРАТАМИ ИНТЕРФЕРОНОВ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С
Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь
Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Результаты. После окончания терапии препаратами интерферонов наблюдались 183 пациента (64 женщины и 119 мужчин) в возрасте от 3 до 62 лет. Диагноз был подтвержден у всех больных обнаружением РНК HCV до начала проведения противовирусной терапии. Препараты ИФН назначались пациентам с 1996 года, когда эти препараты стали применяться в Республике Беларусь для лечения ХГС, и в это время предлагались разнообразные показания и различные схемы лечения. Этим объясняется, что некоторые больные получали ИФН при отсутствии биохимической активности и 6-месячные курсы при раннем вирусологическом ответе. Комбинированную терапию с рибавирином получали 57 пациентов. Высокие начальные дозы (6 млн МЕ препаратов ИФН) назначались 79 больным, остальные (47) получали стандартную схему лечения ИФН (по 3 млн МЕ 3 раза в неделю). Больных с 1b генотипом HCV среди этих пациентов было 73, с другими генотипами – 44. 66 пациентам генотип HCV не был определен. Устойчивый или длительный вирусологический ответ был зарегистрирован у 44 больных (24%).

Среди больных с 1b генотипом HCV устойчивый или длительный вирусологический ответ был лишь у 7 человек из 73 (9,6%). Все эти больные были мужчинами. Средний возраст их составил $34,6 \pm 3,8$ лет, до 20 лет среди них был лишь один пациент ($14,3 \pm 14,3\%$), а свыше 40 лет – 3 ($42,0 \pm 20,2\%$). 6 ($85,7 \pm 14,3\%$) больных получили лечение в течение 12 месяцев и 1 – 6 месяцев. Высокодозное начало было назначено 3 ($42,9 \pm 20,2\%$), комбинированная терапия с рибавирином – 4 ($57,1 \pm 10,2\%$) пациентам. Стандартную терапию не получали ни один больной с 1b генотипом HCV среди лиц с устойчивым или длительным вирусологическим ответом.

Устойчивый, или длительный, вирусологический ответ не наблюдался у 66 больных с 1b генотипом HCV. Мужчин среди них было 48 ($72,7 \pm 5,5\%$), женщин 18 ($27,3 \pm 5,5\%$). Средний возраст составил $33,7 \pm 1,8$ лет, больных до 20 лет было 12 ($18,2 \pm 4,8\%$), старше 40 лет – 23 ($34,8 \pm 5,9\%$). В течение 12 месяцев лечение получали 25 ($37,9 \pm 6,0\%$) пациентов, что статистически значимо реже ($p=0,0404$, $\chi^2=4,2$), чем в группе больных с устойчивым или длительным вирусологическим ответом, в течение 6 месяцев – 31 ($47,0 \pm 6,1\%$). 10 ($15,1 \pm 4,4\%$) больным терапия препаратами интерферонов была отменена после 3 месяцев лечения в связи с неэффективностью или непереносимостью. Высокодозное начало было

назначено 26 (39,4±6,0%), комбинированная терапия с рибавирином – 27 (40,9,1±6,1%) пациентам. 13 (19,7 ±4,9%) больных препараты интерферона получали по стандартной схеме. У 23 пациентов наблюдался ранний вирусологический ответ, а у 12 – первичный вирусологический ответ.

Среди больных с другими генотипами HCV устойчивый или длительный вирусологический ответ был у 17 человек из 44 (38,6%). Среди них мужчин было 8 (43,7±12,4%), женщин – 9 (56,3±12,4%). Средний возраст их составил 29,6±2,3 лет, до 20 лет среди них было два пациента (11,8±8,1%), а свыше 40 лет – 4 (23,5±10,6%). 14 (82,4±9,5%) больных получили лечение в течение 12 месяцев и 3 (17,6±9,5%) – 6 месяцев. Высокодозное начало было назначено 8 (47,1±12,5%), комбинированная терапия с рибавирином – 8 (47,1±12,5%) пациентам. Стандартную терапию получал лишь один больной в этой группе. У одного пациента был зарегистрирован ранний вирусологический не-ответ.

Устойчивый или длительный вирусологический ответ не наблюдался у 27 больных с другими генотипами HCV. Мужчин среди них было 20 (74,1±8,6%), женщин – 7 (25,9±8,6%). Средний возраст составил 30,3±2,1 лет, больных до 20 лет было 3 (11,1 ±6,2%), старше 40 лет – 4 (14,8±7,0%). В течение 12 месяцев лечение получали 10 (37,0±9,5%) пациентов, в течение 6 месяцев – 9 (33,3±9,2%). 8 (29,6±9,0%) больным терапия препаратами интерферонов была отменена после 3 месяцев лечения в связи с неэффективностью или непереносимостью. Высокодозное начало было назначено 12 (44,4±9,7%), комбинированная терапия с рибавирином – 7 (25,9±8,6%) пациентам. 8 (29,6 ±9,0%) больных препараты интерферона получали по стандартной схеме. У 13 пациентов наблюдался ранний вирусологический ответ, а у 6 – первичный вирусологический ответ. Статистически значимых отличий с группой больных с устойчивым или длительным вирусологическим ответом не наблюдалось.

Среди больных, у которых генотип HCV не был определен, устойчивый, или длительный, вирусологический ответ был у 20 человек из 66 (30,3%). Среди них мужчин было 7 (35,0 ±10,9%), женщин – 13 (65,0±10,9%). Средний возраст их составил 28,65±2,8 лет, до 20 лет среди них было 4 пациента (20,0±9,2%), а свыше 40 лет – 3 (15,5±8,2%). 17 (85,0±8,2%) больных получили лечение в течение 12 месяцев и 3 (15,0±8,2%) – 6 месяцев. Высокодозное начало было назначено 7 (35,0±10,9%), комбинированная терапия с рибавирином – 2 (10,0±6,7%) пациентам. Стандартную терапию получали 11 (55,0±11,4%) больных в этой группе. У одного пациента был зарегистрирован ранний вирусологический не-ответ, и еще у одного – первичный вирусологический не-ответ.

Устойчивый, или длительный, вирусологический ответ не наблюдался у 46 больных, у которых генотип HCV не был определен. Среди них был 31 мужчина (67,4±6,9%), женщин – 15 (32,6±6,9%). Женщин среди этих пациентов регистрировалось статистически значимо меньше ($p=0,0144$, $\chi^2=5,99$), чем среди больных с устойчивым или длительным вирусологическим ответом. Средний возраст составил 28,6±1,5 лет, больных до 20 лет было 6 (13,0 ±5,0%), старше 40 лет – 9 (19,6±5,8%). В течение 12 месяцев лечение получали 18 (39,1±7,2%) пациентов, что статистически значимо реже ($p=0,0172$, $\chi^2=5,68$), чем в группе больных с устойчивым или длительным вирусологическим ответом, в течение 6 месяцев – 16 (34,8±7,0%). 12 (26,1±6,5%) больным терапия препаратами интерферонов была отменена после 3 месяцев лечения в связи с неэффективностью или непереносимостью. Высокодозное начало было назначено 23 (50,0±7,4%), комбинированная терапия с рибавирином – 4 (8,7±4,2%) пациентам. 19 (41,3 ±7,3%) больных препараты интерферона получали по стандартной схеме. У 20 пациентов наблюдался ранний вирусологический ответ, а у 8 – первичный вирусологический ответ. У 4 пациентов, у которых устойчивый или длительный вирусологический ответ не наблюдался непосредственно после лечения, спустя несколько лет при повторном исследовании РНК HCV не обнаруживалась.

Устойчивый, или длительный, вирусологический ответ после лечения препаратами интерферонов наблюдался как у больных с отрицательными результатами выявления РНК HCV на фоне лечения, так и с положительными. Отрицательные результаты при

обнаружении РНК HCV во время лечения не всегда соответствовали устойчивому или длительному вирусологическому ответу после окончания лечения. К устойчивому или длительному вирусологическому ответу достоверно чаще приводили 12-месячные курсы терапии (в $40,2 \pm 5,1\%$ случаев, $p=0,0001$, $\chi^2=15,58$), чем 6-месячные ($11,1 \pm 4,0\%$). Чаще устойчивый или длительный вирусологический ответ наблюдался у женщин ($37,3 \pm 6,3\%$, у мужчин – $18,5 \pm 3,6\%$, $p=0,0062$, $\chi^2=7,49$).

Zhavoronok S.V., Krasavtsev E.L., Mitsura V.M.

**THE EVALUATION OF VIROLOGIC RESPONSE AFTER INTERFERON
THERAPY FOR CHRONIC HEPATITIS C**

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Belarusian medical academy of postgraduate education, Minsk, Belarus

We evaluated the virology response of in 183 patients with chronic hepatitis C treated with interferon preparations in 6–12 months after finishing therapy. The sustained and long-term virology response was associated with 12 months long course vs. 6 months and female gender vs. male.

Жаворонок С.В., Мицура В.М., Воропаев Е.В.

**АНТИТЕЛА К ВИРУСУ ГЕПАТИТА С КЛАССА IgM ДЛЯ ОЦЕНКИ
ПОВЫШЕННОЙ ВИРУСНОЙ РЕПЛИКАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ
ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С**

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Белорусская медицинская академия последиplomного образования, Минск, Беларусь

Актуальность. В отличие от большинства инфекций, антитела к HCV класса IgM (анти-HCV IgM) появляются не только при остром, но и при хроническом вирусном гепатите С (ХГС). Эти антитела свидетельствуют об активной репликации вируса, отражая уровень виремии и активности ХГС. Уровни анти-HCV IgM были значительно выше у пациентов, позитивных по РНК HCV. Известно, что антитела к неструктурным белкам HCV и анти-HCV IgM обнаруживаются гораздо реже у больных ХГС в стадии ремиссии, чем при повышенной активности ХГС. В исследовании французских ученых было показано, что у 42 пациентов с ХГС выявление антител IgM к core белку HCV отражает более выраженные гистологические изменения в печени по шкале Кноделя [A.Tran et al., 1997]. Представляет интерес использовать наличие анти-HCV IgM и отношение ОП/ОП кр. для прогнозирования результатов ПЦР. Это позволит в ряде случаев отказаться от выполнения ПЦР-анализа, что приведет к существенному экономическому эффекту.

Материалы и методы. Нами обследован 161 пациент с ХГС в возрасте от 19 до 72 лет (101 мужчина и 60 женщин; средний возраст $41,8 \pm 1,1$ года). У 25 пациентов (15,5%) имелись признаки цирроза печени. У всех пациентов определялось наличие антител к HCV класса IgM (анти-HCV IgM) с помощью иммуноферментной тест-системы «Вектор-Бест». Для оценки количества анти-HCV IgM использован коэффициент позитивности (КП). КП = оптическая плотность (ОП) образца / ОП критическую; при КП ≥ 1 сыворотка считается позитивной. У всех пациентов проводился качественный ПЦР-анализ на определение РНК HCV, генотип HCV определялся у 138 больных и вирусная нагрузка (ВН) – у 150 пациентов. Генотип 1 был определен у 79 больных (57,2%), генотип 2 – у 4 больных (2,9%), генотип 3 – у 55 (39,9%). Из 161 пациента у 78 (48,4%) обнаружены положительные анти-HCV IgM, у 83 – отрицательные. Поскольку данные антитела являются маркером репликации вируса и активности воспалительного процесса, представляет интерес сравнить результаты выявления РНК HCV методом ПЦР и АЛТ с наличием или отсутствием анти-HCV IgM (таблица 1).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы STATISTICA v.6.0. Использовались критерий Манна-Уитни для сравнения в независимых

группах, критерий χ^2 или точный критерий Фишера для сравнения частот в квадратах 2x2, корреляционный анализ по Спирмену. Статистически значимой считалась 95% вероятность различий ($p \leq 0,05$). Данные вирусной нагрузки представлены в виде: медиана (Me) и интерквартильный размах (25%–75%). Прогностическую значимость КП оценивали с помощью модуля ROC-анализа программы MedCalc v.9.6.2. Для некоторых относительных величин рассчитывался 95% доверительный интервал (95% ДИ).

Результаты. У лиц с положительными анти-HCV IgM РНК HCV выявлена у 97,4%. Среди лиц с отрицательными результатами анти-HCV IgM РНК HCV выявлена у 81,9%; различия статистически значимы ($p=0,002$, точный критерий Фишера).

Таблица 1 – Показатели ПЦР, АЛТ у лиц с ХГС в зависимости от выявления анти-HCV IgM

Показатель	анти-HCV IgM+ (n=78)	анти-HCV IgM– (n=83)	p
РНК HCV+	76 (97,4%)	68 (81,9%)	0,002
Генотип HCV 1/не 1	34/22	28/23	0,54
ВН РНК HCV, МЕ/мл	444908 (201172–1954205)	228178 (8670–1213164)	0,026
АЛТ, мккат/л	1,31 (0,90–2,36)	1,04 (0,67–1,48)	0,009

Если использовать анти-HCV IgM в качестве маркера вирусной репликации, можно рассчитать чувствительность и специфичность метода в сравнении с ПЦР. Чувствительность равна 52,8% (95%ДИ 44,3–61,2%), специфичность – 88,2% (95%ДИ 63,5–98,2%). Значения вирусной нагрузки у лиц с положительными анти-HCV IgM были также выше, чем у лиц с отрицательными анти-HCV IgM, $p=0,026$ по методу Манна-Уитни.

Исследована возможность использования коэффициента позитивности (КП) анти-HCV IgM для оценки выраженности виремии. Для этого проведен корреляционный анализ по Спирмену между КП анти-HCV IgM и значениями вирусной нагрузки. Выявлена позитивная корреляционная связь умеренной силы, $R_s=0,367$, $p<0,001$. Корреляционный анализ по Спирмену между значениями АЛТ и КП анти-HCV IgM выявил наличие положительной корреляционной связи между этими показателями ($R_s=0,23$; $p=0,025$). Повышенные значения АЛТ у пациентов с положительными анти-HCV IgM указывают на более выраженное воспаление печени у данных пациентов. Для оценки прогностической значимости отношения ОП/ОПкр был использован ROC-анализ. Негативной группой были 17 чел. с отрицательными значениями ПЦР, позитивной группой – 100 чел. с положительными значениями ПЦР. Установлено, что КП анти-HCV IgM $>0,45$ имеет чувствительность 67,0% и специфичность 82,4% в выявлении виремии. Поскольку это значение КП относится к отрицательным, то правильнее использовать точку разделения $KП>1,0$ (ППК 0,799 (95%ДИ 0,714–0,867); чувствительность 50,0%, специфичность 82,4%), а при значении $KП>2,1$ специфичность теста составляет 100%.

Далее проведен ROC-анализ количественной оценки IgM (КП) для прогноза наличия высокой виремии ($>500\ 000$ МЕ/мл). Включены только положительные значения IgM ($KП>1$). ППК 0,670 (95%ДИ 0,528–0,793). При $KП > 2,81$ чувствительность теста в выявлении высокой виремии ($>500\ 000$ МЕ/мл) составляет 66,7%, специфичность – 62,1%. Чтобы повысить специфичность теста, примем за точку разделения $KП>3,77$ (чувствительность 50,0%, специфичность 75,9%). При $KП>6,74$ специфичность теста составляет 100%.

Закключение. У 48,4% пациентов были обнаружены анти-HCV IgM. Их наличие ассоциируется с большей частотой выявления РНК HCV, более высокой вирусной нагрузкой, более высокими значениями АЛТ. В сравнении с ПЦР чувствительность теста на определение HCV равна 52,8%, специфичность – 88,2%. Количество анти-HCV IgM (коэффициент позитивности в ИФА тест-системе) прямо коррелирует с уровнями вирусной нагрузки ($R_s=0,37$, $p<0,001$) и АЛТ ($R_s=0,23$; $p=0,025$). С помощью ROC-анализа установлено, что КП анти-HCV IgM $>1,63$ имеет чувствительность 38,0% и специфичность 94,1% в выявлении виремии, а при $KП>2,1$ специфичность теста составляет 100%. При $KП >$

3,77 чувствительность теста в выявлении высокой вирусемии ($>500\ 000$ МЕ/мл) составляет 50%, специфичность – 75,9%; в то же время, при КП $>6,74$ специфичность теста составляет 100%. По результатам обследования на анти-HCV IgM можно отказаться от выполнения качественного ПЦР у 31% пациентов, от выполнения количественного ПЦР – у 14%. Использование серологического маркера анти-HCV IgM позволит в ряде случаев отказаться от выполнения ПЦР для подтверждения диагноза ХГС и установить наличие высокой вирусемии, что имеет существенный экономический эффект.

Zhavoronok S.V., Mitsura V.M., Voropaev E.V.

THE IgM ANTIBODIES TO HEPATITS C VIRUS FOR EVALUATION OF HIGHER VIRAL REPLICATION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Byelorussian medical academy of postgraduate education, Minsk, Belarus

We investigated 161 patients with chronic hepatitis C by means of ELISA (IgM antibodies to hepatitis C virus) and PCR (qualitative and quantitative). The presence and quantity of anti-HCV IgM was associated with PCR positive, higher viral load and higher ALT levels. In some cases the anti-HCV IgM marker can substitute the quantitative PCR for HCV RNA.

Жигальцова О.А.

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ И ОБМЕНА МЕДИ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ ПРИ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Цель – установить клинические и лабораторные особенности поражения печени и обмена меди у пациентов с циррозом печени (ЦП) при болезни Вильсона-Коновалова.

Материалы и методы. Проанализировано 73 случая болезни Вильсона-Коновалова (35 мужчин и 38 женщин в возрасте от 17 до 63 лет, медиана = 30). У всех пациентов имелись признаки поражения печени. На основании клинико-лабораторных и инструментальных данных ЦП установлен у 43 (59%) пациентов; в 11 случаях имелось морфологическое подтверждение ЦП. У 30 (41%) пациентов выявлены признаки хронического гепатита. Среди пациентов с ЦП – 18 мужчин и 25 женщин в возрасте от 17 до 63 лет. Из 43 пациентов с ЦП у 22 отмечались неврологические симптомы, у остальных имела место изолированная абдоминальная форма болезни Вильсона-Коновалова.

Результаты. Возраст манифестации болезни Вильсона-Коновалова колебался от 6 до 46 лет (медиана = 21), не различался в группах пациентов с абдоминальной формой заболевания и с признаками поражения центральной нервной системы ($U = 176,5$; $p = 0,19$). В начале заболевания признаки ЦП присутствовали у 16 пациентов с абдоминальной формой, и у 6 – с симптомами поражения центральной нервной системы ($\chi^2 = 8,43$; $p = 0,004$). Признаки декомпенсации ЦП зарегистрированы у 29 пациентов: у 15 – с абдоминальной формой болезни Вильсона-Коновалова и у 14 – с неврологическими симптомами заболевания ($\chi^2 = 0,05$; $p = 0,83$). Трем пациентам с выраженной печеночной недостаточностью проведена трансплантация печени (все пациенты с абдоминальной формой). Сравнительная характеристика основных клинико-лабораторных синдромов у пациентов с абдоминальной формой болезни Вильсона-Коновалова и признаками поражения центральной нервной системы представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, группы пациентов с различными формами болезни Вильсона-Коновалова не отличались по основным клинико-лабораторным синдромам. Однако выявлены некоторые особенности: случаи рефрактерного асцита ($n = 5$) имели место только в группе пациентов с абдоминальной формой; при сравнении показателей свертывания крови наблюдались статистически значимые различия по протромбиновому времени ($U = 21,0$; $p = 0,01$) и международному нормализованному отношению ($U = 20,0$; $p = 0,02$) с явлениями гипокоагуляции у пациентов с абдоминальной формой заболевания.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика основных клинико-лабораторных синдромов у пациентов с циррозом печени при болезни Вильсона-Коновалова

Характеристика	Пациенты с абдоминальной формой болезни Вильсона-Коновалова, n = 21	Пациенты с признаками поражения центральной нервной системы, n = 22	Критерий; p
Синдром цитолиза	8	8	$\chi^2 = 0,04$; p = 0,84
Мезенхимально-воспалительный синдром	6	5	$\chi^2 = 0,01$; p = 0,93
Печеночно-клеточная недостаточность	13	10	$\chi^2 = 0,2$; p = 0,65
Синдром холестаза	11	8	$\chi^2 = 0,56$; p = 0,45
Асцит	7	9	$\chi^2 = 0,19$; p = 0,67
Гидроторакс	3	6	Точный критерий Фишера p = 0,28
Варикозные вены пищевода и/или желудка	7	12	$\chi^2 = 1,86$; p = 0,17
Гиперспленизм	13	15	$\chi^2 = 0,28$; p = 0,60

Первоначально медь накапливается в печени, оказывая цитотоксическое действие. По мере перенасыщения печени ионы меди диффундируют через цитоплазматические мембраны эндотелия, накапливаются в нем, нарушая проницаемость сосудов. Не связанная с церулоплазмином медь выходит в кровеносное русло и откладывается в других органах. Вторым по частоте поражения при болезни Вильсона-Коновалова является головной мозг. В связи с этим представляют интерес особенности обмена меди у пациентов с признаками поражения центральной нервной системы или без таковых. В таблице 2 приведена сравнительная характеристика базовых показателей обмена меди у пациентов с абдоминальной формой болезни Вильсона-Коновалова и с признаками поражения головного мозга.

Кольца Кайзера-Флейшера обнаружены у 4 пациентов с абдоминальной формой заболевания, и у 13 – с неврологическими проявлениями (точный критерий Фишера, p = 0,0082). Получена умеренная обратная зависимость уровня церулоплазмينا ($r_s = -0,67$; p = 0,0045) и умеренная прямая зависимость уровня не связанной с церулоплазмином меди сыворотки крови ($r_s = 0,66$; p = 0,007) с наличием признаков поражения центральной нервной системы.

Таблица 2 – Сравнительная характеристика базовых показателей обмена меди у пациентов с циррозом печени при болезни Вильсона-Коновалова

Характеристика	Пациенты с абдоминальной формой болезни Вильсона-Коновалова, n = 21	Пациенты с признаками поражения центральной нервной системы, n = 22	U/p
Медь сыворотки крови, Me (Min; Max), мкг/дл	26,0 (8,5; 131,3)	32,5 (4,2; 118,6)	48/0,34
Церулоплазмин сыворотки крови, Me (Min; Max), мг/дл	18,8 (10,7; 56,0)	6,5 (1,2; 21,2)	7,0/0,01
Не связанная с церулоплазмином медь сыворотки крови, Me (Min; Max), мкг/дл	0 (0; 0,1)	8,9 (0; 19,0)	7,0/0,02
Экскреция меди с мочой, Me (Min; Max), мг в сутки	0,37 (0,01; 9,64)	0,49 (0; 2,05)	48,5/0,70

Закономерным отражением выхода в кровоток не связанной с церулоплазмином меди является синдром гемолиза вследствие токсического воздействия ионов меди на мембраны эритроцитов. В группе пациентов с неврологической симптоматикой признаки

гемолитической анемии отмечены у 2, в группе с абдоминальной формой заболевания – у 7, хотя различия не были статистически значимыми (точный критерий Фишера $p = 0,07$).

Заключение. Частота декомпенсации цирроза печени среди пациентов с абдоминальной формой болезни Вильсона-Коновалова и с признаками поражения центральной нервной системы статистически не различалась ($\chi^2 = 0,05$; $p = 0,83$). У пациентов с абдоминальной формой заболевания наблюдались более выраженные изменения свертывающей системы крови в сторону гипокоагуляции. Кольца Кайзера-Флейшера чаще обнаруживались у пациентов с признаками поражения нервной системы. Уровень не связанной с церулоплазмином меди сыворотки крови был ассоциирован с неврологическими проявлениями болезни Вильсона-Коновалова.

Zhigaltsova O.A.

LIVER INJURY AND COPPER METHABOLISM PECULIARITIES IN LIVER CIRRHOSIS PATIENTS WITH WILSON'S-KONOVALOV DISEASE

Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus

Liver cirrhosis decompensation frequency wasn't differ in Wilson's-Konovalov disease patients with abdominal form and with signs of central nerve system disturbances. Non-ceruloplasmin serum level was associated with neurological signs of Wilson's-Konovalov disease.

Зайцева О.А.*, Красавцев Е.Л.*, Демчило А.П.*, Морозова Е.В.*****

КАЧЕСТВО ДИАГНОСТИКИ И СТРУКТУРА ОСЛОЖНЕНИЙ, ПРИВЕДШИХ К ЛЕТАЛЬНОМУ ИСХОДУ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

***Гомельский государственный медицинский университет,**

****Гомельская областная инфекционная клиническая больница,**

*****Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро,
Гомель, Беларусь**

Актуальность. Цирроз печени (ЦП) по определению ВОЗ – диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов. ЦП представляет собой финальную стадию ряда хронических заболеваний печени. Прогноз жизни пациентов с циррозом печени во многом зависит от развития его осложнений. Среди них наиболее часто причинами смерти являются кровотечения из варикозно-расширенных вен (ВРВ) пищевода и желудка и гепаторенальный синдром (ГРС). ЦП составляют около 30% от общего числа больных с хроническими диффузными заболеваниями печени, находящихся на лечении в специализированных стационарах.

ГРС представляет собой функциональную почечную недостаточность, которая вызвана внутривисочной вазоконстрикцией и вазодилатацией большинства паренхиматозных органов. Морфологически почки при ГРС почти не изменены, за исключением сокращения мезангиальных клеток.

ВРВ пищевода и желудка с кровотечением из них – клиническое проявление портальной гипертензии. Кровотечение из ВРВ пищевода и желудка – критическое состояние, при котором в течение последующих 6 недель умирает более 20% больных. У 30% пациентов с вирусным циррозом печени ВРВ пищевода формируются в течение 5 лет, при алкогольном циррозе – в 50% случаев за 2 года.

Цель исследования – изучить структуру осложнений цирроза печени, как причин смерти стационарных больных, эффективность их диагностики в разных группах пациентов.

Материал и методы. Проанализированы протоколы вскрытий 263 человек, умерших от цирроза печени. Женщины среди них было 40,3% (106 человек), средний возраст женщин, умерших от цирроза печени, составил $53,92 \pm 1,19$ года (от 29 до 87 лет). Мужчины было 59,7% (157 человек), средний возраст – $52,07 \pm 0,95$ года (от 22 до 83 лет).

Средняя длительность госпитализации женщин была $9,69 \pm 1,03$ дней (от 1 до 46 дней). Длительность госпитализации среди мужчин – $9,79 \pm 1,69$ дней (1–149 дней).

В группе женщин моложе 55 лет (50 человек, 47,17%), работающих было всего 6 чел. (12%). Инвалидность имела лишь у 7 (14%), неработающих или не предоставивших данных о месте работы – 74%.

Среди мужчин трудоспособного возраста (всего 114 человек) неработающих или не указавших место работы было 67 чел. (58,8%), имеющих инвалидность – 19 (16,67%). Также 7 пациентов в этой группе уже являлись пенсионерами.

Результаты. Этиология ЦП была установлена лишь у 72 больных (27,4%). ЦП, обусловленный HCV-инфекцией, был у 9 пациентов (2 женщины и 7 мужчин). Средний возраст у этих пациентов составил $46 \pm 3,73$ лет. Класс тяжести по Чайлд-Пью С среди них регистрировался только у 3 (33,33%) пациентов. Сочетанная этиология вирусный С+алкоголь была у 17 пациентов (мужчин – 13, женщин – 4). Средний возраст таких пациентов был $43,88 \pm 2,85$ лет. Класс тяжести С по Чайлд-Пью имели 12 (70,6%) человек. Алкогольная либо «алиментарно-токсическая» этиология указана у 46 человек, средний возраст в этой группе составил $51,04 \pm 1,81$ года. 33 (71,74 %) из них имели класс тяжести С. У пациентов с алкогольной этиологией цирроза печени класс тяжести по Чайлд-Пью С достоверно ($p < 0,05$) чаще регистрировался, чем у больных с циррозом, ассоциированным с вирусом гепатита С.

Менее суток в стационаре находился 51 чел. (19,4%). Женщин среди них было 16 (31,4%), средний возраст – $52,06 \pm 2,97$ лет, мужчин – 35 (68,63%), средний возраст – $50,94 \pm 2,12$ лет. ЦП в диагнозе при направлении имелся только у 20 (39,22%) из них, при поступлении – у 25 (49,02%), в клиническом диагнозе только у 28 (54,9%) человек. Алкоголизм в диагнозе имелся у 21 пациента (41,2%, среди них 6 женщин). 2 поступали в состоянии алкогольного опьянения. В патологоанатомическом диагнозе у 11 пациентов как этиология указан алкоголь.

Причинами смерти в этой группе были: кровотечение из варикозных вен пищевода – 9 (17,65%), острая постгеморрагическая анемия – 12 (23,5%) случаев, гепаторенальный синдром – 23 (45,1%) случая, отёк мозга – 3 (5,9%).

В клиническом диагнозе, как осложнение, гепаторенальный синдром (ГРС) есть только у 9 пациентов. Этот диагноз совпал с патологоанатомическим у 7 (30,4%) больных. Кровотечение из верхних отделов ЖКТ, либо геморрагический шок в группе досуточной летальности отражены в осложнениях клинического диагноза у 25 пациентов, у 20 (80%) кровотечение было подтверждено патологоанатомически. У 2 кровотечение не диагностировано при жизни.

Среди пациентов, проводивших в стационаре более суток (212 человек, 80,6%), диагноз ЦП при направлении был только у 114 (53,8%) человек, при поступлении ЦП выставлен 149 (70,28%), клинический диагноз ЦП установлен у 192 (90,6%) пациентов. Вирусная этиология не указана в направлении ни у одного из пациентов; в сочетании с алкоголем, алкогольная или токсическая этиология регистрировалась у 7 чел.

ГРС причиной смерти был у 105 (49,5%) человек. У 55 (52,4%) из них этот синдром диагностирован при жизни и совпал с патологоанатомическим. У 11 пациентов ГРС не подтверждён на вскрытии. Кровотечение из ВРВ пищевода либо острая постгеморрагическая анемия регистрировалась у 46 (21,7%) человек, кровотечение диагностировано при жизни у 38 (82,6 %). ХПН – у 26 (12,26%) пациентов. У 25 (11,8%) пациентов причина смерти не указывалась. Печёчно-почечная недостаточность, как причина смерти, выявлялась у 7 (3,30%) человек. Отёк мозга, отёк лёгких, асцит-перитонит, как причина смерти, составили по 1 случаю.

Заключение. Этиология ЦП была установлена лишь у 72 больных (27,4%) по данным протоколов вскрытий. Причинами смерти в группе больных с досуточной летальностью были: кровотечение из ВРВ – 17,65%, острая постгеморрагическая анемия – 23,5%, ГРС – 45,1%, отёк мозга – 5,9%. ГРС причиной смерти был у 49,5% пациентов, находившихся в

стационаре более суток. Кровотечение из ВРВ пищевода либо острая постгеморрагическая анемия регистрировалась у 21,7% человек в этой же группе пациентов. Как в группе досуточной летальности, так и среди пациентов, находящихся в стационаре более суток, кровотечение из ВРВ пищевода диагностируется при жизни лучше, чем ГРС. ГРС чаще диагностируется при нахождении пациента в стационаре более суток.

Zajtseva O. A., Krasavtsev E.L.*, Demchilo A.P.*, Morozova E.V.*****
QUALITY OF LIVER CIRRHOSIS DIAGNOSTICS AND COMPLICATIONS
STRUCTURE IN A CASE OF LETHAL OUTCOME

*** Gomel State Medical University,**

**** Gomel Regional Infectious Clinical Hospital,**

***** Gomel Regional Clinical Pathoanatomical Bureau**

The liver cirrhosis etiology has been established only in 72 of patients (27.4%) according to autopsy reports of 263 patients. Both in group of mortality up to 24 hours, and among patients which have been hospitalized more than one day the bleeding from esophageal variceal veins was diagnosed during lifetime better, than hepatorenal syndrome. Hepatorenal syndrome more often was diagnosed in those patients who have been hospitalized more than one day.

Зубрицкий М.Г., Недзьведь М.К.
ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ВИРУСНЫХ АНТИГЕНОВ ПРИ ГЕПАТИТАХ
РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Гродненское областное патологоанатомическое бюро, Гродно, Беларусь
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Актуальность. Герпес-вирусы и папилломавирус обладают тропизмом к эпителиальным клеткам, в том числе и гепатоцитам. Описаны поражения печени при инфицировании вирусами простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, вирусом Эпштейн-Барра (ВЭБ) и цитомегаловирусом (ЦМВ). Вирусное поражение развивается на фоне иммунодефицита, поддерживает хроническое воспаление. Поражение гепатоцитов сопровождается высокой контаминацией вирусами герпеса человека (ГВЧ), которая при деструктивном воспалении достигает до 70%, в том числе ГВЧ-4 (вирус Эпштейна-Барр относится к лимфопролиферативным, вызывает инфекционный мононуклеоз, лимфому Беркитта, назофарингеальную карциному), ГВЧ-5 (цитомегаловирус относится к лимфопролиферативным, вызывает цитомегалию, рак предстательной железы), ГВЧ-6, 7, 8 (лимфопролиферативные вирусы, вызывают поражение нервной системы с развитием синдрома хронической усталости, саркомы Капоши). При этом чем более выражена деструкция, тем более высока частота обнаружения вирусов в биопсиях. Являясь лимфопролиферативными, эти вирусы, особенно ГВЧ-4, 6, 7, 8, поражают Т- и В-клеточное звено иммунитета, приводя к развитию иммунодефицитных состояний и генерализованных форм инфекции, сходных по своим конечным проявлениям с действием вируса иммунодефицита человека.

Цель – изучить частоту выявления вирусных антигенов в структурных компонентах печени при различных вирусных гепатитах.

Результаты. Изучен материал, полученный после гепатобиопсий от 35 пациентов (20 мужчин и 15 женщин, в возрасте 24–60 лет) с клиническим диагнозом гепатит вирусной этиологии. С помощью стрептавидин-биотинового метода («Дако», Дания) в парафиновых срезах биоптатов выявлялись антигены вирусов простого герпеса 1 и 2 типа, цитомегаловируса и ВЭБ, ВИЧ и ВПЧ. Продукты иммуногистохимической реакции выявляли по наличию светло- и темно-коричневых гранул в ядрах и цитоплазме клеток. Основные морфологические изменения оценивались полуколичественно, как слабые, умеренные и выраженные.

Вирусные антигены в печени обнаружены у 25 больных (71,4%), из них ВЭБ у 15 человек (42,9%), вирус простого герпеса 1 типа у 18 больных (51,4%), вирус простого герпеса 2 типа у 12 больных (34,3%), цитомегаловирус у 3 пациентов (8,6%), ВПЧ у 2 человек (5,7%), ВИЧ – у 3 человек (8,6%); сочетание двух вирусных инфекций у 3 человек (8,6%), трех вирусных инфекций – у 4 обследованных (11,4%), четырех инфекций – у 4 пациентов (11,4%) и пяти инфекций – у 4 больных различными гепатитами (11,4%). Наиболее часто в печени определялся ВПГ 1. Обращает на себя внимание высокая частота сочетанной вирусной инфекции, что, несомненно, указывает на существенное снижение иммунитета у данных пациентов. Степень экспрессии вирусных антигенов в изучаемых группах пациентов с разными моноинфекциями представлена в таблице 1.

Антигены вируса Эпштейн-Барр локализовались диффузно, преимущественно в ядрах и цитоплазме гепатоцитов, фибробластов. По сравнению с другими вирусными инфекциями антигены ВЭБ хорошо визуализируются в ядрах клеток. Отмечено одинаковое количество больных со слабой, умеренной и выраженной степенью экспрессии антигена (по 14,3% случаев, соответственно).

Следует отметить, что ВПГ 1 поражает наиболее широкий спектр клеток человеческого организма, и печень здесь не исключение. Антигены вируса простого герпеса 1 типа распределялись практически всегда диффузно в ядрах и цитоплазме гепатоцитов, клетках эпителия внутрипеченочных желчных ходов, эндотелиоцитов, купферовских клеток, различных клеток лимфоидного ряда. При ВПГ 1 отмечено наибольшее количество больных с умеренной и выраженной степенью выраженности антигенной экспрессии (по 20%, соответственно).

Таблица 1 – Степень экспрессии различных вирусных антигенов у пациентов с хроническим гепатитом, n=35

Степень экспрессии антигенов		ВПГ1, n=18, 51,4%	ВПГ2, n=12, 34,2%	ЦМВ, n=3, 8,6%	Папилло- мавирус, n=2, 5,7%	ВЭБ, n=15, 42,9%	ВИЧ, n=3, 8,6%	Антигены не выявлены, n=10
Слабая	n	4	4	3	2	5	3	-
	%	11,4	11,4	8,6	5,7	14,3	8,6	-
Умеренная	n	7	4	0	0	5	0	-
	%	20	11,4	0	0	14,3	0	-
Выраженная	n	7	4	0	0	5	0	-
	%	20	11,4	0	0	14,3	0	-

Антигены вируса простого герпеса 2 типа локализовались также диффузно, преимущественно в цитоплазме, с интенсивным ядерным окрашиванием в отдельных гепатоцитах, нейтрофильных лейкоцитах и эндотелиоцитах. По степени выраженности экспрессии антигенов пациенты распределились равномерно (по 11,4% в каждой группе).

Антигены цитомегаловируса выявлялись преимущественно в гепатоцитах и фибробластах. Степень выраженности экспрессии антигенов во всех случаях расценена как слабая (8,6% случаев).

Антигены папилломавируса выявлялись в гепатоцитах и эндотелиоцитах. Во всех случаях экспрессия была слабо выраженной (5,7% пациентов).

Антигены ВИЧ обнаружены в цитоплазме гепатоцитов. Во всех выявленных случаях степень экспрессии антигенов была слабо выражена (8,6%).

Заключение. При гепатитах разной этиологии у взрослых в ядрах и цитоплазме гепатоцитов, эндотелиоцитов, купферовских клеток, различных клеток лимфоидного ряда (нейтрофильных лейкоцитах и лимфоцитах) часто выявляются антигены герпетических вирусных инфекций – вирусов Эпштейн-Барра, простого герпеса 1 и 2 типов и папилломавируса, цитомегаловируса, вируса иммунодефицита человека. Эти изменения

указывают как на снижение иммунорегуляторных процессов, в частности противоопухолевого иммунитета, так и общей резистентности организма. Перечисленные факторы снижения иммунитета можно рассматривать как основу для возможной контаминации печени различными вирусами, в том числе вирусами герпеса человека. Вирусы герпеса человека, вероятно, играют существенную роль в поддержании хронического воспаления в печени и являются маркерами иммунодефицитного состояния.

M.G.Zubrytsky, M.K. Nedzved

**FREQUENCY OF REVEALING OF VIRUS ANTIGENES AT HEPATITISES
OF THE VARIOUS AETIOLOGY**

**Grodno Regional Pathologoanatomical Bureau, Grodno, Belarus,
Byelorussian State Medical University, Minsk, Belarus**

Antigens of the herpetic virus infections – Epstein-Barr virus, herpes simplex of 1 and 2 types and papillomavirus, a cytomegalovirus, a human immunodeficiency virus are often come to reveal at hepatitis of a various etiology at adults in nucleuses and cytoplasm of hepatocytes, endotheliocytes, leukocytes and lymphocytes. Herpes viruses, possibly, play an essential role in maintenance of a chronic inflammation in a liver.

¹Ильченко Л.Ю., ¹Кожанова Т.В., ¹Клушкина В.В., ¹Гордейчук И.В.,
¹Исаева О.В., ²Сарыглар А.А., ²Сонам-Байыр Я.Д., ²Сарыг-Хаа О.Н., ³Саян Р.М.,
¹Кюрегян К.К., ¹Михайлов М.И.

**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ДЕЛЬТА-ИНФЕКЦИИ В РЕСПУБЛИКЕ ТЫВА**

¹Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН,
Московская обл., Россия

²Инфекционная больница, Кызыл, Республика Тыва, Россия

³Инфекционная больница, Эрзин, Республика Тыва, Россия

Актуальность. В мире у 30 млн больных с HBsAg-положительным гепатитом В (ГВ) диагностируется хроническая дельта-инфекция. Частота случаев коинфекции вирусом гепатита В (ВГВ) в сочетании с вирусом гепатита D (ВГД) колеблется в разных странах от спорадической регистрации до 25–30% – среди лиц с острым ГВ. В Российской Федерации (РФ) отмечают зоны средней эндемичности (Республика Саха (Якутия), Республика Тыва) и низкой эндемичности (Европейская часть РФ) по распространенности дельта-инфекции. До настоящего времени в России отсутствует официальная регистрация заболеваемости гепатитом дельта (ГД). В настоящее время известно 8 генотипов ВГД. В мире преобладающим является распространение ВГД генотипа I–IV, а на территории РФ – ВГД генотипа I.

Существование двух форм – одновременное инфицирование ВГВ и ВГД (коинфекция, «первичная дельта-инфекция») и инфицирование ВГД на фоне имеющегося ГВ (суперинфекция) – характерно для естественного течения этой инфекции. Основной особенностью хронического ГД (ХГД) является быстрое прогрессирование заболевания до цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Проблема терапии ХГД не решена. Частота стойкого вирусологического ответа при применении пегилированных интерферонов-альфа не превышает в среднем 25%. Прогноз для больных, страдающих ХГД, в настоящее время остается неблагоприятным.

На современном этапе ограничены представления об эпидемиологической и клинко-вирусологической характеристике этого заболевания среди населения РФ, проживающего в регионах с различной интенсивностью циркуляции вирусов гепатитов.

Цель. Описать клиническое течение хронической дельта-инфекции и дать вирусологическую характеристику изолятов ВГД, выделенных от пациентов, проживающих в Республике Тыва.

Результаты. Проведено обследование 95 пациентов с первичным диагнозом ХГД, наблюдавшихся в амбулаторно-поликлинической сети и стационарных учреждениях разных районов Республики Тыва (г. Кызыла, Эрзинского, Тес-Хемского и Пий-Хемского кожуунов).

На основании жалоб, клинико-anamnestических данных, а также результатов лабораторных и инструментальных методов исследований у 72,6% (69/95) пациентов с хронической дельта-инфекцией установлен диагноз ХГ, у 27,4% (26/95) – ЦП.

При анализе анамнестических данных обследованных больных наличие перенесенного острого ВГВ отмечено в 35,8% (34/95) случаев, парентерального анамнеза (гемотрансфузии, донорство, хирургические вмешательства, стоматологическая помощь, реже – внутривенное введение психоактивных веществ) – в 91,6% (87/95).

Длительность заболевания варьировала от 2 до 20 лет. Оценка характера течения хронической дельта-инфекции показала, что 96,8% (92/95) пациентов инфицированы ВГД на фоне уже имеющегося ХГВ (суперинфицирование). Впервые установленный диагноз ХГ и ЦП имели 40 (57,9%) и 12 (46,2%) пациентов, соответственно.

Жалобы больных, как правило, имели неспецифический характер. Отмечено преобладание проявлений астенического синдрома (общая слабость, повышенная утомляемость, снижение памяти, частые головные боли), реже – диспепсического синдрома (тошнота, сухость во рту, неустойчивый стул) и болевого синдрома (боль и тяжесть в правом подреберье). Носовые и десневые кровотечения, геморрагическую сыпь выявили у 7/26 (26,9%) пациентов с ЦП В+D. Увеличение в объеме живота, отеки ног беспокоили небольшую часть обследованных нами больных – 5/26 (19,2%) на стадии декомпенсированного ЦП.

Выраженность печеночно-клеточной недостаточности у пациентов с ЦП, инфицированных ВГД, соответствовала классу А по Child-Pugh в 18 случаях, классу В-С по Child-Pugh – в 8. У больных, инфицированных ВГД, с ХГ (31,9%) и ЦП (42,3%) активность АлАТ не превышала верхней границы нормы (ВГН). У преобладающего большинства пациентов достигала 3–5 ВГН (у 53,6% – при ХГД и у 50% – при ЦПД), а у 14,5 и 7,7% больных, соответственно, уровень АлАТ превышал 5 верхних границ нормы. У всех обследованных пациентов выявляли анти-ВГД, при этом РНК ВГД была определена только в 32,6% (31/95) случаев. Генотипирование и последующий филогенетический анализ изолятов ВГД, выделенных из образцов сывороток крови инфицированных лиц, проживающих в Республике Тыва, показали принадлежность ВГД к генотипу I с различиями между изолятами в 3–16%.

В качестве группы сравнения нами были исследованы образцы сывороток крови, полученные от «условно» здорового населения Республики Тыва (N=1086). В исследование были включены лица 0–9 лет, 10–14 лет, 15–19 лет, 20–29 лет, 30–39 лет, 40–49 лет, 50–59 лет и старше 60 лет. Анализ полученных данных показал, что частота выявления HBsAg в этой когорте составила 5,3% (58/1086). При этом наибольшая частота выявления HBsAg была отмечена среди лиц в возрасте 15–19 и 20–29 лет (18,5%; 20/1086 и 13,4%; 17/1086, соответственно). Все образцы сывороток, положительные по HBsAg, были исследованы на маркеры инфицирования ВГД. Распространенность анти-ВГД среди HBsAg-положительных лиц из группы «условно» здорового населения Республики Тыва составила 46,6% (27/58). В группе обследованных лиц в возрасте 10–14 лет частота выявления анти-ВГД составила 28,6% (2/7) случаев, 15–19 лет – 20% (4/20), 20–29 лет – 23,5% (4/17), 30–39 лет – 45,5% (5/11), 50–59 лет – 22,2% (2/9) и среди лиц старше 60 лет – в 28,6% (4/14). Наибольшая частота выявления анти-ВГД была установлена среди лиц в возрасте 40–49 лет (85,7%; 6/7). РНК ВГД была выявлена в 51,9% (14/27) случаях.

Заключение. Хроническая дельта-инфекция в Республике Тыва характеризуется тяжелым течением и представляет серьезную угрозу здоровью населения. Проведенные исследования установили высокую частоту распространения дельта-инфекции в республике среди «условно» населения и с наибольшей частотой – среди трудоспособного возраста (15–

29, 30–49 лет). Для снижения заболеваемости ГВ и ГД в Республике Тыва необходимо создание программы по оптимизации диагностики, профилактики и лечения ХГВ и ХГД.

Исследование проведено при поддержке Российского гуманитарного научного фонда, грант № 10-06-00-715а.

¹Ilchenko L.Yu., ¹Kozhanova T.V., ¹Klushkina V.V., ¹Gordeychuk I.V.,
¹Isaeva O.V., ²Sargylar A.A., ²Sonam-Baiyr Y.D., ²Sarg-Chaa O.N., ³Sayan R.M.,
¹Kyuregyan K.K., ¹Mikhailov M.I.

CLINICAL, EPIDEMIOLOGICAL AND VIROLOGICAL ASPECTS OF DELTA-INFECTION IN TYVA REPUBLIC

¹Chumakov's Institute of poliomyelitis and viral encephalitides, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow Region, Russian Federation; ²Hospital of infectious diseases, Kyzyl, Tyva Republic, Russian Federation; ³Hospital of infectious diseases, Ersin, Tyva Republic, Russian Federation

Tyva Republic is one of the few regions of Russian Federation which are hyper-endemic both for HBV and HDV infections, based on annual incidence reports. Nevertheless the data on prevalence of HDV in this region is lacking. We studied clinical, epidemiological and virological aspects of delta-infection in Tyva Republic. Our data demonstrated high prevalence of HDV infection in Tyva Republic with highest infection burden in younger adults. Such a high burden of HDV infection indicates the need for development of special management programs for HDV-infected patients.

Казаков Ф.И., Кирковский В.В., Королик А.К.

ГЕМОКАРБОПЕРФУЗИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

**Белорусский государственный медицинский университет,
Лаборатория гемо- и лимфосорбции ЦНИЛ, Минск, Беларусь**

Актуальность. В последнее десятилетие наблюдается всплеск активности и повышенного интереса к экстракорпоральным методам детоксикации. Это касается как научной, так и практической составляющих здравоохранения постсоветского пространства, и стран с давно сложившимся экономическим устройством и традициями в медицине. Одним из основных методов детоксикации, а в случае отравлений, например, единственным способом спасения жизни пациента остается перфузия крови через непокрытые угольные гемосорбенты – гемокарбоперфузия (далее по тексту – ГКП). При тяжелых функционально-метаболических нарушениях ГКП вызывает в организме человека ряд позитивных изменений путем замещения детоксикационной функции печени. Идея применения с этой целью непокрытых угольных гемосорбентов принадлежит отечественным ученым, но реализована она и освоена практически, в виде создания серийных сложнейших аппаратов для замещения функций печени, зарубежными коллегами. Огромная стоимость этой аппаратуры и расходных материалов к ней, средства, выделяемые для исследований и развития этого направления медицины в странах с хорошо развитой экономикой, служат подтверждением значимости и правильности много лет назад сделанного нами выбора. ГКП – относительно недорогой, но высокоэффективный метод детоксикации организма.

Для широкого применения ГКП в ЛПУ Республики Беларусь нами создано массообменное устройство (далее по тексту – МУ) для гемоперфузии однократного применения. В связи с отсутствием в нашей стране технологии получения непокрытых угольных гемосорбентов, для налаживания промышленного производства одноразовых МУ был выбран российский гемосорбент, разрешенный для медицинского применения в Республике Беларусь типа «ТЭТРА».

Цель – изучение результатов проведения ГКП с применением разработанного МУ в комплексном лечении пациентов с хронической печеночной недостаточностью различного генеза.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ характера лечебного действия проведен у 22 пациентов, находившихся на лечении в ОИТР с разной степенью печеночной недостаточности на почве патологии гепатобилиарной системы различной этиологии. Показанием для применения ГКП у этих больных было отсутствие положительного результата от проводимой стандартной комплексной терапии.

Основными причинами хронической печеночной недостаточности были: вирусные гепатиты, обтурация желчных путей, а также алиментарно-токсическое повреждение. Всего проведено 52 манипуляции ГКП. Кратность применения ГКП зависела от тяжести состояния пациентов: 3 пациентам ГКП была выполнена однократно, 8 – дважды, 11 пациентам – трижды. Для гемоперфузии использовались МУ однократного применения, изготовленные на отечественном предприятии (Регистрационное удостоверение МЗ Республики Беларусь №ИМ – 7.95349).

Характер лечебного действия ГКП оценивался по динамике жалоб пациентов, уровню их сознания, ЧСС, ЧД, АД, а также основным биохимическим тестам, отражающим тяжесть печеночной недостаточности до начала проведения гемосорбции и после ее окончания. Наряду с этим регистрировались основные параметры проведения гемоперфузий (уровень гепаринизации, скорость, время и объем перфузии). ГКП с использованием МУ проводили в соответствии с методическими рекомендациями "Экстра- и интракорпоральные методы коррекции гомеостаза в клинической практике", утвержденными МЗ РБ в качестве официального документа 14.07.1999 г.

Результаты. Как правило, в постсорбционном периоде после периода некоторого улучшения вновь происходило нарастание тяжести состояния пациентов. Это требовало повторного применения экстракорпоральной коррекции. У троих пациентов вспомогательные детоксикационные мероприятия методом ГКП были прекращены после ее однократного проведения в связи с улучшением их состояния. Восемью пациентам для стабилизации и существенного улучшения состояния потребовалось проведение гемосорбции повторно с интервалом 24 часа, после чего был отмечен выраженный и стойкий лечебный эффект, одиннадцати пациентам для его достижения ГКП была выполнена трехкратно с тем же интервалом.

Оценка технических аспектов проведения ГКП в этой группе пациентов показала, что изменение конструкции МУ обеспечивало существенное улучшение условий ГКП по сравнению с ранее применяемыми колонками. Параметры осуществления гемоперфузий с подключением по вено-венозному типу соответствовали общепринятым: Σ , количество гепарина – 8.5 ± 2.0 тыс.МЕД; v , скорость перфузии – 80 ± 15.0 мл/мин; T , время перфузии, – 90 ± 30.0 мин; V , объем перфузии – 7200.0 ± 450.0 мл. Пробы крови брались до начала ГКП, на 20 минуте до массообменника и после него, а также после окончания манипуляции.

Так, использование минимально рекомендуемой дозы гепаринизации у этих пациентов, что составило 120 МЕД/кг массы пациента, обеспечивало достаточную гипокоагуляцию, что предупреждало преждевременный тромбоз МУ у этих пациентов, ранее эта доза составляла более 200 МЕД/кг. Максимальное время проведения гемосорбции составило 120 минут. Во время выполнения ГКП и в постсорбционном периоде с применением МУ однократного применения опасных осложнений (тромбоз кровопроводящих магистралей, МУ, воздушных ловушек) отмечено не было.

Как показали наши исследования, после проведения ГКП отмечено улучшение общего состояния пациентов, регрессия клинических проявлений данной патологии (снижались кожный зуд, количество расчесов кожи, ее желтушность после 2–3 ГКП).

В постсорбционном периоде отмечено снижение уровня эритроцитов, гемоглобина и тромбоцитов. Однако эти изменения не носили достоверного характера по сравнению с началом перфузии. Уровни лейкоцитоза, нейтрофильного сдвига и токсической зернистости

нейтрофилов достоверно уменьшались. Снижение количества тромбоцитов не превысило 8% от исходного.

Сравнительное изучение концентрации белка и альбумина плазмы крови у этих больных показало, что в постсорбционном периоде отмечалось их достоверное снижение, но не более 7%. Изучение уровня «средних молекул» показало снижение их концентрации после ГКП на 21 %. Уровень билирубина снижался после ГКП в среднем в группе на 11 %. Осложнений проведения гемосорбций (гемолиза, тромбоза колонки и др.) не было.

Заключение. Включение гемокарбоперфузии с использованием разработанных массообменных устройств в комплексное лечение пациентов с хронической печеночной недостаточностью различного генеза обеспечивает улучшение их состояния, позволяет безопасно для них и медицинского персонала достичь позитивного клинического эффекта при отсутствии осложнений.

Kazakov F.I., Kirkovski V.V., Korolik A.K.
HEMOCARBOPERFUSION IN COMPLEX TREATMENT OF THE PATIENTS WITH
CHRONIC HEPATIC FAILURE OF DIFFERENT GENESIS.

Belorussian State Medical University,
Laboratory of hemo- and lymphosorption CSRL, Minsk, Belarus

Inclusion hemocarboperfusion to complex treatment of the patients with chronic hepatic failure with single-use own-designed massexchange device can significantly improve results of treatment in patients this category.

Калачнюк Т.Н.
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ГЕПАТИТОВ
НА ФОНЕ ПРИЕМА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ
ФГУЗ КБ № 123 ФМБА, Одинцово, Россия

Актуальность. Лекарственное поражение печени (ЛПП) – это поражение органа, вызванное лекарственными веществами, которые применяют по медицинским показаниям в терапевтических дозах. ЛПП составляют около 10% всех побочных реакций организма больного, связанных с применением фармакологических препаратов. В настоящее время известно более 600 лекарственных средств (ЛС), обладающих гепатотоксическим действием. Лекарственные поражения печени – разнородная группа клинико-морфологических вариантов повреждения печени на фоне приема лекарственных средств. По данным международных исследований, побочные эффекты ЛС являются причинными факторами, обуславливающими развитие желтухи у 2–5% госпитализированных больных, 40% гепатитов у пациентов в возрасте старше 40 лет и 25% случаев фульминантной печеночной недостаточности. ЛПП – самая частая причина острой печеночной недостаточности, которая обуславливает в США 15% всех трансплантаций печени. В терапевтическом стационаре летальность от ЛПП составляет до 0,1%.

Цель. Проанализировать случаи лекарственных поражений печени на фоне приема разных групп антибактериальных препаратов и выявить особенности течения гепатитов в зависимости от этиологического фактора.

Результаты. В нашем исследовании ЛПП, обусловленные приемом антимикробных препаратов, составили 63 случая. В данную группу включены пациенты с внегоспитальной пневмонией – 28 чел. (44,4%), туберкулезом легких – 14 чел. (22,2%), острым бронхитом – 12 чел. (19,1%), язвенной болезнью – 5 чел. (7,9%), острым циститом – 4 чел. (6,4%). Следует отметить, что все внегоспитальные пневмонии были легкого течения, что не требовало назначения комбинированной антибактериальной терапии. Основными препаратами, применявшимися у пациентов данной группы, стали пенициллины, цефалоспорины I поколения. Пациенты с туберкулезом легких получали лечение изониазидом. У пациентов с

острым циститом применялись препараты нитрофуранового ряда. У 10 пациентов с язвенной болезнью была проведена эрадикационная терапия по схеме первой линии (париет, амоксициллин, кларитромицин). При изучении медицинской документации (анамнез, данные предшествующих госпитализаций) этой группы пациентов исключена роль париета (рабепразола) в возникновении ЛГ.

Все ЛПП были разделены на биохимические типы поражения печени и распределены на три типа: 1 тип – с преобладанием гепатоцеллюлярного компонента (АЛТ более 2 N, ЩФ – норма), 2 тип – холестатический (АЛТ норма, ЩФ более 2 N) и 3 – смешанный тип (АЛТ более 2 N, ЩФ более 2 N).

Среди лекарственных гепатитов (ЛГ), вызванных применением антибактериальных препаратов, 44 случая имели гепатоцеллюлярный биохимический профиль (69,8%), 14 случаев заболевания – холестатический тип поражения (22,2%), 5 случаев – смешанный (7,9%). При сопоставлении типа поражения печени и этиологического фактора выяснено, что холестатический профиль отмечен при приеме амоксициллина и нитрофуранов. Во всех случаях смешанного биохимического типа гепатопатии использована комбинация антибактериальных препаратов, например полусинтетических пенициллинов и макролидов.

При сопоставлении биохимического типа поражений печени и этиологического фактора выяснено, что все 14 случаев ЛГ на фоне приема изониазида развивались по гепатоцеллюлярному биохимическому типу. Остальные 30 случаев ЛГ данной группы, развившихся по гепатоцеллюлярному типу, распределились следующим образом: цефалоспорины I поколения (цефазолин) – 11 случаев, пенициллин – 19 случаев.

В исследуемой группе 14 случаев ЛГ развивалось по холестатическому типу. При выяснении этиологического фактора выяснено, что 10 случаев (71,4%) обусловлено приемом амоксициллина, 4 случая (28,6%) – приемом нитрофуранов.

При развитии смешанного типа ЛГ (5 случаев) применялась комбинация антибактериальных препаратов при эрадикационной терапии язвенной болезни (кларитромицин и амоксициллин).

При анализе клинических данных выяснено, что в данной группе пациентов основной жалобой была слабость (3,8 балла по 5-балльной шкале). С учетом дизайна исследования данная жалоба больше обусловлена проявлениями ЛГ, нежели астеническими проявлениями. Чаще чем в остальных группах, отмечено возникновение тошноты. Полученный нами клинический индекс из всех пяти групп пациентов с ЛГ был исходно самым низким. Этот факт можно объяснить молодым возрастом пациентов данной группы, незначительной длительностью приема лекарственных средств, отсутствием сопутствующей патологии.

Особый интерес представляли пациенты, получавшие терапию изониазидом. Во всех 14 случаях ЛГ имел гепатоцеллюлярный профиль поражения печени, что не противоречит многочисленным клиническим исследованиям. В этой группе всем пациентам выполнена пункционная биопсия печени в связи с выраженностью цитолитического синдрома, гепатотоксичностью препарата и большой длительностью приема изониазида. После изучения биоптатов подсчитан средний индекс гистологической активности, составивший $7,07 \pm 1,33$. В большинстве биоптатов отмечено преобладание плазматических клеток над нейтрофилами, диффузный характер некроза. У 13 пациентов выявлено наличие внутрипортального фиброза печени (F-1 по METAVIR). Мы не можем утверждать, что появление фиброза обусловлено приемом изониазида, но его наличие отягощало течение ЛГ у пациентов данной группы. Следует отметить, что ни одному пациенту, принимавшему изониазид, не потребовалось повторного курса гепатотропной терапии, что может свидетельствовать о достаточно доброкачественном течении ЛГ в данной группе.

При изучении лабораторных показателей у пациентов с ЛГ на фоне приема антимикробных препаратов получены данные о том, что наибольшую диагностическую значимость в формировании лабораторного индекса имели такие показатели, как АСТ, АЛТ, ГГТП. У 8 пациентов с холестатическим биохимическим типом ЛГ развилась желтуха с повышением общего билирубина свыше 50 мкмоль/л, которая быстро купировалась на фоне

гепатопротекторной терапии. Лишь у одного пациента желтуха сочеталась с кожным зудом (на фоне лечения нитрофуранами). Следует отметить, что такие лабораторные показатели, как тромбоциты и гемоглобин, в данной группе были в пределах нормы.

Заключение. Таким образом, для ЛГ, вызванных приемом антимикробных препаратов, характерны все биохимические типы поражения печеночной ткани с преобладанием гепатоцеллюлярного варианта. В целом лекарственные гепатиты у пациентов данной группы имеют благоприятное течение, что находит отражение в невысоких показателях индекса гистологической активности и в отсутствии необходимости в повторных курсах гепатопротекторной терапии.

Kalachnuk T. N.

THE PROBLEM OF DRUG-INDUCED HEPATITIS, CAUSED BY ANTIBACTERIAL DRUGS INTAKE

KN 123 FMBA, Odintcovo, Russia

In this article we analyzed the clinical, laboratory and morphological findings of 63 patients with drug-induced hepatitis, caused by antibacterial drugs intake. The drug-induced hepatitis, caused by antibacterial drugs intake has different biochemistry type of liver lesion.

**Кизюкевич Л.С., Кузнецов О.Е., Гуляй И.Э., Амбрушкевич Ю.Г., Левэ О.И.,
Дричиц О.А., Андреев В.П., Шелесная Е.А., Гуляй Н.И., Воробьева С.М.**

РАЗВИТИЕ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА СПУСТЯ 30 СУТОК ОТ НАЧАЛА НАРУШЕНИЯ ЭНТЕРОГЕПАТИЧЕСКОЙ ЦИРКУЛЯЦИИ ЖЕЛЧИ

Гродненский государственный медицинский университет

УЗ «Гродненская областная клиническая больница», Гродно, Беларусь

Актуальность. Нарушения гомеостаза при механической желтухе могут носить различный характер и во многом зависят от длительности и выраженности холемии.

Цель работы – дать комплексную оценку состояния тканевого гомеостаза почечной паренхимы через 30 суток от начала моделирования обтурационного холестаза.

Материал и методы. Эксперимент выполнен на 55 беспородных белых крысах-самцах, массой 250 ± 50 г. У опытных животных (37 крыс) под эфирным наркозом 30-суточный обтурационный внепеченочный холестаз моделировали путем перевязки и последующего пересечения общего желчного протока (ОЖП) между двумя шелковыми лигатурами в области ворот печени. У крыс контрольной группы производилась ложная операция – ОЖП оставался интактным. Оперированные животные содержались в индивидуальных клетках со свободным доступом к воде и пище. За сутки до окончания эксперимента (через 29 суток) каждую опытную и контрольную крысу помещали в отдельные метаболические клетки для сбора мочи.

Применяя общепринятые биохимические методики и используя биохимический анализатор Architect С 8000, в суточном объеме мочи определяли концентрацию общих желчных кислот, уробилина, общего билирубина, содержание белка и глюкозы, удельный вес, pH, концентрацию и суточную экскрецию мочевины и ионов натрия и калия. В сыворотке крови по окончании эксперимента определяли концентрацию общих желчных кислот, общего билирубина, мочевины, электролитов (ионов Na^+ и K^+), холестерина, общих липидов, активность щелочной фосфатазы (ЩФ), АЛТ, АСТ, ЛДГ и γ -ГТП. В конце опытного срока после предварительного эфирного наркоза животных забивали декапитацией. Кусочки ткани почки фиксировали в охлажденном ацетоне и жидкости Карнуа, после чего заключали в парафин. В парафиновых срезах изучали активность ЩФ, содержание РНП и гликопротеинов. В криостатных срезах свежемороженого материала в эпителиоцитах различных отделов канальцевого аппарата нефронов гистохимическими методами изучали активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ), дегидрогеназы

восстановленного НАД (НАДН-ДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и кислой фосфатазы (КФ). Количественную оценку активности продуктов реакции проводили с помощью компьютерной программы Bioscan NT 2.0. В гомогенатах почек определялись продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с использованием программных пакетов Statistica 8.0 (StatSoft Inc.) и Prism 5 for Windows (GraphPad Software Inc.). Результаты считались достоверными при значениях $P < 0,05$, когда вероятность различий была больше или равна 95%.

Результаты. Результаты комплексных исследований показали, что у выживших крыс (51%) 30-суточный холестаз вызывает вторичное вовлечение печеночной паренхимы в патологический процесс с тяжелым нарушением ее внешнесекреторной функции. У опытных крыс концентрация общих желчных кислот и общего билирубина в сыворотке крови увеличена в 71 и 8,5 раза, соответственно, достоверно увеличивается активность АЛТ, концентрация общих липидов, ионов калия. Повышается уровень мочевины, достигая своего максимума в ходе всего эксперимента. Значительно снижается активность АСТ и ЛДГ. В условиях выраженной холемии почки выводят из организма избыток желчных кислот – развивается стойкая холатурия. На этом фоне наблюдаются заметные изменения со стороны экскреторной функции почек – более чем в 90 раз увеличивается в моче концентрация общих желчных кислот, значительно возрастает концентрация белка, уробилина, общего билирубина, рН мочи. Полиурии уже нет, диурез постепенно снижается и становится даже ниже, чем у ложнооперированных животных. В моче на 31,9% ($P < 0,01$) уменьшается концентрация мочевины и на 40,1% ($P < 0,05$) – ее суточная экскреция, значительно снижается удельный вес мочи, при этом концентрация электролитов (ионов натрия и калия) и их суточная экскреция не отличается от таковых показателей у контрольных животных. До самых минимальных значений – 32,3 % (относительно контрольного показателя) – снижается минимальный клиренс мочевины. Развивается ренальная форма почечной недостаточности.

Гистологические исследования почек контрольных и опытных животных показали, что у крыс с 30-суточным подпеченочным холестазом диаметр проксимальных и дистальных извитых канальцев корковых нефронов незначительно варьирует, при этом достоверно увеличивается, относительно контрольных величин, лишь диаметр дистальных извитых канальцев корковых нефронов. Объем ядер в эпителиоцитах канальцевого аппарата нефронов почек животных с подпеченочным 30-суточным холестазом достоверных изменений, по сравнению с контролем, не претерпевает. Увеличивается высота эпителиоцитов проксимальных и дистальных канальцев как корковых, так и юкстамедуллярных нефронов, происходит набухание и вакуолизация цитоплазмы данных клеток, снижаются ее оксифильные свойства, развивается гидropическая дистрофия, что является прямым доказательством тяжелых морфологических изменений.

Результаты гистохимических исследований цитоплазмы эпителиоцитов проксимальных извитых канальцев показали, что в корковых нефронах на 14,0 % ($P < 0,01$) снижается активность СДГ и на 14,5% ($P < 0,1$) – ЛДГ. Параллельно с этим на 37,5% ($P < 0,05$) возрастает активность маркерного фермента лизосом – КФ. В цитоплазме эпителиоцитов проксимальных извитых канальцев юкстамедуллярных нефронов холестаз такой продолжительности также вызывает уменьшение активности СДГ (на 13,4%; $P < 0,01$). Без изменений (относительно контроля) остается активность КФ, НАДН-ДГ, содержание РНП, количество гликопротеинов в базальной мембране канальцев, активность ЩФ и содержание гликопротеинов в области щеточной каемки эпителиоцитов. В эпителиальных клетках дистальных извитых канальцев корковых нефронов наблюдается снижение активности СДГ (на 11,4%; $P < 0,05$), ЛДГ (на 21,8%; $P < 0,01$), при этом активность КФ, НАДН-ДГ, содержание РНП и гликопротеинов не отличается от показателей у ложнооперированных крыс. В эпителиоцитах дистальных извитых канальцев юкстамедуллярных нефронов активность всех изучаемых ферментов, а также содержание РНП и гликопротеинов незначительно снижается, удерживаясь при этом в пределах контрольных значений. В

цитоплазме эпителиоцитов дистальных прямых канальцев значительно уменьшается, по сравнению с контрольными показателями, активность ЛДГ (на 28,1%; $p < 0,05$) и НАДН-ДГ (на 24,8%; $p < 0,01$).

В гомогенатах почек активизируются процессы ПОЛ и уменьшается антиоксидантная защита органа: почти в три раза возрастает уровень диеновых конъюгатов, содержание малонового диальдегида и уменьшается антиоксидантная защита органа – снижается активность каталазы и концентрация α -токоферола.

**Kiziukevich L.S., Kuznetsov O.Ye., Gulyai I.E., Ambruskevich Yu. G., Leve A.I.,
Drychyts V.A., Andreev V.P., Shelesnaya E.A., Gulyai N.I., Vorobieva S.M.
DEVELOPMENT OF HEPATORENAL SYNDROME IN 30 DAYS FOLLOWING THE
ONSET OF ENTEROHEPATIC BILE CIRCULATION DISTURBANCES**

**Grodno State Medical University,
Grodno Regional Clinical Hospital, Grodno, Belarus**

The results of the complex investigation showed that in surviving rats a 30-day cholestasis resulted in secondary involvement of the liver parenchyma and serious disorder of its exocrine function. Reduced activity of SDH, increased activity of the lysosomal marker enzyme acid phosphatase, hydropic degeneration were observed in the cytoplasm of proximal tubule epithelial cells in both cortical and juxtamedullary nephrons which appeared to be a direct evidence of serious morphological changes.

**Кизюкевич Л.С., Кузнецов О.Е., Гуляй И.Э., Левэ О.И., Дричиц О.А.,
Амбрушкевич Ю.Г., Шелесная Е.А., Андреев В.П., Воробьева С.М., Гуляй Н.И.
ФОРМИРОВАНИЕ ПРИЗНАКОВ ПОЧЕЧНОЙ ПАТОЛОГИИ СПУСТЯ СУТКИ
ОТ НАЧАЛА СОЗДАНИЯ ЖЕЛЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

**Гродненский государственный медицинский университет
УЗ «Гродненская областная клиническая больница», Гродно, Беларусь**

Актуальность. Сбалансированное содержание компонентов желчи в пищеварительном тракте и крови в процессе их энтерогепатической циркуляции является необходимым условием для поддержания нейрогуморальных механизмов регуляции, обеспечивающих моторные, секреторные и обменные процессы.

Цель работы – дать комплексную оценку состояния тканевого гомеостаза почечной паренхимы через 24 часа от начала моделирования обтурационного холестаза.

Материал и методы. Эксперимент выполнен на 67 беспородных белых крысах-самцах, массой 250 ± 50 г. У опытных животных (35 крыс) под эфирным наркозом 24-часовой обтурационный внепеченочный холестаз моделировали путем перевязки и последующего пересечения общего желчного протока (ОЖП) между двумя шелковыми лигатурами в области ворот печени. У крыс контрольной группы ОЖП оставался интактным. Сразу же после операции опытных и контрольных крыс помещали в метаболические клетки для сбора мочи.

Применяя общепринятые биохимические методики и используя биохимический анализатор Architect С 8000, производства Abbott Laboratories (США), в суточном объеме мочи энзимо-колориметрическим методом определяли концентрацию общих желчных кислот, с помощью набора для экспресс-анализа “Мульти Тест” 10 – концентрацию уробилина, общего билирубина, содержание белка и глюкозы, удельный вес и рН мочи; концентрацию и суточную экскрецию мочевины изучали ферментативным кинетическим методом, а ионов натрия и калия – ионоселективным методом. В сыворотке крови по окончании эксперимента определяли концентрацию общих желчных кислот (энзимо-колориметрическим методом), общего билирубина (модифицированным фотометрическим методом Йендрашика-Грофа), мочевины (ферментативным кинетическим методом),

электролитов – ионов Na^+ и K^+ (ионоселективным методом), холестерина (фотометрическим ферментативным методом с липид-осветляющим фактором), общих липидов (с помощью сульфифосфованилиновой реакции), активность щелочной фосфатазы – оптимизированным стандартным кинетическим методом (в соответствии с рекомендациями Немецкого Общества Клинической Химии), аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспаратаминотрансферазы (АсАТ) – модифицированным, оптимизированным кинетическим методом в соответствии с рекомендациями Международной Федерации Клинической Химии, ЛДГ (модифицированным кинетическим методом в соответствии с рекомендациями Скандинавского Комитета по Ферментам) и γ -ГТП (ферментативным колориметрическим методом). На основе полученных данных рассчитывали минимальный клиренс мочевины и ее концентрационный индекс (U/P). По количеству собранной мочи и результатам биохимических исследований сыворотки крови и мочи оценивали степень нарушения функции почек. В конце опытного срока после предварительного эфирного наркоза животных забивали декапитацией. Кусочки ткани почки фиксировали в охлажденном ацетоне и жидкости Карнуа, после чего заключали в парафин. В парафиновых срезах изучали активность ЩФ, содержание РНП и гликопротеинов (Э.Пирс, 1962). В криостатных срезах свежемороженого материала в эпителиоцитах различных отделов канальцевого аппарата нефронов общепринятыми гистохимическими методами изучали активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ), дегидрогеназы восстановленного НАД (НАДН-ДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и кислой фосфатазы (КФ). Количественную оценку активности продуктов реакции проводили с помощью компьютерной программы Bioscan NT 2.0. В гомогенатах почек определялись продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ). Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с использованием программных пакетов Statistica 8.0 (StatSoft Inc.) и Prism 5 for Windows (GraphPad Software Inc.). Результаты считались достоверными при значениях $P < 0,05$, когда вероятность различий была больше или равна 95%.

Результаты. Результаты показали, что через 24 часа от начала моделирования внепеченочного обтурационного холестаза в сыворотке крови опытных животных в 74 раза ($P < 0,001$) увеличивается концентрация общих желчных кислот, почти в 12 раз ($P < 0,001$) возрастает концентрация общего билирубина, достоверно увеличивается активность γ -ГТП, ЩФ, АЛТ и АСТ, возрастает содержание холестерина и общих липидов, концентрация электролитов (натрия и калия) остается в пределах нормы, незначительно, но достоверно, повышается уровень мочевины. На этом фоне наблюдаются заметные изменения со стороны экскреторной функции почек – в 125,5 раза ($P < 0,001$) увеличивается в моче концентрация общих желчных кислот, наблюдается полиурия, достоверно увеличивается содержание белка, возрастает суточная экскреция мочевины и ионов калия.

При гистологическом исследовании в почках опытных крыс отмечается достоверное увеличение диаметра проксимальных извитых канальцев как корковых, так и юкстамедуллярных нефронов (до $32,27 \pm 0,27$ мкм ($P < 0,01$) и $33,47 \pm 0,18$ мкм ($P < 0,001$), соответственно). Диаметр дистальных извитых канальцев корковых нефронов практически не отличается от контроля, а юкстамедуллярных нефронов – увеличен до $22,27 \pm 0,34$ мкм ($P < 0,01$). Высота эпителиальных клеток проксимальных извитых канальцев корковых нефронов возрастает почти на 11% (до $11,58 \pm 0,11$; $P < 0,001$), при этом в юкстамедуллярных нефронах она достоверно не отличается от контрольного показателя. Высота эпителиоцитов дистальных извитых канальцев корковых и юкстамедуллярных нефронов претерпевает аналогичную динамику изменений. Объем ядер в эпителиоцитах проксимальных и дистальных извитых канальцев как корковых, так и юкстамедуллярных нефронов практически не отличается от контрольных величин. Электронномикроскопические исследования почек животных с 24-часовым холестазом показали, что в эпителиоцитах проксимальных извитых канальцев у основания микроворсинок щеточной каемки возрастает число везикул и пузырьков, причем их содержимое более плотное по сравнению с контрольными животными. Параллельно с этим в цитоплазме клеток увеличивается

содержание крупных вакуолей и лизосом, содержащих разнородной плотности матрикс. Между эпителиоцитами уменьшаются щелевидные пространства, складки базальной цитолеммы становятся слабо заметными, что может быть связано с нарушением процесса реабсорбции. В цитоплазме эпителиоцитов проксимальных и дистальных канальцев как корковых, так и юкстамедуллярных нефронов наблюдаются разнонаправленные метаболические сдвиги с компенсаторным перераспределением функциональной нагрузки, что может свидетельствовать об участии компонентов желчи в регуляции тканевого гомеостаза почечной паренхимы. В гомогенатах почек опытных крыс активируются процессы ПОЛ: достоверно возрастает содержание малонового диальдегида и активность каталазы, снижается концентрация α -токоферола.

Kiziukevich L.S., Kuznetsov O.Ye., Gulyai I.E., Leve A.I., Drychyts V.A., Ambruskevich Yu. Shelesnaya E.A., G., Andreev V.P., Vorobieva S.M., Gulyai N.I.

FORMATION OF SIGNS OF RENAL PATHOLOGY IN 24 HOURS FOLLOWING THE ONSET OF INDUCED BILE HYPERTENSION

Grodno State Medical University, Grodno Regional Clinical Hospital, Grodno, Belarus

Complex employment of electron microscopy, histological, histochemical and biochemical methods of investigation enabled us to determine that a 24-hour ligation of the common bile duct is accompanied by sudden increase in concentration of bile constituents (common bile acids and bilirubin) in blood serum and urine. This leads to activation of lipid peroxidation processes in kidneys of the experimental rats. The cytoplasm of epithelial cells of proximal and distal tubules of both cortical and juxtamedullary nephrons shows multidirectional metabolic shifts with compensatory transfer of functional load and renal dysfunction accompanied by polyuria, increased concentration of blood urea, reduced minimum urea clearance.

Кирвель П.Ч., Нарута Е.Е., Буко В.У.

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ СЕЗАМИНА ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ У КРЫС

ГУ "НПЦ "Институт фармакологии и биохимии НАН Беларуси", Гродно, Беларусь

Актуальность. Алкогольная болезнь печени (АБП), наряду с вирусными гепатитами, по праву относится к числу наиболее актуальных проблем современной гепатологии. Она включает в себя стеатоз, алкогольный стеатогепатит, фиброз и цирроз. Стеатоз («жировая печень») является общим и почти неизменным последствием злоупотребления алкоголем и развивается в пределах относительно короткого периода времени. В то же время только у 20 – 40% хронически пьющих развиваются алкогольный стеатогепатит, фиброз и цирроз. В настоящее время наблюдается повышенный интерес к доклиническому исследованию препаратов растительного происхождения. Одним из них является сезамин – нелипидный компонент сезамового масла. Сезамин влияет на липидный обмен, активируя β -окисление и угнетая синтез жирных кислот, обладает антиоксидантными, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами.

Цель исследования – оценка влияния сезамина на иммунологические показатели у крыс с алкогольным стеатогепатитом.

Материал и методы. В опыте использованы белые крысы-самки линии Вистар с начальной массой 180–200 г. Опытные животные в течение 8 недель содержались на полусинтетической диете с повышенным содержанием свиного жира (32 %) со свободным доступом к корму. Контрольные крысы получали стандартный рацион вивария. Все животные были разделены на 5 групп: 1-я – контроль вивария; 2-я – высокожировая диета (ВЖД), 8 недель; 3-я – ВЖД+ этанол, 8 недель; 4-я – ВЖД + этанол + сезамин (200 мг/кг); 5-я – ВЖД + этанол + сезамин (500 мг/кг). Этанол в виде 40% раствора вводили внутривентрикулярно (в/ж), ежедневно в дозе 5 г/кг массы тела. Сезамин вводили ежедневно, в/ж

в течение четырех последних недель эксперимента, в дозе 200 и 500 мг/кг массы тела в виде суспензии в 0,8% гидроксиметилпропилцеллюлозе (гипомеллозе). Крысы в контрольных группах получали воду вместо этанола и водный гель гипомеллозы в качестве плацебо. По окончании эксперимента животных декапитировали. В качестве объектов исследования использовали печень и кровь.

Для оценки иммунологического статуса в крови крыс определяли фагоцитарную активность нейтрофилов крови (фагоцитарное число и фагоцитарный индекс), гемолитическую активность комплемента (CH50 и $\log_2$) и количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). В сыворотке крови и лимфоцитах печени исследовали уровень фактора некроза опухолей альфа (TNF- α) иммуноферментным методом. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием непараметрического критерия Манн-Уитни, $p < 0,05$ рассматривалось как статистически достоверное отличие.

Результаты. Потребление ВЖД приводило к выраженному стеатозу с элементами воспаления, что подтверждено биохимическими, гистологическими и гистохимическими методами. У животных, получавших диету и этанол, наблюдалась аналогичная картина с более выраженными повреждениями печени. После 8 недель скармливания ВЖД, а также при введении этанола в выборке полностью отсутствовали животные с нормальной структурой печени. У животных, получавших ВЖД, а также ее комбинацию с этанолом, функциональная активность нейтрофилов достоверно снижалась, о чем свидетельствовало уменьшение фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса. У животных, получавших ВЖД и этанол, наблюдалась активация системы комплемента, что отражалось в достоверном повышении CH50 и $\log_2$, количество ЦИК оставалось в норме. Введение сезамина в дозе 200 мг/кг приводило к достоверному увеличению функциональной активности нейтрофилов. При введении же сезамина в дозе 500 мг/кг фагоцитарная активность нейтрофилов оставалась достоверно низкой. При применении обеих доз сезамина активность комплемента не отличалась от контроля, при этом отмечалось повышение ЦИК по сравнению животными, получавшими ВЖД, а также ее комбинацию с этанолом.

Уровень TNF- α в сыворотке крови в группах ВЖД и ВЖД + этанол был достоверно выше, чем в интактном контроле. Введение сезамина в обеих дозах не оказало существенного влияния на концентрацию этого провоспалительного цитокина. Во 2-й и 3-й группах (ВЖД и ВЖД + этанол, соответственно) концентрация TNF- α в лимфоцитах была достоверно выше контрольных значений при введении сезамина, особенно в дозе 200 мг/кг, этот параметр уменьшался до значений интактного контроля.

Заключение. Хроническое потребление этанола на фоне ВЖД приводит к нарушениям обмена липидов и белков, окислительному стрессу, иммуносупрессии и воспалительным реакциям. При введении в дозе 200 мг/кг сезамин проявил более выраженные иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства, оказав положительное влияние на изучаемые показатели как клеточного, так и гуморального иммунного ответа у крыс. Приведенные результаты указывают на сезамин, как перспективный препарат при лечении алкогольной болезни печени, обладающий, помимо гепатопротективных, выраженными иммуномодулирующими свойствами.

Kirvel P.C., Naruta E. E., Buko V.U.

THE IMMUNOMODULATORY ACTION OF SESAMIN IN RATS WITH ALCOHOLIC LIVER DISEASE

Institute of Pharmacology and Biochemistry, Grodno, Belarus

The influence of sesamin (200 and 500 mg/kg p.o., during 4 weeks) on immunological parameters of rats fed on a high-fat diet and administered with ethanol over a long period of time has been studied. It has been showed that the most efficient correction of immune system was observed in dose 200 mg/kg.

Киселевский Ю.М., Стенько А.А., Ложко П.М.
ВАРИАНТЫ И АНОМАЛИИ СТРОЕНИЯ И КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ
ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Строение и кровоснабжение желчевыводящей системы человека весьма разнообразно. Вариабельность такой анатомии накладывает отпечаток на многие патологические процессы в данной анатомической области.

Необычное положение желчного пузыря способно сыграть опасную роль в хирургии его острых заболеваний, создавая дополнительные трудности в диагностике и выполнении оперативных вмешательств. Описаны многочисленные варианты эктопии желчного пузыря, среди которых чаще других наблюдают внутриспеченочное расположение органа и так называемый «подвижный», или «блуждающий», желчный пузырь.

Расположение желчного пузыря в ткани печени само по себе не дает клинических проявлений, но при этой аномалии отмечают повышенную склонность к холелитиазу. Обнаружение и удаление внутриспеченочного желчного пузыря – серьезная проблема для хирурга. В таких случаях не следует забывать о возможности внутриспеченочного нефункционирующего желчного пузыря.

Подвижный желчный пузырь представляет собой противоположность внутриспеченочного желчного пузыря. Пузырь со всех сторон покрыт брюшиной, не имеет ложа и соединен с печенью дубликатурой серозной оболочки. При наличии между листками брюшины питающих сосудов она является, по существу, брыжейкой желчного пузыря. При обычном расположении и ветвлении пузырной артерии и вены может быть названа подвешивающей связкой. Отсутствие должной фиксации предрасполагает к завороту и перегибам.

Предполагается, что лучшим хирургическим решением при обнаружении подвижного желчного пузыря явилась бы попытка сохранения органа посредством фиксирующей операции. Общеизвестным методом лечения является холецистэктомия, выполнение которой отличается лишь необходимостью обработки брыжейки известными хирургическими приемами.

Терминами «добавочный» или «удвоенный» желчный пузырь в литературе объединяют различные по происхождению и клинической значимости аномалии, для которых общим является изменение формы желчного пузыря в виде образования добавочных камер. По этому признаку рассматривают: истинное удвоение (т.е. наличие двух желчных пузырей), внутренние перегородки (разделяют полость желчного пузыря на несколько сообщающихся камер), дивертикулы (ограниченные боковые мешковидные выпячивания стенки органа) и др.

Простейшая форма удвоения представляет собой полость желчного пузыря, разделенную продольной перегородкой до шейного отдела. Во многих случаях перегородка продолжается в шейку и пузырный проток.

Различают также разделенный (двудольчатый) желчный пузырь, характеризующийся общей шейкой для двух отдельных камер. Дренирование может осуществляться через единственный или двойной пузырный проток. Описано слияние отдельных пузырных протоков перед впадением в общий желчный проток. Для этих форм удвоения необязательно наличие двух пузырных артерий.

Так называемый «дуктулярный» пузырь представляет собой вариант истинного удвоения желчного пузыря. Одновременно существуют два полностью сформированных органа, обычно питающиеся двумя пузырными артериями. Пузырные протоки самостоятельно открываются в общий желчный проток или печеночные протоки. Известен случай дренирования добавочного желчного пузыря в печеночную ткань. В литературе также есть единственное описание утроенного пузыря и пузырного протока. Все три органа располагались в общей ямке, имели общий серозный покров. Пузырные протоки впадали в общий желчный проток отдельно, но близко друг к другу.

Кровоснабжение желчного пузыря осуществляется пузырной артерией, чаще всего отходящей от правой печеночной артерии. Пузырная артерия подходит к шейке и далее делится на правую и левую ветви, идущие вдоль желчного пузыря. Хорошим ориентиром для отыскания места подхода артерии к желчному пузырю является лимфатический узел, называемый «пузырной железой» или «стражем» пузырной артерии. Он расположен у начала шейки в зоне внедрения артерии в стенку пузыря.

В настоящей работе мы сочли полезным привести сведения только об аномалиях пузырной артерии, изменяющих форму желчного пузыря и способных нарушать нормальный пассаж желчи.

Пузырная артерия обычно подходит к желчному пузырю в шеечном отделе. Здесь происходит ее деление на две ветви, идущие продольно по нижней и верхней поверхности желчного пузыря. Исходя из этого, варианты пузырной артерии можно рассматривать как комбинацию аномалий отхождения и ветвления сосуда. В большинстве наблюдений пузырная артерия брала начало от ствола собственно печеночной артерии. Однако клиническую значимость определяет, как мы полагаем, не этот классический вариант строения. Особенности ветвления пузырной артерии позволили выделить два самостоятельных вида ее аномалии.

Первый из них называется «пузырная артерия в виде кольца». Он заключается в том, что артерия, разделившись на две ветви, плотным кольцом охватывает желчный пузырь в области тела. В месте ветвления артерии наблюдаются фиброзные изменения и циркулярное сужение, придавшие пузырю форму песочных часов. Дистальная часть пузыря выше артериального кольца расширена.

Другой вид аномалии называется «короткой пузырной артерией» и заслуживает особого внимания. В данном случае артерия разветвлялась в разных отделах желчного пузыря. Отчетливо прослеживается важная закономерность – артерия везде выглядела прямым натянутым стволом. При фиксации в области дна оказывался изогнутым весь пузырь, а в остальных случаях перегибы наблюдались только в проксимальных его отделах. Анализ этой закономерности позволяет предположить, что конечный вид аномалии определяется несколькими факторами. Очевидно, имеет место диспропорция роста пузырной артерии и желчного пузыря. Дистальные его отделы имеют возможность развиваться нормально. Другая часть пузыря в процессе роста деформируется, образуя множественные перегибы. Таким образом, создаются условия для нарушения опорожнения желчного пузыря и развития хронического воспаления.

Kiselevsky Y.M., Stenko A.A., Lozhko P.M.

VARIANTS AND ANOMALIES OF GALLBLADDER STRUCTURE AND BLOOD SUPPLY

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

The review of variants of gallbladder position (intrahepatic and "mobile" organ), structure ("accessory" organ) and blood supply (anomalies of cystic artery) is presented in this article. The given anomalies and variant anatomy should be taken into account in surgical practice performing operations on gallbladder.

Климович И.И., Францкевич Е.А., Поносевиц О.А.

ОСТРЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ЦИРРОЗОВ ПЕЧЕНИ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Несмотря на значительные успехи гепатологии последних десятилетий, цирроз печени (ЦП), а также возникающие впоследствии его осложнения до сих пор представляют большую угрозу для жизни пациентов. До настоящего времени остаётся трудной проблемой лечение больных с внутрипеченочной формой портальной гипертензии, обусловленной ЦП, осложнения которой (печеночная недостаточность,

кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка (ВРВПиЖ) являются реальной угрозой для жизни и требуют срочной медицинской квалифицированной помощи. У 30% пациентов с ЦП, развившимся после перенесенного вирусного гепатита, ВРВПиЖ формируются в течение 5 лет, при алкогольном циррозе – в 50% случаев за 2 года. Кровотечение при этом из ВРВПиЖ развивается у каждого четвертого пациента. В течение первых двух лет кровотечение повторяется у 100% больных и при этом умирают до 40–50% пациентов. В Республике Беларусь за последние 10 лет летальность при ЦП с синдромом портальной гипертензии, осложнившимся кровотечением, увеличилась в 2 раза.

Цель – выяснить причинные факторы развития ЦП, а также осложнения, требующие срочной квалифицированной медицинской помощи.

Материалы и методы. Объектом исследования были истории болезни пациентов с ЦП, находившихся на лечении в больнице скорой медицинской помощи (БСМП) г. Гродно в период с 2004 по 2010 г., в том числе умерших от цирроза печени и его осложнений в эти годы. Изучены истории болезней 68 больных ЦП. Диагноз ЦП устанавливался на основании анамнеза, клиники, лабораторных данных (биохимического исследования с определением показателей трансаминаз, мочевины, креатинина, общего билирубина, калия, щелочной фосфатазы, коагулограммы), дополнительных методов исследования. Всем больным проводилась ультразвуковая доплерография с определением показателей портального кровотока и эзофагогастродуоденоскопия с оценкой степени ВРВПиЖ.

Результаты. Из 68 больных ЦП 41 (60%) составили мужчины, 27 (40%) – женщины. Средний возраст больных, независимо от пола, составил 53,5 года. Причиной ЦП у 33 (48,5%) человек явилось употребление алкоголя, в том числе сомнительного происхождения, и перенесенный токсический гепатит, у 14 (20,6%) – вирусный гепатит С, подтвержденный лабораторно, у 21 (30,9%) причина не установлена. Большинство пациентов предъявляли жалобы на ноющие боли в правом подреберье, чувство тяжести в животе, увеличение живота в объеме, желтушность кожных покровов и слизистых, снижение аппетита – 50 (73,6%), длительно беспокоили тошнота, кровавая рвота, черный стул – 17 (25%) больных, кожный зуд отмечал 1 (1,4%) больной. При поступлении состояние оценивалось как тяжелое у 36 (52,9%), и средней степени тяжести у 32 (47,1%), отмечалась выраженная желтушность кожных покровов и слизистых у 47 (69,6%), пациентов, гепатомегалия и асцит у 60 (88,2%) больных, портальная гипертензия у 50 (73,5%) пациентов. В общем анализе крови легкая степень анемии отмечалась у 30 (44,1%) больных, средней степени тяжести – у 10 (14,7%), тяжелая – у 7 (10,2%). Только у 21 (30%) больного гемоглобин был в норме. Анемия имела место в 7% случаев. Выраженный лейкоцитоз отмечался у 25 (36,7%) больных, у 7 (10,2%) имела место лейкопения. Одновременно у больных с лейкоцитозом отмечалось повышение температуры до 37,5–38 °С. Наблюдалось увеличение активности АсАТ у 55 (80,8%), АлАТ – у 46 (67,6%). Среднее значение АсАТ и АлАТ составило, соответственно, 148 и 97 ед.ч/л. Средний уровень общего билирубина составлял $135,6 \pm 98$ мкмоль/л, отмечалось повышение активности щелочной фосфатазы до 417 ± 94 ед/л, гипокалиемия $3,1 \pm 0,9$ ммоль/л. Средний уровень мочевины соответствовал 8,8 ммоль/л и был повышен у 21 (30%) пациента, креатинин – 123 мкмоль/л, повышение наблюдалось у 27 (39,7%) больных. В моче отмечались протеинурия, лейкоцитурия, цилиндрурия различной степени выраженности.

Поступающие пациенты госпитализировались, как правило, в отделение реанимации. Из 68 госпитализированных по поводу ЦП у 37 (54,47%) имело место варикозное расширение вен пищевода (ВРВП), которое у 31 (83,8%) осложнилось кровотечением. У 5 (16,2%) человек произошло кровотечение из варикозно расширенных вен кардиального отдела желудка (ВРВКОЖ). Необходимо отметить, что у больных ЦП, в том числе с ВРВП без кровотечения, наблюдалась стандартная картина соотношения положительного рефактора к отрицательному, а именно, 86% к 14%. У больных ЦП, осложнившимся кровотечением из ВРВП, это соотношение составило 50% к 50%. При анализе лабораторных данных установлено, что у 9 (52,9%) больных с кровотечением из ВРВП имела место легкая степень анемии, у 4 (23,5%) – средней тяжести, у 3 (17,6%) – тяжелая, эритропения

наблюдалась у 100% больных. Средний уровень АСТ составил 173 ед. ч/л, АЛТ – 107 ед. ч/л. Отмечено снижение общего белка в среднем до 60,5 г/л. Консервативное лечение включало назначение гемостатической терапии, применение зонда Блекмора гепатопротекторов, витаминотерапии, трансфузионной терапии, форсированного диуреза, глюкокортикоидов, ингибиторов протеолиза, коррекцию всех видов обмена веществ. У 19 (41,3%) больных проводилась экстракорпоральная детоксикация (плазмаферез, гемосорбция). При экстренной эзофагогастродуоденоскопии больных с кровотечением у 6 (19,3%) диагностировано продолжающееся кровотечение, у 12 (70,5%) – состоявшееся кровотечение, и устойчивый гемостаз установлен у 2 (11,8%) больных, у 7 (10,3%) пациентов в комплексном лечении применялась гипербарическая оксигенация. Было прооперировано 19 (27,9%) больных, после операции умерло 9 (13,2%). Послеоперационная летальность составила 47,3%. Всем больным производились только паллиативные хирургические вмешательства (лапароцентез, лапаротомия, биопсия печени, гастротомия, ушивание разрыва слизистой желудка и варикозно расширенных вен, из которых наблюдалось кровотечение, эндоскопическая коагуляция кровоточащих варикозно расширенных вен пищевода и желудка).

Всего умерло 22 (32,3%) человека, у 18 (81,8%) из них было диагностировано ВРВП, в том числе у 6 (27,3%) отмечалось профузное кровотечение из них. Средний возраст умерших составил 51 год. При анализе сроков смерти пациентов установлено, что 8 (36,6%) умерли в сроки до 1 суток после поступления в больницу в связи с тяжёлым кровотечением и печёчно-почечной недостаточностью, 7 (31,8%) пациентов – на 1–5 сутки, 7 (31,8%) – на 6–14 сутки. Среди умерших злоупотребляли алкоголем 9 (40,9%) пациентов. Событием, повлекшим за собой смерть 6 (27,3%) больных, стало токсическое действие суррогатов алкоголя либо медикаментов (барбитураты, с целью суицида). Среди умерших страдали печеночной энцефалопатией (ПЭ) 11 (50%) пациентов.

Заключение. Прогноз жизни пациентов с ЦП во многом зависит от развития его осложнений, среди которых наиболее важные – кровотечения из ВРВПиЖ, печеночная энцефалопатия, печёчно-почечная недостаточность. Причинным фактором развития цирроза печени чаще являются злоупотребление алкоголем и хронический вирусный гепатит С. Для повышения эффективности лечения ЦП и снижения летальности от него требуется создание специализированных лечебных учреждений.

Klimovich I.I., Franzkevich E.A., Ponosevich O.A.
ACUTE COMPLICATIONS OF LIVER CIRRHOSIS
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

The etiological factors of liver cirrhosis were analyzed as well as the complications requiring urgent medical care. It were found the prognosis for life span to depend on the complications such as esophageal venous bleeding, liver encephalopathy, hepatic and liver failure.

Колешко С.В., Цилиндзь И.Т., Полинский А.А., Дешук А.Н.
ВЫБОР ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ХОЛЕСТАЗАХ
МЕХАНИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Лечение холестазов механической природы нередко требует хирургического вмешательства. На современном этапе развития абдоминальной хирургии одним из приоритетных направлений является разработка и широкое внедрение в клинику малотравматичных малоинвазивных эндовидеохирургических и пункционно-дренирующих под сонографическим контролем оперативных вмешательств, в том числе и при холестазах.

Эти операции завоевали прочные позиции в хирургии и продолжают успешно совершенствоваться и развиваться, поскольку преимущества данных операций очевидны – подход к патологическому очагу наиболее коротким способом; возможность контроля прохождения инструмента не только через брюшную полость, но и через паренхиматозный

орган; минидоступ не требуют пневмоперитонеума и в большинстве случаев наркоза. Эти обстоятельства позволяют применять данные операции у больных с холестазом механической природы, что вносит значительные и существенные коррективы в сложившиеся традиции абдоминальной хирургии.

Цель – провести анализ собственных результатов применения малоинвазивных оперативных вмешательств при лечении больных с холестазом механической природы.

Материалы и методы. Представлен анализ результатов лечения 91 больного с внепеченочным холестазом механической природы, находившихся на лечении в клинике общей хирургии УО «Гродненского государственного медицинского университета» с 2000 г. по 2010 г.

Результаты. В исследуемой группе больных причиной холестаза были: холедохолитиаз – у 43 (47,3%), из которых у 12 (28%) он сочетался со стенозом большого дуоденального сосочка, а у 4 (9,3%) – со стенозом терминального отдела холедоха в результате развившегося панкреатита; изолированный стеноз большого дуоденального сосочка – у 5 (5,5%) пациентов; хронический панкреатит – у 10 (11%) больных, острый панкреатит – у 5 (5,5%) пациентов; злокачественные заболевания гепатобилиарной системы были причиной холестаза у 28 (30,8%) больных. Возраст больных – от 20 до 78 лет, средний возраст составил 60 лет.

Трудность лечения больных с холестазом механической природы, как правило, обусловлена тяжестью их исходного состояния. Развивающиеся холестаз, желчная гипертензия, ахолия вызывают серьезные функциональные и морфологические изменения печени, которые приводят к сравнительно быстрому развитию печеночной недостаточности.

В настоящее время стала широко применяться двухэтапная тактика лечения этих пациентов. Комплексная интенсивная консервативная терапия и применение малоинвазивных способов лечения позволяют минимизировать операционную травму, скорректировать билиарную гипертензию, вывести больных из тяжелого состояния и выполнить оперативные вмешательства с меньшим операционным риском, особенно лиц пожилого и старческого возраста.

Как первый этап оперативного лечения, в клинике проводились следующие оперативные методики: под ультразвукографическим контролем чрескожное чреспеченочное дренирование желчного пузыря было произведено у 47 (51,6%), а внутripеченочных протоков – у 7 (7,7%) больных; наложение лапароскопической холецистостомы выполнено у 24 (26,4%); эндоскопическая папиллосфинктеротомия выполнена у 13 (14,3%) пациентов.

У больных с механической желтухой, обусловленной неоперабельными злокачественными новообразованиями, этот этап был окончательным – 28 (30,8%) случаев.

Проведенные оперативные пособия позволили минимизировать или снизить гипербилирубинемия, билиарную гипертензию, уменьшить интоксикацию, улучшить функцию печени, т.е. купировать осложнения основного заболевания и создать условия для выполнения второго этапа оперативного лечения.

Второй этап оперативных вмешательств выполнялся через 9–10 дней у 58 (63,7%) пациентов. Этот срок является оптимальным для выполнения второго этапа хирургического лечения, т.к. более длительная потеря организмом желчи ведет к нарушению водно-солевого баланса, усугубляет нарушение обмена жиров, белков, витаминов. В то же время, оперировать больных в более ранние сроки после наложения холецистостомы нецелесообразно из-за сохраняющихся признаков острой печеночной недостаточности.

Как второй этап лечения, 14 пациентам была произведена эндоскопическая папиллосфинктеротомия, а у 6 из них – с литотракцией корзинкой Дормиа. Холедохолитотомия была произведена 26 больным, 32 были наложены различные виды билиодигестивных анастомозов и выполнялось наружное дренирование холедоха. Наиболее частым способом завершения холедохотомии было наружное дренирование холедоха по Вишневскому (13), Керу (7), Кертe (6). Из-за тяжелой сопутствующей патологии второй этап не выполнялся 5 пациентам.

Заключение. Применение и совершенствование малоинвазивных технологий – это действенный путь улучшения результатов хирургического лечения больных с абдоминальной патологией, в частности, с холестазамы механической природы. Разделение лечебного комплекса на два этапа позволило снизить количество послеоперационных осложнений на 4,7% и сократить сроки пребывания больных в стационаре в среднем на 8 дней.

**Koleshko S.V., Tsylyndz I.T., Polynsky A.A., Deshuk A.N.
THE CHOICE OF SURGICAL TACTICS IN CHOLESTASIS
OF MECHANICAL ETIOLOGY**

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

The article presents data on application of minimally invasive interventions in cholestasis of mechanical etiology.

**Коломиец Н.Д.¹, Ханенко О.Н.¹, Светогор Т.Н.², Тонко О.В.¹, Шмелева Н.Д.¹,
Левшина Н.Н.², Фисенко Е.Г.², Германович Ф.А.², Кретьова С.Ф.²
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ НАИБОЛЕЕ ЧАСТО
ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ ФАКТОРОВ РИСКА HBV ПРИ ГЕМОПЕРКУТАННЫХ
КОНТАКТАХ**

¹ – Белорусская медицинская академия последипломного образования

² – Минский городской центр гигиены и эпидемиологии, Минск, Беларусь

Актуальность. Широкое распространение среди населения республики носительства вирусов и заболеваемости хроническими формами свидетельствует, что вирусные гепатиты относятся к социально значимым инфекционным заболеваниям, наносящим значительный экономический ущерб экономике страны. Факторами поддержания эпидемического и прогрессирования инфекционных процессов при HBV-инфекции являются многообразие естественных путей передачи и высокая распространенность HBV среди лиц репродуктивного возраста, «мягкое» клиническое течение, латентные формы с выявлением на поздних, осложненных стадиях болезни, высокая частота внепечёночных и аутоиммунных проявлений, особенности биологии HBV и иммунного статуса пациента. Особо следует обратить внимание на семейные очаги. Многие исследователи отмечают, что внутрисемейное распространение HBV является важным звеном в формировании эпидемического процесса в современных условиях

Цель – оптимизация системы эпидемиологического надзора за вирусным гепатитом В на основании изучения условий и механизма развития эпидемического процесса в семейных очагах HBV.

Материал и методы. Для оценки механизмов, путей и факторов передачи в семейных очагах HBV использовались результаты эпидемиологического обследования семейных очагов г. Минска, в которых проживали первые выявленные пациенты с маркерами HBV (1-е пациенты) и контактные лица. Объём выборки составил 275 контактных лиц, проживающих в 181 семейном очаге HBV. В контрольную группу вошли 208 человек, находящиеся в очаге HBV, но не инфицированные маркерами HBV и HCV. Анализ полученных данных проводился с учетом результатов лабораторного обследования проживающих в семейных очагах HBV. Изучение спектра маркеров HBV 181 пациента с HBV+ из числа впервые выявленных в семейном очаге и у 275 контактных лиц осуществляли методом ИФА и ПЦР.

Статистическая обработка цифрового материала с целью определения удельного веса и структуры первичных данных с достоверностью $P < 0,05$ проводилась с использованием компьютерных программ УЛИС – IBM Lotus Notes «Система сбора информации об инфекционных заболеваниях и её анализ», а также STATISTICA for Windows 5.0.

Результаты. Для упрощения определения степени эпидемической опасности очага и уточнения наличия факторов риска нами разработана анкета-опросник в виде

формализованного интервью. Часть анкеты (паспортные данные, перечень факторов риска семейного и несемейного инфицирования) заполняется при выходе в очаг с целью его обследования, вторая часть (результаты обследования) заполняется после получения всех необходимых результатов.

Факторы риска внутрисемейного инфицирования в очаге (всего 19 факторов) были разделены на 4 группы: 1) использование общих с больным в очаге предметов личной гигиены (бритвенные принадлежности, маникюрные ножницы, зубные щетки, мочалки, расчески, полотенца, нательное белье, кухонная утварь, швейные иглы); 2) бытовой травматизм контактных лиц (приготовление пищи, ремонт и т.д.); 3) медицинский и немедицинский уход за больным (инъекции, обработка ран, массаж и т.д.); 4) половой незащищенный контакт с инфицированным.

Для последующего анализа материала все очаги были сгруппированы по диагнозам, установленным 1-му пациенту: очаги (ОГВ), очаги носительства HBsAg, очаги ХГВ, очаги пHBV. В нашем наблюдении наиболее многочисленными были очаги хронического гепатита В (ХГВ) – 89 (49,2%), и носительства HBsAg – 72 (39,8%). Среди контактных лиц маркеры HBV выявлены у 67 (24,4±2,6%) человек. Эти лица проживали в 55 (30,4±3,4%) очагах и имели следующие маркеры HBV: инфицированные HBV (носители HBsAg) – 26 (38,8%); острый гепатит В (ОГВ) – 1 (1,5%), хронический гепатит В (ХГВ) – 35 (52,2%), перенесенная инфекция HBV – 5 (7,5%) человек. По типу очага последующие инфицированные контактные лица распределились следующим образом: один очаг ОГВ (5,9±5,7%); очаги HBsAg – 20 (27,8±5,3%); очаги ХГВ – 31(34,8±5,1%); очаги перенесенной инфекции HBV – 3 (100%).

Установлено, что наиболее часто обследованные обращали внимание на половой контакт без презерватива с супругом (Хи-квадрат 9,37, фактор воздействовал на 67,5% супругов); совместное с больным полотенце – Хи-квадрат – 11,49 (56,0 % контактных лиц); мочалка (Хи-квадрат – 11,33, 30,5 % контактных лиц). Редко использовались совместно нательное бельё (8,7%), оказывалась медицинская помощь (15,6%), проводился массаж (7,6%) и гигиенический уход (7,3%). Не использовались совместно зубные щётки, отсутствовал прямой контакт с кровью. Хотя в семейных очагах практически все контактные лица совместно используют столовые приборы и посуду (95,3%), кухонные принадлежности (90,5%), швейные иглы – 61,8% вероятность передачи вируса через данные предметы отсутствует, поскольку в противном случае уровень инфицирования в семьях был бы чрезвычайно высоким.

Заключение. Проведены исследования возможных путей инфицирования в 181 семейном очаге HBV. Риск заражения для супругов составляет 22,4%. Из 31 инфицированного ребенка в 4 наблюдениях можно утверждать, что заражение произошло контактно-бытовым путем, поскольку матери были здоровы. Этот же путь передачи инфекции был подтвержден еще для 8 совместно проживающих контактных лиц, с различной степенью родства. Всего инфицированных контактно-бытовым путем в нашем исследовании наблюдалось 12 (18,8±4,9%) человек. Таким образом, вероятность инфицирования в семьях достаточно высока, при этом практически невозможно избежать каких-либо факторов риска полностью.

**Kolomiets N.D.¹, Khanenko O.N.¹, Svetogor T.N.², Tonko O.V.¹, Levchina N.N.²,
Shmeleva N.D.¹, Fisenko E.G.² Germanovich F.A.², Kretova C.F.²**

EPIDEMIOLOGICAL SIGNIFICANCE THE MOST COMMON RISK FACTORS FOR HBV GEMOPERKUTANS CONTACT

¹ – **Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,**

² – **Minsk City Centre of Hygiene and Epidemiology, Minsk, Belarus**

Studied the mechanisms, ways and factors of transmission of HBV in 181 families. Investigated sexual transmission, vertical transmission and intrafamilial transmission. 19 risk factors for intrafamilial transmission in the outbreak were divided into 4 groups: 1) the use of shared with the patient in the outbreak things of personal hygiene; 2) household injuries of contact

persons; 3) non-medical and medical care for the sick; 4) sexual contact with a patient without condom. The risk of infection to sexual partners is 22,4%. Of the 31 infected children in the 4 observations contamination was occurred through contact-household as their mothers were healthy. The same way of transmission has been confirmed for the 8 cohabiting contact persons. Total infected by contact-household in our study was 12 ($18,8 \pm 4,9\%$) people.

Коньшко Н.А.

ВЕРОЯТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВКЛЮЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ АГЕНТОВ В ЭТАПЫ АТЕРОГЕНЕЗА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск, Россия

Актуальность. Значимость в прогнозе стеноза артерий гиперлипидемии, артериальной гипертензии, повышенного уровня ЦРБ и диабета в настоящее время не вызывает сомнений. Ряд авторов считают достоверными диагностическими критериями поражения коронарных сосудов (в порядке уменьшения значимости): антитела к ЛПНП (oxLDL), к кардиолипину, к ЦМВ, к Chlamydia p., и к $\beta 2$ -гликопротеину I ($\beta 2$ GPI). Активно обсуждается роль вирусных агентов гепатитов в атерогенезе. Подобные утверждения являются неоднозначными и нуждаются в подтверждении.

Материал и методы. Нами обследовано 136 женщин репродуктивного возраста 35- 52 лет с сохранённой менструальной функцией, у которых выявлены в периферической крови антитела к вирусам гепатитов В и (или) С. Критериями исключения были тяжёлая соматическая патология, выявленные гипертоническая болезнь, метаболический синдром и ожирение. Верификация диагноза проводилась на основании клинических, биохимических, электрокардиографических и ультразвуковых критериев.

У большинства пациенток отмечены достоверные УЗ-критерии атерогенного поражения сосудов. Одним из наиболее информативных ультразвуковых параметров, оцениваемых у пациенток в В-режиме, является состояние сосудистой стенки. Для количественной объективизации степени выраженности структурных изменений используется показатель толщина (величина) комплекса интима – медиа (в дальнейшем – ВКИМ). Оценка структурных особенностей сосудистой стенки производилась в общих сонных артериях и в области их бифуркации, поскольку на этом уровне у большинства пациентов возможно получение ультразвукового среза, обеспечивающего наиболее адекватную оценку данных показателей. Измерение её, как правило, осуществлялось в зоне максимального визуального утолщения по задней стенке сосуда относительно сканирующей поверхности ультразвукового датчика.

Дуплексное сканирование каротидных артерий (общей, зоны бифуркации и экстракраниального отдела внутренней сонной) проводили на приборе «SONOS – 2500» фирмы «Hewlett Packard» (США), линейным датчиком с частотой зондирования 7,5 МГц. Определяли диаметр сосуда, толщину и структуру комплекса «интима-медиа», наличие и размер атеросклеротических бляшек и степень стеноза. Сужение просвета сосуда более 20% по диаметру рассматривалось как патологическое, то есть фиксировался стеноз. Пограничными значениями толщины КИМ для ОСА считались значения в 1мм, для бифуркации 1,1 мм. При превышении этих значений определялось утолщение ВКИМ.

При изучении состояния сосудистой стенки ОСА обращали внимание на ряд качественных показателей – целостность, экзогенность, дифференцировка на слои. За условный эталон сравнения при описании экзогенности интимы принималась экзогенность окружающих сосуд тканей, а медики – экзогенность просвета сосуда. При визуализации проводилась ориентация плоскости сканирования под прямым углом по отношению к продольной оси сосуда и поверхности сосудистой стенки.

Результаты. У наблюдаемых пациенток ИБС диагностирована в 60 (44%) случаях, стабильная стенокардия II – III функционального классов имеется у 34% наблюдаемых, у

десяти женщин (7%) в анамнезе перенесены острый коронарный синдром, инфаркт миокарда. Сравнительный статистический анализ инфицированных вирусами гепатитов В и С и контрольной репрезентативной группы на основе непараметрических критериев показал, что среди наблюдаемых первой группы число больных ИБС превышает таковое в общей популяции. Среди больных ИБС 52% имели в сыворотке анти-НАV IgG антитела. ИБС выявлена в 74% случаев у серопозитивных НАV и у 52% серонегативных пациентов. Уровень СРБ достоверно выше в группе серопозитивных пациентов. Анализ логической регрессии подтверждает представленные сведения других авторов.

Инфекционная (вирусная) теория атерогенеза была выдвинута Fabricant С.Г. и соавторами в 1983 году после успешного моделирования экспериментального атеросклероза у цыплят, заражённых вирусом Марека из семейства Herpesviridae. Те же авторы в 70-х годах в эксперименте показали, что герпесвирусная инфекция приводит к образованию фосфолипидных утолщений в стенках основных артерий, подобных атеросклеротическим изменениям. Вакцинация до введения вируса предупреждала появление поражений.

Изучение роли вирусной инфекции в атерогенезе разделено по нескольким направлениям: влияние вирусов семейства Herpesviridae, цитомегаловирусов и риносинтициальной инфекции, и вирусов гепатита. Предположения об инициаторах атерогенеза другой природы (HIV-вирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус кори) пока не находят ни одного достоверного подтверждения в эксперименте.

Внимание к вирусам, как к возможным участникам атерогенеза, отмечается после определения их роли в ряде системных заболеваний, протекающих с участием иммунного воспаления. Интерес к проблеме «подогревается» определённым сходством атерогенеза с хроническим инфекционно-индуцированным воспалением (например, ревматизмом, хроническим хеликобактерассоциированным гастритом) и наличием ассоциативной связи атеросклероза и вирусов, доказанной в ряде работ. Морфологическая основа инфекций медленного типа состоит в том, что путём прямого или опосредованного влияния инфекта на экспрессию генов клеток хозяина происходит усиление синтеза белков, играющих патогенетическую роль в развитии заболевания [Вотяков В.И., 1991]. Имеется предположение, что пролиферация гладкомышечных клеток на этапе утолщения интимы при атеросклерозе связана с образованием в клетках митогенных белков, подобных факторам клеточной прогрессии. Инициация их синтеза, возможно, связана с инфекционным агентом. В.А. Нагорнев и соавт. представляют, что подобным образом действуют цитомегаловирусы. Они стимулируют экспрессию генов факторов роста и провоспалительных цитокинов с аутоиммунной регуляцией по схеме, сходной с реакциями, вызываемыми мЛПНП в начальных стадиях атерогенеза и связанными с включением иммунорегуляторного звена CD40-CD40L.

Заключение. Представленные выводы нельзя считать окончательными. Во всех представленных работах достоверно неизвестна очерёдность инфицирования человека и инициации (прогрессии) атеросклероза, не исключены генетические детерминанты заболевания. Хотя, учитывая репродуктивный возраст, пол наблюдаемых и отсутствие указанных выше факторов риска развития атеросклероза в данном исследовании, можно предположить значимую роль вирусов гепатитов В и С в формировании сердечно-сосудистой патологии в данной группе наблюдаемых.

Итак, согласно доступной нам научной литературе, сторонники инфекционной теории атерогенеза не только находят достаточно подтверждений присутствия вирусов и (или) бактериальных агентов в области атеросклеротического повреждения сосудов. Авторы проводят параллели между их наличием и повышением уровня клеток иммунного воспаления (моноциты, макрофаги, Т-клетки, тромбоциты), и молекулярными участниками атерогенеза (холестерин и его фракции, полиненасыщенные жирные кислоты, фибриноген и другие факторы СВК, фолаты, гомоцистеин, метионин, циклооксигеназа-2 (COX-2) и матричную металлопротеиназу (MMPs), анти- теплоактивные белки 60 и 65 и др.). Вирусы семейства Herpesviridae вызывают противоречивые умозаключения не только в отношении

своей возможной причинной роли в атерогенезе, но и в отношении опосредуемых им цитохимических реакций. Наименьшее число работ посвящено вероятному влиянию вирусов гепатита на этапы атеросклеротического процесса. Дальнейшие исследования расширят представление о возможной роли инфекционных агентов в атерогенезе.

Konyshko N.A.

PROBABLE MECHANISMS ON VIRAL AGENTS IN ATHEROGENESIS STEPS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

This work shows that the number of women, in preserving menstrual function, with coronary heart disease, among those infected with hepatitis viruses B and C, exceeds that in the population comparable in age with the study group. Comparative statistical analysis of the infected with viruses of hepatitis B and C and the control of a representative group showed that among the first group of the observed number of patients with coronary heart disease exceeds that in the general population.

Королик А.К., Кирковский В.В.

ДЕЛИГАНДИЗАЦИЯ ТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ – ОСНОВНОЙ МЕХАНИЗМ ЛЕЧЕБНОГО ДЕЙСТВИЯ АППАРАТУРЫ ИСКУССТВЕННОЙ ПОДДЕРЖКИ ПЕЧЕНИ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Актуальность. Четверть века тому назад нами было доказано, что извлечение из крови конечных и промежуточных метаболитов на непокрытых угольных сорбентах у больных с печеночной недостаточностью приводит к уменьшению ее выраженности. Тогда же была доказана роль гидрофобных соединений в патогенезе печеночной недостаточности. Эта идея была использована зарубежными коллегами в разработке оригинальных аппаратов и методик лечения пациентов с данной патологией. Так, использование идеи удаления из крови нерастворимых в воде (гидрофобных) субстанций с помощью связывания их на донорском альбумине, который циркулирует в экстракорпоральном контуре подобно диализирующему раствору, названо «MARS». Гораздо более эффективная методика санации крови «Prometheus» возникла при создании альбуминового фильтра. Аппарат «Prometheus» («Fresenius», Германия) предназначен для высокоэффективной очистки альбумина плазмы крови пациента от связанных с ним гидрофобных метаболитов. Он используется в клинических условиях для искусственной поддержки печени и почек при явлениях выраженной печеночно-почечной недостаточности.

Аппарат включает в себя два контура. Первый контур состоит из заборной магистрали, плазмифильтрующей колонки, установки для гемодиализа ультрафильтрации и возвратной магистрали. Вторичный контур подсоединяется к первичному и производит непосредственную очистку альбумина, выделенного из крови пациента с помощью специального альбуминового фильтра, размер пор которого обеспечивает проникновение через мембрану плазмы крови с метаболитами, масса которых не превышает 65000 Да. Выделенный таким образом альбумин проходит через две дополнительные колонки с двумя различными сорбентами. Дополнительные колонки вторичного контура последовательно удаляют с альбумина нейтральные и анионные гидрофобные метаболиты. Очищенный альбумин вновь поступает в первичный контур и цельная кровь, подвергаясь ультрафильтрации, возвращается пациенту. Длительность одной процедуры детоксикации на данном аппарате составляет 6–8 часов.

Забор проб производился до и после процедуры из периферической вены пациента, а также из вторичного контура: до первой колонки, после первой колонки (до второй колонки), после второй колонки через 1 и 3 часа от начала процедуры. В качестве стабилизатора

использовался гепарин. Контроль за пациентом осуществлялся по клиническим показателям и биохимическим данным.

Цель. Клинико-лабораторная оценка эффективности делигандизации альбумина плазмы крови аппаратом «Prometheus» с использованием метода флуоресцентного зондирования у пациентов с явлениями печеночно-почечной недостаточности на фоне декомпенсированного цирроза печени.

Материал и методы. Наблюдалось 15 больных с циррозом печени, которым проведено от одного до трех сеансов детоксикаций на аппарате «Prometheus». В результате состояние больных в раннем постдетоксикационном периоде улучшалось: существенно регрессировали проявления печеночной энцефалопатии, снижалась выраженность желтухи, повышался диурез. По биохимическим анализам крови отмечалось достоверное снижение содержания билирубина, мочевины, креатинина, ферментативной активности, нормализация электролитного и кислотно-щелочного баланса при сохраняющихся показателях общего белка и альбумина плазмы крови. Однако у части пациентов эти положительные результаты были кратковременными и в течение 1–2 суток интоксикация нарастала, а лабораторные показатели ухудшались. Это, по-видимому, связано с низким уровнем функционального запаса печени у конкретных пациентов. Так как до сих пор не существует эффективных критериев предиктивности восстановительного потенциала пораженной печени, то, безусловно, единственным радикальным методом лечения является трансплантация органа. Тем не менее, необходимость лечения и ведения таких пациентов до получения необходимого донорского органа является весьма актуальной задачей, которую призваны решить экстракорпоральные системы поддержки печени.

Анализ флуоресцентных данных показал высокую делигандизирующую эффективность первой колонки вторичного контура по очистке альбумина от нейтральных гидрофобных метаболитов. Связывающая способность молекул альбумина (по отношению к нейтральным гидрофобным метаболитам) после первой колонки увеличивалась в среднем на 60%. Связывающая способность молекул альбумина (по отношению к анионным гидрофобным метаболитам) после второй колонки увеличивалась в среднем на 40%. Это свидетельствует о том, что первая колонка вторичного контура эффективно очищает альбумин от нейтральных гидрофобных метаболитов (ароматические аминокислоты, желчные кислоты, фенолы и т.п.) а вторая колонка – от анионных гидрофобных метаболитов (неконъюгированный билирубин, мочева кислота и др.).

Заключение. Prometheus эффективно протезирует детоксикационную функцию печени и почек.

Korolik A.K., Kirkovsky V.V.

DELIGANDISATION OF THE BLOOD TRANSPORT SYSTEMS IS THE MAIN TREATMENT MECHANISM OF THE ARTIFICIAL LIVER SUPPORT DEVICES

Belorussian State Medical University, Minsk, Belarus

Using differently charged fluorescent dyes we were able to demonstrate efficacy of hydrophobic metabolites removing by Prometheus adsorbers and very good restoration of the albumin binding capacity after the procedure. This process was accompanied by substantial improving in clinical and laboratory data.

Кравчук Ю.В.

АКТИВНОСТЬ ГЛУТАТИОНРЕДУКТАЗЫ ФРАКЦИИ ЮНЫХ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТАХ В И С

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. С системой глутатиона связывают стабильность работы ферментов, содержащих в своем активном центре SH-группы, разрушение пероксида водорода и некоторых других биохимических эффектов. Окисленный глутатион вновь

восстанавливается под действием глутатионредуктазы, используя НАДФН₂. Работ, связанных с изучением активности глутатионредуктазы при инфекционном процессе, не выявлено.

Цель – изучить активность глутатионредуктазы фракции юных эритроцитов при острых и хронических гепатитах В и С для установления патогенетических сдвигов и оценки их значения.

Материалы и методы. В исследуемых группах, включая контроль, больные были сопоставимы по возрасту и полу ($P > 0,05$). Больные острым гепатитом В (ОГВ) были объединены в 1 группу (30 человек), больные острым гепатитом С (ОГС) – во 2 группу (45 человек), хроническим гепатитом В (ХГВ) – в 3 группу (9 человек), хроническим гепатитом С (ХГС) – в 4 группу (16 человек). Исследования в 1 и 2 группах проводились при поступлении, через 10 дней и при выписке из стационара. В контрольную группу вошли 20 здоровых доноров (5 группа).

Всем больным определялись активность АлАТ в крови, уровень билирубина; проводился общий анализ крови и мочи, серологические тесты на определение специфических маркеров гепатитов (HBsAg, анти-HCV).

Результаты исследований. Анализ полученных данных показал, что при ОГС, ХГС и ХГВ имеется выраженная тенденция к повышению активности глутатионредуктазы при сравнении с контролем. При ОГВ наблюдалось снижение активности глутатионредуктазы в сравнении с контролем.

Активность исследуемого фермента в 1 группе составила $77,2828 \pm 8,8914$ нМольНАДФН₂/гНв*мин., во 2 группе — $134,6378 \pm 26,8816$ нМольНАДФН₂/гНв*мин., в 3 группе – $135,0533 \pm 50,8287$ нМольНАДФН₂/гНв*мин., в 4 группе – $122,367 \pm 18,3629$ нМольНАДФН₂/гНв*мин. Показатели контрольной группы составили $100,9167 \pm 23,1614$ нМольНАДФН₂/гНв*мин.

Оценка различий средних в показателях между 1 и 2 группами выявила достоверные различия ($p < 0,05$), а в 3 и 4 группах различия не достоверны.

Сопоставляя активность ГР между острыми и хроническими гепатитами, следует отметить, что между 1 и 3 группами и между 2 и 4 группами достоверных различий также не выявлено.

Заключение. В ходе проведенных исследований изучена активность глутатионредуктазы в инфекционном процессе, что позволило углубить знания о патогенетических изменениях при острых и хронических гепатитах В и С.

Активность глутатионредуктазы популяции юных эритроцитов при остром гепатите В и С выявило достоверные различия в активности, что дает возможность внедрить этот показатель как дифференциально-диагностический критерий.

Kravchuk Y.V.

ACTIVITY GLUTATIONE REDUCTASE FRACTION YOUNG ERYTHROCYTES AT ACUTE AND CHRONIC VIRUS HEPATITIDES B AND C

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

The carried out researches have studied activity glutatione reductase in infectious process and have allowed deepening knowledge about pathogenesis changes at acute and chronic hepatitis B and C. Evaluation of glutatione reductase of young erythrocytes population in acute viral B and C hepatitis demonstrated significant differences in activity rate findings.

Кравчук Р.И., Могилевец О.Н., Шейбак В.М.

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ДИНИЛОМ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. В настоящее время во многих отраслях промышленности активно применяются высокотемпературные органические теплоносители (ВОТ). Благодаря ряду

преимуществ перед другими ВОТ, широкое применение получил динил. Динил – смесь ароматических углеводов дифенила и дифенилоксида. Основной метаболизм ароматических углеводов, в том числе динила, как и большинства ксенобиотиков, происходит в печени. В процессе окисления ароматических углеводов в клетках активируются свободнорадикальные процессы, перекисное окисление липидов биологических мембран, инициируются разного рода цитотоксические, канцерогенные и мутагенные реакции. Клиническими наблюдениями доказано негативное влияние динила на организм. При аспирации динила развивается пневмония, плеврит, пневмоторакс. При длительном воздействии на организм динила развивается астенический или астеноневротический синдромы, а также токсическая энцефалопатия, фуникулярный миелоз. Поражение печени характеризуется, прежде всего, жировой дистрофией, увеличением ее размера. Между тем, в литературе отсутствуют данные о влиянии динила на ультраструктуру клеток печени.

Цель – изучить влияние острой интоксикации динилом на ультраструктурное состояние печени экспериментальных животных.

Материалы и методы. Исследование проводили на крысах-самках линии Вистар массой 180–200 г. Животные были разделены на 2 группы. Животным опытной группы вводили раствор динила в дозе 500 мг/кг (100 мг в 0,2 мл масляного р-ра), однократно, внутривенно, животным контрольной группы – эквивалентный объем физраствора. Животные содержались в стандартных условиях вивария с доступом к пище и воде *ad libitum*. Вывод из эксперимента осуществляли путем декапитации животных через 24 часа после введения динила. Ткань печени фиксировали 1% раствором осмия тетроксидом на буфере Миллони (рН 7,4) с последующим заключением в эпоксидную смолу по стандартной методике. Полутонкие и ультратонкие срезы изготавливали на ультрамикротоме MT-7000 Ultra (США). Для стандартизации результатов выбирали интермедиальную область печеночной доли. Препараты контрастировали ацетатом урана и цитратом свинца, изучали с помощью электронного микроскопа JEM-1011 (JEOL Co. Ltd. Япония) при увеличениях 5–40 тыс. Для получения снимков использовался комплекс из цифровой камеры Olympus MegaView III (Германия) и программы для обработки изображений iTEM.

Результаты. При электронно-микроскопическом исследовании печени животных, получавших однократно динил, отмечался ряд ультраструктурных изменений, имеющих обратимый характер. В ядрах гепатоцитов наблюдалось формирование мелкогранулярного конденсированного хроматина в кариоплазме и по периферии ядра. Крупное ядрышко локализовалось, как правило, эксцентрично, вплотную к внутренней ядерной мембране и содержало преимущественно гранулярный компонент. В ядерной оболочке определялись многочисленные, широкие поры, в то время как в ядерной оболочке гепатоцитов печени контрольной группы животных выявлялись малочисленные мелкие поры. Указанное выше свидетельствует об активации биосинтеза и транспорта рибосомальных субъединиц.

В печени животных группы «Динил» большая часть гепатоцитов содержала цитоплазму с многочисленными митохондриями, преимущественно овальной формы, умеренно электронно-плотным или слегка просветленным матриксом и отчетливыми кристами, во многих органеллах имеющих радиальное направление (оптимально энергизованное состояние органелл). Встречались гипертрофированные, удлинённые формы и ракеткообразные митохондрии (делящиеся). В гепатоцитах печени животных контрольной группы митохондрии были также многочисленны, но отличались полиморфизмом и меньшим количеством крист, как правило, дезориентированных.

В ответ на введение динила происходило существенное развитие гранулярной эндоплазматической сети (ГрЭС). С цистернами ГрЭС были связаны многочисленные рибосомы. Одновременно наблюдался выраженный процесс дегрануляции с высвобождением свободных рибосом в цитоплазму гепатоцитов. Последнее свидетельствует об активном процессе биосинтеза как транспортного белка, так и белка для собственных нужд клетки. В этой связи, среди мембран цитоплазматической сети выявлялся вновь

синтезированный белок в виде хлопьевидного содержимого серого цвета. Тесная топографическая связь мембран ГрЭС с митохондриями указывает на то, что процессы идут с затратой значительного количества энергии. Дегрануляция ГрЭС приводила к формированию умеренного числа цистерн гладкой цитоплазматической сети (ГлЭС). Элементы комплекса Гольджи были хорошо развиты и представлены стопкой параллельных цистерн (диктиосом), многочисленными транспортными пузырьками и крупными секреторными гранулами с электронно-светлым содержимым. Наблюдалась транслокация комплекса из типичного околоядерного пространства на билиарный полюс клетки. В печени контрольных животных комплекс Гольджи был умеренно развит и представлен преимущественно стопкой цистерн и мелкими концевыми мешочками.

После однократного воздействия динила в цитоплазме гепатоцитов регистрировалось некоторое увеличение количества пероксисом по сравнению с печенью контрольных животных. Однако каталазная сердцевина либо отсутствовала, либо была компактная и неотчетливая. Выявлялись немногочисленные, мелкие, диффузно локализованные, липидные включения, отличающиеся периферическим отложением материала повышенной электронной плотности. У контрольных животных также встречались единичные мелкие липидные включения, но не имеющие периферического отложения материала повышенной электронной плотности. Со стороны латеральных поверхностей гепатоцитов наблюдались многочисленные впячивания и выпячивания цитомембраны с образованием глубоких карманов (эндо- и экзоцитоз), что косвенно свидетельствует об усилении межклеточного обмена. Одновременно в части гепатоцитов отмечалась локальная «опустошенность» цитоплазмы. Феномен «опустошенности» связан с редукцией цитоплазматических органелл, что, однако, не сопровождалось деструкцией ядерного аппарата и цитоплазматических органелл и увеличенным формированием резидуальных телец в цитоплазме. На сосудистом полюсе гепатоцитов регистрировались многочисленные удлинённые микроворсинки, обращенные в пространство Диссе, что указывает на усиление межтканевого обмена. Увеличения количества фибрилл колагеновых волокон не отмечено, обнаруживались лишь единичные колагенпродуцирующие клетки Ито (липоциты). На билиарном полюсе гепатоцитов выявлялись единичные лизосомы. Желчные каналцы имели типичное строение.

Заключение. Острое введение большой дозы динила приводит к быстрому развитию дисфункции печени у экспериментальных животных. На ультраструктурном уровне регистрируются изменения, свидетельствующие о резком повышении биосинтетической активности, с преобладанием внутриклеточной регенерации, а также активации межклеточного и межтканевого обменных процессов. Одновременно отмечается умеренное усиление детоксицирующей функции гепатоцитов (ГлЭС, пероксисомы). Жировая дистрофия после острой интоксикации динилом не развивается. Какие-либо существенные деструктивные изменения со стороны клеточных компартментов и микрососудистого русла не обнаруживаются.

Kravchuk R.I., Mogilevets O.N., Sheibak V.M.

ULTRASRUCTURAL CHANGES IN RAT LIVER AFTER ACUTE DINIL INTOXICATION.

Grodno State Medical University

Acute dinil intoxication (500 mg/kg) leads to a sharp amplification of biosynthetic activity, with dominating intracellular regeneration, and activation of transcellular and transtissual exchange processes in rat liver. Observed a moderate increase of detoxication function of hepatocytes (smooth ER, peroxisomes). We have not registered any vivid destructive changes of cell compartments and microvascular vessel.

Кравчук Р.И., *Тельшева Г.М., Шейбак В.М.
ЭФФЕКТ ОРЕГОНИНА НА МИКРОСТРУКТУРУ ПЕЧЕНИ КРЫС НА ФОНЕ
СУБХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь
***Латвийский институт химии древесины, Рига, Латвия**

Актуальность. В настоящее время сохраняется актуальность поиска средств, в том числе биологически активных соединений, способных снижать выраженность поражения внутренних органов, в том числе печени, при хронической алкогольной интоксикации. Одним из возможных гепатопротекторных соединений является растительный диарилгептаноид орегонин (ORE), выделенный из *Alnus formosana*, который обладает антиоксидантной, противовоспалительной и противоопухолевой активностью, а также тормозит развитие иммунного ответа (Sun Eun Choi et al., 2009; Cheng-Jui Lee et al., 2005; Wen Yi Jin et al., 2007).

Цель – оценить гепатопротекторный эффект внутрижелудочного введения орегонина на состояние печени животных в условиях экспериментальной интенсивной субхронической алкогольной интоксикации.

Материалы и методы. Исследование проведено на взрослых нелинейных крысах-самцах массой 160–180 г, разделенных на три группы. Животным первой опытной группы вводили этанол в/ж в 2 приема. В течение 1-й недели – в дозе 7.5 г/кг/сут, в последующие 6 суток – в дозе 5 г/кг/сут. Животным 2-й группы в течение 1-й недели вводили этанол в/ж в дозе 7.5 г/кг/сут. В последующие 6 суток – этанол в/ж в дозе 5 г/кг/сут при одновременном в/ж введении 60% орегонина в дозе 5 мг/кг/сут. Животные контрольной группы получали эквивалентные объемы воды по описанной схеме. Из опыта животных выводили путем декапитации через 24 часа после последнего введения препаратов.

Результаты. При субхронической алкогольной интоксикации в печени крыс регистрировалась слабая лимфогистиоцитарная инфильтрация (ЛГИ) портальных трактов, умеренная мелкоочаговая (до 10 клеточных элементов) и среднеочаговая (15–30 клеточных элементов) воспалительная реакция, преимущественно круглоклеточная. Имела место диффузная внутريدольковая инфильтрация в виде групп лимфоцитов в количестве 5–7 клеток, расположенных в виде цепочек, что характерно при алкогольной интоксикации печени. Нередко выявлялись гибнущие гепатоциты, окруженные лимфоцитами. В то же время митотически делящиеся гепатоциты практически не наблюдались. Лишь у отдельных животных обнаруживался один митоз на 10 000 клеток, что соответствует митотической активности интактной печени. У всех животных данной экспериментальной группы отмечалась микровакуолизация цитоплазмы гепатоцитов, более выраженная в интермедиальной и периферической зонах печеночной доли, которая, вероятнее всего, является результатом мелкокапельной жировой дистрофии. Примерно 50% ядер гепатоцитов отличались деконденсированным хроматином, в которых ядрышки не выявлялись. Так же как и в контрольной группе, были многочисленны двуядерные гепатоциты. Со стороны микрососудистого русла отмечено умеренное расширение синусоидных капилляров в интермедиальной и центрлобулярной зонах доли, местами – значительное. В синусоидных капиллярах достаточно часто обнаруживались нейтрофильные гранулоциты, расположенные поодиночке или группами. Миграция нейтрофилов в печень не связана с некротическими изменениями, которые в органе при данном воздействии не наблюдались, за исключением отдельных гибнущих гепатоцитов. Эти изменения сопровождались гиперплазией звездчатых клеток Купфера без выраженных признаков фиброза паренхимы печени.

В результате одновременного введения с этанолом орегонина отмечено снижение степени ЛГИ портальных трактов. При этом у 60% животных ЛГИ отсутствовала полностью, у 30% наблюдалась очень слабая ЛГИ части портальных трактов. У одного животного ЛГИ была выражена в большей степени, чем у остальных животных. Резко уменьшалась

внутридольковая воспалительная реакция. Так, у 60% животных выявлялось лишь 2–3 мелких очажка инфильтрации на срезе, у 30% наряду с мелкими очажками наблюдалось 1–2 средних очага. Значительно меньше была выражена диффузная лимфоидная инфильтрация, и уменьшалось число нейтрофильных гранулоцитов в синусоидных капиллярах. С последним ассоциировалось уменьшение числа гибнущих гепатоцитов. У животного с более выраженной ЛГИ портальных трактов отмечалась и более существенная внутридольковая воспалительная инфильтрация. Обращало на себя внимание отсутствие расширения синусоидных капилляров в печени всех опытных животных данной группы по сравнению с животными группы «Этанол». Между тем, у животных, получавших орегонин, сохранялась микровакуольная дистрофия гепатоцитов. Так же как у животных контрольной группы и группы «Этанол», в печени животных данной группы наблюдались многочисленные двоядерные гепатоциты. По сравнению с контрольной группой чаще обнаруживались митотически делящиеся гепатоциты (2–4 митоза на 10 000 клеток).

Заключение. Интенсивная субхроническая алкогольная интоксикация крыс приводит к следующим изменениям:

- повреждению печени, сопровождаемому развитием незначительного портального и умеренного внутридолькового воспаления;
- диффузной инфильтрации синусоидных капилляров в виде цепочек лимфоцитов;
- гибели отдельных гепатоцитов, сопровождаемой увеличением количества нейтрофильных гранулоцитов в синусоидных капиллярах;
- дистрофическим изменениям со стороны микрососудистого русла;
- микровакуолизации цитоплазмы гепатоцитов, обусловленной, вероятно, мелкокапельной жировой дистрофией гепатоцитов.

При одновременном внутрижелудочном введении с этанолом орегонина регистрируется:

- снижение степени воспалительной реакции в печени (что, вероятно, является определяющим в механизме действия орегонина);
- нивелирование дистрофических процессов со стороны микрососудистого русла;
- уменьшение числа гибнущих гепатоцитов в сочетании с уменьшением количества нейтрофильных гранулоцитов в синусоидах;
- сохранение признака микровакуольной дистрофии гепатоцитов;
- незначительное стимулирование пролиферации гепатоцитов, что может указывать на некоторое увеличение репаративной функции печени под действием орегонина.

Kravchuk R.I., *Telysheva G.M., Sheibak V.M.

EFFECT OF OREGANIN TOWARDS RAT LIVER MICROSTRUCTURE WITH SUBCHRONIC ALCOHOL INTOXICATION BACKGROUNDS

Grodno medical university, Grodno, Belarus

***Latvian State Institute of wood chemistry, Riga, Latvia**

Administration of herbal diarilheptanoid oreganin (ORE) during the subchronical alcohol intoxication leads to a reduction of hepatic inflammatory reaction in rats, leveling of dystrophic effects in microvascular vessel and certain stimulation of hepatocyte proliferation.

Кравчук Р.И., Шейбак В.М.

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ КРЫС ПОСЛЕ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ СВИНЦОМ И ВВЕДЕНИЯ НА ЭТОМ ФОНЕ КОМПОЗИЦИИ «ТАУЦИНК»

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Сложность оценки воздействия свинца на организм человека и лабораторных животных состоит в том, что свинец, как и другие тяжелые металлы, оказывает неспецифическое воздействие. Для профилактики и лечения свинцовой

интоксикации лицам, контактирующим со свинцом, предлагается прием пектинсодержащих веществ, хелатных препаратов, иммуномодуляторов, сукцимера, альгинатов. В опытах на лабораторных животных хорошо себя зарекомендовал комплекс протекторов, состоящий из 1,5% раствора глутаминовой кислоты, свекловичного пектина и глюконата кальция. Последнее оставляет открытым вопрос о целесообразности использования других, менее токсичных металлов, для профилактики и устранения нарушений, вызываемых катионами свинца. Известно, что цинк конкурирует со свинцом за места связывания на основном транспортном белке – металлотионине в желудочно-кишечном тракте, и это снижает степень абсорбции свинца и уменьшает его токсичность. Применение цинка снижает токсичность свинца и повышает антиоксидантный потенциал тканей крыс. Таурин является стабилизатором плазматических мембран, обладает антиоксидантным действием и тормозит развитие апоптотических процессов.

Целью исследования явились выявление и интерпретация морфофункциональных изменений в печени крыс после однократной интоксикации животных свинцом и коррекции нарушений препаратом, содержащим цинк и таурин.

Материалы и методы. Исследование проведено на взрослых нелинейных крысах-самцах массой 160–180 г, разделенных на три группы. Животным первой опытной группы вводили раствор ацетата свинца однократно в дозе 150 мг/кг в/ж. Животным второй опытной группы – раствор ацетата свинца однократно в дозе 150 мг/кг, затем препарат, содержащий сульфат цинка и таурин в/ж, 1 раз в сутки, в течение 10 дней. Животные контрольной группы получали эквивалентный объем воды. Животные содержались в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище, из опыта выводились путем декапитации. Ткань печени фиксировали раствором Карнуа, заключали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, изучали в световом микроскопе.

Результаты. Через 10 дней после однократного введения свинца печень опытных животных характеризовалась типичным балочным строением. Так же как и у животных контрольной группы, ядра гепатоцитов содержали крупногранулярный хроматин и имели преимущественно центральную локализацию в гепатоците. Выявлялись многочисленные двуядерные гепатоциты. Регистрировалась слабо выраженная ЛГИ портальных трактов и умеренно выраженная мелко- и среднеочаговая, преимущественно круглоклеточная, внутريدольковая инфильтрация от 15 до 30 клеточных элементов. Часто обнаруживались гибнущие гепатоциты, окруженные 5–7 лимфоцитами. Отмечалась более существенная, по сравнению с контролем, микровакуолизация цитоплазмы, а также макровакуолизация цитоплазмы в интермедиальной и периферической областях доли. Вакуолизация цитоплазмы может быть обусловлена либо жировой дистрофией гепатоцитов, либо чрезмерным расширением цистерн эндоплазматического ретикулума, либо локальным цитолизом. Однако на микроскопическом уровне эти дистрофические проявления отчетливо не дифференцируются.

Характерным для печени животных данной группы являлся резкий всплеск митотической активности гепатоцитов. При этом у 60% животных пролиферативная активность гепатоцитов увеличивалась в десятки раз по сравнению с интактными животными, доходя до 40–50 митотически делящихся клеток на срезе (5–6 ‰). У 30% животных обнаруживалось 1–4 митоза на срезе. По данным литературы, у интактных крыс регистрируется 1–2 митоза на 10 000–20 000 клеток (0,1–0,5‰). В нашем эксперименте лишь у одного контрольного животного был обнаружен один митоз на срезе (0,05‰). Это обстоятельство свидетельствует о том, что через 10 дней после однократного воздействия на животных свинцом происходит значительное усиление репаративной функции печени в ответ на поражение органа.

Помимо увеличения митотической активности гепатоцитов, выявлялись довольно многочисленные делящиеся клетки в составе синусоидных капилляров. Местами наблюдалось расширение синусоидных капилляров. Чаше, чем в контроле, обнаруживались сегментоядерные лейкоциты.

Через 10 дней после однократной интоксикации свинцом и последующей 10-кратной коррекции «тауцинком» архитектоника печени не имела существенных отличий от животных контрольной группы и 1-й опытной группы. Ядра гепатоцитов содержали крупногранулярный хроматин и имели преимущественно центральную локализацию в гепатоците. Выявлялись многочисленные двуядерные гепатоциты. Однако, по сравнению с первой опытной группой обнаруживались лишь единичные мелкие воспалительные очажки, содержащие до 15 клеточных элементов, и единичные гибнущие гепатоциты, окруженные 6–7 лимфоцитами. Отмечалась микро- и макровакуолизация цитоплазмы в интермедиальной и периферической областях дольки, выраженная в такой же степени как и в группе после однократного воздействия свинцом без коррекции (1 опытная группа). У всех опытных животных данной группы регистрировался достаточно высокий уровень митотической активности гепатоцитов – от 1,8 до 6,1‰. Последнее свидетельствует о сохраняющемся повышенном уровне регенераторно-восстановительных процессов в печени в ответ на повреждение ткани после острой свинцовой интоксикации. Так же как и в 1-й опытной группе, в различных областях печенной дольки обнаруживались довольно многочисленные делящиеся клетки в составе синусоидных капилляров.

Заключение. Таким образом, через 10 дней после однократного токсического воздействия на животных свинцом, в печени регистрируется слабая ЛГИ части портальных трактов и умеренно выраженная внутридольковая воспалительная реакция, а также резкое увеличение пролиферативной активности гепатоцитов. В результате 10-дневного последующего введения «тауцинка» в печени животных практически не наблюдается ЛГИ портальных трактов и заметно снижается внутридольковая воспалительная инфильтрация. В то же время сохраняется повышенный уровень митотической активности гепатоцитов, направленный на восстановление ткани печени в ответ на токсическое поражение органа. Полученные результаты позволяют сделать заключение о гепатопротекторном эффекте «тауцинка» при острой свинцовой интоксикации.

Kravchuk R.I., Sheibak V.M.

EVALUATION OF RAT LIVER CONDITION AFTER ACUTE LEAD INTOXICATION AND “TAUZINC” ADMINISTRATION

Grodno State Medical University, Grodno Belarus

A single exposition to lead induces inflammatory reaction in the liver segments and in the liver portal tract area. As the reaction to the liver tissue damage hepatocyte proliferation activity rises. Correction with “tauzinc” leads to a significant reduction of inflammation in liver with preservation of high mitotic activity of hepatocytes indicating high levels of reparation of organ. Resulting, it is possible to say about hepatoprotective effect of “tauzinc” after acute lead intoxication.

Красавцев Е.Л., Мицура В.М.

ЗНАЧЕНИЕ АНТИ-HCV IgM И АНТИ-NS5 В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Актуальность. В настоящее время единственным средством этиотропного лечения хронического гепатита С (ХГС) с доказанной эффективностью является интерферон (ИФН-α). Противовирусный эффект ИФН-α осуществляется опосредованно через синтезированные под его влиянием ферменты и ингибирующие пептиды, которые блокируют процессы транскрипции и трансляции вирусного генома и индуцируют каскад реакций, ведущий к элиминации РНК вируса гепатита С (HCV).

Принимая решение о лечении ХГС, в каждом случае необходимо оценить возможные неблагоприятные прогностические факторы, влияющие на результат противовирусной

терапии. Такими, из числа относящихся к характеристике вируса, являются: высокий уровень виремии, наличие HCV-мутантов, 1 генотип HCV (особенно 1b). Неблагоприятные факторы со стороны больного: мужской пол, возраст старше 50 лет, длительное инфицирование, наличие цирроза печени, низкий исходный уровень аминотрансфераз, гранулы железа, выявленные при морфологическом исследовании ткани печени (высокий уровень сывороточного железа и ферритина), синдром холестаза. Поскольку при ХГС частота достижения как первичной, так и стабильной длительной ремиссии на фоне лечения интерфероном низка, идет активный поиск подходов, которые помогли бы выявить больных с наиболее высокой вероятностью ремиссии.

Целью исследования было изучение эффективности терапии препаратами ИФН (интрон А, реальдирон, реаферон) у больных хроническим гепатитом С с различными генотипами вируса в зависимости от частоты выявления антител к белку NS5 HCV, а также анти-HCV IgM.

Материал и методы. Сыворотки крови 77 больных ХГС, получивших препараты интерферона, исследовались методом ИФА на определение антител к белку NS5 HCV и антител к HCV класса IgM (анти-HCV IgM). Среди них было 43 пациента с 1b генотипом вируса и 34 – с другими генотипами HCV (2a, 3a, 3b). Для анализа использовались тест-системы «СПЕКТР-4» и «ИФА-ВГС-IgM» фирмы «ИмБио» (Нижний Новгород). Проводилась качественная оценка результатов иммуноферментного анализа в соответствии с инструкциями по применению данных тест-систем.

Диагноз у всех больных был верифицирован путем обнаружения РНК вируса гепатита С методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Использовались тест-системы фирмы «АмплиСенс» (Россия). Генотип вируса определялся методом ПЦР (тест-система «АмплиСенс HCV-МОНИТОР-FRT»). Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием пакета статистического анализа данных STATISTICA v.5.0.

Результаты. Для выявления возможной связи между обнаружением специфических антител и исходом интерферонотерапии ретроспективно проанализирована частота выявления антител анти-NS5 и анти-HCV IgM до начала интерферонотерапии в зависимости от вирусологического ответа (отрицательный результат РНК HCV методом ПЦР) через 3 месяца от начала лечения (ранний ответ), к завершению курса лечения (первичный ответ) и через 6 месяцев и больше после окончания терапии (устойчивый или длительный ответ). При этом из 77 больных ранний вирусологический ответ (ВО) на терапию зарегистрирован у 45 (58,4±5,6%), а отсутствие вирусологического ответа (вирусологический не-ответ, ВН) – у 32 (41,6±5,6%). Антитела к NS5-белку HCV выявлялись у 51 из 77 больных (66,2±5,4%), анти-HCV IgM – у 38 из 74 (51,4±5,8%). Первичный ответ определялся у 57 пациентов. Он был у 36 больных (63,3±6,4%). Устойчивый или длительный ответ оценивался у 56 пациентов. Этот ответ наблюдался у 12 больных (21,4±5,5%). Оценка значимости различия частот наблюдений в четырехпольных таблицах проводилась с помощью χ^2 -критерия Пирсона. Необходимо отметить, что у больных ХГС с устойчивым или длительным вирусологическим ответом реже выявлялись анти- NS5 (33,3%, $p<0,05$), чем у больных, у которых РНК HCV продолжала определяться (72,7%), а у больных с обнаруженными анти-HCV IgM чаще наблюдался как ранний (60%), так и первичный (62,9%) и устойчивый или длительный вирусологический ответ (58,3%), но при сравнении с пациентами, у которых не было вирусологического ответа в эти сроки лечения (37,9%, 45,5%, 48,8%, соответственно) статистически значимых отличий не было выявлено ($p>0,05$). Антитела к NS5 HCV могут использоваться как прогностические факторы эффективности интерферонотерапии, что совпадает с некоторыми литературными данными.

Так как неблагоприятным прогностическим фактором, влияющим на результат противовирусной терапии, является 1b генотип HCV, нами проведено сравнение обнаружения анти- NS5 и анти-HCV IgM до начала интерферонотерапии в зависимости от вирусологического ответа у больных ХГС с 1b генотипом и другими генотипами HCV.

Ранний вирусологический ответ (ВО) на терапию зарегистрирован у 18 ($41,9 \pm 7,5\%$) больных ХГС с 1b генотипом HCV. Антитела к NS5-белку HCV выявлялись у 31 из 43 больных ($72,1 \pm 6,8\%$), анти-HCV IgM – у 18 из 39 ($46,2 \pm 8,0\%$). Первичный ответ определялся у 29 пациентов. Он был у 13 больных ($44,8 \pm 9,4\%$). Антитела к NS5-белку HCV обнаруживались у 19 из 29 больных ($65,5 \pm 9,0\%$), анти-HCV IgM – у 15 из 28 ($53,5 \pm 9,6\%$). Устойчивый или длительный ответ оценивался у 37 пациентов. Этот ответ наблюдался у 4 больных ($10,8 \pm 5,1\%$). Антитела к NS5-белку HCV обнаруживались у 27 из 37 больных ($73,0 \pm 7,3\%$), анти-HCV IgM – у 16 из 34 ($47,1 \pm 8,6\%$).

У больных с обнаруженными анти-HCV IgM чаще наблюдался как ранний ($64,7\%$, у пациентов, у которых анти-HCV IgM не выявлялись – $35,3\%$, $p < 0,05$), так и первичный ($66,7\%$, $33,3\%$ у не ответивших, $p > 0,05$) и устойчивый или длительный вирусологический ответ (75% , 25% у не ответивших, $p > 0,05$). Нами подтверждается мнение, что наличие антител к HCV класса IgM могут отражать эффективность терапии α -ИФН, но противоречит данным, что их обнаружение характерно для лиц, не отвечающих на терапию α -ИФН.

Ранний вирусологический ответ (ВО) на терапию зарегистрирован у 28 ($80,0 \pm 6,8\%$) у больных ХГС с другими генотипами HCV. Антитела к NS5-белку HCV выявлялись у 20 из 34 больных ($58,8 \pm 8,4\%$), анти-HCV IgM – у 20 из 35 ($57,1 \pm 8,4\%$). Первичный ответ определялся у 29 пациентов. Он был у 23 больных ($79,3 \pm 7,7\%$). Антитела к NS5-белку HCV обнаруживались у 15 из 28 больных ($53,6 \pm 9,6\%$), анти-HCV IgM – у 17 из 29 ($58,6 \pm 9,3\%$). Устойчивый или длительный ответ оценивался у 19 пациентов. Этот ответ наблюдался у 8 больных ($42,1 \pm 11,6\%$). Антитела к NS5-белку HCV обнаруживались у 9 из 19 больных ($47,4 \pm 11,8\%$), анти-HCV IgM – у 11 из 19 ($57,9 \pm 11,6\%$). Но при сравнении частоты вирусологического ответа у пациентов с обнаруженными анти- NS5 и анти- NS5 и с их отсутствием статистически значимых отличий не было выявлено.

Заключение. У больных ХГС с устойчивым или длительным вирусологическим ответом реже выявлялись анти-NS5 ($33,3\%$, $p = 0,012$), ранний вирусологический ответ на курс интерферонотерапии у больных ХГС с 1b генотипом HCV значимо чаще ассоциировался с обнаружением анти-HCV IgM ($64,7\%$, $p = 0,042$). Анти-HCV IgM и анти-NS5 могут использоваться в качестве прогностических факторов эффективности интерферонотерапии у больных ХГС.

Krasavtsev E.L., Mitsura V.M.

THE MEANING OF ANTI-HCV IGM AND ANTI -NS5 FOR PREDICTION OF INTERFERON THERAPY EFFICIENCY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

The Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

The virologic response evaluating in patients with chronic hepatitis C with presence of antibodies to hepatitis C virus (HCV) NS5 protein and antibodies to HCV of IgM class was carried out in various terms of interferon therapy. The prognostic value of anti-NS5 and anti-HCV IgM absence for an interferon therapy efficiency estimation was shown.

Красавцев Е.Л., Мицура В.М., Демчило А.П.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ИНТЕРФЕРОНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Актуальность. В последнее десятилетие прошлого века доказано влияние противовирусной терапии на снижение частоты хронизации острого гепатита С и уменьшение скорости прогрессирования фиброза печени при хроническом гепатите С (ХГС). Однако, несмотря на накопленный опыт в лечении ХГС, окончательно не найдены оптимальные режимы дозирования и длительности лечения.

Цель – оценить эффективность разных схем интерферонотерапии ХГС.

Материал и методы. Проведено сравнение эффективности разных схем применения препаратов интерферонов при лечении ХГС (по 3 млн МЕ 3 раза в неделю – первая группа, и

при использовании высоких начальных доз – 6 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 3 месяцев и затем по 3 млн МЕ 3 раза в неделю – вторая группа). В третью группу вошли больные, получившие комбинированную терапию препаратов интерферона с рибавирином или его аналогами. Больные с 1b генотипом HCV и с неизвестным генотипом получали лечение в течение года, с другими генотипами HCV – в течение 6 месяцев. Среди пациентов с ХГС с 1b генотипом HCV в первой группе было 14 больных, во второй – 16 пациентов, в третьей – 18. Среди пациентов с ХГС с другими генотипами HCV в первой группе было 11 больных, во второй – 20 пациентов, в третьей – 11. Группы по полу и возрасту статистически не различались. Оценка вирусологического ответа после окончания терапии препаратами интерферонов через 6 и более месяцев проводилась всем пациентам. Диагноз был подтвержден у всех больных обнаружением РНК HCV до начала проведения противовирусной терапии. Так как неблагоприятным прогностическим фактором, влияющим на результат противовирусной терапии, является 1b генотип HCV, нами проведено сравнение эффективности различных схем интерферонотерапии у больных ХГС с 1b генотипом и другими генотипами HCV отдельно.

Результаты. У больных ХГС с 1b генотипом при анализе результатов лечения на сроке 3 месяца в первой группе ранний вирусологический ответ наблюдался у 2 из 11 пациентов (18,2%), которым удалось провести определение РНК HCV в эти сроки. Ранний биохимический ответ отмечался в этой группе у 6 из 9 больных (66,7%). Во второй группе ранний вирусологический ответ был зарегистрирован у 14 из 16 пациентов (87,5%), которым проводилось вирусологическое исследование в эти сроки, а ранний биохимический ответ – у 3 из 10 больных (30,0%). В третьей группе ранний вирусологический ответ наблюдался у 10 (55,5%) больных из 18, которым в эти сроки проводилось исследование, а биохимический ответ – у 9 (69,2%) из 13. Таким образом, ранний вирусологический ответ статистически значимо чаще достигался во второй группе, чем в первой ($p=0,0033$, точный критерий Фишера), и в третьей ($p=0,0463$, точный критерий Фишера). Также статистически значимыми были отличия и между третьей и первой группами больных по достижению раннего вирусологического ответа ($p=0,0005$, точный критерий Фишера).

При анализе результатов лечения в первой группе первичный вирусологический ответ (к окончанию терапии) определялся у 1 из 7 пациентов (12,5%), биохимический – у 3 из 9 (33,3%). Во второй группе первичный вирусологический ответ был зарегистрирован у 11 из 15 (73,3%) больных, которым проводилось определение РНК HCV в эти сроки, а первичный биохимический ответ регистрировался у 6 больных из 10 (60,0%). Первичный вирусологический ответ наблюдался в третьей группе у 5 (27,8%) больных из 13, которым в эти сроки проводилось исследование, а биохимический ответ – у 9 (69,2%) из 13, которым проводилось исследование. Причем, первичный вирусологический ответ статистически значимо чаще также достигался во второй группе, чем в первой ($p=0,0084$, точный критерий Фишера) и в третьей ($p=0,0113$, точный критерий Фишера).

Устойчивый или длительный вирусологический ответ (через 6 месяцев и более после окончания терапии) в первой группе не наблюдался ни у одного больного из 14, причем у 4 пациентов с вирусологическим ответом на фоне лечения после завершения курса интерферонотерапии вновь выявлялась РНК HCV. Биохимический ответ в эти сроки был зарегистрирован в данной группе только у двоих пациентов из 7 (28,6%). Во второй группе устойчивый или длительный вирусологический ответ определялся у 3 больных из 16 (18,75%).

Так же как и в первой группе, не было соответствия вирусологического обследования на фоне лечения и после его завершения. Так, устойчивый или длительный вирусологический ответ был у 2 больных, у которых РНК HCV выявлялась на фоне лечения, и, наоборот, у 3 пациентов, у которых не было РНК HCV на фоне лечения, после её завершения она определялась. Устойчивый или длительный вирусологический ответ прослеживался у 18 пациентов третьей группы. У 4 (22,2%) был вирусологический ответ, и ещё у 14 РНК HCV продолжала определяться.

У больных ХГС с другими генотипами HCV при анализе результатов лечения на сроке 3 месяца в первой группе ранний вирусологический ответ наблюдался у 6 из 10 пациентов (60,0%), которым удалось провести определение РНК HCV в эти сроки. Ранний биохимический ответ отмечался в данной группе у 4 из 5 больных (80,0%). Во второй группе ранний вирусологический ответ был зарегистрирован у 19 из 20 пациентов (95,0%), которым проводилось вирусологическое исследование в эти сроки, а ранний биохимический ответ – у 6 из 8 больных (75,0%). В третьей группе ранний вирусологический ответ наблюдался у 11 (84,6%) больных из 13, которым в эти сроки проводилось данное исследование, а биохимический ответ – у 8 (80,0%) из 10. Таким образом, ранний вирусологический ответ статистически значимо чаще достигался во второй группе, чем в первой ($p=0,0312$, точный критерий Фишера).

При анализе результатов лечения в первой группе первичный вирусологический ответ определялся у 3 из 6 пациентов (50,0%), биохимический – у 4 из 4 (100%). Во второй группе первичный вирусологический ответ был зарегистрирован у 17 из 20 (85,0%) больных, которым проводилось определение РНК HCV в эти сроки, а первичный биохимический ответ регистрировался у 8 больных из 9 (88,9%). Первичный вирусологический ответ наблюдался в третьей группе у 12 (85,7%) больных из 14, которым в эти сроки проводилось данное исследование, а биохимический ответ – у 8 (80,0%) из 10, которым проводилось это исследование. Устойчивый или длительный вирусологический ответ в первой группе наблюдался у 4 больных из 11 (36,4%). Во второй группе устойчивый или длительный вирусологический ответ определялся у 8 больных из 16 (50,0%). Устойчивый или длительный вирусологический ответ прослеживался у 17 пациентов третьей группы. У 10 (58,8%) был вирусологический ответ, и ещё у 7 РНК HCV продолжала определяться. Биохимический ответ в эти сроки был у 4 пациентов (80,0%) из 5, которые сдавали биохимический анализ в эти сроки, другие пациенты проводили только вирусологические исследования. Так же как и у больных с 1b генотипом HCV, не было соответствия вирусологического обследования на фоне лечения и после его завершения.

Заключение. Ранний и первичный вирусологический ответ наблюдался статистически значимо чаще при применении высоких начальных доз, чем при лечении препаратами интерферона и рибавирином, и при применении интерферонотерапии в стандартном режиме у больных с 1b генотипом HCV. Ни в одном случае не был достигнут устойчивый или длительный вирусологический ответ при лечении пациентов с 1b генотипом HCV при применении интерферонотерапии в стандартном режиме.

Krasavtsev E.L., Mitsura V. M, Demchilo A.P.

EXPERIENCE OF VARIOUS SCHEMES OF INTERFERON THERAPY USED IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

The Gomel State Medical University, Belarus

Comparison of efficiency of various schemes of interferon therapy used in patients with chronic hepatitis C was done. The application of high initial doses of interferon for patients with 1b genotype HCV seemed to be more efficient if estimated of the early and primary virologic response, and either for the early response in patients with other HCV genotypes.

Красавцев Е.Л., Мицура В.М.

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Актуальность. Вирус гепатита С (HCV) оказывает прямое цитопатическое действие, вызывающее цитолиз и клиренс инфицированных гепатоцитов. Это способствует активации клеток макрофагально-фагоцитарной и Т-эффекторной систем иммунитета. Нарушение

баланса продукции цитокинов Тх1/Тх2 клетками имеет большое значение в патогенезе хронизации и прогрессирования HCV-инфекции. Иммунный ответ по Тх1 типу способствует элиминации вируса, а по Тх2 типу – персистированию инфекции.

Повышенное содержание Тх2 клеток и их цитокинов при ХГС может снижаться параллельно со снижением вирусной нагрузки при успешной комбинированной терапии рибавирином и α -ИФН [9]. Закономерности цитокиновой регуляции при ХГС и роль цитокинов при интерферонотерапии ХГС еще недостаточно изучены.

В настоящее время основным способом этиотропного лечения ХГС с доказанной эффективностью является применение α -интерферона (α -ИФН). Неэффективность интерферонотерапии может быть связана с иммунными нарушениями.

Цель исследования – определить роль цитокинов (ИФН- γ , ИЛ-4, ИЛ-1 α , ФНО- α) в прогнозировании эффективности лечения препаратами интерферонов больных ХГС.

Материал и методы. Содержание цитокинов ИФН- γ , ИЛ-4, ИЛ-1 α , ФНО- α определялось до начала лечения в сыворотках крови у 38 больных ХГС, у которых ранний вирусологический ответ был известен, и у 34 пациентов с известным устойчивым или длительным вирусологическим ответом. Для определения уровней цитокинов ИФН- γ , ИЛ-1 α , ИЛ-4 и ФНО- α в сыворотках крови исследуемых лиц применялись иммуноферментные наборы реагентов для определения цитокинов «ProCon IL-2», «ProCon IL-4», «ProCon TNF alpha», «ProCon IL-1 β » (ООО «Протеиновый контур», С.-Петербург).

Диагноз у всех больных был верифицирован путем обнаружения РНК вируса гепатита С методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Использовались тест-системы фирмы «АмплиСенс» (Россия). Генотип вируса определялся методом ПЦР (тест-система «АмплиСенс HCV-МОНИТОР-FRT»). Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием пакета статистического анализа данных STATISTICA v.5.0, прогностическую значимость оценивали с помощью модуля ROC анализа программы MedCalc v.7.4.4.1. Статистически значимой считалась 95% вероятность различий ($\alpha=0,05$).

Результаты. У больных ХГС как с ранним, так и с устойчивым или длительным вирусологическим ответом регистрировались более высокие уровни ИЛ-4, ИЛ-1 α , ФНО- α , чем у пациентов, у которых этот ответ не наблюдался (различия статистически не значимы, $p>0,05$).

Так как неблагоприятным прогностическим фактором, влияющим на результат противовирусной терапии, является 1b генотип HCV, нами проведено сравнение уровня цитокинов до начала интерферонотерапии в зависимости от вирусологического ответа у больных ХГС с 1b генотипом и другими генотипами HCV.

У больных ХГС с 1b генотипом с ранним вирусологическим ответом несколько выше был уровень ИЛ-1 α , чем у лиц без вирусологического ответа в эти сроки ($p>0,05$). Содержание других исследованных цитокинов было примерно одинаковым как у лиц с ранним и устойчивым или длительным вирусологическим ответом, так и у пациентов, у которых РНК HCV продолжала определяться.

У пациентов с ХГС с другими генотипами HCV уровни ИЛ-4, ИЛ-1 α , ФНО- α были выше при вирусологическом ответе как через 3 месяца от начала терапии, так и после окончания лечения, чем при отсутствии вирусологического ответа, причем для ИЛ-4 при раннем вирусологическом ответе, а для ИЛ-1 α при устойчивом или длительном ответе выявленные отличия были статистически значимы ($p<0,05$).

Для анализа прогностической значимости уровней исследованных цитокинов, для которых получены значимые различия при неодинаковом вирусологическом ответе в разные сроки лечения с помощью теста Манна-Уитни использовался ROC-анализ.

Прогностическое значение исследованных цитокинов для оценки эффективности интерферонотерапии при ХГС с другими генотипами HCV оценивали на основе сравнения площадей под характеристической кривой (ППК), 95% доверительного интервала (ДИ) оценки площади, находилась точка разделения, оценивалась чувствительность (Чв) и специфичность (Сп) данного параметра при использовании найденной точки разделения.

Показано прогностическое значение уровня ИЛ-1 α для раннего и отдаленного вирусологического ответа. Так, при точке разделения $\leq 57,76$ пг/мл можно прогнозировать отсутствие эффективности лечения через 3 месяца от начала терапии (чувствительность 100%, специфичность 57,1%, $p=0,0447$), и при оценке устойчивого, или длительного, ответа (чувствительность 100%, специфичность 71,4%, $p=0,0079$).

Имеет прогностическое значение и содержание ИЛ-4. Так, терапия препаратами интерферонов будет неэффективна при прогнозировании раннего ответа при точке разделения $\leq 0,56$ пг/мл (чувствительность 80%, специфичность 93,7%, $p=0,0049$), и первичного ответа при точке разделения $\leq 15,58$ пг/мл (чувствительность 80%, специфичность 84,6%, $p=0,0116$).

Кроме того, при прогнозировании раннего ответа имеет значение и уровень ФНО- α (точка разделения $\leq 4,2$ пг/мл, чувствительность 80%, специфичность 68,7%, $p=0,0453$).

Заключение. Более высокие уровни ($p=0,039$) провоспалительного цитокина ИЛ-1 α (Ме 95,94 пг/мл), в группе больных ХГС с не 1b генотипом HCV, ответивших на терапию через 6 месяцев и более после окончания лечения, чем у не ответивших (Ме 21,11 пг/мл), свидетельствуют о значении активации макрофагов вследствие персистенции в организме HCV у этих больных перед началом лечения, что может быть использовано для прогнозирования вирусологического ответа. У лиц с ХГС с не 1b генотипом HCV с ранним вирусологическим ответом отмечалось более высокое содержание ИЛ 4 (Ме 26,26 пг/мл, $p=0,026$), чем у не ответивших в эти сроки лечения (Ме 0,25 пг/мл), что указывает на значение системного Тх2 ответа в начале терапии препаратами ИФН у этих больных. При проведении ROC-анализа показано значение уровней ИЛ-1 α , ИЛ-4 и ФНО- α для прогнозирования вирусологического ответа в группе больных ХГС с не 1b генотипом HCV. Так, для ИЛ-1 α при точке разделения $\leq 57,76$ пг/мл можно прогнозировать отсутствие эффективности лечения через 3 месяца от начала терапии (чувствительность 100%, специфичность 57,1%, $p=0,0447$), и при оценке устойчивого или длительного ответа (чувствительность 100%, специфичность 71,4%, $p=0,0079$). Терапия препаратами интерферонов будет неэффективна при прогнозировании раннего ответа при точке разделения $\leq 0,56$ пг/мл (чувствительность 80%, специфичность 93,7%, $p=0,0049$), и первичного ответа при точке разделения $\leq 15,58$ пг/мл (чувствительность 80%, специфичность 84,6%, $p=0,0116$) при исследовании содержания ИЛ-4. При прогнозировании раннего ответа имеет значение и уровень ФНО- α (точка разделения $\leq 4,2$ пг/мл, чувствительность 80%, специфичность 68,7%, $p=0,0453$).

Krasavtsev E.L., Mitsura V.M.

ROLE OF CYTOKINES FOR PREDICTION OF TREATMENT EFFICIENCY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

The Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

We estimate levels of cytokines IFN – γ , IL-4, IL-1 α , the TNF – α in blood serum depending on the of the virological response in various terms of interferon therapy in patients with chronic hepatitis C with various viral genotypes. The prognostic significance of high levels of proinflammatory cytokine IL-1 α and IL-4 for an efficiency estimation of interferon therapy in group of patients with not 1b genotype HCV is shown.

Кроткова Е.Н., Гончаров В.В.

ОРГАНИЗАЦИЯ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С В г. ГРОДНО

Гродненская областная инфекционная клиническая больница, Гродно, Беларусь

Актуальность. Количество пациентов с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) увеличивается из года в год. Учитывая, что данная категория, в основном, – лица

трудоспособного возраста, проблема организации их лечения и диспансерного наблюдения является социально значимой.

Учет, диспансерное наблюдение, лечение пациентов с ХВГ в г. Гродно и Гродненском районе до 2008 года осуществлялось врачами-инфекционистами кабинетов инфекционных заболеваний УЗ «Гродненская центральная городская поликлиника». В марте 2008 года во исполнение решения лечебно-контрольного Совета управления здравоохранения Гродненского облисполкома от 12.12.2007 № 28/2 пациенты с ХВГ, циррозами печени вирусной этиологии (ЦП) были переданы для дальнейшего наблюдения врачом консультативно-диспансерного кабинета (КДК) УЗ «Гродненская областная инфекционная клиническая больница» (УЗ «ГОИКБ»).

Цель исследования – изучить эффективность централизации диспансерного наблюдения и лечения пациентов с ХВГ на примере КДК УЗ «ГОИКБ».

Материалами исследования явились данные амбулаторных карт пациентов, находящихся на диспансерном учете в КДК, лабораторных исследований, статистических отчетов.

Результаты и обсуждение. Количество пациентов, состоящих на диспансерном учете в КДК, в течение последних 3-х лет увеличилось на 16,0% и составляет на 01.01.2011 г. 1324 человека.

Таблица 1 – Структура клинических форм заболеваний у пациентов, состоявших на диспансерном учете в КДК УЗ «ГОИКБ» за 2008–2010 гг.

Нозологическая форма	2008 г.		2009 г.		2010 г.	
	чел.	%	чел.	%	чел.	%
ХГС	864	77,7	925	77,4	1045	78,9
ХГВ	221	19,9	228	19,1	261	19,7
ЦП	27	2,4	22	3,5	18	1,4
Итого	1112	100,0	1175	100,0	1324	100,0

Увеличение произошло за счет пациентов с ХГС – на 17,3% (на 181 человек) и в меньшей степени с ХГВ – на 15,3% (на 40 человек).

Всего на диспансерный учет в 2008 году были взяты 61 чел. с ХГС и 27 чел. с ХГВ (3 ребенка – 3,1%). В 2009 году на диспансерный учет были взяты 14 чел. с ХГВ и 64 чел. с ХГС (детей не было). В 2010 году на диспансерный учеты было взято 66 чел. с ХГС и 7 чел. с ХГВ (2 ребенка – 2,7%). Таким образом, с учетом выбывших (миграция, смерть 27 человек: ХГС – 10 чел., ХГВ – 8 чел., цирроз печени – 9 чел.), на диспансерном учете на 01.01.2011 г. состоит 1324 чел., из них: с ХГС – 1045 чел. (78,9%), с ХГВ – 261 чел. (19,7%), с ЦП вирусной этиологии – 18 чел. (1,4%).

По возрастно-половому составу структура состоящих на диспансерном учете выглядит следующим образом:

В 2008 г.: дети до 18 лет – 7,1%; 18–25 лет – 40,4%; 25–45 лет – 44,2%; свыше 45 лет – 8,3%; мужчины составляли 62,8%; женщины – 37,2%.

В 2009 г.: дети до 18 лет – 7,1%; 18–25 лет – 41,8%; 25–45 лет – 45,9%; свыше 45 лет – 8,8%. Мужчины составляли 62,4%; женщины – 37,6%.

В 2010 г.: дети до 18 лет – 2,7%; 18–25 лет – 43,1%; 25–45 лет – 44,2%; свыше 45 лет – 10,0%. Мужчины составляли 62,5%; женщины – 37,5%.

Диспансерным наблюдением в 2008 г. было охвачено 81,4% от находящихся на учете, в 2009 г. – 80,9%, в 2010 г. – 80,5%.

Лабораторное обследование пациентов с ХГС осуществлялось путем определения (методом ПЦР) в венозной крови РНК HCV, титра и генотипа.

Таблица 2 – Результаты лабораторного обследования, интерферонотерапии (ИФТ) пациентов с ХГС за 2008–2011 гг.

Генотип	2008					2009					2010		
	Выявлено РНК, чел.	Взято на ИФТ, чел.	Прервано ИФТ, чел.	Окончено ИФТ, чел.	РНК не выявлено после ИФТ, чел.	Выявлено РНК, чел.	Взято на ИФТ, чел.	Прервано ИФТ, чел.	Окончено ИФТ, чел.	РНК не выявлено после ИФТ, чел.	Выявлено РНК, чел.	Взято на ИФТ, чел.	Прервано ИФТ, чел.
1a, 1б	35	35	9	26	13	20	20	11	9	4	17	17	3
2a, 2б	42	42	7	35	22	16	16	5	11	11	15	15	2
3a, 3б	47	47	7	40	24	16	16	6	10	7	11	11	1

Пациенты госпитализировались в УЗ «ГОИКБ» для комплексного обследования и по его результатам принималось решение консилиумом в составе заместителя главного врача по медицинской части, заведующего отделением, сотрудника кафедры инфекционных болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет» и лечащего врача о необходимости ИФТ. ИФТ в 2008 году была назначена 102 пациентам стандартными интерферонами (эберон по 3 млн ед. 3 раза в неделю + рибавирин 800–1200 мг в сутки ежедневно) и проводилась в течение 2-х недель в стационаре с последующим продолжением в амбулаторных условиях. Через 1 месяц от начала лечения в КДК УЗ «ГОИКБ» осуществлялись осмотр врачом и лабораторное обследование с определением гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, а также показателей билирубина, АЛАТ и АсАТ. Через 3 месяца от начала лечения определялась РНК ВГС в ПЦР, а при ее выявлении динамика вирусной нагрузки, и в последующем – через 6 месяцев от начала лечения и при окончании лечения через 9 месяцев. Закончили полностью курс лечения 79 пациентов (77,5% от начавших лечение). У 9 пациентов лечение было отменено из-за развившейся анемии и тромбоцитопении; 14 пациентов самостоятельно прекратили лечение. У 56 РНК (70,9%) ВГС не выявлено, причем у 24 пациентов с генотипом 3a и 3б (48,1% от общего количества начавших лечение с данным генотипом), у 22 пациентов с генотипом 2a и 2б (44,2%) и у 13 пациентов с генотипом 1a и 1б (21,8%).

В 2009 г. взято на интерферонотерапию 52 пациента после выявления РНК ХГС, определения вирусной нагрузки и генотипа. Уменьшение количества пациентов, взятых на ИФТ, связано с отменой обеспечения препаратами за счет бюджета. Из них пациентов с генотипом 1a и 1б было 20 чел., 2a и 2б – 16 чел. и с генотипом 3a и 3б – 16 чел. Прервали лечение 22 чел. (42,3%). Из закончивших лечение 30 пациентов РНК ВГС не выявлялось у 4 пациентов с генотипом 1a и 1б (18,2% от общего количества начавших лечение с данным генотипом), у 11 пациентов с генотипом 2a и 2б (35,7%), и у 15 с генотипом 3a, 3б (36,2%).

В 2010 г. на интерферонотерапию были взяты 43 пациента. Из них 6 прервали лечение в ранние сроки. Девять пациентов закончили лечение (у 4-х после лечения РНК выявляется), 28 пациентов продолжают лечение. Из 3-х пациентов в 2010 г., проходивших лечение препаратами пегасис+копегус, у 2-х лечение закончено – РНК не выявляется, 1 продолжает лечение. В 2011 г. взято на интерферонотерапию 5 пациентов (препараты пегасис+копегус), у которых после лечения стандартными интерферонами сохранялась РНК ВГС. Лечение было начато в условиях инфекционного стационара в течение 2-х недель за счет бюджета, в дальнейшем проводится за счет пациента.

За анализируемый период у 85,0 % пациентов при лечении стандартными интерферонами отмечалось повышение температуры от 37,5 до 39,5°C в течение первых 4–5 инъекций, у 64,5% – снижение эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов в крови, у 9 (18,8%) лечение было прекращено из-за данных побочных эффектов (8,8%), у

15,6% пациентов имелись жалобы на плохой сон, депрессию, у 23,6% отмечалось усиленное выпадение волос.

Наиболее устойчивыми к проведению интерферонотерапии были пациенты с ХГС с генотипами 1a и 1b, элиминация РНК у которых составила 21,8% от общего количества получавших интерферонотерапию в 2008 году и 18,2% – в 2009 году. В то время как при генотипах 2a и 2b элиминация РНК составила 44,2% в 2008 г., и 35,7% – в 2009 г., а при генотипах 3a и 3b – 48,1% в 2008 г. и 36,2% – в 2009 г., соответственно.

Пациентам с ХГВ ИФТ не проводилась.

Заключение. Таким образом, централизация диспансерного наблюдения за пациентами с хроническими вирусными заболеваниями печени г. Гродно в условиях КДК УЗ «ГОИКБ» позволяет более оперативно решать вопросы лабораторного обследования (ПЦР) и вопросы назначения противовирусной терапии, коррекции побочных эффектов и схем лечения.

Krotkova E.N., Goncharov V.V.

ORGANIZATION OF DISPENSARY OBSERVATION AND TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C VIRUS IN GRODNO

Grodno Regional Infectious Clinical Hospital, Grodno, Belarus

The results of 3-year period of treatment and follow up of patients with chronic viral hepatitis in out-patients department of Grodno regional hospital of infectious diseases are presented. Quality of medical help, organization and involving of modern methods of diagnosis, administration and correction of antiviral treatment has been improved.

Кроткова Е.Н., Хильманович А.П.

ПЕРСПЕКТИВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СТАЦИОНАРЗАМЕЩАЮЩИХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

Гродненская областная инфекционная клиническая больница, Гродно, Беларусь

Актуальность. Эффективное и рациональное использование коечного фонда стационаров – один из аспектов экономии бюджетных средств. Одним из направлений является использование дневных стационаров при амбулаторно-поликлинических учреждениях, коек дневного пребывания – в стационарах.

С целью дальнейшего совершенствования качества оказания медицинской помощи пациентам с инфекционными заболеваниями печени, рационального использования коечного фонда в марте 2008 года в структуре УЗ «Гродненская областная инфекционная клиническая больница» было открыто консультативно-диспансерное отделение с 5 койками дневного пребывания для пациентов из г. Гродно и Гродненского района, используемыми в две смены.

Показаниями для госпитализации являются:

1. Пациенты с хроническими гепатитами В, С, другими вирусными гепатитами (в т.ч. неуточненными) для стартовой терапии интерферонами, не требующие круглосуточного пребывания в стационаре, проведения пункционной биопсии печени и др. лабораторных и инструментальных методов исследования.

2. Пациенты гепатологического профиля с целью дифференциальной диагностики с инфекционной патологией, в т.ч. призывного возраста по направлению комиссариата.

Цель исследования – изучить эффективность использования коек дневного пребывания консультативно-диспансерного отделения в системе организации медицинской помощи больным с инфекционными заболеваниями печени.

Материал для исследования – отчетная документация отделения за 2008–2010 гг.

Результаты. В динамике за 2008–2010 гг. отмечается постоянное увеличение числа пролеченных пациентов на койках дневного пребывания консультативно-диспансерного отделения: 2008 год – 216 чел., 2009 год – 335 чел., 2010 год – 342 чел.

Всего за 3 года пролечено 893 человека, что составляет 4,9% от всех выписанных пациентов из стационара (2008 г. – 3,7%; 2009 г. – 5,0%; 2010 г. – 6,0%), при том, что в структуре коечного фонда учреждения койки дневного пребывания занимают лишь 2,8%.

В структуре клинических форм преобладают заболевания печени инфекционной и неинфекционной этиологии – 96,4% (2008 г. – 94,9%; 2009 г. – 93,2%; 2010 г. – 95,3%). С хроническими вирусными гепатитами пролечено 420 человек (47,0% от всех выписанных). Большинство составляют пациенты с хроническим гепатитом С – 387 человек.

Средние сроки лечения пациентов с хроническим вирусным гепатитом С составляют 11,65 к/дней, что на 2,3% меньше, чем на койке с круглосуточным пребыванием. Однако стоимость 1-го дня пребывания пациента с учетом проведения интерферонотерапии, метаболической терапии и ряда необходимых лабораторно-инструментальных исследований составляет на койке дневного пребывания – 91044 рубля, на стационарной койке – 96167 рублей. С учетом того, что койка дневного пребывания используется в две смены, и за 2010 год проведено 3154 к/дня, сэкономлено 16157942 рубля. Само пребывание на койках дневного пребывания менее вредно для психики пациента, чем круглосуточное пребывание в инфекционном стационаре пациентами с другой инфекционной патологией, особенно для лиц молодого возраста, которые преобладают среди пролеченных в 2010 году.

Пациенты в возрасте 18–30 лет составили в структуре выписанных 54,7%. Среди госпитализированных преобладают лица мужского пола – 82,5% (282 чел.), женщин пролечено 17,5% (60 чел.).

С 2010 года в штатное расписание КДО введено 0,5 ставки психолога, что позволило осуществлять психологическое консультирование пациентов с отбором лиц для осуществления своевременной психотерапевтической помощи.

Все пациенты с хроническими заболеваниями печени выписаны с улучшением, случаев перевода на круглосуточное пребывание в связи с ухудшением состояния не было.

Заключение. Таким образом, проведенный анализ свидетельствует о необходимости дальнейшего использования коек дневного пребывания для лечения пациентов с хроническими заболеваниями печени, а также для обследования с целью дифференциальной диагностики инфекционной патологии и подбора схемы интерферонотерапии, как экономного и менее затратного варианта организации стационарной помощи, и более психологически щадящего для пациента, с высокой результативностью.

Krotkova E.N., Hilmanovich A.P.

PROSPECT OF USE OF REPLACING HOSPITAL TECHNOLOGIES IN TREATMENT OF PATIENTS WITH LIVER INFECTIOUS DISEASES

The Grodno regional infectious clinical hospital, Grodno, Belarus

The carried out analysis of efficiency of use of cots of day stay of the Grodno regional infectious clinical hospital for 2008-2010 testifies to necessity of their further use for inspection, treatment of patients with chronic diseases of a liver as economical and less expensive variant of the stationary help and more psychologically sparing for the patient with high clinical productivity.

Лелевич С.В.

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВВЕДЕНИЯ ЭТАНОЛА НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН В ПЕЧЕНИ КРЫС

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Хроническая алкогольная интоксикация представляет собой пример одного из наиболее распространенных длительных экзогенных химических воздействий на организм. Комплекс изменений, возникающий при длительном введении этанола, необходимо рассматривать как генерализованную интоксикацию, затрагивающую подавляющее число клеток. Висцеральные нарушения под влиянием хронической

алкогольной интоксикации имеют при этом не меньшее значение, чем классические симптомы поражения ЦНС.

Среди многочисленных висцеральных поражений, которые оказывают влияние на общую продолжительность жизни при алкоголизме, патологии печени отводится ведущее место. Данный орган несет основную нагрузку в метаболическом цикле этанола, поступающего в организм. Длительное введение алкоголя максимально загружает пути его метаболизма, превращая печень в основной орган – «мишень». Функциональное состояние данного органа играет важную роль в патогенезе алкогольной болезни. Выявлено, что у больных с патологией печени имеются клинические особенности алкоголизма, заключающегося в более высокой наследственной отягощенности заболевания, раннем начале и большей скорости формирования основных клинических симптомов. Помимо того, что печень является главной мишенью для алкоголя, это еще и основной орган, ответственный за гомеостаз глюкозы и энергетический обмен в организме. Изучение нарушений данного обмена при действии этанола позволит приблизиться к пониманию событий на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях.

Большинство данных о нарушениях углеводного обмена в печени получены при длительных сроках алкоголизации (3–8 мес.). Однако практически отсутствуют сведения о нарушениях метаболизма глюкозы при более коротких сроках введения этанола (до 1 мес.), которые можно рассматривать как субхронические. Очевидно, что именно в этот период происходит трансформация острых эффектов этанола в патохимические отклонения, характерные для хронической алкогольной интоксикации.

Цель – исследование активности ферментов гликолиза, содержания субстратов углеводного обмена в печени крыс при хронической алкогольной интоксикации.

Материал и методы. В эксперименте было использовано 25 белых, беспородных крыс-самцов массой 180–220 г, находившихся на стандартном рационе вивария при свободном доступе к воде. Животные были разделены на 3 группы. Особям первой группы (контроль) внутрижелудочно вводили 0,9 % раствор хлорида натрия 2 раза в сутки, вторая группа животных получала 25 % раствор этанола в течение 14 суток, а третья – 29 суток. Декапитацию производили через 1 час после последней инъекции.

После декапитации животных у них извлекали печень. Одну часть ткани фиксировали в жидком азоте для определения содержания субстратов, а другую использовали для определения активности ферментов. В центрифугатах определяли активность основных ферментов гликолиза – гексокиназы (ГК), глюкокиназы (ГЛК), пируваткиназы (ПК), а также лактатдегидрогеназы (ЛДГ). В гомогенатах печени определяли содержание субстратов углеводного обмена – глюкозы, глюкозо-6-фосфата (Г-6-Ф), пирувата, лактата и гликогена.

Статистическую обработку данных выполняли с применением методов непараметрической статистики, используя U-критерий Манна-Уитни. При этом использовался пакет статистических программ STATISTICA 7.0.

Результаты. Введение алкоголя в течение 14-ти суток (2-я группа) сопровождалось ингибированием в печени активности одного из ключевых ферментов гликолиза – ГЛК. Со сниженной скоростью глюкокиназной реакции был сопоставим повышенный уровень глюкозы в печеночной ткани. Изменений активностей других исследованных ферментов гликолиза при введении алкоголя в течение 14-ти суток выявлено не было.

Увеличение алкоголизации экспериментальных животных до 29-ти суток сопровождается более существенными сдвигами в функционировании изученного пути метаболизма глюкозы в печени, чем при предыдущем сроке. У животных 3-й группы выявлено снижение активностей ферментов начальных стадий гликолиза – ГК и ГЛК. Ингибирование скоростей данных реакций является, вероятно, одной из основных причин увеличения содержания глюкозы в печени при 29-суточной алкогольной интоксикации. Концентрация данного субстрата при этом превышает и контрольный уровень (на 55 %), и таковой у особей 2-й экспериментальной группы. Определенный вклад в вышеуказанные изменения вносит снижение содержания гликогена в печени крыс при 29-суточной

алкогольной интоксикации. Падение концентрации данного полисахарида обусловлено, вероятно, угнетением его обмена при хронической алкоголизации. Этанол при длительном поступлении в организм перестраивает метаболизм глюкозы на путь пируват → ацетил КоА → триглицериды. Еще одним важным, на наш взгляд, эффектом 29-суточной алкогольной интоксикации является увеличение активности ЛДГ в печени крыс и, как следствие этого, рост концентрации лактата. Эти данные указывают на анаэробную переориентацию одного из основных путей метаболизма глюкозы в печени – гликолиза при длительном поступлении алкоголя в организм. У животных 3-й группы был снижен уровень Г-6-Ф, что является еще одним, наряду с ростом содержания глюкозы в печени, следствием ингибирования активности ферментов начальных стадий гликолиза.

Закключение. Таким образом, алкогольная интоксикация в относительно непродолжительные сроки (до 1 мес.) сопровождается нарушениями метаболизма глюкозы по пути гликолиза и отклонениями в обмене гликогена в печени. Эти нарушения следует рассматривать в качестве одного из модулей начальной стадии патохимической картины хронической алкогольной интоксикации.

Lelevich S.V.
FUNCTIONAL STATE OF GLUCOLYSIS IN RAT LIVER
UNDER CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

The glycolysis activities have been studied in rat liver under chronic alcohol intoxication. The inhibition of some glycolytic enzymes was observed after the 29 days alcohol intoxication. Long-termed ethanol administration led to increase in the liver glucose and lactate contents, along with diminishing of the glycogen level.

Лелевич С.В.
ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕНТОЗОФОСФАТНОГО ПУТИ В ПЕЧЕНИ
КРЫС ПРИ ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ И МОРФИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ
Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. В настоящее время одной из важнейших медико-социальных проблем современного общества является алкогольная и наркотическая зависимость. Массовое злоупотребление этими веществами приводит к увеличению случаев острых отравлений, многочисленных медицинских патологий, а также росту криминогенности. Формирование алкогольной и наркотической зависимости обусловлено нарушением функционального состояния различных биохимических и физиологических систем организма, многие из которых рассматриваются как первичные патогенетические факторы развития этих заболеваний. Такими факторами, в частности, являются: усиленное образование в печени ацетальдегида из этанола при его избыточном поступлении в организм, повреждающее действие алкоголя на клеточные мембраны многих органов, образование в ткани головного мозга алкалоидов с морфиноподобным действием, изменение функционального состояния нейромедиаторных систем ЦНС.

В последнее время активно обсуждается вопрос об общности патогенетических механизмов развития алкоголизма и наркоманий. Большинство исследований в этом направлении посвящены изучению «центральной» компоненты данной патологии. Показано, что этанол и опиаты меняют специфическую активность регуляторных белков мембран, модифицируют передачу нервного импульса в некоторых нейромедиаторных системах и др. [2, 5]. Именно нарушения процессов нейромедиации в настоящее время рассматриваются как основа формирования алкогольной и опиной зависимости.

Однако практически отсутствуют данные о сравнительной характеристике метаболических нарушений при алкоголизме и наркоманиях в периферических органах и

тканях. Учитывая роль печени, как основного органа-мишени при алкогольной и опиной интоксикации, представилось обоснованным провести сравнительный анализ механизмов действия этих соединений в данной ткани.

Цель – сравнительное изучение нарушений функционального состояния пентозофосфатного пути (ПФП) в печени крыс при однократном введении различных доз этанола и морфина.

Материал и методы. В эксперименте по моделированию острой алкогольной интоксикации (ОАИ) было использовано 29 белых беспородных крыс-самцов, массой 180–220 г. Перед декапитацией все животные 12 часов содержались без пищи при свободном доступе к воде. Особям первой экспериментальной группы (контроль) внутривенно вводили 1 мл физиологического раствора NaCl, второй – 10% раствор этанола в дозе 1 г/кг, третьей – 25% раствор этанола в дозе 2,5 г/кг и четвертой – 25% раствор этанола в количестве 5 г/кг массы тела. Декапитацию производили через 1 час после инъекций.

Острую морфиновую интоксикацию (ОМИ) моделировали на 32 белых беспородных крысах-самцах массой 180–220 г. Животные содержались на стандартном рационе вивария при свободном доступе к воде. ОМИ вызывали однократным внутривенным введением 1% раствора морфина гидрохлорида. Особи 2-й группы получали наркотик в дозе 10 мг/кг массы тела, 3-й группы – 20, а 4-й группы – 40. Контрольным животным (1-я группа) вводили эквивалентное количество 0,9% раствора NaCl. Декапитацию проводили через 1 час после инъекции.

В гомогенатах печени с использованием высокочувствительных методов определяли активность ферментов ПФП – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ), 6-фосфоглюконатдегидрогеназы (6-ФГДГ) и транскетолазы (ТК). Уровень пентоз определяли в гомогенатах, для приготовления которых использовали ткани, замороженные в жидком азоте. Статистическую обработку данных выполняли с применением методов непараметрической статистики, используя U-критерий Манна-Уитни. При этом использовался пакет статистических программ STATISTICA 7.0.

Результаты. Этанол, вводимый в дозе 1 г/кг, приводил только к снижению активности ТК, а в дозе 2,5 г/кг – к ингибированию активности Г-6-ФДГ и понижению уровня пентоз. На фоне тяжелой алкогольной интоксикации (5 г/кг) отмечалось снижение активностей всех изученных ферментов ПФП, а также содержания пентоз.

Морфин в дозе 10 мг/кг повышал активность Г-6-ФДГ и ТК, что согласовывалось с активацией ряда ферментов гликолиза в данных условиях. Увеличение активности ферментов ПФП отмечалось на фоне гипергликемии, стабильного уровня глюкозы и Г-6-Ф в печени. Схожая картина по изменению активности ферментов ПФП и гликолиза отмечалась при назначении морфина в дозе 20 мг/кг, когда они не отличались от контрольного уровня. На фоне введения большой дозы наркотика (40 мг/кг) происходило повышение активности Г-6-ФДГ.

Заключение. Таким образом, эффекты острой алкогольной интоксикации на функциональное состояние ПФП в печени значительно отличаются от таковых при действии морфина. Установлен дозозависимый ингибирующий эффект этанола на активности лимитирующих ферментов данного метаболического пути. Морфин в небольшой дозе (10 мг/кг) активизирует ферменты ПФП, что противоположно действию малой дозы этанола. Увеличение степени тяжести морфиновой интоксикации (20 и 40 мг/кг) практически не изменяет активности ферментов данного пути. Последний эффект может быть обусловлен быстропроходящей активизацией катаболизма глюкозы на ранних стадиях действия средних и больших доз морфина.

Различия в метаболических эффектах однократного введения алкоголя и морфина на обмен глюкозы в печени в принципе объяснимы. Эти вещества имеют индивидуальные пути биотрансформации в организме, что обуславливает их особенное воздействие на гормональный фон, гомеостаз других биологически активных соединений, прямые и опосредованные эффекты на ферменты метаболизма глюкозы. Полученные результаты

следует учитывать при разработке дифференцированных схем метаболической коррекции острых отравлений алкоголем и морфином.

Lelevich S.V.

STATE OF PENTAPHOSPHATE WAY IN LIVER OF THE RATS UNDER ACUTE ALCOHOL AND MORPHINE INTOXICATION

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

The comparative analysis of sharp alcohol and morphine intoxications effects on pentaphosphate way in liver of the rats was done. Dose-dependent inhibitory effect of ethanol on activity of limiting ferment of this metabolic way. Morfin in dose 10 mg/kg. actuates the ferments of pentaphosphate way, as contrasted with ethanol, not influence upon these factors at dose 20 and 40 mg/kg.

Лис Р.Е., Поплавская Е.А.

ВЛИЯНИЕ АНТИТЕЛ ПРОТИВ АНТИГЕНОВ ПЕЧЕНИ, ВВЕДЕННЫХ В ОРГАНИЗМ БЕРЕМЕННЫХ КРЫС, НА ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГЕПАТОЦИТОВ ПОТОМСТВА В ПОСТНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД РАЗВИТИЯ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Формирование внутренних органов потомства происходит в тесном взаимодействии с организмом матери и, в частности, с её иммунной системой. Поэтому модификация иммунитета матери по отношению к плоду может оказывать влияние на процессы развития внутренних органов у потомства в постнатальный период.

Нарушения иммунной системы могут вызываться различными факторами: инфекциями, стрессом, химическими соединениями, опухолями и т.д. При этом все эти факторы, воздействуя на иммунную систему, оказывают побочное действие и на другие системы организма. Для изучения роли иммунной системы матери во время беременности на процессы развития внутренних органов у потомства в постнатальный период в качестве агента воздействия необходимо выбрать такой, который бы не оказывал побочного действия на другие системы материнского организма. Для этих целей наиболее подходящим, на наш взгляд, будет использование антител против плодных антигенов. В этом случае можно предположить, что будет моделироваться ситуация пассивного иммунного ответа матери на антигены плода.

Цель – изучить действие антител против антигенов печени плода, введенных беременной самке белых крыс, на гистохимические показатели гепатоцитов потомства в постнатальный период.

Материал и методы. В качестве агента воздействия были взяты антитела против антигенов печени плода.

В качестве объектов исследования использовались крысята на 30-й день постнатального развития, полученные от самок беспородных белых крыс, которым в период беременности вводили антитела против антигенов печени плода. В эксперименте было использовано 19 крысят на 30-й день постнатального развития.

Иммунная сыворотка (антитела) была получена от небеременных самок белых крыс, сенсibilизированных плодными антигенами печени на полном адьюванте Фрейнда.

Иммунная сыворотка вводилась однократно, внутрибрюшинно подопытным самкам крыс на 15-й день беременности в объеме 2 мл на 1 кг массы животного (первым днем беременности считается день обнаружения сперматозоидов во влагалищном мазке). Животным контрольной группы вводилась сыворотка интактных крыс в том же объеме и в те же сроки. Животные интактной группы не подвергались никаким воздействиям.

Для определения нарушения метаболизма гепатоцитов в постнатальный период развития исследовали крысят на 30-й день постнатального развития. Крысят декапитировали

под эфирным наркозом и выделяли печень. Часть печени крысёнка замораживали в жидком азоте. Из замороженных кусочков ткани печени готовили криостатные срезы на микротоме – криостате. На криостатных срезах проводили тетразолиевые гистохимические реакции по выявлению активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) – маркера цикла трикарбоновых кислот; лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – маркера анаэробного гликолиза, NADH-дегидрогеназы (НАДН-ДГ) – показателя активности митохондриальных процессов, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) – маркера пентозофосфатного шунта и NADPH-дегидрогеназы (НАДФН-ДГ) – показателя энергообеспеченности синтетических процессов. Относительный уровень активности ферментов определялся по оптической плотности препаратов печени, которая регистрировалась с помощью компьютерного анализатора изображений Bioscan NT. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием критерия Стьюдента.

Результаты. При введении антител против антигенов печени плода беременным самкам на 15-й ДБ у крысят, полученных от этих самок, на 30-й день постнатального развития наблюдалось статистически достоверное снижение уровня активности НАДН-ДГ на 14%, при этом уровень активности НАДФН-ДГ практически от интактных показателей не отличался (табл.1). У контрольных животных уровень активности НАДН-ДГ и НАДФН-ДГ практически от интактных показателей не отличался (табл.1). Уровень активности Г-6-ФДГ, СДГ и ЛДГ как у подопытных, так и у контрольных животных статистически достоверно от интактных показателей не отличался, хотя наблюдалось повышение уровня активности СДГ на 27 % у подопытных, и на 39 % у контрольных животных (табл. 2).

Таблица 1 – Уровень активности (в единицах оптической плотности X 1000) НАДН-ДГ, НАДФН-ДГ в цитоплазме гепатоцитов крысят в различные сроки постнатального развития подопытных и интактной групп

Группа	Уровень активности НАДН-ДГ	% к интактным	Уровень активности НАДФН-ДГ	% к интактным
Подопытная	1127,50 ± 42,11*	86	875,00 ± 72,86	102
Контрольная	1294,00 ± 40,69	99	816,00 ± 43,20	95
Интактная	1312,00 ± 42,71		856,00 ± 41,06	

Примечание: * – статистически достоверные различия с интактными животными при $P < 0.05$.

Таблица 2 – Уровень активности (в единицах оптической плотности X 1000) Г-6-ФДГ, СДГ и ЛДГ в цитоплазме гепатоцитов крысят в различные сроки постнатального развития подопытных и интактной групп

Группа	Уровень активности Г-6-ФДГ	% к интактным	Уровень активности СДГ	% к интактным	Уровень активности ЛДГ	% к интактным
Подопытная	1070,00 ± 110,23	109	257,50 ± 36,37	127	937,50 ± 27,20	90
Контрольная	902,00 ± 56,34	92	300,00 ± 32,09	139	982,00 ± 41,16	95
Интактная	980,00 ± 37,01		216,00 ± 36,69		1038,00 ± 106,37	

Примечание: * – статистически достоверные различия с интактными животными при $P < 0.05$.

Закключение. Таким образом, введение антител против антигенов печени плода беременной самке приводит к угнетению митохондриальных процессов в гепатоцитах крысят.

Lis R.E., Paplauskaya E.A.

**INFLUENCE OF ANTIBODIES AGAINST ANTIGENS OF LIVER
INTRODUCED IN ORGANICISM PREGNANT RATS ON THE HISTOCHEMICAL
SHOWING OF HEPATOCYTES PROGENY IN THE POSTNATAL PERIOD OF
DEVELOPMENT**

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

We investigated the influence of antibodies against antigens of fetal liver introduced to pregnant female white rats on histochemical showing of hepatocytes in the postnatal period of development. Revealed that the introduction of antibodies against antigens of fetal liver pregnant female leads to impaired metabolism of hepatocytes progeny of these animals in the postnatal period of development.

Лис М.А., Добродей М.А., Пронько Т.П., Скренда А.С., Шахнюк Н.Е.

**КОМПЛЕКСНОЕ, ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ
ПЕЧЕНИ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ**

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Циррозы печени (ЦП) являются крайне тяжело протекающей, конечной стадией хронических воспалительных заболеваний печени. После болезней опухолевой природы они занимают первое место среди причин смертности от желудочно-кишечных заболеваний. Однако лечение ЦП до настоящего времени недостаточно эффективно и требует дальнейшей разработки.

Цель – анализ особенностей клинического течения ЦП с учетом эффективности дифференцированной медикаментозной терапии.

Материал и методы. В терапевтическом стационаре УЗ «Городская клиническая больница №1, г. Гродно» в период 2006–2010 гг. находилось на лечении 146 больных ЦП, в т.ч. 106 мужчин и 40 женщин. Средний возраст составил 52,6 лет. Этиологическим фактором ЦП в 66,0% случаев было злоупотребление алкоголем, в 2,5% – вирусный гепатит С, подтвержденный лабораторно, в 2,7% – перенесенная в прошлом малярия, в 28,8% – причина развития ЦП не установлена.

При диагностике заболеваний учитывались субъективные, физикальные данные, результаты лабораторно-инструментальных методов с учетом стандартов и протоколов исследований.

Результаты. В результате обследования диагностированы: в 47,2% случаев – эритропения, в 71,0% – снижение уровня гемоглобина, в том числе у 20,0% больных – падение гемоглобина до 50–53 г/л. В каждом четвертом случае наблюдалась лейкопения (до $2,5\text{--}3,5 \times 10^9/\text{л}$), что расценивалось как признак угнетения костномозгового кроветворения не только с тяжелой интоксикацией, но и как следствие гиперспленизма. Лейкоцитоз (до $10\text{--}11 \times 10^9/\text{л}$), наблюдался только в 13,0% случаев, у большинства из которых одновременно отмечалось повышение температуры до $37,3\text{--}37,9^\circ\text{C}$. Повышение активности АлАТ было у 29,0%, АсАТ – у 45,0%, а увеличение СОЭ у 84,0% больных с ее колебанием от 21 до 76 мм/час. Эти изменения расценивались как один из наиболее характерных признаков активности ЦП. При этом следует отметить, что особо резкое ускорение СОЭ наблюдалось в случаях с выраженной анемией.

Билирубинемия наблюдалась в 61,0% случаев и колебалась в диапазоне от 31 до 340 мкмоль/л, а диспротеинемия, низкое содержание альбуминов были у 27,0% больных.

При ультразвуковом исследовании печени в 91,0% случаев отмечались мелкозернистый рисунок, повышение эхогенности, неровность контуров паренхимы печени, в 83,0% – обеднение сосудистого рисунка, а в 89,3% – расширение воротной вены. У 86,2% больных диагностировано увеличение селезенки. В необходимых случаях проводили компьютерную томографию, а при узловом поражении – биопсию печени, исследование α -

фетопротеина. Кроме того, определялись HBsAg, анти, HCV, электролиты, особенно в случаях выраженного отечного синдрома, проводились исследования асцитической жидкости, R-графия органов грудной клетки для диагностики гидроторакса и его величины, а для оценки степени нарушения сознания использовалась шкала Глазго. Все эти данные в сочетании с анамнестическими и другими клиническими признаками заболевания позволили установить превалирование у большинства больных мелкоузлового цирроза печени, наличие признаков портальной гипертензии. Последняя проявилась расширением подкожных вен брюшной полости (53,9%), асцитом (74,0%), варикозным расширением вен пищевода и желудка (82,1%), установленном при эзофагогастродуоденоскопии.

Эти клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования стали основанием для диагностики не только прямых признаков ЦП, но и ведущих синдромов заболевания в каждом конкретном случае.

Всем больным назначался постельный режим, стол №5; с дезинтоксикационной целью, и особенно у больных с выраженными синдромами гепатоцеллюлярной недостаточности, цитолиза, с холестатическим синдромом внутривенно капельно вводились 5% раствор глюкозы, гемодез, трисоль, реополиглюкин. Для ликвидации диспротеинемии также внутривенно капельно назначался 20% раствор альбумина в разовой дозе 100 мл или 150 мл свежзамороженной плазмы. Больным с ЦП алкогольной, токсической этиологии, с выраженным холестазом, с первичным билиарным ЦП назначались урсодезоксихолиевая кислота, гептрал. Назначались гепатопротекторы (липостабил, карсил, эссенциале форте Н с учетом холестатического синдрома), ингибиторы протеаз (контрикал и др.), витамины группы В, витамин С. Больным с тяжелой анемией переливалась эритроцитарная масса. Всем больным с отечно-асцитическим синдромом назначался верошпирон (75–100–200 мг в сутки), а при недостаточной эффективности его прием комбинировали с приемом фуросемида в титрованных адекватных дозах. Кроме того, согласно протоколу лечения, применялась и другая симптоматическая терапия. Лишь в 5–6% случаев с резистентным, декомпенсированным асцитом больным был проведен абдоминальный парацентез. Однако эффективность лечения этих больных была недостаточной.

В особо тяжелых случаях (6 больных) с выраженной активностью воспалительного процесса, желтухой, печеночной энцефалопатией, синдромом гиперспленизма и при неэффективности другой терапии назначались гепатил, лактулоза и преднизолон (15–25 мг в сутки) парентерально с последующим снижением до 5–10 мг в сутки внутрь. Лечение этой группы больных также было малоэффективно. Смертность составила 2,1%.

Перед выпиской из стационара улучшение состояния больных наблюдалось в 90,0% случаев, двое больных переведены в хирургическое отделение с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и в 2,3% случаев лечение было без заметного клинического эффекта.

Заключение. Комплексное клинико-лабораторное, инструментальное обследование больных ЦП позволяет диагностировать в каждом отдельном случае особенности течения заболевания, превалирующие синдромы его течения и определить наиболее эффективную, адекватную медикаментозную терапию.

Lis M.A., Dobrodey M.A., Pronko T.P., Skrenda A.S., Shaxniuk N.E.

AN INTEGRATED, DIFFERENTIATED TREATMENT OF PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS IN THE THERAPY CLINIC.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

146 patients with liver cirrhosis were examined in our hospital during 2006-2010 years. Complex clinic-laboratorial, instrumental examination of patients with liver cirrhosis allows to diagnosis disease and to determine the most effective therapy.

**Макарчиков А.Ф.^{1,2}, Лучко Т.А.¹, Русина И.М.^{1,2},
Макар Е.А.¹, Шляхтун А.Г.¹, Кудырко Т.А.^{1,2}, Аверин В.А.¹
СОДЕРЖАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ВИТАМИНА В₁ В ПЕЧЕНИ КРЫС
ПРИ ОСТРОЙ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ**

¹ – ГУ «Научно-производственный центр «Институт фармакологии и биохимии
Национальной академии наук Беларуси», Гродно, Беларусь

² – Гродненский государственный аграрный университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. В большинстве исследованных биологических объектов, в том числе в органах и тканях млекопитающих, витамин В₁ представлен тиамином (нефосфорилированная форма) и его фосфатными производными – тиаминмоно- (ТМФ), ди- (ТДФ) и трифосфатом (ТТФ). Недавно в живых организмах было обнаружено и идентифицировано новое производное витамина В₁ – аденилированный тиаминтрифосфат (АТТФ). Вместе с белками-транспортерами, ферментами биосинтеза и гидролиза эти соединения составляют единую систему обмена витамина В₁ в клетке. Основная масса витамина В₁ в тканях млекопитающих, как правило, – это 70–85%, приходится на ТДФ, который играет роль кофермента в реакциях, катализируемых митохондриальными дегидрогеназными комплексами α -кетокислот и транскетолазой; биохимические функции ТМФ, ТТФ, АТТФ и тиамина неизвестны. В экспериментах на относительно простых модельных организмах (*E. coli* и *A. thaliana*) было продемонстрировано, что метаболизм витамина В₁ оперативно реагирует на изменения физиологического состояния, вызванные действием факторов среды (гипоксия, углеродный голод), при этом наблюдаемые сдвиги, в зависимости от условий, связаны с возрастанием концентраций ТТФ либо АТТФ. Результаты этих экспериментов, указывающие на участие системы обмена витамина В₁ в биохимических механизмах срочной адаптации, позволяют рассматривать ТТФ и АТТФ в качестве сигнальных либо регуляторных молекул. В то же время, практически нет никаких сведений о возможной роли системы метаболизма витамина В₁ в адаптационных ответах у организмов с более высоким уровнем развития. В связи с этим, цель настоящей работы заключалась в исследовании действия острой гипобарической гипоксии на содержание производных витамина В₁ в печени крысы (*R. norvegicus*) – модельного организма, широко используемого для изучения молекулярных основ патологий человека.

Цель – изучить содержание производных витамина В₁ в печени крыс при острой гипобарической гипоксии.

Материал и методы. Эксперимент проводили на крысах-самцах линии Вистар массой 220–280 г, разбитых на три группы – контрольную (К, 5 животных) и две опытных – О₁ (6 животных) и О₂ (5 животных). Гипоксию вызывали путем имитации подъема крыс на высоту 11000 м в барокамере со средней скоростью 23 м · с⁻¹ по следующей схеме: группа О₁ – подъем (8 мин.) – спуск (7 мин.); группа О₂ – подъем (8 мин.) – задержка на высоте (4 мин.) – спуск (7 мин.).

Концентрацию лактата в крови определяли ферментативным методом с помощью лактатдегидрогеназы. Содержание производных витамина В₁ в печени определяли методом обращенно-фазовой ион-парной высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе Agilent 1200 при скорости потока 0,5 мл / мин⁻¹, используя аналитическую колонку PRP-1 (4,1 × 150 мм, частицы 5 мкм) с протекторным колоночным картриджем (2,3 × 25 мм). Мобильная фаза состояла из 50 мМ К-фосфатного буфера, рН 8,5, содержащего 25 мМ тетра-*n*-бутиламмонийгидрогенсульфат и 4% тетрагидрофуран. Перед инъекцией пробы окислялись 4,3 мМ K₃[Fe(CN)₆] в 15% КОН; производные тioxрома детектировали по флуоресценции при длине волны возбуждения 365 нм и эмиссии 433 нм. Оценку достоверности разности между средними значениями показателей по группам проводили на основании *t*-критерия Стьюдента, для статистической обработки данных использована программа GraphPadPrism 3.0.

Результаты. У животных контрольной группы концентрация лактата в крови составляла $1,08 \pm 0,15$ мМ. После «подъема на высоту» отмечался достоверный рост этого показателя: в группе О₁ содержание лактата увеличилось до $4,14 \pm 0,55$ мМ ($P < 0,001$), а в группе О₂ – до $6,68 \pm 0,55$ мМ ($P < 0,001$ по сравнению с К, и $P < 0,05$ по сравнению с О₁).

Результаты количественного определения производных витамина В₁ в печени приведены в таблице.

Таблица 1 – Содержание производных витамина В₁ (нмоль×г⁻¹ влажной ткани) в печени крыс при острой гипобарической гипоксии

Группа	Тиамин	ТМФ	ТДФ	ТТФ	АТТФ	Общий В ₁
К	$0,402 \pm 0,044$	$1,210 \pm 0,102$	$17,510 \pm 2,156$	$0,031 \pm 0,003$	$0,028 \pm 0,004$	$19,240 \pm 2,205$
О ₁	$0,159 \pm 0,012^{***}$	$0,594 \pm 0,033^{***}$	$13,230 \pm 0,631$	$0,025 \pm 0,003$	$0,019 \pm 0,002$	$14,020 \pm 0,665^*$
О ₂	$0,152 \pm 0,028^{**}$	$0,543 \pm 0,085^{***}$	$10,390 \pm 1,301^*$	$0,019 \pm 0,002^{**}$	$0,014 \pm 0,002^*$	$11,120 \pm 1,382^*$

Примечание: данные представлены в виде $M \pm SEM$. Общее содержание витамина В₁ рассчитывали как сумму тиамин + ТМФ + ТДФ + ТТФ + АТТФ по каждому животному. Достоверность разности с контрольной группой: $^*(P < 0,05)$, $^{**}(P < 0,01)$, $^{***}(P < 0,001)$.

Как следует из таблицы, гипоксия приводила к достоверному снижению общего содержания витамина В₁ в печени животных обеих опытных групп, при этом обращает на себя внимание тот факт, что степень снижения показателя «общий В₁» увеличивается consistently с ростом уровня лактата в крови. Корреляционный анализ полученных данных свидетельствует о существовании отрицательной взаимосвязи между концентрацией лактата в крови и содержанием витамина В₁ в печени ($r^2 = 0,313$, $P < 0,05$). Поскольку в печени крыс в белково-связанном состоянии находится менее 50% ТДФ, очевидно, что резкое снижение общего количества витамина В₁ при гипоксии происходит, в основном, за счет мобильного пула «свободной» формы кофермента, часть которого, судя по всему, после гидролиза до ТМФ и тиамина переносится кровью в другие органы и ткани. Хотя пока не представляется возможным делать какие-либо определенные предположения о путях и биохимическом смысле перераспределения витамина В₁ в условиях острой гипоксии, этот феномен, на наш взгляд, имеет явный адаптационный характер на уровне организма. Что касается клеток печени, то уменьшение в них концентраций производных витамина В₁ при краткосрочной гипоксии, по-видимому, не имеет физиологического значения.

Заключение. В отличие от жирорастворимых витаминов, которые при избытке «откладываются про запас» в жировых депо и в любой момент могут быть мобилизованы в соответствии с насущными метаболическими потребностями, млекопитающие не способны накапливать витамин В₁ для длительного хранения. Тем не менее, исходя из данных литературы, нам кажется вероятным, что печень, благодаря значительному пулу «свободного» ТДФ, способна поддерживать необходимый уровень витамина В₁ в других органах и тканях в течение нескольких дней В₁-авитаминоза. Полученные же нами результаты указывают на то, что этот «подвижный» пул ТДФ печени может также служить метаболическим резервом витамина В₁, используемым при необходимости в целях срочной адаптации организма.

Makarchikov A.F.^{1,2}, Luchko T.A.¹, Rusina I.M.^{1,2},

Makar E.A.¹, Shlakhtun A.G.¹, Kudyrka T.G.^{1,2}, Averyn V.A.¹

THE CONTENT OF VITAMIN В₁ DERIVATIVES IN RAT LIVER UNDER ACUTE HYPOBARIC HYPOXIA

¹Institute of Pharmacology and Biochemistry, NAS of Belarus,

²Grodno State Agricultural University, Grodno, Belarus

The liver content of vitamin В₁ has been revealed to reduce in rats experiencing acute hypobaric hypoxia. This phenomenon seems to be due to re-allocation of liver free thiamine diphosphate pool to some other tissues as a result of urgent adaptation to hypoxia.

Матиевская Н.В.¹, Цыркунов В.М.¹, Еремин В.Ф.², Гасич Е.Л.², Кузьмич И.А.³
**РЕЗУЛЬТАТЫ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
 КОИНФЕКЦИИ ВИЧ/ВГС У ПАЦИЕНТОВ ГРОДНЕНСКОГО РЕГИОНА
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

¹ – Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

² – ГУ «РНПЦ эпидемиологии и микробиологии», Минск, Беларусь

³ – УЗ «Гродненская областная инфекционная больница», Гродно, Беларусь

Введение. Регулярно осуществляемый молекулярно-генетический мониторинг вирусов гепатита С и ВИЧ позволяет устанавливать генотипы ВГС и ВИЧ, циркулирующие на территории региона, определять филогенетические связи между генотипами вирусов. Данные исследования имеют большое практическое значение, поскольку позволяют своевременно выявлять наиболее уязвимые для инфицирования контингенты населения, проводить эффективные противоэпидемические мероприятия, выявлять мутации резистентности вирусов к противовирусным препаратам, прогнозировать эффективность различных схем терапии ВГС-инфекции и ВИЧ-инфекции, оценивать точность используемых тест-систем для диагностики ВГС- и ВИЧ-инфекции.

Цель исследования – анализ результатов молекулярно-генетического исследования субтипов ВГС и ВИЧ у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, проживающих в Гродненской области.

Материалы и методы. Генотипы ВГС были определены у 129 пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС. Группу сравнения составили 90 больных с моноинфекцией ВГС, проживающих там же. Определение генотипа ВГС осуществлялось методом ПЦР с электрофорезом, использовался набор реагентов «Амплисенс».

Для проведения молекулярно-филогенетического анализа субтипов ВГС и ВИЧ были отобраны образцы плазмы крови 35 пациентов из Гродненского региона, которые имели коинфекцию ВИЧ/ВГС.

Из полученных образцов была выделена РНК ВГС, проведены этапы обратной транскрипции и «гнездовой» ПЦР. Специфические фрагменты ДНК выделены при детекции в агарозном геле. Фрагменты ДНК были секвенированы в ПЦР, разогнаны в генетическом анализаторе ABI Prism 3100 Avant (США) и проанализированы в программах SeqScape, BioEdit, филогенетическое дерево было построено с использованием программы MEGA4. При проведении ПЦР в «гнездовом» варианте по генам env и gag ВИЧ получены специфические фрагменты ДНК (для env-гена ВИЧ, равный 380 пар нуклеотидов, для gag – 750 пар нуклеотидов). Учет результатов проводили визуально с помощью трансиллюминатора (УФ 302 нм). Амплифицированная ДНК была использована для последующего секвенирования и определения генотипов ВИЧ-1.

Результаты. Частота различных генотипов ВГС, установленных с использованием набора реагентов «Амплисенс» у больных с коинфекцией ВИЧ/ВГС и моноинфекцией ВГС, представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Генотипы ВГС у больных с коинфекцией ВИЧ/ВГС и моноинфекцией ВГС в Гродненском регионе, абс. (%)

Генотипы ВГС	Коинфекция ВИЧ/ВГС N=129	Моноинфекция ВГС N=97	P
1 а	30 (23,3%)	6 (6,1%)	<0,05
1в	21 (16,8%)	43 (44,3%)	<0,05
2	4 (3,1%)	2 (2,1%)	>0,05
3а	49 (37,9%)	44 (45,4%)	>0,05
РНК ВГС «-»	25 (19,3%)	-	

Примечание: * – тест χ^2

Как видно из представленной таблицы 1, в группе коинфекции ВИЧ/ВГС, как и среди пациентов с моноинфекцией ВГС, преобладали больные с 3а генотипом, на 2 месте по частоте встречаемости у коинфицированных пациентов выявлялся 1а генотип, в то время как среди моноВГС-инфекции частота 1а генотипа ВГС была значительно более низкой ($p < 0,05$). Генотип 1в у ВИЧ-инфицированных пациентов занимал 3 место после 1а генотипа и выявлялся значительно реже, чем при моноинфекции ВГС ($p < 0,05$). Генотип 1в у пациентов с моноинфекцией ВГС был одним из ведущих генотипов и встречался приблизительно с одинаковой частотой с генотипом 3а. Пациенты со 2 генотипом ВГС составляли незначительное меньшинство в обеих группах. Обращает на себя внимание высокая частота РНК ВГС-негативных пациентов (20,2%) в группе коинфекции, при этом у всех пациентов обнаружены антитела к вирусу гепатита С; кроме того, в данной группе отсутствовали пациенты, получавшие противовирусную терапию ВГС. Многие пациенты с негативными результатами исследования на РНК ВГС указали, что инфицирование ВГС у них произошло раньше, чем ВИЧ. Можно предположить, что в группе коинфекции имеет место высокая частота спонтанной ремиссии ВГС, что можно связать с особенностями иммунного ответа на ВГС при коинфекции ВИЧ/ВГС.

По результатам молекулярно-филогенетического анализа ВГС у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС из 35 проанализированных образцов сыворотки/плазмы крови 19 (54,3%) относились к генотипу 3а, 5 (14,3%) – к генотипу 1б, и 11 соответствовали 1а генотипу (31,4%). Все образцы, принадлежащие к генотипам 1а, 1б и 3а, кластеризовались вокруг стандартных образцов, полученных из GeneBank, и формировали несколько филогенетических групп, указывающих на один источник их происхождения. Проведенные исследования по генотипированию образцов, поступивших от пациентов с коинфекцией ВИЧ+ВГС, проживающих в г. Гродно и Гродненской области, показали, что в данном регионе развитие гепатита С ассоциировано с 3а (54,3%) и 1а генотипами (31,4%). В то же время 1б генотип ВГС выявлялся только у 14,3% обследованных пациентов. В то время как, по данным РНПЦ эпидемиологии и микробиологии (Минск), 53,0% всех случаев ВГС-инфекции в Беларуси вызвано 1б генотипом.

По результатам молекулярно-филогенетического анализа ВИЧ у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС установлено, что 35 образцов были положительными по гену env, и 33 из них (94,3%) принадлежали к субтипу А, распространенность которого составляет в настоящее время около 80–85% на территории Беларуси, а 2 (5,7%) – к субтипу В. При филогенетическом анализе 22 образцов, положительных по гену gag, было установлено, что 21 (95,4%) из них относился к субтипу А, образуя единую филогенетическую группу вместе с референтными образцами из России и Украины, а 1 (4,6%) – к субтипу В. Таким образом, при исследовании образца плазмы крови от одного пациента с коинфекцией ВИЧ и ВГС была установлена рекомбинантная форма ВИЧ – АВ. По гену gag данный образец относится к субтипу А, по гену env – к субтипу В. Образец плазмы второго пациента как по гену gag, так и по гену env принадлежал к субтипу В. Установлено, что пациент с рекомбинантной формой ВИЧ длительное время проживает в Москве, где, вероятно, и был инфицирован половым путем. Пациент с субтипом В постоянно проживал на территории Гродненской области, был инфицирован при инъекционном наркопотреблении. Средняя эволюционная р-дистанция внутри нуклеотидных последовательностей ВИЧ для всех исследованных образцов, относящихся к субтипу А, по гену gag составила 0,04, а по гену env – 0,13, что свидетельствует о длительной циркуляции одних и тех же штаммов на территории страны.

Заключение. Исследование генотипов ВГС у ВИЧ-инфицированных пациентов с использованием коммерческой тест-системы, а также результаты молекулярно-филогенетического анализа указывают на преобладание в данной группе пациентов 3а и 1а генотипов ВГС. Ситуация, наблюдаемая в данном регионе, связана, вероятнее всего, с инфицированием ВГС пациентов в результате приема инъекционных наркотиков. По данным литературы, именно 1а и 3а генотипы ВГС преобладают в группах инъекционных наркоманов.

Среди пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС в Гродненском регионе преобладает субтип А ВИЧ. Появление новых субтипов ВИЧ на территории Гродненского региона Беларуси свидетельствует о вероятном заносе вируса из других регионов и требует проведения молекулярно-генетического мониторинга ВИЧ в более обширных группах пациентов.

Определение РНК ВГС и изучение генотипов ВГС у ВИЧ-инфицированных пациентов позволяет сделать важные для практического здравоохранения выводы:

- среди пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС существует достаточно обширная РНК-негативная группа (20%), которым не показана ИФТ;
- высокая суммарная частота 3а и 2 генотипов ВГС (>40%) у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС в Гродненском регионе позволяет прогнозировать вирусологический ответ на ИФТ при использовании схем монотерапии ИФН продолжительностью 24 недели.

Учет генотипических особенностей ВГС позволяет наиболее рационально расходовать государственные средства при проведении противовирусной терапии ВГС у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Matsiyeuskaya N.V.¹, Tsyркunov V.M.¹, Eremin V.F.², Gasich E.L.², Kuzmich I.A.³

RESULTS OF MOLECULAR-GENETIC INVESTIGATION OF HIV/HCV IN PATIENTS FROM GRODNO REGION OF BELARUS

¹ Grodno State Medical University, ² Republic scientific and practical center of epidemiology and microbiology, ³ Grodno Regional Clinical Hospital of Infectious Diseases, Grodno, Belarus

Results of molecular-genetic monitoring of HCV and HIV in 129 patients from Grodno region of Belarus has been presented. In this region the development of HCV infection among patients with HCV/HIV coinfection is associated with 3a and 1a genotypes of HCV. The dominant subtype of HIV among ones is subtype A. Two new subtypes of HIV – B and recombinant AB were detected in 2 patients. This fact requires to continuer molecular-genetic evaluation of HIV and HCV in larger groups of patients.

Матиевская Н.В.

СТАНДАРТНЫЕ ИНТЕРФЕРОНЫ АЛЬФА В ТЕРАПИИ ХГС У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Введение. ВГС-инфекция, в отличие от ВИЧ-инфекции, может быть излечена радикально у части пациентов за относительно короткий срок. В связи с этим у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС есть реальный шанс избавиться от одной проблемы. Поэтому каждый пациент с коинфекцией ВИЧ/ВГС должен рассматриваться как кандидат для противовирусной терапии ВГС. В ряде зарубежных исследований была продемонстрирована высокая эффективность пегилированных интерферонов альфа (пегИФН) в терапии ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов (J.K. Rockstroh, 2006). Однако внедрение пегИФН при лечении коинфекции сталкивается с рядом объективных препятствий, одним из которых является высокая стоимость лечения, что особенно актуально для данной категории пациентов. Кроме того, отмечается достаточно высокая частота нежелательных эффектов при назначении пегИФН на фоне антиретровирусной терапии и у пациентов с циррозом печени (A.K. Singal, 2009).

В то же время, в ряде зарубежных исследований при оценке эффективности стандартных ИФН у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС была продемонстрирована удовлетворительная переносимость, наличие противовирусной эффективности как в отношении ВГС-инфекции, так и ВИЧ-инфекции (Y.H. Zheng, 2005; P. Labarga, 2007). У пациентов со 2 и 3 генотипами ВГС частота УВО при терапии стандартными ИФН была сравнима с таковой при терапии пегИФН (S. Mauss, 2007).

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость стандартных интерферонов альфа (ИФТ) в терапии ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 14 пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС. В группу вошли 6 мужчин и 8 женщин. Средний возраст пациентов составил – $31,2 \pm 5,7$ лет. В зависимости от клинической категории ВИЧ (ВОЗ, 2006) пациенты распределились следующим образом: 1 категория – 4 пациента; 2 категория – 4; 3 категория – 6. Парентеральный путь инфицирования ВИЧ отмечен у 9 пациентов. Генотипы ВГС («Амплисенс») были определены у всех пациентов перед началом терапии: 1a генотип ВГС был у 3 пациентов, 1b – у 3; 3a генотип – у 7. У 1 пациента генотип ВГС определить не удалось при использовании тест-системы «Амплисенс».

Средний показатель АлАТ до ИФТ – $124 \pm 107,7$ МЕ/л (27–393,8).

Биопсии печени до ИФТ были выполнены 8 пациентам. Оценка результатов БП производилась по Серову и Кнодель. Гепатит минимальной степени активности был у 1, умеренной – у 6, выраженной – у 1 пациента. Фиброз 1 (по Кнодель) был у 6, фиброз 3 – у 2 пациентов.

Антиретровирусную терапию (АРТ) получали 2 пациентов из 14. Схема АРТ у обоих пациентов была представлена комбинацией зидовудина, ламивудина и эфавира. У 12 пациентов стартовой схемой терапии была ИФТ.

Комбинированную схему рибавирин+интерферон альфа получали 7 пациентов, монотерапия ИФН проводилась 7 пациентам.

Для оценки эффективности ИФТ оценивалась частота возникновения вирусологического ответа (ВО) к завершению курса терапии и устойчивого ВО (УВО) через 24 недели после завершения курса терапии. Кроме того, оценивались характер и частота развития побочных эффектов ИФТ. Статистический анализ проводился с использованием пакета «Статистика 6,0».

Результаты. Завершили курс ИФТ 8 из 14 пациентов. Досрочно прервали терапию 6. При анализе причин прерывания терапии пациенты были разделены на 3 категории:

- отмена терапии из-за развития осложнений и отсутствия ВО через 3 месяца – 2 пациента;
- отказ от дальнейшего лечения без объяснения причин – 3 пациента;
- отсутствие средств на приобретение препаратов для завершения терапии – 1 пациент.

Вирусологический ответ (ВО) на ИФТ, который проявлялся исчезновением РНК вируса С в ходе лечения и к концу ИФТ достиг у 8 (57,1%) пациентов. При этом у 7 из них подтвержден устойчивый ВО (50%) – отсутствие РНК ВГС через 6 месяцев после прекращения курса терапии. Одна пациентка с ВО пока не может быть сертифицирована в отношении УВО в связи с недостаточным сроком наблюдения.

Частота УВО у пациентов, получавших комбинированную терапию ИФН+рибавирин, составила 57,1% (у 4 из 7), при этом УВО был достигнут у 1 пациента с 1b генотипом ВГС и у 3 пациентов с 3a генотипом. Отсутствие УВО отмечено у 3 пациентов с 1a генотипом ВГС.

Частота УВО у пациентов, получавших моно-ИФТ, составила также 57,1% (у 4 из 7), при этом УВО был отмечен у 2 пациентов с 3a генотипом ВГС и 2 пациентов с 1a генотипом. Отсутствие УВО на моно-ИФТ отмечено у 2 пациентов с 3a генотипом ВГС и 1 с неопределенным генотипом ВГС.

При оценке эффективности ИФТ в зависимости от генотипа ВГС установлено, что у пациентов с 1a генотипом УВО отмечен у 3 из 6 (50%), при этом УВО установлен у 2 пациентов с 1a генотипом и у 1 пациента с 1b генотипом ВГС. Один пациент с 1b генотипом ВГС успел получить лишь 3-месячный курс ИФТ+рибавирин в связи с отменой постановления МЗ РБ о бесплатной терапии ВГС-инфекции. Тем не менее, данный пациент достиг УВО и сейчас находится на ВААРТ.

Среди пациентов с 3a генотипом у 4 из 7 (57,1%) отмечен УВО, при этом у 1 отмечен ВО к концу терапии. Таким образом, частота ВО при 3a генотипе ВГС составила 71,4%.

При оценке эффективности ИФТ в зависимости от морфологических изменений в печени установлено, что УВО был у 4 пациентов с гепатитом умеренной степени активности, при этом у 3 из них был фиброз портальных трактов (фиброз 1) а у одного из них определялись единичные портопортальные септы (фиброз 3). У пациентов, не ответивших на ИФТ, гепатит умеренной степени активности имел место в 2 случаях, выраженной степени – в 1, минимальной степени – в 1. При этом фиброз портальных трактов подтвержден у 3 пациентов, «продвинутый» фиброз с наличием множественных септ – в 1.

При оценке эффективности ИФТ в зависимости от клинической категории ВИЧ-инфекции было установлено, что у пациентов с 1 клинической категорией (асимптомная стадия) ответ на ИФТ отмечен у 3 из 4 пациентов. Среди пациентов со 2 и 3 клиническими категориями (манифестные стадии ВИЧ-инфекции) ответ на ИФТ отмечен у 5 (50%) из 10 пациентов, при этом у 2 из них был 1 генотип ВГС. Среди 5 пациентов с манифестными стадиями ВИЧ-инфекции, не ответившими на ИФТ, было 2 пациента с 3 генотипом ВГС, оба они прервали ИФТ в ранние сроки.

Отмечен рост показателя CD4-лимфоцитов как на фоне монотерапии ИФН (с $287,6 \pm 51,6$ до $628,7 \pm 175,5$ кл/мкл, $p < 0,05$, тест Вилкоксона), так и на фоне комбинированной терапии ИФН+рибавирин (с $345,2 \pm 278$ до $382,8 \pm 176,3$ кл/мкл).

Таким образом, ИФТ стандартными ИФН не усугубляет иммуносупрессию у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Наиболее распространенным побочным эффектом ИФТ был гриппоподобный синдром, который исчезал через 2–3 недели у большинства пациентов, у 3 пациенток повышение температуры тела до субфебрильных цифр сохранялось на протяжении всего периода ИФТ-терапии. Наиболее серьезным побочным эффектом было возникновение депрессии у 1 пациентки, которая в прошлом была наркопотребителем. Снижение массы тела отмечено у 3 пациентов. К редким и кратковременным эффектам относились такие как тошнота, незначительное снижение гемоглобина.

Заключение. Препараты стандартного ИФН, наряду с пегилированными ИФН, могут быть использованы в терапии ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов в связи с эффективностью и удовлетворительной переносимостью. Кроме того, важным является существенно более низкая стоимость стандартных ИФН, что делает эти препараты доступными для более широкого использования ВИЧ-инфицированными пациентами.

N.V. Matsiyenskaya

STANDARD INTERFERON ALPHA IN TREATMENT OF HCV-INFECTION IN HIV-INFECTED PATIENTS

The State Medical University, Grodno, Belarus

Efficacy and side effects of interferon treatment of HCV-infection in 14 HIV-infected patients have been presented. We concluded that standard interferon alpha should be used for therapy of HCV-infection because of we have observed a good tolerability and efficacy of standard interferon.

Меньшиков С.А., Федорук Д.А., Дегтярев Ю.Г.

ВЛИЯНИЕ БЛОКАТОРОВ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕЧЕНИ ПРИ ПОДПЕЧЕНОЧНОМ БЛОКЕ ПАССАЖА ЖЕЛЧИ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Актуальность. За последние годы расширилось понимание патогенеза холестаза. При обструктивном холестазе в первую очередь поражается эпителий желчных протоков и лишь потом гепатоциты. До сих пор неизвестно, что именно запускает механизм развития вышеперечисленных изменений. Одним из триггерных факторов могут быть гормоны, в частности пролактин. Пролактин – гормон передней доли гипофиза, вырабатываемый

желтыми лактотрофами, рецепторы к которому представлены практически во всех тканях организма. Ингибирующее действие на выделение гормона по принципу обратной связи оказывает дофамин, который, связываясь с D₂-рецепторами в клетках гипофиза, тормозит выделение пролактина. Непосредственно на уровень дофамина оказывают влияние блокаторы дофаминовых рецепторов, которые конкурентно связываются с дофаминовыми рецепторами и препятствуют взаимодействию дофамина с ними.

Целью является оценка влияния блокаторов дофаминовых рецепторов на уровень пролактина в сыворотке крови, на патологические и компенсаторные процессы при подпеченочном блоке пассажа желчи и изучение морфологических изменений печени и желчных протоков.

Материал и методы. Работа осуществлялась на базе центральной научно-исследовательской лаборатории фармакологии и токсикологии БГМУ. Исследования проводились на 36 беспородных крысах массой 250 ± 30 г, которые были разделены на 4 группы (контрольная, ложнооперированная, холестаз, холестаз + препарат). В зависимости от срока декапитации и длительности введения препарата из опытных групп были сформированы подгруппы: группа А – холестаз длительностью 7 суток, группа В – 14 суток, группа D – 28 суток, группа С – холестаз длительностью 14 суток + длительность введения метоклопрамида 7 суток, группа Е – длительность холестаза 28 суток + 14 суток введения метоклопрамида. Методика создания холестаза: наркоз осуществлялся смесью кетамина и ксилосина в дозе 0,2 мл/100 г, затем производился поперечный разрез на 0,5 см ниже мечевидного отростка/лапаротомия, выделение печеночно-двенадцатиперстной связки, лигирование общего желчного протока в воротах печени двумя нитями, пересечение между лигатурами, ушивание раны. Ложнооперированной группе производились те же манипуляции, за исключением лигирования и пересечения общего желчного протока. Для создания гиперпролактинемии использовался блокатор дофаминовых рецепторов – метоклопрамид в дозе 10 мг/100 г в сутки внутримышечно в течение 7 и 14 суток. Декапитация производилась на 7, 14 и 28 сутки, был выполнен забор крови для биохимического исследования и определения уровня пролактина, взвешивалась печень, рассчитывался коэффициент масса печени/масса крысы для оценки степени тяжести патологии. Биохимический анализ крови производился на базе УЗ «МКДЦ» с помощью готовых наборов реактивов ARCHITECT C8000, и определялись маркеры холестаза и цитолиза. Исследование уровня пролактина выполнялось на базе УЗ «10 ГКБ» иммуноферментным методом с использованием набора для определения пролактина в сыворотке крови крысы EIA 5743. Морфологическое исследование биоптатов печени проводилось на кафедре патологической анатомии БГМУ на базе УЗ «9 ГКБ».

Результаты. В контрольной группе уровень пролактина составил $1,23 \pm 0,09$ нг/мл, в группе ложнооперированной – $1,38 \pm 0,14$ нг/мл, в группе А – $1,37 \pm 0,02$ нг/мл, в группе В – $1,4 \pm 0,03$ нг/мл, в группе С – $1,59 \pm 0,06$ нг/мл, в группе D – $1,52 \pm 0,02$ нг/мл и в группе Е – $1,84 \pm 0,07$ нг/мл. Уровень пролактина после операции вырос на 12% в ложнооперированной группе по сравнению с контрольной. Это можно объяснить тем, что уровень гормона увеличивается при стрессе различного генеза (наркоз, оперативное вмешательство и т.д.). Уровень пролактина на фоне введения метоклопрамида увеличился по сравнению с ложнооперированными: при введении препарата в течение 7 суток на 15%, а при введении препарата в течение 14 суток – на 33%. В биохимическом анализе крови на фоне введения препарата отмечается нарастание синдромов холестаза и незначительное уменьшение маркеров цитолиза.

Морфологические изменения печени и желчных протоков характеризуются различной степенью выраженности патологических процессов: дистрофии, холестаза, расширения портальных трактов, пролиферации желчных протоков, некроза гепатоцитов и фиброза.

Заключение. В результате исследования были получены следующие данные, которые отражают про- и антихолестатические механизмы. Маркеры холестаза в зависимости от длительности приема метоклопрамида и холестаза нарастали, а ферменты цитолиза –

снижались. Гистологическая картина печени и желчных протоков в группах без введения препарата, в отличие от групп с введением метоклопрамида, характеризовалась более выраженными грубыми изменениями в паренхиме печеночной ткани. Таким образом, доказано, что пролактин влияет на патогенетические механизмы холестаза. Для более точной оценки этих процессов необходимо создание гиперпролактинемии с уровнем гормона 5 нг/мл и более.

Menshikov S.A., Fedoruk D.A., Degtyarev Y.G.
EFFECT OF DOPAMINE BLOCKS RECEPTOR ON LIVER CHANGES AT
UNDERLIVER BLOCK PASSAGE OF BILE
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

The purpose of this study is to assess the effect of dopamine receptor blockers on prolactin levels in serum, the pathological and compensatory processes at underliver block passage of bile and morphological changes in liver and bile ducts.

^{1,2}Мерзликина Н.Н., ¹Сторожаков Г.И. ^{1,2}Федоров И.Г.,
¹Осканова Р.С., ³Теребилина Н.Н., ³Панченко Л.Ф., ¹Ильченко Л.Ю.
МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ И
ИНФЕКЦИОННЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

¹ – Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

² – Городская клиническая больница № 12, Москва

³ – Лаборатория биохимии ФГУ ННЦ наркологии Росздрава, Москва

Актуальность. Бактериальные инфекции составляют существенную часть осложнений цирроза печени (ЦП). Инфекционные осложнения (ИО) наблюдаются у 38–47% больных ЦП и служат непосредственной причиной смерти у четверти из них. Наиболее часто при ЦП диагностируются: спонтанный бактериальный перитонит – (СБП) (8–32%), пневмония (4–21%), инфекция мочевыводящих путей (5–20%), спонтанная бактериальная эмпиема плевры (13%), бактериемия (7–20%), бактериальный эндокардит (0,34–1,33%). Бактериальная транслокация (БТ) является ведущим механизмом развития инфекций у пациентов с ЦП. Наличие БТ, а также замедление кровотока в сосудах толстой и тонкой кишки у пациентов с ЦП, вследствие портальной энтеропатии и нарушения дезинтоксикационной функции печени приводит к развитию эндотоксинемии.

Цель – оценить значение определения эндотоксина с помощью LAL-теста у пациентов с ЦП алкогольной и алкогольно-вирусной этиологии, а также проанализировать возможности применения «суррогатных» маркеров воспаления у данных пациентов.

Материалы и методы. В работе проанализированы результаты обследования 42 больных ЦП различной этиологии, находившихся в гастроэнтерологическом отделении ГКБ №12 г. Москвы. Всем больным проводилось комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование. Определение уровня эндотоксина осуществлялось при помощи LAL-теста (хромогенный тест, НВТ, Голландия), при поступлении в стационар (на 3–5 сутки) и через 3 недели (24–28 сутки) госпитализации. Референсные значения эндотоксина сыворотки крови не превышали 0,1 МЕ/мл. Также проводилось определение «суррогатных» маркеров воспаления: лейкоцитов, D-димеров, СРБ, фибриногена, гамма-глобулинов.

Результаты. Обследованные пациенты с ЦП были разделены на 4 группы. Критерием такого выделения послужили: наличие у пациента инфекционных осложнений и повышение уровня эндотоксина в крови. I группу составили пациенты с ЦП и ИО (n=16; 38%), имевшие повышенный уровень эндотоксина крови при поступлении в стационар, и его снижение на фоне проводимой терапии. II группа пациенты с ЦП и ИО (n=7; 16%) с повышением уровня эндотоксина на 24–28 сутки госпитализации. III группа – больные с ЦП без ИО и

нормальным уровнем эндотоксина крови ($n=4$; 16%). IV группа – пациенты с ЦП, без ИО, и наличием повышенного уровня эндотоксина крови ($n=12$; 29%).

При анализе пациентов I группы ИО были выявлены непосредственно в день поступления стационар. Хронический пиелонефрит в стадии обострения диагностирован у 6 (37,5%) больных, пневмония – у 5 (31,3%), СБП – у 3 (18,8%), бактериальный эндокардит – у 1 (6,3%), рожистое воспаление – у 1 (6,3%). У пациентов I группы при поступлении отмечено повышение маркеров воспаления: D-димеры ($M=543,69 \pm 65,47$, при $p < 0.05$), СРБ ($M=24,37 \pm 4,34$ при $p < 0.05$), эндотоксин ($M=30,52 \pm 10,17$ при $p < 0.05$), с последующим достоверным снижением значений: D-димеры ($M=448,63 \pm 47,22$, при $p < 0.05$), СРБ ($M=12,5 \pm 3,4$ при $p < 0.05$), эндотоксин ($M=3,14 \pm 2,21$ при $p < 0.05$) на фоне проводимой комплексной терапии, включая антибактериальные препараты широкого спектра действия.

У пациентов II группы ИО развились на 2–3 неделе госпитализации. Отмечено отсутствие у пациентов гипертермии и активных жалоб на ухудшение состояния. Выявлены следующие ИО: хронический пиелонефрит в стадии обострения у 4 (57,1%) больных, пневмония – у 1 (14,3%), СБП – у 1 (14,3%), бактериальный эндокардит – у 1 (14,3%). У пациентов II группы отмечено достоверное повышение следующих маркеров воспаления к 24–28 суткам госпитализации: СРБ при поступлении ($M=22,86 \pm 4,33$ при $p < 0.05$), эндотоксин ($M=7,85 \pm 4,95$ при $p < 0.05$), с последующим достоверным повышением уровня эндотоксина, эндотоксин ($M=37,67 \pm 17,7$ при $p < 0.05$).

При анализе III группы пациентов с ЦП наличие ИО не зафиксировано, при этом не выявлено достоверного повышения маркеров воспаления: D-димеры ($M=276,43 \pm 80,68$, при $p > 0.05$), СРБ ($M=9,14 \pm 1,1$ при $p > 0.05$), эндотоксин ($M=0,03 \pm 0,01$ при $p > 0.05$).

В IV группе, несмотря на отсутствие у пациентов ИО, отмечено повышение уровня эндотоксина крови при поступлении с последующим нарастанием к 24–28 суткам госпитализации, без существенного повышения остальных маркеров воспаления, данные значения не достоверны. При поступлении: D-димеры ($M=231,92 \pm 56,67$, при $p > 0.05$), СРБ ($M=12,0 \pm 1,82$ при $p > 0.05$), эндотоксин ($M=10,5 \pm 4,29$ при $p > 0.05$), (показатели у пациентов IV группы) к 24–28 суткам госпитализации D-димеры ($M=190 \pm 41,48$, при $p > 0.05$), СРБ ($M=8,2 \pm 1,05$ при $p > 0.05$), эндотоксин ($M=24,59 \pm 7,871$ при $p > 0.05$).

Заключение. Повышение уровня эндотоксина является достоверным маркером развития инфекции у пациентов с ЦП и отражает как интенсивность, так и динамику регресса клинических проявлений ИО у пациентов с ЦП. Наряду с повышением эндотоксина крови, следует обращать внимание на повышение других маркеров воспаления: СРБ, D-димеры. Нарастание лейкоцитоза, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, отсутствие динамики снижения СРБ, D-димеров, а также немотивированное нарастание явлений печеночной энцефалопатии требует более углубленного обследования для исключения ИО. Эндотоксемия у больных ЦП при отсутствии ИО может быть обусловлена синдромом избыточного бактериального роста, транзиторной бактериемией, нарушением детоксицирующей функции печени.

^{1,2}Merzlikina N.N., ¹Storozhakov G.I., ^{1,2}Fedorov, I.G.,

¹Oskanova R.S., ³Terebilina N.N., ³Panchenko L.F., ¹Ilchenko L.Y.

MARKERS OF INFLAMMATION IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS AND INFECTIOUS COMPLICATIONS

¹Russian State Medical University N.I. Pirogov, Moscow;

²City Clinical Hospital № 12, Moscow;

³Laboratoriya Biochemistry FSI NSC Narcology, Moscow.

Bacterial infections are a significant part of the complications of liver cirrhosis. A significant increase in the level of endotoxin in patients with liver cirrhosis and infectious complications. Also noted a significant increase in other markers of inflammation in patients with infectious complications. Endotoxemia in patients with liver cirrhosis, with no infectious complications may be caused by bacterial overgrowth syndrome, transient bacteremia, a violation of the detoxifying liver function.

Милешко М.И., Полинский А.А., Цилиндзь И.Т.
ЭНДОБИЛИАРНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ЛЕЧЕНИИ
ВНЕПЕЧЕНОЧНОГО ХОЛЕСТАЗА

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Эндобилиарные вмешательства в лечении внепеченочного холестаза в последние годы значительно усовершенствовались.

Цель – оценить результаты лечения больных с внепеченочным холестазом, осложненным печеночной недостаточностью.

Результаты. Нами произведен анализ результатов лечения 104 больных с внепеченочным холестазом, осложненным печеночной недостаточностью, находившихся на лечении в клинике общей хирургии Гродненского государственного медицинского университета.

В зависимости от этиологии внепечёночного холестаза больные разделены на 2 группы:

I группа – 79 (75,96%) больных с механической желтухой, развившейся в результате доброкачественных заболеваний внепеченочных желчных ходов и поджелудочной железы, из них: холедохолитиаз – 66 пациентов (у 14 он сочетался с холангитом); хронический псевдотуморозный панкреатит – 10; стриктура дистального отдела холедоха – 2; изолированный стеноз большого дуоденального сосочка имел место у 1 больного.

II группа – 25 (24,04%) больных с механическим холестазом, вызванным злокачественными опухолями панкреатобилиарной системы. Из них: рак поджелудочной железы – у 18 больных; рак терминального отдела холедоха – 2; рак желчного пузыря с распространением на гепатодуоденальную связку – 3; рак большого дуоденального сосочка – 2.

На первом этапе лечения холестаза всем пациентам были выполнены декомпрессия и санация билиарного тракта. Лапароскопическая холецистостомия – 14 (13,5%), транспеченочная пункция желчного пузыря и его наружного дренирования хлорвиниловыми и силиконовыми микроиригаторами по Роуэру – 21 (20,2%), чрескожная чреспечёночная холецистостомия под ультразвуковым наведением – 61 (58,7%), микролапаротомия с холецистостомией – 8 (7,7%).

Больным с признаками острой печёночной недостаточности в стадии декомпенсации, при наличии признаков гнойного холангита, когда билирубинемия превышала 150 мкмоль/л, а продолжительность желтухи составила более 7–8 суток, наружное дренирование желчных ходов было выполнено в течение первых суток. После ликвидации гипербилирубинемии и купирования признаков острой печёночной недостаточности второй этап операции производился через 12–14 дней. Больным с механической желтухой при концентрации билирубина менее 150 мкмоль/л и ОПН в стадии субкомпенсации с целью уточнения диагноза и коррекции нарушений гомеостаза наружное отведение желчи могло быть отсрочено до 2 суток. В среднем длительность предоперационной подготовки составила 1,6 суток.

Для предупреждения негативных последствий быстрой декомпрессии желчного русла применялось постепенное снижение давления в течение 4–28 часов путем дозированного перекрытия просвета дренажа. Наружный дренаж желчных ходов функционировал в среднем – $12,7 \pm 0,8$ суток. Объём отделяемой желчи достигал до 1000 мл в сутки, в среднем – $439,1 \pm 21,4$ мл. При динамическом контроле уровня билирубина за время декомпрессии отмечено снижение его уровня на 10 сутки до $20,28 \pm 2,097$ мкмоль/л при доброкачественной природе заболевания и до $28,66 \pm 4,91$ мкмоль/л – при злокачественной.

После снятия билиарной гипертензии всем больным назначалась стандартная политропная терапия. Проводилась энтеросорбция большими дозами активированного угля (до 10 г в сутки) в сочетании со слабительными и очистительными клизмами. Переливалось адекватное количество электролитов (натрия хлорида 0,9%; растворы «Дисоль», «Трисоль»),

для ликвидации развивающейся гипокалиемии вводили растворы, содержащие калий (лактасоль, хлорид калия 10%). Потребность организма в воде покрывалась инфузией 5–10 % раствора глюкозы в сочетании с форсированным диурезом (фуросемид 0,04 г в сутки внутривенно). Проводилась коррекция гемореологических нарушений реополиглюкином, альбумином; кислотно-щелочного состава крови 4% раствором гидрокарбоната натрия. Вводились антиоксиданты (аскорбиновая кислота по 10 мл в сутки, витамин Е, витамины группы В), сердечные гликозиды (дигоксин) и десенсибилизирующие средства (димедрол 1% – 1 мл 3 раза в сутки). Для профилактики геморрагических осложнений применяли ингибиторы протеаз (контрикал до 40 000 ЕД в сутки; гордокс 50 000 ЕД в 1 час, овомин 5 мл в сутки), витамин К (до 5,0 мл 0,3% раствора в сутки, внутривенно). С целью улучшения метаболизма печени назначались гепатопротекторы внутривенно (эссенциале по 5,0 мл 2 раза в сутки).

У больных I группы (79 пациентов) после формирования холецистостомы механическую желтуху удалось полностью купировать у 5 больных (внепечёночный холестаз у них был обусловлен панкреатитом). 69 больным был произведен второй этап операции. 3 больным в связи с высоким операционным риском, обусловленным некупировавшейся острой печёночной недостаточностью, тяжелой сопутствующей патологией и возрастом (старше 85 лет), второй этап операции решено было не производить. Умерло 2 больных. Основная причина – острая печеночная недостаточность.

Во II группе (25 пациентов) второй этап операции выполнен у 11 больных. Из-за распространенности опухолевого процесса, наличия отдалённых метастазов у 13 больных второй этап не выполнялся, они выписаны с функционирующей холецистостомой. Умер 1 пациент из-за генерализации злокачественного процесса.

Целенаправленное разделение лечебного комплекса на два этапа и применение постепенного снижения давления в билиарном русле позволяет полностью купировать недостаточность печени, сократить сроки предоперационной подготовки до 7–9 дней, в оптимальное время выполнить восстановительную желчеотводящую операцию, повысить качество жизни пациентов.

Mileshko M.I., Polynsky A.A., Tsilindz I.T.
ENDOBILIARY INTERVENTION IN THE TREATMENT
OF EXTRAHEPATIC CHOLESTASIS

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

The article analyzes the treatment results of 104 patients with extrahepatic cholestasis complicated by hepatic failure, who treated at the clinic of general surgery of Grodno State Medical University. It was found that the intentional division of medical complex into two stages and gradual pressure lowering in biliary bed helps to arrest liver insufficiency; to reduce the terms of preoperative preparation to 7-9 days; to carry out the restorative bile-excreting surgery in optimal time.

Миронова Н.И., Соболева А. А., Кузнецов В. И., Гаврилова И.Б.
К ВОПРОСУ О КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С
ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ Минздравсоцразвития РФ им. В. И. Разумовского»
Саратов, Россия

Актуальность. Общеизвестно, что важнейшим патогенетическим звеном при хроническом гепатите С (ХГС) является цитоллиз гепатоцитов, прогрессирование которого приводит к развитию фиброзной ткани и печеночной недостаточности. В данных условиях активация свободно-радикального окисления мембранных структур выступает одним из механизмов повреждения гепатоцитов. Учитывая такое положение, нам представляется обоснованным применение лекарственных средств, направленных на предотвращение

избыточного синтеза продуктов перекисного окисления липидов, нарушения соотношения про- и антиоксидантов. Такими свойствами обладают препараты, созданные на основе янтарной кислоты, одним из которых является ремаксол. Этот препарат обладает гепатопротективным действием с антигипоксическим, антиоксидантным, цитопротективным эффектами, которые опосредуются его составом: янтарной кислотой, рибоксином, никотинамидом, метионином, натрием, калием, магнием.

Цель – оценка эффективности препарата ремаксол у больных ХГС.

Материал и методы. Обследовано 80 пациентов с минимальной и умеренной активностью инфекционного процесса. Диагноз подтверждался обнаружением маркеров вируса гепатита. Эффективность лечения оценивалась с помощью биохимического анализа параметров билирубина, АлАТ, АсАТ, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ЩФ, ГГТП, средних молекул (Ср. М), диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА), активности СОД, каталазы, витамина Е. Больные подразделялись на 2 группы: в первой группе (49 человек) пациенты получали внутривенные инфузии ремаксола (400,0 мл) на протяжении 12 дней, во второй группе (31 человек) – «активное плацebo» (400,0 мл) на протяжении 12 дней. В последующем назначалась стандартная противовирусная терапия в соответствии со стандартом лечения ХГС. Результаты обрабатывались с помощью пакетов компьютерных программ.

Результаты. До начала терапии у больных ХГС активность АлАТ составляла от 3 до 7 норм. После лечения ремаксолом в первой группе уровень АлАТ составил 64,5 6,0 ед/л, во 2-й – 134,7 21,9 ед/л с достоверной разницей при сравнении. По показателям АсАТ и ЛДГ прослеживалась аналогичная тенденция. При оценке уровня билирубинемии отмечена нормализация данного показателя в первой группе, тогда как во второй он изменялся мало (общий билирубин $21,8 \pm 4,3$ мкмоль/л, прямой – $5,8 \pm 2,3$ мкмоль/л). При исследовании ГГТП отмечалось снижение данного показателя в 3,6 раза в 1-й группе обследованных лиц и в 1,7 раза во 2-й группе по сравнению с изначально высоким исходным уровнем. Активность ЩФ после применения ремаксола в 1-й группе нормализовалась, во 2-й группе менялась незначительно. У больных ХГС было установлено увеличение содержания средних молекул. На фоне проведенного лечения отмечено снижение данного показателя до $0,35 \pm 0,01$ опт. ед. в 1-й группе и до $0,50 \pm 0,03$ опт. ед. – во 2-й. При анализе показателей свободно-радикального окисления получены достоверные данные по снижению уровней МДА и ДК на фоне проведенной терапии, при этом в 1-й группе результаты были более выраженными. При оценке антиоксидантной системы предпочтительное действие ремаксола сказывалось на более значимом увеличении активности СОД, каталазы, содержания витамина Е.

Заключение. Таким образом, препарат ремаксол у больных ХГС редуцирует процессы цитолиза гепатоцитов, уменьшая выраженность холестаза, снижая уровень эндогенной интоксикации. Ремаксол влияет на систему ПОЛ, снижая активность процессов свободнорадикального окисления, восстанавливая ферментативный и неферментативный антиоксидантный потенциал, обуславливая патогенетическую направленность лечебного эффекта.

Mironova N.I., Soboleva A.A., Kuznetsov V.I., Gavrilova I.B.

ON COMPLEX THERAPY OF HEPATITIS C

Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Effectiveness of therapy by Remaxol, created on the basis of succinic acid, was researched on eighty patients with HCV. The obtained results showed an improvement of clinical-biochemical indices in the treatment by Remaxol.

ПРИМЕНЕНИЕ НЕПРЯМЫХ МАРКЕРОВ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Актуальность. Известно, что прогрессирование фиброза при хроническом гепатите С (ХГС) приводит к циррозу печени (ЦП). В настоящее время в Республике Беларусь не применяется эластография печени, недоступно также и определение сывороточных маркеров фиброза, увеличение содержания которых позволяет косвенно судить о процессах фиброгенеза и фибринолиза. Для оценки содержания фиброзной ткани в печени были предложены доступные в клинической практике показатели (количество тромбоцитов, уровни АсАТ, АлАТ) и их различные соотношения (АсАТ/АлАТ — коэффициент де Ритиса, АсАТ/количество тромбоцитов — APRI и др.). Их называют непрямыми маркерами фиброза.

Цель — оценить диагностическое значение не прямых маркеров фиброза печени у больных ХГС.

Материал и методы. Было обследовано 60 пациентов с ХГС (41 мужчина и 19 женщин в возрасте $35,4 \pm 2,5$ лет) за период с 2001 по 2010 гг., у которых была выполнена биопсия печени с оценкой степени выраженности фиброза (по гистологическому индексу стадии хронизации Серова В.В. и Севергиной Л.О). Отсутствие фиброза расценивалось как фиброз 0 (Ф0), минимальный фиброз (Ф1), умеренный фиброз (Ф2), выраженный фиброз (Ф3), цирроз печени (Ф4). Также дополнительно в исследуемую группу включены 32 пациента (19 мужчин и 13 женщин) с достоверно клинически верифицированным циррозом печени (Ф4) классов В и С по Чайлд-Пью. У пациентов исследуемой группы (92 человека) определяли количество тромбоцитов (Тр) и показатели АлАТ и АсАТ. Поскольку уровни ферментов определяются в разных единицах, введен показатель «верхняя граница нормы» (ВГН) для значений АлАТ и АсАТ. Рассчитывались индексы АсАТ/АлАТ ($\text{ВГН АсАТ} / \text{ВГН АлАТ}$) и индекс АсАТ/Тр (ИАТ), который рассчитывался по формуле: $\text{ИАТ} = (\text{АсАТ} / \text{ВГН АсАТ}) * 100 / \text{Тр}$. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета Statistica v.6.1 с использованием непараметрических статистических критериев. Использован модуль ROC анализа программы MedCalc v.7.4.4.1.

Результаты. Всего у пациентов исследуемой группы выявлены следующие стадии фиброза: Ф0 – 24 чел. (26,1%), Ф1 – 22 чел. (23,9%), Ф2 – 8 чел. (8,7%), Ф3 – 3 чел. (3,3%) и Ф4 – 35 чел. (38,0%). Определялись показатели тромбоцитов, АлАТ, АсАТ и индексов у пациентов в зависимости от стадии фиброза печени. Установлено, что с нарастанием стадии фиброза снижался уровень тромбоцитов, повышались уровни АсАТ, индексы АсАТ/АлАТ и ИАТ. Уровни АлАТ не различались в зависимости от стадии фиброза. Проведен корреляционный анализ по Спирмену. Не было выявлено корреляционной связи между стадией фиброза и уровнями АлАТ ($r_s=0,136$; $p=0,195$). Остальные показатели показали высокую значимую ($p<0,0001$) корреляционную связь со стадией фиброза: ИАТ ($r_s=0,82$), АсАТ ($r_s=0,76$), АсАТ/АлАТ ($r_s=0,69$), тромбоциты ($r_s=-0,68$).

Пациенты были разделены на 2 группы: 1) минимальный фиброз Ф0-Ф1 (46 чел.) и 2) выраженный фиброз Ф2-Ф4 (46 чел.). Сравнивались уровни тромбоцитов и биохимических показателей у пациентов этих двух групп с помощью теста Манна-Уитни, результаты представлены в виде: медиана (Ме) и интерквартильный размах (25%–75%) (таблица 1).

Таблица 1 – Сравнение уровней тромбоцитов, биохимических показателей и индексов у пациентов в зависимости от выраженности фиброза печени

Показатели	1 группа (Ф0-Ф1), n=46	2 группа (Ф2-Ф4), n=46	p
Тромбоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	287 (218-310)	104 (71-212)	<0,001
АлАТ / ВГН АлАТ	1,29 (0,94-2,06)	1,52 (1,04-2,37)	0,134
АсАТ / ВГН АсАТ	0,68 (0,49-0,80)	2,30 (1,50-3,69)	<0,001
АсАТ / АлАТ	0,49 (0,37-0,63)	1,35 (0,99-1,91)	<0,001
ИАТ	0,24 (0,19-0,37)	2,24 (0,95-3,91)	<0,001

Учитывая, что показатели тромбоцитов, АсАТ, индексов АсАТ/АлАТ и ИАТ значимо отличались в представленных группах ($p < 0,001$), было решено оценить их значимость для прогноза выраженного фиброза (Ф2-Ф4). С помощью ROC-анализа оценивалось прогностическое значение данных показателей на основе сравнения площадей под характеристической кривой (ППК). Оценивались площадь под кривой, 95% доверительный интервал (ДИ) оценки площади, находилась точка разделения, оценивалась чувствительность (Чв) и специфичность (Сп) данного параметра при использовании найденной точки разделения. Показатели расположены в порядке убывания ППК (таблица 2).

Таблица 2 – Прогностическое значение основных показателей для определения выраженного фиброза (Ф2-Ф4) у больных ХГС

Показатель	ППК	95% ДИ	Точка разделения	Чв, %	Сп, %
ИАТ	0,949	0,882–0,984	$> 0,521$	84,8	93,5
АсАТ / ВГН АсАТ	0,927	0,853–0,970	> 1	87,0	82,6
АсАТ/АлАТ	0,863	0,776–0,926	> 1	71,7	82,6
Тр., $\cdot 10^9/\text{л}$	0,850	0,761–0,916	< 180	73,9	91,3

Как видно из таблицы 2, все показатели могут использоваться для оценки фиброза печени, наиболее значимым тестом оказался ИАТ. Значения этого показателя более 0,521 характерны для выраженного фиброза. Если ИАТ принимает значения более 0,731, то фиброз 2–4 определяется с чувствительностью 76,1%, и специфичностью 100% (данные в таблице не представлены).

Заключение. Таким образом, с возрастанием фиброза печени снижается количество тромбоцитов в периферической крови, нарастает ИАТ, АсАТ, отношение АсАТ/АлАТ. Уровни АлАТ не различаются в зависимости от стадии фиброза. Наибольшее диагностическое значение для оценки выраженного фиброза печени (Ф2-Ф4) имеют (в порядке убывания значимости): ИАТ ($> 0,521$), АсАТ (больше верхней границы нормы), АсАТ/АлАТ (больше 1), тромбоциты ($< 180 \cdot 10^9/\text{л}$). Полученные данные согласуются с данными литературы и позволяют рекомендовать данный метод в практике инфекционистов, гастроэнтерологов и врачей других специальностей.

Mitsura V.M.

THE USE OF INDIRECT MARKERS OF LIVER FIBROSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

The assessment of liver fibrosis extent is essential for patients with chronic hepatitis C. For non-invasive diagnostics of fibrosis the indirect markers of liver fibrosis were used: platelet count, AST, ALT and their combinations. On the basis of 92 of patients' investigation the early and advanced fibrosis were defined with the use of indirect markers.

Мицура В.М., Шут С.А., Красавцев Е.Л.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗАМИ ПЕЧЕНИ В ИНФЕКЦИОННОМ И ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРАХ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Актуальность. Цирроз печени (ЦП) – тяжелое заболевание, требующее частого стационарного лечения, которое имеет высокую стоимость и не всегда эффективно. В последние годы наблюдается стабильный рост числа циррозов печени различной этиологии в Республике Беларусь. Смертность от этой патологии лидирует среди причин смерти больных гастроэнтерологического профиля. ЦП, ассоциированные с инфекцией гепатотропными

вирусами (вирус гепатита В – HBV, вирус гепатита С – HCV), подлежат лечению в инфекционном гепатологическом стационаре, пациенты с другой этиологией цирроза поступают для стационарного лечения в гастроэнтерологический стационар. В связи с этим важно оценить структуру пациентов в инфекционном и гастроэнтерологическом стационарах для улучшения оказания помощи этой группе больных.

Цель: изучить структуру госпитализированных пациентов с циррозами печени: пол, возраст, прогностический класс по Чайлд-Пью, кратность повторных госпитализаций, значения лабораторных показателей.

Материалы и методы. Проанализированы истории болезни пациентов с диагнозом цирроза печени в двух стационарах: инфекционном (отделение хронических вирусных гепатитов Гомельской областной инфекционной клинической больницы) и гастроэнтерологическом (гастроэнтерологическое отделение Гомельской городской клинической больницы №3).

Всего изучено 283 случая госпитализации, из них в инфекционном стационаре – 153 (с сентября 2009 г. по сентябрь 2010 г. включительно), в гастроэнтерологическом – 130 (с января 2010 г. по ноябрь 2010 г.). Всего наблюдалось 211 пациентов: 112 мужчин (53%) и 99 женщин (47%), в возрасте от 23 до 80 лет (средний возраст $51,9 \pm 0,8$ лет). Было 72 случая повторных госпитализаций: 21 – в гастроэнтерологический стационар, 41 – в инфекционный стационар; 10 пациентов за время наблюдения проходили лечение и в инфекционном, и в гастроэнтерологическом стационаре. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы Statistica V.6.1. Для сравнения применялись тесты Манна-Уитни, χ^2 .

Результаты. Проанализирована возрастная структура у 211 пациентов: до 30 лет – 5 чел. (2,4%), 30–39 лет – 36 чел. (17,1%), 40–49 лет – 38 чел. (18,0%), 50–59 лет – 74 чел. (35,1%), 60–69 лет – 44 чел. (20,8%), 70 лет и старше – 14 чел. (6,6%). Средний возраст мужчин (51,4 года) и женщин (52,5 года) статистически не различался ($p=0,51$; тест Манна-Уитни). Следует отметить, что лиц трудоспособного возраста было более половины: 81 из 112 мужчин (72,3%) и 52 из 99 женщин (52,5%), статистически значимо ($\chi^2=8,84$; $p=0,003$). Инвалидность имела у 37 мужчин (30,6%): у 24 – второй группы, у 13 – третьей. У женщин инвалидность имела у 38 из 99 (38,4%): у 27 – второй группы, у 11 – третьей. Неработающих лиц трудоспособного возраста было 26 (23,2%) среди мужчин и 14 (14,1%) – среди женщин.

Впервые за анализируемый период были выявлены циррозы печени у 80 человек: 50 мужчин и 30 женщин. Половина из них (40 человек) проходили лечение в инфекционном, половина – в гастроэнтерологическом стационаре. Класс тяжести А по Чайлд-Пью был выставлен 7 пациентам (8,8%), класс В – 33 (41,3%), класс С – 40 (50%). Проанализирована этиология впервые выявленных циррозов печени. Из 80 пациентов маркеры вирусных гепатитов имели 18 человек (22,5%), из них этиология: HCV – у 3 больных, HCV + метаболический – 7 чел., HCV + алкогольный – 3 чел., HBV + метаболический – 3 чел., HBV + алкоголь – 1 чел., HBV+HCV+HDV+метаболический – 1 чел. У 62 пациентов (77,5%) маркеры вирусных гепатитов не были выявлены. Алкоголь, как причина цирроза печени, не встречался, но вместо алкогольной этиологии указывалось «токсико-алиментарный» (1) или «нутритивно-токсический» (4). Аутоиммунный гепатит выявлен у 1 пациента, у остальных 56 (70%) причина цирроза осталась неустановленной: «криптогенный», «невирусный», «неуточненный» цирроз печени.

Из 283 случаев госпитализации проанализированы диагнозы ЦП. Маркеры вирусных гепатитов имелись в 122 случаях госпитализации (43,1%): «вирусный HCV» – 11 (из них 4 на фоне ВИЧ-инфекции); «HCV+метаболический» – 74; «HCV+алкогольный» – 23; «вирусный HBV» – 1; «HBV+алкогольный» – 1; «HBV+метаболический» – 10; «HBV+HCV» – 1; «HBV+HCV+HDV» – 1. В 161 случае маркеры вирусных гепатитов отсутствовали. Цирроз в результате аутоиммунного гепатита – 5 случаев, первичный билиарный цирроз – 2 случая. Один случай цирроза расценен как «индуцированный медикаментами». Алкогольная

этиология цирроза («нутритивно-токсический» и «токсико-алиментарный») – 11 случаев. Неуточненная этиология цирроза («неуточненный», «невирусный», «криптогенный») была в 142 случаях (50,2%). В историях болезни отражался алкогольный анамнез пациента. У 65 пациентов (23,0%) имелись указания о наличии алкогольной зависимости или о злоупотреблении алкоголем, в то же время указание на алкоголь в диагнозе имелось только при алкоголь-вирусных поражениях печени (24 пациента). При наличии признаков злоупотребления алкоголем у 6 пациентов выставлен диагноз «криптогенный» ЦП, у 18 – «невирусный» ЦП, у 7 – «нутритивно-токсический» и у 2 – «токсико-алиментарный» ЦП. Это говорит о недоучете алкогольного фактора в формулировке диагноза цирроза печени.

Длительность стационарного лечения составила в среднем 17,7 койко-дней в гастроэнтерологическом стационаре, и 13,8 дней – в инфекционном ($p < 0,0001$; тест Манна-Уитни). Анализировался класс тяжести циррозов по Чайлд-Пью у пациентов, госпитализированных в гастроэнтерологический и инфекционный стационары. У пациентов гастроэнтерологического стационара (130) класс А выявлен у 11 (8,5%), класс В – у 57 (43,8%), класс С – у 62 (47,7%). В инфекционном стационаре (153): класс А – 29 (19,0%), класс В – 68 (44,4%), класс С – 56 (36,6%). В целом по обоим стационарам цирроз класса А требует госпитализации в течение 11,5 дней, класса В – 14,4 дня, класса С – 18,4 дня. Протромбиновый индекс (ПТИ), как показатель синдрома печеночно-клеточной недостаточности, был выше у пациентов инфекционного стационара ($0,79 \pm 0,01$), чем в гастроэнтерологическом стационаре ($0,74 \pm 0,01$), статистически значимо ($p = 0,003$).

Заключение. Цирроз печени в настоящее время развивается в основном у лиц трудоспособного возраста (средний возраст пациентов 51,9 лет). Имелась инвалидность у 31% мужчин и 38% женщин. Половина впервые выявленных больных с ЦП поступает в стационар с классом тяжести С по Чайлд-Пью. Проведенное исследование показало необходимость улучшения этиологической расшифровки циррозов печени, особенно в гастроэнтерологическом стационаре (где не все пациенты были обследованы на маркеры вирусных гепатитов и высока доля «криптогенного» ЦП). В гастроэнтерологический стационар поступают пациенты с более тяжелыми циррозами печени (чаще выявляется класс С и реже – класс А по сравнению с инфекционным стационаром, ниже средние значения протромбинового индекса). Это свидетельствует о том, что скрининг на маркеры вирусных гепатитов позволяет выявить больного на более ранних стадиях и более эффективно проводить вторичную профилактику цирроза печени (изменение образа жизни, диеты, снижение количества потребляемого алкоголя или полный отказ от него). Пациенты же гастроэнтерологического профиля зачастую не знают о наличии у них заболевания печени и поступают в стационар с декомпенсацией цирроза.

Mitsura V.M., Shut S.A., Krasavtsev E.L.

THE DESCRIPTION OF PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSES IN INFECTIOUS AND GASTROENTEROLOGY DEPARTMENTS

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

We have analyzed 283 cases of liver cirrhoses (LC) in infectious and gastroenterology departments. The prevalence of Child C class among primary diagnosed patients with LC was 50%. The etiological diagnosis of LC should be improved. In gastroenterology department the patients are admitted in more severe state.

Морозов И.А.
НОВЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ХОЛЕСТЕРОЗА
ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН,
Москва, Россия

Цель – представить некоторые механизмы патогенеза холестерина желчного пузыря.

Результаты. В результате морфологического (светооптического, электронно-микроскопического и иммуноцитохимического) изучения слизистой оболочки резецированных желчных пузырей установлено, что пусковым моментом в развитии холестерина желчного пузыря является появление необычного для данного органа процесса эндоцитозного всасывания желчных мицелл абсорбтивным эпителием слизистой оболочки. В эпителиоците эндоцитозные везикулы с желчными мицеллами сливаются между собой, образуя в надъядерной зоне крупные вакуоли, содержащие мицеллы и мелкие липидные капли. Чаще всего вакуоли смещаются к латеральной клеточной мембране, сливаются с ней и выбрасывают содержимое в межэпителиальное пространство и собственную пластинку. Иногда вакуоли могут сливаться с лизосомами, образуя цитосегресомы, в которых содержимое вакуолей подвергается ферментативному преобразованию и гидролизу. Белковые компоненты желчных мицелл (апопротеины) являются стимуляторами иммунных процессов в собственной пластинке, обеспечивая направленную миграцию гистиоцитов в направлении эпителия и их трансформацию в макрофаги. Макрофагальная природа этих клеток была установлена иммуногистохимически не только с помощью моноклональных антител CD68, но и с двумя новыми моноклональными маркерами макрофагов – Macrophage Marker NCL-LN5 и Macrophage Marker NCL-Mac387.

Желчные мицеллы в собственной пластинке фагоцитируются активированными тканевыми макрофагами и подвергаются энзиматическому лизосомальному гидролизу с образованием вакуолей, содержащих эфиры холестерина. Некоторые компоненты желчных мицелл (фосфолипиды, билирубин, белки и липопротеиды) не могут превратиться в эфиры холестерина, и после полной ферментативной переработки в лизосомах остаются, вплоть до гибели самой клетки, в структуре остаточных (резидуальных) тел, состоящих из липидных капель, липофусцина и миелоноподобных фигур. Макрофаги, которые в результате накопления вакуолей с эфирами холестерина трансформируются в пенистые клетки, теряют свою функциональную активность и подвижность, превращаясь в стационарное клеточное образование, срок жизни которого неизвестен.

Активированные макрофаги чаще всего появляются на вершинах ворсинок слизистой оболочки, где после полного замещения тканевых структур собственной пластинки пенистыми клетками образуются холестериновые микрополипы. Сдавление капиллярного русла собственной пластинки пенистыми клетками микрополипа вызывает ишемию эпителия, уменьшение высоты эпителиоцитов, появление признаков снижения функциональной активности и достаточно часто – их десквамацию, а также ампутацию самих микрополипов.

В ответ на потерю клеточной массы эпителия в результате десквамации происходит активация пролиферативных процессов (иммуногистохимия Ki-67). Репаративная регенерация предотвращает возможное наступление атрофии слизистой оболочки желчного пузыря. Процесс макрофагальной инфильтрации собственной пластинки распространяется как вглубь, вплоть до фиброзно-мышечного слоя, так и вширь, захватывая соседние ворсинки, что может приводить к их слиянию и образованию холестериновых макрополипов, видимых невооруженным взглядом.

На основании проведенных исследований становятся более ясными процессы, происходящие в слизистой оболочке желчного пузыря, и их динамика при развитии холестерина. Вместе с тем, не совсем понятно, почему абсорбтивный эпителий, продолжающий нормально функционировать и выполнять свою концентрационную функцию, вдруг начинает всасывать желчные мицеллы, а не только воду и водорастворимые

компоненты желчи. Видимо, основные причины этого кроются в нарушении химической структуры некоторых элементов желчи и, как следствие, в изменении физико-химических свойств части формирующихся желчных мицелл.

Достаточно частое сочетание холестероза желчного пузыря с атеросклерозом (63,4–83,5%) дает основания для вывода о том, что в основе патогенеза этих заболеваний лежат общие нарушения липидного обмена. Ключевым органом регуляции этих процессов является печень, осуществляющая синтез элементов желчи, а также формирование ее транспортной формы. Возникающий дисбаланс между сниженным в 2–3 раза количеством конъюгированных желчных кислот и относительно увеличенным во столько же раз холестерином липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) приводит к нарушению коллоидного равновесия части желчных мицелл и приобретению ими способности к эндоцитозу абсорбтивным эпителием слизистой оболочки желчного пузыря.

Закключение. Можно полагать, что основной группой риска по холестерозу являются лица с генетически обусловленным низким основным обменом, нерациональным питанием с избыточным потреблением животной пищи и недостатком в рационе растительных продуктов, как источников нерастворимых (клетчатка, лигнин и др.), так и растворимых (пектины, камеди) пищевых волокон. Недостаток пищевых волокон в рационе влечет за собой изменения не только липидного обмена, но и снижение активного изъятия избытка эндогенно синтезированного холестерина и продуктов его обмена из энтерогепатической рециркуляции.

Morozov I.A.

**NEW CONCEPTION ABOUT PATHOGENESIS OF GALLBLADDER CHOLESTEROSIS
M.P. Tchumakov's Institute of poliomyelitis and viral encephalitides RAMS, Moscow, Russia**

In a lecture expounded new conception about pathogenesis of cholesterosis of gall bladder. A cholesterosis arises up because of inefficient feed in plenty of animal food, by the insufficient consumption of food fibres and, as a result, violations of lipid metabolism.

Морозов И.А., Ильченко Л.Ю., Княженцева А.К., Гордейчук И.В.,

¹Федоров И.Г., ¹Петренко Н.В., Михайлов М.И.

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ АЛГОРИТМА ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО
ГЕПАТИТА В И ЕГО СКРЫТОЙ ФОРМЫ**

Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН,

¹ГКБ № 12, Москва, РФ

В последнее десятилетие в проблеме хронического вирусного гепатита В появилось понятие скрытой HBV-инфекции, внесшее существенные коррективы в методы диагностики этого гепатита. В 2008 году группой экспертов на конференции, организованной Европейской ассоциацией по изучению печени, понятие «скрытая ВГВ-инфекция» было определено как «присутствие DNA HBV в печени пациентов, в сыворотке крови которых доступными методами не определяется HBsAg». Отсутствие HBsAg в крови может быть вызвано:

- воздействием провоспалительных цитокинов на вирусную транскрипцию, приводящих к снижению уровня репликации и экспрессии HBsAg, а также не детектируемому уровню DNA HBV в сыворотке крови при ее наличии в ткани печени;
- формированием иммунных комплексов между HBsAg и anti-HBs, не определяемых современными методами;
- появлением мутаций в «а»-детерминанте S-гена, приводящих к аминокислотным заменам (цистеина, тирозина) в главной гидрофильной петле HBsAg и невозможности обнаружения HBsAg с помощью используемых на настоящий момент методов его детекции;

- коинфекцией вирусами гепатита D, а также HCV, HIV, приводящей к снижению уровня репликации вируса В и синтеза HBsAg.

Указанные выше причины могут действовать одновременно. Известно, что присутствие DNA HBV не всегда указывает на количество и инфекционность находящихся в гепатоцитах или высвобождаемых из них вирусных частиц. В случае, если инфекционность вирусных частиц была доказана, более точным термином является «скрытый гепатит В» при наличии морфофункциональных и клинических признаков воспаления. Исследователями по всему миру отмечено, что скрытая (латентная) HBV-инфекция встречается в среднем у 20% больных хроническим гепатитом В и зависит от эндемичности региона. Подобное положение не способствует верификации HBV-инфекции у значительной части пациентов, в результате чего больные не получают этиотропного лечения. Скрытая HBV-инфекция является серьезной проблемой и для центров гемотрансфузии тех стран, в которых, помимо отмытых форменных элементов крови для переливания реципиентам, используют плазму или даже цельную кровь. Известно, что переливание крови от людей со скрытой HBV-инфекцией может приводить к развитию у реципиента остро манифестирующего гепатита В или его хронической формы.

Решению возникшей диагностической проблемы может способствовать определение в сыворотке крови антител к капсидному белку вируса (anti-HBcoreAg). Однако наличие только стабильно выявляемых антител IgG к HBcAg чаще всего рассматривается как свидетельство перенесенной инфекции с элиминацией вируса и ремиссией заболевания. Подобные заблуждения опровергаются и молекулярными, и морфологическими исследованиями ткани печени серонегативных по HBsAg больных с наличием IgG антител к HBcAg. Во всех случаях у больных, серопозитивных по anti-HBcore, в биоптате печени при проведении иммуногистохимических исследований обнаруживают HBsAg. При электронной микроскопии печени у этих больных выявляются не только неспецифические признаки вирусного поражения: выраженная цитопатическая реакция, паракристаллические включения в цитоплазме гепатоцитов и в митохондриях, гигантские митохондрии с гипертрофированными кристами, но и специфические для HBV-инфекции. Как было нами установлено, одним из специфических признаков для хронического гепатита В является постоянное присутствие в цитоплазме гепатоцитов торообразных митохондрий, причина образования которых до настоящего времени не установлена. Наиболее специфичным признаком HBV-инфекции является обнаружение самих вирионов, соответствующих по морфометрически установленным максимальным размерам (48–50 nm) вирусу гепатита В, и дающих иммуноцитохимическую реакцию на HBsAg.

В целях совершенствования диагностики хронического гепатита В и его скрытых форм мы предлагаем новый диагностический алгоритм для выявления HBV-инфекции, состоящий из двух этапов: серологического и тканевого. На основании проведенных нами исследований можно заключить, что наряду с необходимым изучением наличия HBsAg в сыворотке крови больных с подозрением на гепатит В, следует определять не только DNA HBV, которая также может отсутствовать, но и в обязательном порядке антитела к капсидному белку вируса (anti-HBcoreAg). Лишь исчерпав все возможности серологического этапа диагностического алгоритма, следует приступать (при отсутствии противопоказаний) к получению биопсийного материала с последующим проведением патогистологического исследования для определения активности и выраженности воспалительного процесса, а также специальных методов исследования. В зависимости от оснащенности патологоанатомической службы они могут включать в себя простые методы морфологической верификации HBsAg в ткани (окраска орсеином по Shikata, иммуногистохимия), а также более сложные, такие как электронная микроскопия и ПЦР DNA HBV. Положительный результат любого из специальных методов тканевого этапа диагностического алгоритма служит подтверждением предварительного диагноза, поставленного (при скрытом гепатите В) на основании выявления в сыворотке крови больного IgG антител к капсидному белку вируса гепатита В.

Внедрение в клиническую практику службы переливания крови метода определения антител к капсидному белку вируса (anti-HBcore) в качестве обязательного, будет служить основой для снижения персистенции гепатотропного вируса В среди населения, что вместе с выполнением иммунизации детей против гепатита В в соответствии с Национальным календарем прививок позволит существенно повлиять на снижение заболеваемости этой инфекцией в нашей стране.

Morozov I.A., Pchenko I.Yu., Knjazhentseva A.K. Gordeychuk I.V.,

¹Fedorov I.G., ¹Petrenko N.V.

**PERFECTION OF DIAGNOSTICS ALGORITHM
CHRONIC HEPATITIS B AND HIS OCCULT FORM**

M. P. Tchumakov's Institute of poliomyelitis and viral encephalitides RAMS,

¹State Clinical Hospital № 12, Moscow, Russia

Introduction in clinical practice, and also in service of transfusion to blood of method of determination of antibodies to the capsid protein of virus (anti-HBcore) as obligatory, will serve as basis for the decline of persistence virus B in a population.

Москалева Н.В., Теслова О.А., Жаворонок С.В., Барановская Е.И., Тумаш О.Л.

**РАСТВОРИМЫЙ FAS/APO-1 (CD95)-АНТИГЕН В СЫВОРОТКЕ КРОВИ
БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С**

**Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск
Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь**

Актуальность. Ключевая роль в механизмах апоптоза принадлежит рецептору Fas и его лиганду FasL. Fas/Apo-1(CD-95) – трансмембранный гликопротеин I типа, относящийся к семейству рецепторов TNF, экспрессирован практически во всех типах нормальных клеток, а также в вирус-инфицированных и опухолевых клетках. Установлено, что рецептор Fas существует в мембрано-связанной (FasR) и растворимой (sFas) формах. Этот растворимый белок конкурирует с мембранно-связанным рецептором Fas/Apo-1 (CD95) в связывании лиганда и может ингибировать Fas-опосредованный апоптоз. Большинство имеющихся публикаций посвящено изучению его экспрессии, и лишь в некоторых работах последних лет представлена информация по определению растворимой формы sFas/Apo-1. Имеются сведения, что при вирусных гепатитах происходит повышение sFas-антигена в сыворотке крови пациентов. Степень повышения уровня sFas-антигена коррелирует с вероятностью перехода вирусного гепатита С в цирроз печени и гепатоклеточную карциному. Исследования sFas стали возможными благодаря получению моноклональных антител (МКА). В частности, получение таких МКА (клон ICO-160) проводится на базе Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва, в лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей. На основе МКА с высокой специфичностью к Fas/Apo-1 (CD-95) конструируются высокочувствительные иммуноферментные тест-системы. Однако недостаточная изученность клинико-диагностического значения sFas, высокая стоимость диагностических наборов коммерческих производителей ограничивает их широкое использование в клинической практике. Это предполагает необходимость конструирования альтернативных вариантов иммуноферментных тест-систем и более глубокой оценки клинической и прогностической значимости данного маркера апоптоза при вирусном гепатите С и других заболеваниях.

Материалы и методы. Обследовали сыворотки крови 15 больных вирусным гепатитом С на разных стадиях заболевания. Контрольную группу составили 20 практически здоровых безвозмездных доноров (10(50%) мужчин и 10(50%) женщин) в возрасте 23–45 лет (средний возраст – 30,5±1,9). Исследование проводили с помощью разработанной авторами иммуноферментной тест-системы твердофазного ИФА для качественного определения растворимого антигена Fas/Apo-1 (CD95) в сыворотке крови. Диагностическую

чувствительность и специфичность оценивали при исследовании 32 образцов сывороток крови ВИЧ-инфицированных беременных женщин, верифицированных коммерческим диагностическим набором для количественного определения человеческого sFAS-лиганда (human sAPO-1/Fas ELISA, BMS245) производства «Bender MedSystems GmbH» («BMS») (Австрия) (22 образца сывороток крови – положительные результаты по содержанию sFas, а 10 образцов – отрицательные). Для исследования был получен конъюгат моноклональных антител (МКА) к sFas/Apo-1 (CD95) с пероксидазой хрена (RZ=3,6) перйодатным методом по Р.К. Nakane (рабочее разведение конъюга 1:800, концентрация сорбированных МКА 5 мкг/мл; время инкубации – 60 мин., как наиболее оптимальное (ANOVA $\chi^2=15,8$, $p<0,001$)). В качестве хромогена использовали тетраметилбензидин (ТМБ) (время инкубации с ТМБ – 15 минут (ANOVA χ^2 , $p<0,001$). Сорбцию проводили на планшетах фирмы «ВНИИМЕДПОЛИПОЛИМЕР» (Беларусь), что явилось в нашем исследовании наиболее оптимальным в сравнении с использованием планшет фирм «DYNATECH» (Германия), «NUNC» (Дания) (ANOVA χ^2 , $p<0,001$).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы STATISTICA v.6.0.

Результаты. В результате исследования сывороток крови ВИЧ-инфицированных беременных женщин все 22 позитивных образца сывороток крови дали положительные результаты по содержанию sFas, показатели оптической плотности (ОП) превышали пороговое значение 0,2 е.о.п. При этом показатели ОП в пределах 0,2–0,5 е.о.п. встречались лишь у 4% больных; в пределах 0,5–1,0 е.о.п – у 46% больных; в пределах 1,0–1,5 е.о.п – у 18% больных; в пределах 1,5–2,0 е.о.п – у 5% больных; у 27% больных показатели ОП sFas превышали 2,0 е.о.п. Все 10 отрицательных по содержанию sFas образцов сывороток крови дали отрицательные результаты. Показатели ОП не превышали пороговое значение 0,158 е.о.п. и средний показатель ОП отрицательных образцов составил 0,085 е.о.п. Соотношение среднего показателя ОП позитивных образцов к среднему показателю ОП негативных составило 16,0, что сопоставимо с соотношением ОП при использовании коммерческого диагностического набора «BMS» (Австрия). Установили, что разработанная тест-система ИФА обладает высокой специфичностью, диагностической чувствительностью и хорошей воспроизводимостью (при исследовании 8 различных образцов сывороток крови коэффициент вариации в 5 независимых экспериментах составил $3,7\pm 2,2\%$, а при постановке в пределах одного ИФА-планшета (10 параллельных повторов для каждого образца) – $3,3\pm 2,03\%$). Повышенные уровни ОП sFas в пределах 0,509–2,830 е.о.п. были обнаружены в образцах сывороток крови 6 (40%) больных вирусным гепатитом С на разных стадиях заболевания. Средний показатель ОП $1,387\pm 0,865$ е.о.п. был статистически значимо выше соответствующего показателя в контрольной группе (Mann-Whitney U Test, $p<0,001$).

Заключение. Описанная иммуноферментная диагностическая тест-система обладает высокой чувствительностью и воспроизводимостью, и может найти широкое применение в клинической практике. Повышенные уровни ОП sFas, выявленные в сыворотках крови 40% больных вирусным гепатитом С на разных стадиях заболевания, указывают на участие sFas в патогенезе гепатита С и перспективность исследований в данном направлении.

Moskaliova N.V., Teslova O.A., Zhavoronok S.V., Baranovskaya E.I., O.L. Tumash
SOLUBLE FAS/APO-1 (CD95)-ANTIGEN IN SERUM OF PATIENTS
WITH VIRAL HEPATITIS C

Belarusian medical academy of postgraduate education, Minsk, Belarus

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

We investigated 15 patients with hepatitis C at different stages of the disease by means of ELISA (sFas/Apo-1(CD-95)-antigen), performed by the authors. Elevated sFas optical density levels, identified in the blood serum of 40% of patients with hepatitis C at different stages of the disease, indicate that sFas involved in the hepatitis C pathogenesis and advanced research in this direction. Found, that the developed ELISA test-system has high specificity, diagnostic sensitivity and good reproducibility.

Мусабаяев Э.И., Рахманов М.М., Кан Н.Г., Худайберганова Д., Шарапов С.М.
ПОЛИМОРФИЗМ IL28B ГЕНА В УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ И ЕГО ВЛИЯНИЕ
НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С
ПРОЛОНГИРОВАННЫМИ ИНТЕРФЕРОНАМИ
НИИ вирусологии МЗ Узбекистана, Ташкент

Актуальность. В последние несколько лет интенсивно изучаются гены больных с вирусным гепатитом С (ВГС), позволяющие прогнозировать эффективность интерферонотерапии, так называемый Host Factor. На середину 2010 г. проведено более 10 масштабных исследований, более чем на 5000 больных с хронической инфекцией гепатита С. Определен довольно значимый для прогнозирования ответа на терапию полиморфизм в гене IL28B, который кодирует интерферон типа III (IFN- λ 3). Определенный генотип, состоящий из двух С-аллелей, был ассоциирован с достоверным повышением частоты спонтанной элиминации вируса гепатита С. Установлено, что этот полиморфизм тесно связан с повышением эффективности лечения интерфероном- α . Такой эффект характерен для множества национальностей и этнического происхождения.

При этом эффективность лечения в действительности напрямую не связана с расой или национальностью – просто афроамериканцы более часто являются носителями аллеля ТТ, чем европейцы и восточноазиаты.

В случае, когда испытуемые афроамериканцы являлись носителями аллеля СС, они лечились более эффективно, чем европейцы с аллелью ТТ (53,5% против 33,3%). В целом же после терапии побеждали вирус 80% носителей «выгодного» гена против менее 30% «проблемного» гена. Эти результаты получены в ходе комплексного обследования динамики лечения 1671 пациентов.

Материал и методы. Обследованы 76 человек HCV положительных с 1 генотипом, принимавших 12–24-недельный курс интерферонотерапии, методом PCR с использованием специфичных праймеров на rs 8099917 полиморфизм. Были определены следующие генотипы.

Результаты собственных исследований (предварительные). Дикий штамм был обнаружен у 30 больных, что составило 40,6%. Гетерозиготы были у 42 человек – 56,5%, мутантный тип у 2 человек – 2,7 %. При сопоставлении с эффективностью терапии были получены следующие результаты. Дикий тип гена среди 19 человек, 16 из них временно ответили на лечение.

Гетерозиготный тип гена у 13 человек, 9 из них временные ответчики, 4 не ответчики. Мутантный тип гена выявлен у 1 человека (3%), в настоящее время он на интерферонотерапию не отвечает. По остальным больным исследования продолжаются.

Заключение. Распространенность различных аллелей гена rs 8099917 полиморфизма в узбекской популяции близка по частоте к таковым европейской популяции. Временные ответчики на терапию пролонгированными интерферонами по дикому типу гена составили 90%, а у больных с гетерозиготным распределением их было 70 %.

Musabayev E.I., Rakhmanov M., Kan N.G., Hudayberganova D., Sharapov S.M.
POLYMORPHISM OF IL28B GENE UZBEK POPULATION AND ITS IMPACT ON THE
EFFECTIVENESS OF VIRAL HEPATITIS TREATMENT WITH PROLONGED
INTERFERONS

Institute of Virology, Ministry of Health of Uzbekistan, Tashkent

The prevalence of different alleles of the gene rs 8099917 polymorphism in the Uzbek population is close in frequency to those of European populations. Temporary defendants to prolonged interferon therapy on the wild type gene was 90%, and in patients with heterozygous their distribution was 70%.

Мусабаев Э.И., Рахимова В.Ш.
ЦИТОКИНЫ ФНО АЛЬФА И ИЛ-10 ПРИ СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИИ
ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С И ВИЧ

**Научно исследовательский институт вирусологии,
Ташкентский институт усовершенствования врачей, Ташкент, Узбекистан**

Актуальность. В настоящее время все большее внимание уделяется сочетанному течению хронического вирусного гепатита С (ХВГС) и ВИЧ-инфекции. Показано, что наличие ВИЧ-инфекции у больного способствует быстрому прогрессированию гепатита С и сокращению более чем в 2 раза сроков естественного течения вирусного гепатита С. Одну из ключевых ролей в патогенезе, течении и исходах инфекционного процесса играют цитокины. Система цитокинов выполняет контрольно регуляторные функции, такие как противовирусную, антимикробную, антипролиферативную и др. Одними из основных цитокинов, участвующих в переходе острого процесса в хронический, приводящих в полиорганным изменениям, являются ФНО альфа и ИЛ-10.

Показано, что концентрация ФНО альфа в крови коррелирует с тяжестью и исходом воспалительного процесса, и поэтому может служить маркером активности заболевания. Избыток ИЛ-10 ведет к снижению противоинфекционной защиты и развитию хронизации инфекционного процесса. Определена тесная взаимосвязь между уровнями локальных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО- α , ИЛ-12 и гистологическими параметрами портального воспаления. Таким образом, цитокины играют одну из ключевых ролей в механизмах формирования патологического процесса.

Целью нашего исследования было определение показателей цитокинов ФНО альфа и ИЛ-10 при сочетанной инфекции ХВГС и ВИЧ.

Материал и методы. Нами были обследованы 100 больных в возрасте от 16 до 68 лет. Первую группу составили 60 пациентов с сочетанной инфекцией вирусного гепатита С и ВИЧ. Вторую группу составили 20 больных с хроническим вирусным гепатитом С, третью группу – 20 больных с моно ВИЧ-инфекцией.

У всех больных были проведены общеклинические, биохимические, серологические исследования. Иммунологические исследования – определение уровня ИЛ-10 и ФНО-альфа – проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест-систем «Вектор-Бест», Россия, Новосибирск, 2007 г.

Результаты. Анализ полученных результатов исследований показал, что средний показатель ФНО-альфа в группе ВИЧ/ХВГС составил $21,4 \pm 0,7$ пг/мл, в группе моно ВИЧ $22,3 \pm 0,6$ пг/мл, в группе моно ХВГС средний показатель ФНО-альфа составил $3,1 \pm 0,1$ пг/мл. В группе контроля данный показатель составляет $8,58 \pm 0,81$ пг/мл.

При этом хочется отметить, что показатели ФНО-альфа в группе инфицированных ВИЧ/ХВГС были выше в 2,6 раза, чем в группе контроля ($P < 0,001$) и в 7,2 раза выше, чем в группе моно ХВГС ($P < 0,001$). В группе моно ВИЧ показатель ФНО-альфа был в 2,5 раза выше по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), и в 7,1 раз выше по отношению к группе моно ВГС ($P < 0,001$). В группе моно ХВГС средний показатель ФНО-альфа в 2,8 раза был ниже контрольных показателей ($P < 0,001$).

Изучение показателей цитокина ИЛ-10 выявило, что в группе инфицированных ВИЧ/ХВГС средний уровень ИЛ-10 составил $20,1 \pm 1,1$ пг/мл, тогда как в группах моно ВИЧ и моно ХВГС он составил $7,1 \pm 0,4$ пг/мл и $8,2 \pm 0,8$ пг/мл, соответственно. В группе контроля он составил $7,24 \pm 2,68$ пг/мл.

При сравнении данных средних показателей противовоспалительного цитокина ИЛ-10 выявлено, что в группе ВИЧ/ХВГС отмечается изменение уровня цитокина в сторону повышения от нормативных показателей. При этом средний показатель ИЛ-10 в данной группе был в 2,5 раза выше, чем при моно ХВГС ($P < 0,001$), и в 3 раза выше, чем при моно ВИЧ ($P < 0,001$). Показатели среднего уровня ИЛ-10 в группе моно ХВГС и моно ВИЧ были в пределах контрольных показателей.

Изучение уровня цитокинов ФНО-альфа и ИЛ-10 в зависимости от стадии ВИЧ инфекции и активности ВГС выявило следующее. В группе инфицированных ВИЧ/ХВГС пациентов уровень цитокина ФНО-альфа и ИЛ-10 был повышен на всех стадиях ВИЧ инфекции, по отношению к контрольным показателям ($P < 0,001$). Так, во II клинической стадии уровень ФНО-альфа был $23,7 \pm 2,0$ пг/мл, ИЛ-10 – $23,2 \pm 5,5$ пг/мл, в III клинической стадии ФНО альфа составил $22,1 \pm 0,9$ пг/мл, ИЛ-10 – $20,1 \pm 1,2$ пг/мл. В IV стадии уровень ФНО альфа составил $20,6 \pm 1,1$ пг/мл, ИЛ-10 – $18,4 \pm 2,6$ пг/мл.

В группе моно ВИЧ на всех стадиях ВИЧ-инфекции отмечается повышение уровня цитокина ФНО-альфа, по отношению в контролю. При этом уровень цитокина ИЛ-10 на всех стадиях ВИЧ инфекции был в пределах контрольных единиц. Так во II клинической стадии ФНО-альфа составил $21,0 \pm 2,0$ пг/мл, ИЛ-10 – $7,4 \pm 1,6$ пг/мл. На III клинической стадии ФНО альфа – $22,4 \pm 0,8$ пг/мл, показатель ИЛ-10 был $7,1 \pm 0,4$ пг/мл. На IV клинической стадии уровень ФНО альфа был $23,7 \pm 1,0$ пг/мл, уровень ИЛ-10 составил $5,2 \pm 1,6$ пг/мл.

Анализ показателей цитокинов ФНО альфа и ИЛ-10 в зависимости от степени активности ВГС выявил, что в группе ко-инфицированных также отмечается увеличение ФНО-альфа и ИЛ-10 выше контроля при всех степенях активности ВГС. Так, при минимальной активности ВГС показатели ФНО-альфа составили $20,9 \pm 0,8$ пг/мл, показатели ИЛ-10 составили $18,7 \pm 1,2$ пг/м. При низкой активности ВГС уровень ФНО альфа составил $21,8 \pm 2,1$ пг/мл, уровень ИЛ-10 – $18,9 \pm 3,0$ пг/м. При умеренной активности ВГС показатели ФНО альфа составили $24,2 \pm 2,1$ пг/мл, показатели ИЛ-10 составили $27,0 \pm 3,7$ пг/мл.

В группе с моно ХВГС отмечается снижение уровня ФНО-альфа по отношению к контрольным показателям и показателям в группе ВИЧ/ХВГС ($P < 0,01$), тогда как ИЛ-10 имеет тенденцию к росту с прогрессированием активности ВГС. Так, при минимальной активности ВГС показатели ФНО-альфа составили $3,1 \pm 0,1$ пг/мл, ИЛ-10 – $6,8 \pm 0,8$ пг/мл. При низкой активности ВГС ФНО альфа был $3,0 \pm 0,1$ пг/мл, показатель ИЛ-10 – $12,5 \pm 2,4$ пг/мл. При умеренной активности ВГС показатель ФНО альфа составил $3,3 \pm 0,1$ пг/мл, ИЛ-10 – $14,3 \pm 1,3$ пг/мл.

Заключение. Таким образом, в группе пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ХВГС отмечается повышенная продукция как провоспалительного цитокина ФНО-альфа, так и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 на всех стадиях ВИЧ-инфекции и вне зависимости от активности ВГС. Это свидетельствует о дисбалансе иммунной реакции и разнонаправленности цитокинового статуса как по Th1 клеточному типу (повышение ФНО-альфа), так и по Th 2 гуморальному типу (повышение ИЛ-10). Тогда как при моно-инфекциях отмечается активация одного из звеньев. Так, при моно ВИЧ отмечается повышение ФНО-альфа при нормальных показателях ИЛ-10, что свидетельствует об активации клеточного звена иммунитета, в группе моно ХВГС отмечается снижение среднего уровня ФНО-альфа при росте показателей ИЛ-10, что свидетельствует об активации гуморального звена иммунитета.

Musabaev E.I., Rakhimova V.Sh.

CYTOKINES TNF A AND IL 10 WITH CO-INFECTION CHRONIC HEPATITIS C AND HIV.

Institute of Virology, Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education

Number of patients with VHC and HIV co-infection significantly increased during last lately. HIV effects on VHC course as well as VHC makes an influence on the course of HIV infection. The study of parameters of the cytokine TNF α and IL 10 patients with co- infection HIV and chronic hepatitis C. The level of cytokines TNF α and IL 10 exceed the level of normal indices regardless of stage HIV.

Никифоров А.Н., Дегтярев Ю.Г., Артишевская Л.А.
ЛЕЧЕНИЕ АТРЕЗИИ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ У ДЕТЕЙ
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Актуальность. Билиарная атрезия является одним из наиболее трудно поддающихся лечению заболеваний печени у детей. Без хирургического вмешательства эти больные умирают в течение первых двух лет жизни от печеночной недостаточности, пищеводных кровотечений или инфекции. В последние десятилетия достигнут существенный прогресс при лечении детей с этой патологией при современной диагностике, проведении операции Касаи и возможности трансплантации печени. К сожалению, не всегда диагностика бывает своевременной.

Цель – провести анализ сроков лечения детей с атрезией желчных протоков за 1970–2010 годы.

Результаты. Нами проведено ретроспективное изучение сроков поступления и оперативного лечения в плановом отделении детского хирургического центра детей с атрезией желчных протоков. В 1970–2010 годах прооперировано 88 больных. В связи с тем, что в большинстве случаев приходилось проводить дообследование детей, предоперационный период удлинялся. Возраст детей при поступлении и к моменту операции представлен в таблице.

Возраст детей при поступлении в ДХЦ	Возраст детей к моменту операции
До 1 мес. – 9 (10,2%)	До 1,5 мес. – 7 (8%)
До 1,5 мес. – 16 (18,2%)	До 2 мес. – 15 (17%)
До 2 мес. – 24 (27,3%)	До 3 мес. – 25 (28,4%)
Позже 2 мес. – 39 (44,3%)	Позже 3 мес. – 41 (46,6%)

Из приведенных данных видно, что 44,3% больных поступили позже двух месяцев с момента рождения, а оперировано позже двух месяцев – 75% детей. Всем им произведены различные операции в зависимости от характера порока, возраста и периода работы клиники. В последние годы методом выбора является операция Касаи. Этим методом прооперировано 18 детей.

Заключение. Успех лечения детей с АЖВП зависит от многих факторов: характера атрезии, своевременности установления диагноза и направления ребенка в хирургический стационар. Предполагаем, что лучший результат оперативного лечения можно получить у ребенка до месячного возраста. К этому времени более вероятно, что изменения в структуре печени будут менее выраженными, а создание пути оттока желчи (операция Касаи) позволит приостановить процесс развития цирроза печени.

Nikiforov A.N., Degtyarev Yu. G., Artishevskaya L.A.
TREATMENT OF ATRESIA BILE DUCT IN CHILDREN
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Congenital biliary atresia is one of the most common causes of cholestasis in newborns and infants. The aim of the study: was the analysis of clinical presentation, results of laboratory and imaging investigations as well as clinical outcome of children with extrahepatic cholestasis caused by biliary atresia. The analyzed group included 88 children aged from 1 week to 12 months.

Одинец Д.Ф., Качар И.В.

**НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: СВЯЗЬ С ПАРАМЕТРАМИ
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМОМА И СИНДРОМА ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ**
ГУО «БелМАПО», МСЧ ОАО «БелОМО – ММЗ им. С.И. Вавилова»,
Минск, Белорусь

Актуальность. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – спектр патологических изменений печени, характеризующийся избыточным накоплением жира в печени, ассоциированный с метаболическими расстройствами, не имеющий отношения к индукции этанолом или другими этиологическими факторами повреждения печени. В последние годы установлена тесная взаимосвязь НАЖБП с метаболическим синдромом (МС), при котором нарушения в обязательном порядке сопровождаются поражением печени. Кроме того, особое внимание ученых привлекла роль изменений метаболизма железа в патогенезе НАЖБП. В 1997 г. Y. Deugnier и соавт. описали состояние, при котором на фоне инсулинорезистентности выявляется избыточное накопление железа в печени при отсутствии других видимых причин нарушения метаболизма железа. Данное состояние получило название “синдром дисметаболической перегрузки железом” (DIOS) или – позже – ”ассоциированная с инсулинорезистентностью перегрузка железом печени” (IR-HIO). Основными признаками данного синдрома являются: повышенный уровень сывороточного ферритина (СФ), нормальное или слегка повышенное насыщение трансферрина железом (НТЖ) при наличии не менее одного признака МС; при этом уровень сывороточного железа (СЖ) может оставаться в пределах нормы или даже быть пониженным.

Цель – выявление связи между признаками патологии печени, МС и перегрузки железом.

Материал и методы. Обследовано 95 пациентов в возрасте от 42 до 78 лет (Me=54 года), из них 37 мужчин (39%), 58 женщин (61%). Пациенты были обследованы согласно клиническим протоколам Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Критериями включения являлись: стеатоз, подтвержденный методом ультрасонографии (УЗИ), повышенный индекс массы тела (ИМТ), критерии МС Международной федерации диабета (2009), отсутствие в анамнезе злоупотребления алкоголем и других этиологических факторов хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП). 65 пациентов (68%) страдали сахарным диабетом 2 типа (СД) продолжительностью от 1 до 21 года (Me=8 лет), 86 имели АГ (16 – 1 ст., 51 – 2 ст., 19 – 3 ст.; Me длительности АГ составила 12 лет (Min = 1 год, Max = 30 лет). ИМТ варьировал от 28 до 52 кг/м² (Me=33 кг/м²), Me окружности талии (ОТ) составила 105 см (Min = 82 см, Max = 139 см).

Клинико–лабораторными методами у пациентов определялись: размеры печени (косовертикальный размер по правой срединноключичной линии – КВР, определяемый методом УЗИ), уровни АлАТ и АсАТ, ЩФ, ГГТП, холестерина (ХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триацилглицеридов (ТГ), глюкозы, билирубина в сыворотке крови, СФ, СЖ, трансферрина, насыщение трансферрина железом (НТЖ).

Результаты обработаны методами непараметрической статистики с определением медианы (Me), минимального (Min) и максимального (Max) значений, корреляционного анализа (Спирмена – r_s).

Результаты. У всех пациентов с МС, по данным УЗИ, наблюдались изменения структуры ткани печени. Размеры печени (КВР) варьировали от 132 до 190 мм (Me=161 мм) и у большинства (у 83 из 95) превышали верхнюю границу нормы. Описательная статистика лабораторных показателей у обследованных пациентов (n=95) представлена в таблице.

Корреляционный анализ позволил выявить статистически значимую прямую, однако умеренную или слабой силы связь ряда параметров НАЖБП с показателями МС. Так, ОТ коррелировала с КВР печени ($r=0,41$, $p=0,015$). Уровень ХС ЛПВП был связан с ГГТП ($r=0,45$, $p=0,022$), АлАТ ($r=0,48$, $p=0,01$), АсАТ ($r=0,53$, $p=0,005$). Уровень глюкозы коррелировал с КВР печени ($r=0,36$, $p=0,012$), ГГТП ($r=0,47$, $p=0,001$), АлАТ ($r=0,42$,

$p=0,004$), АсАТ ($r=0,35$, $p=0,017$). Не установлено связи характеристик печени с наличием и стадией АГ.

Таблица – Лабораторные показатели у обследованных пациентов

Показатели	Min	Max	Me
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,29	3,67	1,72
ХС, ммоль/л	3,9	9,5	5,4
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,3	14,4	6,4
ТГ, ммоль/л	0,78	4,55	1,55
АлАТ, ммоль/час/л	0,20	3,57	0,69
АсАТ, ммоль/час/л	0,12	3,20	0,28
ГГТП, Е/л	9	609	43
ЩФ, Е/л	46	269	115
Билирубин общий, мкмоль/л	10,5	47,0	15,5
СФ, мкмоль/л	15,4	585,2	116,4
СЖ мкмоль/л	6,0	27,8	15,6
Трансферрин, г/л	1,54	3,62	2,15
НТЖ, %	28,7	41,3	35,7

Концентрация СФ, как основного показателя перегрузки железом, в группе у обследованных пациентов варьировала в пределах от 15,4 до 585,2 мкмоль/л ($Me=116,4$). Превышение верхней границы нормы (для мужчин 300 мкмоль/л, для женщин 200 мкмоль/л) отмечалось у 15 пациентов (16%, 95% ДИ 83,5–179,3). При этом концентрация СЖ находилась в диапазоне 6,0–27,8 мкмоль/л ($Me=15,6$ мкмоль/л) и превышала верхнюю границу у 5 пациентов (5%, 95% ДИ 12,1–15,9). Концентрация трансферрина и НТЖ находились в пределах нормы.

Проведенный корреляционный анализ СФ с параметрами НАЖБП и МС установил связь СФ с уровнем ГГТП ($r=0,41$, $p=0,021$), КВР печени ($r=0,34$, $p=0,026$). При этом оказалась связь СФ с уровнем ТГ ($r=0,28$, $p=0,019$), глюкозой ($r=0,33$, $p=0,031$), наличием СД ($r=0,31$, $p=0,045$). Не выявлено связи СФ с уровнями билирубина, АЛТ, АСТ, ЩФ, ХС.

Заключение. Согласно данным нашего исследования, у пациентов с НАЖБП выявлена связь характеристик НАЖБП с некоторыми параметрами МС – ХС ЛПНП, ОТ, глюкозой.

Кроме того, на основании исследования можно предположить, что повышение СФ, как проявление синдрома дисметаболической перегрузки железом при МС, не является столь редким явлением у пациентов с НАЖБП (отмечалось у 15 из 95 обследованных). Установлена связь СФ с некоторыми параметрами ХДЗП (ГГТП, КВР) и МС (ТГ, глюкоза, наличие СД).

Odzinets D.F., Kachar I.V.

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: INTERACTION WITH METABOLIC SYNDROME AND IRON OVERLOAD SYNDROME

Belarusian Medical Academy of Post-graduate Education, Medical Sanitary Department of Minsk Mechanic Factory, Minsk, Belarus

Non-alcoholic fatty liver disease is called hepatic manifestation of metabolic syndrome, because of large quality of pathogenetic links. Insuline-resistance hepatic iron overload syndrome, firstly described by Deugnier Y. et al. as hepatic iron overload in NAFLD is not became a rear condition today and need more detalisation. The links of NAFLD, metabolic syndrome, and hepatic iron overload have been evaluated.

Поплавская Е.А., Лис Р.Е.

**ВЛИЯНИЕ АНТИТЕЛ ПРОТИВ АНТИГЕНОВ ПЕЧЕНИ, ВВЕДЕННЫХ
В ОРГАНИЗМ БЕРЕМЕННЫХ КРЫС, НА ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ
ПОКАЗАТЕЛИ ГЕПАТОЦИТОВ ПЛОДОВ.**

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. По мнению ряда авторов, существенным фактором, обеспечивающим нормальное внутриутробное развитие плода, является иммунная система матери. Поэтому нарушение иммунного гомеостаза матери во время беременности должно оказывать влияние на процессы антенатального и постнатального развития потомства. Кроме того, данные последних лет позволяют высказать предположение, что иммунологические реакции у матери во время беременности могут, вероятно, принимать участие в механизмах, осуществляющих контроль и регуляцию развития органов и систем органов потомства.

Нарушения иммунной системы могут вызываться различными факторами: инфекциями, химическими соединениями, опухолями, стрессом, радиацией. При этом вышеперечисленные факторы, воздействуя на иммунную систему, оказывают побочное действие на другие системы организма и развивающийся плод. Для изучения роли иммунной системы матери во время беременности в качестве агента воздействия необходимо выбрать такой, который бы не оказывал побочного действия на другие системы и органы материнского и плодного организмов. Для этих целей наиболее подходящим будет использование антител против плодных антигенов, введенных в организм беременной самки. В этом случае можно предположить, что будет моделироваться пассивный иммунный ответ матери на антигены плода.

Цель. Изучить действие антител против антигенов печени плода, введенных беременной самке белых крыс, на гистохимические показатели гепатоцитов плода.

Материал и методы. В качестве агента воздействия были взяты антитела против антигенов печени плода. В качестве объектов исследования использовались плоды, полученные от самок беспородных белых крыс, которым в период беременности вводили антитела против антигенов печени плода.

В эксперименте было использовано 18 беременных самок белых крыс и плоды. Масса самок составляла 200–250 граммов. Животные содержались в стандартных условиях вивария.

Иммунная сыворотка (антитела) была получена от небеременных самок белых крыс, сенсibilизированных плодными антигенами печени на полном адьюванте Фрейнда.

Иммунная сыворотка вводилась однократно, внутрибрюшинно подопытным самкам крыс на 15-й день беременности в объеме 2 мл на 1 кг массы животного (первым днем беременности считается день обнаружения сперматозоидов во влагалищном мазке.). Животным контрольной группы вводилась сыворотка интактных крыс в том же объеме и в те же сроки. Животные интактной группы никаким воздействиям не подвергались.

Для определения возможных нарушений метаболизма гепатоцитов печени плодов беременных самок декапитировали на 20-й день беременности под эфирным наркозом. У самок выделяли плоды. У одного плода от каждой самки забирали часть печени и замораживали в жидком азоте. Из замороженных кусочков тканей плодов готовили криостатные срезы на микротоме-криостате. На криостатных срезах проводили тетразолиевые гистохимические реакции по выявлению активности НАДН-ДГ – показателя активности митохондриальных процессов и НАДФН-ДГ – показателя энергообеспеченности синтетических процессов. Относительный уровень активности ферментов определялся по оптической плотности препаратов, которая измерялась с помощью компьютерного анализатора изображений Bioscan NT. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием критерия Стьюдента.

Результаты. При введении антител против антигенов печени плода беременным самкам на 15-й ДБ, у плодов на 20-й ДБ наблюдается статистически достоверное снижение

уровня активности НАДН-ДГ на 15%, при этом уровень активности НАДФН-ДГ практически от интактных показателей не отличался (табл.1). У контрольных животных также наблюдалось некоторое снижение уровней активности исследуемых ферментов, однако различия с интактными показателями статистически недостоверны (табл.1)

Таблица 1 – Уровень активности (в единицах оптической плотности X 1000) НАДН-ДГ, НАДФН-ДГ в цитоплазме гепатоцитов плодов подопытных, контрольной и интактной групп

№ группы	Уровень активности НАДН-ДГ	% к интактным	Уровень активности НАДФН-ДГ	% к интактным
Антитела против антигенов печени плода	740,00 ± 19,15*	85	465,00 ± 35,38	97
Контрольные	775,00 ± 21,10	89	410,00 ± 15,06	86
Интактные	875,71 ± 43,14		478,57 ± 25,02	

Примечание: * – статистически достоверные различия с интактными животными при $P < 0,05$.

Закключение. Таким образом, введение антител против антигенов печени плода беременной самке приводит к угнетению митохондриальных процессов и не влияет на уровень обеспеченности энергией биосинтетических процессов в гепатоцитах плодов.

Paplauskaya E.A., Lis R. E.

INFLUENCE OF ANTIBODIES AGAINST ANTIGENS OF LIVER ADMINISTERED TO PREGNANT RATS ON THE HISTOCHEMICAL DATA OF FETAL HEPATOCYTES.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Studied the influence of antibodies against antigens of fetal liver administered to pregnant female white rats on the histochemical data of the fetal hepatocytes. Revealed that the introduction of antibodies against antigens of fetal liver pregnant female leads to inhibition of mitochondrial processes and does not affect the level supply of energy biosynthetic processes in the hepatocytes of the fetus.

Пронько Н.В.

ВЛИЯНИЕ ГИПОХРОМНОЙ АНЕМИИ НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. В клинической практике хронические гепатиты представляют широко распространенную группу заболеваний и остаются одной из важных проблем здравоохранения в настоящее время. Известно, что периферическая кровь косвенно отражает состояние гемопоэтической функции и неспецифической защиты организма в условиях инфекционного процесса. Кроветворная и лимфоидная системы человека являются индикаторами тяжести патологического процесса в организме, особенно в детском возрасте.

Целью наших исследований явилось изучение влияния преморбидного состояния, такого как гипохромная анемия, на течение хронических поражений печени у детей.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 85 больных с хроническим гепатитом В (ХГВ). Пациенты поступали в стационар за период с 1996 по 2010 годы. Проводилось комплексное обследование, включавшее сбор анамнеза, клинический осмотр, лабораторные и инструментальные исследования. Мальчиков было 48 (56,4%), девочек – 37 (43,6%); жители города – 72 (84,7%). ХГВ развивался после острого гепатита В – 41 случай (48,2%); не было указаний на острый гепатит – 20 (23,5%). Многократные инъекции и переливания крови выявлены у 24 больных (28,2%), ХГВ развивался через 1 год после ОГВ – 27,1%; ХГВ развивался спустя 2 года после ОГВ – 16,5%.

Результаты. При поступлении в стационар анемия выявлена у 26 (30,6%) больных детей с хроническим гепатитом В. Результаты исследований показателей красной крови выявили взаимосвязь между изменениями в сторону анемизации с тяжестью инфекционного процесса. Анализируя показатели красной крови, можно отметить, что изменение содержания эритроцитов и гемоглобина зависело от возраста больных. Наиболее выраженная анемия отмечалась преимущественно у детей первых лет жизни. В патогенезе анемии при хроническом гепатите и циррозе печени участвуют различные факторы: кровопотеря из варикозно расширенных вен пищевода и желудка – развивается железодефицитная анемия; у части больных возможен дефицит фолиевой кислоты. Следует отметить, что более полное выздоровление чаще встречалось у детей без синдрома анемии. У детей со сниженными показателями эритроцитов, гемоглобина и кислородной емкости крови при выписке из стационара чаще наблюдалась гиперферментемия и гепатомегалия ($P < 0,05$). Материалы гематологического мониторинга у обследованных больных показывают формирование компенсированных изменений в гемограммах с тенденцией к нормализации выявленных отклонений.

Заключение. Таким образом, развитие анемии у детей с патологией печени может способствовать формированию затянувшейся реконвалесценции. Выявление одного из факторов, влияющих на исход ХГ у детей, делает оправданным включение в терапию фолиевой кислоты на ранних стадиях заболевания.

Pronko N.V.

EFFECT OF HYPOCHROMIC ANAEMIA IN CHILDREN WITH CHRONIC LIVER INJURY

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Development of anaemia in children with chronic liver pathology may lead to prolonged reconvalescence period. This approve introduction of folic acid to therapy at early stages of the disease.

Пронько Н.В., Лелюкевич И.М.

ЧАСТОТА И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Значимость проблемы герпетических гепатитов у детей первого года жизни связана с возросшей инфицированностью вирусами простого герпеса, риском развития тяжелой хронической патологии, сложностью диагностики, отсутствием надежных лечебных и профилактических средств. По данным разных авторов, герпетическая инфекция может быть одной из причин фетального гепатита. Поражение печени при врожденной цитомегаловирусной инфекции протекает в различных вариантах: от гепатолиенального синдрома до тяжелых форм холестатического гепатита.

Цель – изучение эпидемиологических и клинико-биохимических особенностей течения гепатитов при герпетической и цитомегаловирусной инфекции у детей первого года жизни.

Результаты. Под нашим наблюдением находились дети первого года жизни – 31 чел., поступившие в инфекционную клиническую больницу за последние 10 лет (1998–2007 гг.). У 23 больных диагностировали герпетический гепатит (ГГ), у 8 – цитомегаловирусную инфекцию (ЦМВ). Этиологическая расшифровка осуществлялась путем иммуноферментного анализа (ИФА): определяли серологические маркеры герпетической и цитомегаловирусной инфекции (анти-CMV IgM и IgG); проводилась полимеразная цепная реакция (ПЦР). Одновременно обследовались родители.

У наблюдаемых 23 детей с ГГ антигены вируса простого герпеса 1 и 2 типа обнаружены у всех больных. У 8 (34,8%) матерей во время беременности имелись проявления герпетической инфекции (герпес лабиалис – 4 (17,4%), эрозия шейки матки – 3 (13,0%), 1 (4,3%) больная перенесла ветряную оспу в последнем триместре беременности). У 7 (30,4%) матерей одновременно с детьми выявлены в крови антигены простого герпеса. Среди наблюдаемых 8 детей с ЦМВ анти-ЦМВ IgM обнаружены у всех больных, ПЦР проведена у 5 (62,5%) больных, при этом у всех этих детей выявлена ДНК ЦМВ. Дети, поступившие в стационар, распределялись по возрасту следующим образом: первые три месяца жизни – 12 (52,2%) больных с ГГ и 4 (50%) больных с ЦМВ, от 4-х до 6 месяцев – 7 (30,4%) ГГ и 1 (12,5%) с ЦМВ, от 7 до 9 месяцев – 3 (13,0%) больных с ГГ и 2 (25%) больных с ЦМВ, от 10 до 12 месяцев – 1 (4,3%) больной с ГГ.

Герпетический гепатит у наблюдаемых больных чаще регистрировался в первые 6 месяцев жизни, проявлялся выраженными симптомами интоксикации, высокой температурой тела, вялостью, сонливостью, периоральным цианозом, одышкой. Практически у всех больных наблюдалось увеличение печени, селезенка была увеличенной у 10 (43,5%) больных. В крови отмечалось увеличение билирубина за счет связанной фракции, повышение активности гепатоцеллюлярных ферментов, снижение уровня протромбина. При поступлении в стационар общее состояние больных расценивалось как среднетяжелое. Явления интоксикации были умеренно выражены, проявлялись снижением аппетита или срыгиванием, 5 (21,7%) больных плохо прибывали в весе. У всех больных отмечалось умеренное увеличение печени, консистенция ее была эластичной, край печени пальпировался ниже реберной дуги на 2–4 см, селезенка была увеличена у 8 (34,8%) больных, выступала из подреберья на 1–2 см. При ультразвуковом сканировании выявлено усиление эхогенности паренхимы. Гиперферментемия отмечалась у всех больных, была умеренно выражена, увеличение активности трансаминаз было в 2–3 раза больше по сравнению с нормальными показателями. Желтуха отмечена у 9 (39,1%) больных, билирубинемия не достигала высоких цифр, преобладала прямая фракция. Диспротеинемия проявлялась повышением β - и γ -фракций глобулинов в сравнении с возрастной нормой. Клинико-лабораторные показатели позволяли определить тяжесть течения и следить за степенью активности патологического процесса в печени.

Клиническая картина гепатита у больных ЦМВ характеризовалась желтухой у 5 (62,5%) больных, геморрагическим синдромом у 4 (50%) больных. Геморрагический синдром проявлялся в виде петехий и экхимозов, кровотечениями из мест инъекций. Гепатолиенальный синдром обнаружен у всех детей. При манифестной ЦМВ симптомы поражения печени выявлены на первом месяце жизни. При поступлении в стационар общее состояние больных расценивалось как среднетяжелое, были умеренно выраженные явления интоксикации, которые проявлялись вялостью или беспокойством, снижением аппетита, срыгиванием, субфебрилитетом. У всех больных отмечалось значительное увеличение печени, консистенция ее была плотной, край печени пальпировался ниже реберной дуги на – 4 см, селезенка была увеличена у 6 (75%) больных, плотной консистенции, и выступала из подреберья на 1–2 см. При ультразвуковом сканировании выявлено усиление эхогенности паренхимы до 22–24 ед. (в среднем $23 \pm 1,12$ ед. при возрастной норме $19,0 \pm 0,86$ ед.), что фактически отражало длительность патологии. У всех больных ЦМВ наблюдался синдром цитолиза. Гиперферментемия, как правило, была умеренно выражена, однако у большинства детей отмечено увеличение активности трансаминаз в 2–3 раза по сравнению с нормальными показателями. Нарушения пигментного обмена выражались в высокой билирубинемии с преобладанием прямой фракции, нарушении конъюгации с замедлением нормализации показателей в динамике наблюдения. Диспротеинемия проявлялась повышением β - и γ -фракций глобулинов в сравнении с возрастной нормой.

Заключение. Таким образом, у детей первого года жизни герпетический гепатит характеризуется умеренной степенью активности процесса. Первые признаки поражения печени у большинства детей выявлены в неонатальном периоде. Для уточнения этиологии

гепатита решающее значение имело определение маркеров гепатитов. У детей первого года жизни с ЦМВ гепатит является одним из клинических проявлений генерализованной инфекции, характеризуется умеренной степенью активности процесса. Клинико-лабораторные показатели позволяли определить тяжесть течения и следить за степенью активности патологического процесса в печени. В связи с ограниченными возможностями специфической терапии при цитомегаловирусной инфекции крайне важным становится тщательное соблюдение этапов и сроков диспансерного наблюдения. Клинические проявления и исходы гепатитов были различны в зависимости от этиологии и механизма инфицирования. Запоздавшая диагностика гепатитов у детей первого года жизни объясняется отсутствием достаточной настороженности, трудностями выявления преджелтушного периода, а также дефектами обследования. Совершенствование методов диагностики заболеваний печени у детей обеспечивает возможность установить их этиологическую принадлежность, своевременно назначить рациональную этиопатогенетическую терапию (циклоферон, препараты интерферона и др.). При врожденных гепатитах после купирования активности патологического процесса дети нуждаются в тщательном и длительном катамнестическом наблюдении в связи с частой и достаточно быстрой трансформацией гепатитов в цирроз печени.

Pronko N.V., Lelukevich I.M.

FREQUENTLY AND CLINICAL PARTICULARS OF HERPETIC HEPATITIS IN THE FIRST YEAR LIFE CHILDREN

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

In current investigation we studied the structure, epidemiological and clinic-biochemical features of clinical course and outcomes of viral hepatitis in children in the first year of live, as well as risk factors, which promote chronization of the process.

Разводовский Ю.Е.

СМЕРТНОСТЬ ОТ АЛКОГОЛЬНОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ В БЕЛАРУСИ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Алкогольный цирроз является наиболее тяжелой формой алкогольного поражения печени и часто заканчивается летальным исходом. Согласно литературным данным, алкогольный цирроз печени (АЦП) занимает до 50% в структуре смертности от цирроза печени различной этиологии. В то же время, многие исследователи указывают на недостаточную диагностику АЦП, как причины летального исхода. Риск развития цирроза определяется как дозой, так и продолжительностью злоупотребления алкоголем. На индивидуальном уровне функция риска имеет экспоненциальную форму, т.е. риск незначителен при употреблении небольших доз алкоголя и повышается при повышении дозы. В многочисленных исследованиях была показана связь между смертностью от алкогольного цирроза и потреблением алкоголя на популяционном уровне. Следует, однако, учесть существенное ограничение проведенных ранее исследований, которое заключается в том, что во многих странах мира, в особенности в странах Восточной Европы, уровень официальной продажи алкоголя не отражает реальный уровень его потребления. Поэтому актуальной задачей является оценка связи между уровнем смертности от ЦП и совокупным уровнем потребления алкоголя.

Цель. Проанализировать динамику уровня смертности от АЦП, смертности от цирроза печени не алкогольной этиологии (НАЦП) и динамику уровня продажи и потребления алкоголя в Беларуси в период с 1970 по 2009 годы.

Материалы и методы. Уровень смертности от АЦП (в расчете на 100 тыс. населения), а также уровень продажи алкоголя (в литрах абсолютного алкоголя на душу населения) взят из отчетов Министерства статистики и анализа Беларуси. Общий уровень потребления

алкоголя рассчитан с помощью непрямого метода на основании динамики уровня заболеваемости алкогольными психозами. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного пакета "Statistica".

Результаты. В период с 1970 по 2009 г. уровень смертности от АЦП в Беларуси вырос в 60 раз (с 0,1 до 6 на 100 тыс. населения), в то время как уровень смертности от НАЦП вырос в 5,3 раза (с 3,4 до 17,9 на 100 тыс. населения). В 1970 г. удельный вес смертности от АЦП составлял 2,9% в структуре смертности от цирроза печени различной этиологии, а в 2009 г. этот показатель составил 33,5%. В рассматриваемый период уровень обоих показателей был подвержен значительным колебаниям. В период с 1984 по 1987 г. уровень смертности от АЦП снизился на 66,7% (с 0,3 до 0,1 на 100 тыс. населения), а уровень смертности от НАЦП снизился на 32,2% (с 8,4 до 5,7 на 100 тыс. населения), что, по всей видимости, было обусловлено снижением уровня потребления алкоголя в период антиалкогольной кампании. Уровень смертности от АЦП резко вырос (в 23 раза) в период с 2000 по 2009 год, что может быть связано с изменением диагностических подходов в связи с переходом на Международную классификацию болезней 10-го пересмотра в 2002 г. Значительный рост уровня смертности от НАЦП отмечался во второй половине 90-х годов прошлого века. После некоторого снижения в последующие годы этот показатель в 2009 г. вырос до своего максимального уровня за весь рассматриваемый период. Согласно результатам корреляционного анализа по Спирману, уровень смертности от АЦП статистически значимо связан с уровнем продажи алкоголя ($r=0,76$; $P<0,000$), а также с общим уровнем потребления алкоголя ($r=0,49$; $P<0,000$). Уровень смертности от НАЦП статистически значимо коррелирует с уровнем продажи алкоголя ($r=0,72$; $P<0,000$), общим уровнем потребления алкоголя ($r=0,78$; $P<0,000$), а также уровнем незарегистрированного потребления алкоголя ($r=0,56$; $P<0,001$).

Заключение. Результаты официальной статистики говорят о резком росте уровня смертности от АЦП на протяжении последнего десятилетия. Причины этого роста могут заключаться в увеличении уровня потребления алкоголя, а также в улучшении диагностики АЦП. Наличие тесной связи между уровнем потребления алкоголя и уровнем смертности от НАЦП указывает на то, что в структуре смертности от цирроза неалкогольной этиологии значительный удельный вес занимает смертность от АЦП. Представленные данные обосновывают необходимость разработки комплексной программы профилактики смертности от АЦП. При этом следует учесть, что такая программа вряд ли будет эффективной без реализации таких мероприятий, как снижение общего уровня потребления алкоголя, включая потребление суррогатов; снижение в структуре потребления удельного веса крепких алкогольных напитков и плодово-ягодных вин.

Razvodovsky Y.E.

MORTALITY FROM ALCOHOLIC LIVER CIRRHOSIS IN BELARUS

Grodno State Medical University, Belarus

The mortality from alcoholic liver cirrhosis is a major public health problem in Belarus. The aim of this study was to examine the relation between the alcoholic liver cirrhosis mortality and alcohol sale/overall alcohol consumption per capita rates in Belarus between 1970 and 2009. According to official statistics, the mortality from alcoholic liver cirrhosis rose 60 times (from 0.1 to 6.0 per 100.000 of population). The results from Spearman correlation analysis suggest close association between the alcoholic liver cirrhosis mortality rate and the level of alcohol sale per capita, as well as the overall level of alcohol consumption. These findings suggest that public health efforts should focus on both reducing overall consumption including consumption of surrogates and changing beverage preference away from distilled spirits/low quality wine in order to reduce mortality rate from alcoholic liver cirrhosis in Russia.

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ МАРКЕРОВ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

¹ – Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии

² – Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Больные с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) в ходе проведения полихимиотерапии (ПХТ) подвергаются регулярной гемотрансфузионной терапии, множественным медицинским манипуляциям, что позволяет относить их к группе повышенного риска по инфицированию вирусами парентеральных гепатитов В, С, Д, G. По данным ряда исследований, инфицирование вирусом гепатита В среди больных со злокачественными новообразованиями варьирует в широких пределах – от 3,9 до 97%, вирусом гепатита С – от 8,9 до 43%.

Цель. Изучение распространенности маркеров HCV, HBV, HDV и вирусов семейства Herpesviridae у больных с ОЛЛ после завершения комплексного лечения.

Материал и методы. С октября 1997 года по декабрь 2007 года проанализированы 554 медицинские карты стационарного и амбулаторного наблюдения больных детей с ОЛЛ, состоявших на диспансерном учете в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии и гематологии (ГУ РНПЦДОГ). Были выделены две группы пациентов: 1-я группа включала 393 больных, которые наблюдались в диспансерном отделении Центра в период с октября 1997 по декабрь 2002 г., 2-я группа – 161 больной, период наблюдения с января 2003 по декабрь 2007 г. В 1-ю группу включены больные, которые лечение ОЛЛ получали с 1990 года по 1997 год на базе НИИ онкологии и медицинской радиологии и республиканского детского онкогематологического Центра на базе 1-й городской клинической больницы г. Минска. По полу распределение было следующим: 315 (56,8%) мальчиков и 239 (43,1%) девочек в возрасте от 10 месяцев до 18 лет (в среднем 8,10±4,7 лет).

Результаты. Комплексное серологическое обследование в 1-й группе выявило наличие маркеров возбудителей вирусных гепатитов у 213 (53,4%) из 393 обследованных больных ОЛЛ. Наиболее частой причиной вирусных поражений печени у детей с ОЛЛ являлась HCV-инфекция, маркеры которой обнаружены у 89 (41,3%). Маркеры HBV-инфекции обнаружены у 61 (15,3%), микст-гепатит HCV+ HBV – у 47 (11,8 %), микст-гепатит HBV + HDV – у 2 (0,5 %), HCV+ HBV+ HDV – у 7 (1,8 %) детей. У больных ОЛЛ и HCV-инфекцией HCV RNA обнаружена у 63 (70,8%) больных, но только у 55 (87,3%) из них определялись anti-HCV. На момент обследования длительность инфицирования у больных 1 – й гр. составила 162,8±3,1 месяца.

У пациентов с HBV-инфекцией HBsAg обнаружен у 45 (73,8%), anti-HBs – у 16 (26,2%), anti-HBctot – у 49 (80,3%), anti-HBcIgM – у 22 (36,1%), HBeAg – у 30 (49,2%) и anti-HBe – у 12 (19,7%) больного. Из представленных данных следует, что 30 (49,2%) пациентов имели маркер активной репликации HBV – HBeAg. На момент обследования длительность инфицирования HBV-инфекции составила 137,2±5,0 месяцев. Из 45 пациентов с HBV-инфекцией у одного (2,2 %) пациента через 12 лет от начала инфицирования развилась гепатоцеллюлярная карцинома.

Одновременно маркеры HBV- и HCV-инфекции выявлены у 47 (11,8 %) больных. При этом HBsAg обнаружен у 34 (72,3%) больных, anti-HBs – у 13 (27,7%), anti-HBctot – у 47 (100%), anti-HBcIgM – у 8 (17 %), HBeAg – у 18 (38,3%) и anti-HBe – у 15 (31,9%), HCV-RNA – у 38 (80,8%), anti-HCVIgM – у 19 (40,4%), anti-HCV – у 47 (100%) инфицированных детей. Средняя длительность инфицирования микст-инфекции составила 154,9±4,9 месяца. Анализ данных серологического и молекулярно-биологического методов исследования микст-инфекции показал, что суперинфицирование вирусом HCV при HBV-инфекции обнаружено в 29 (61,7%) из 47 случаев ($p=0,013$), вирусом HBV при HCV-инфекции и коинфекция HCV и

HBV – в 9 (19,1 %) случаях, соответственно. Другие микст-гепатиты выявлялись редко: HCV+HBV+HDV – у 7 (1,8%) больных, HBV+HDV – у 2 (0,5%). Маркеры активной репликации цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ-инфекция) наблюдались у 21 (12,8 %) больного с ОЛЛ из 163 обследованных, ВЭБ-инфекция – у 20 (21,3 %) из 94 обследованных, ВПГ – у 15 (9,8 %) из 153 обследованных. В первой группе у 250 больных диагноз ОЛЛ диагностирован и лечение эти пациенты получали до 1997 года, из них у 163 (62,5 %) были обнаружены маркеры инфицированности парентеральных гепатитов. Тестирование доноров крови на HCV- инфекцию в Республике Беларусь внедрено с 1994 года.

Во 2-й группе наиболее частой причиной вирусных поражений печени у детей с ОЛЛ являлась HCV-инфекция, маркеры которой выявлены у 4 (2,5%, $p<0,001$). Среди этих пациентов виремия выявлена у 4 (2,5 %) больных и только в одном случае отсутствовали anti-HCV. На момент обследования длительность HCV-инфекции у больных с ОЛЛ составила $31,4\pm4,4$ месяца. Маркеров активной репликации HBV- и микст-гепатита HCV+HBV не выявлено ни в одном случае. Anti-HBs обнаружены у 22 (84,6 %) из 26 обследованных в титре $194,6\pm42,4$ МЕ/мл, anti-HBctot – у 22 (13,7 %) и anti-HBe – у 3 (1,9 %) больных.

Маркеры активной репликации цитомегаловирусной инфекции (IgM CMV-инфекция) наблюдались у 13 (9,2 %) больных с ОЛЛ из 141 обследованного, CMV DNA выявлена у 3 (23 %) из них, АГ CMV – у 5 (3,8 %), EBV-инфекция (IgM) – у 17 (12,1 %), из них у одного EBV DNA, ВПГ (IgM) – у 14 (9,9 %), АГ ВПГ – у 2 (14,3 %) из них. Парвовирусная инфекция В19 исследована у 25 пациентов, и иммуноглобулины класса М обнаружены у 3 (12 %), IgG – у 5 (20 %) обследованных детей с ОЛЛ.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что вирусные гепатиты широко распространены у больных с ОЛЛ в первой группе, что полностью согласуется с имеющимися данными различных исследований. Следует подчеркнуть, что эти величины отражают реальную картину инфицирования больных ОЛЛ вирусами парентеральных гепатитов, по-видимому, являются следствием заместительной терапии компонентами крови и проведения медицинских вмешательств при проведении ПХТ. Совершенствование методов тестирования препаратов крови, использование одноразового медицинского инструментария, а также введение вакцинации против гепатита В показало достоверное снижение частоты выявления маркеров HCV и отсутствие маркеров HBV. Вирусы семейства Herpesviridae у больных с ОЛЛ после завершения комплексного лечения встречались с одинаковой частотой в двух группах больных.

Romanova O.N.¹, Kolomiets N.D.²

FREQUENCY OF PARENTERAL INFECTIONS' MARKERS DETECTION IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA AFTER COMPLEX TREATMENT

¹ Republican Research Center for Pediatric Oncology and Hematology,

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

The most frequent reason of viral hepatic lesions in children of the group 1 with ALL before 2002 were the HCV and HBV infections as a result of hemotransfusions and reiterated use of medical goods. Improvement of blood products testing methods, use of disposable medical tools as well as vaccination against hepatitis B revealed evidenced frequency decreases in detection of HCV markers and HBV markers' absence.

Романова О.Н.¹, Коломиец Н.Д.², Алейникова О.В.¹
РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У ДЕТЕЙ
СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

¹ – Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии

² – Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Высокий риск инфицирования вирусом гепатита С (HCV) имеют пациенты гематологического профиля (гемофилия и талассемия), дети со злокачественными новообразованиями (ЗН) и трансплантацией органов и тканей. У данного контингента больных инфицированию способствуют частые трансфузии компонентов крови, высокая частота инвазивных методов исследования, состояние глубокой иммуносупрессии в результате полихимиотерапии и токсическое поражение печени. По данным наших исследований, HCV-инфекция диагностируется у 13,6% пациентов и у 78,2% из них выявляется HCV RNA. Для лечения HCV-гепатита традиционно используют препараты интерферона, однако в целом их эффект не превышает 30–40%.

Цель исследования. Оценка эффективности комбинированной терапии пегилированным интерфероном альфа-2а («Пегасис») и рибавирином у детей с хроническим гепатитом С (ХГС) и злокачественными новообразованиями.

Материал и методы. Наблюдали 30 пациентов с ХГС и ЗН в возрасте от 11 до 20 лет, получавших лечение гепатита пегилированным интерфероном альфа 2а (Пегасисом) производства «Hoffman La Roche» (Швейцария) и рибавирином. Среди нозологии ЗН преобладали больные с ОЛЛ в ремиссии 12 (37,5 %). Доза Пегасиса у пациентов с 8 до 12 лет составила 180 мкг/м² в неделю, старше 12 лет – 180 мкг/м² в неделю, рибавирина до 12 лет – 15 мг/кг в сутки, старше 12 лет в зависимости от веса пациента. Выделены две группы в зависимости от длительности терапии: 1-группа – 9 детей с длительностью лечения 12 месяцев и 2-я группа – 21 пациент, у которых длительность терапии определялась вирусологическим ответом: при исчезновении HCV RNA к 12-му месяцу лечение продолжали только Пегасисом в течение 6 месяцев, при отсутствии ответа терапия прекращалась.

Стандартное обследование включало клинический осмотр, УЗИ брюшной полости, биохимическое исследование с определением содержания билирубина и его фракций, белка, активности АлАТ, АсАТ, ЛДГ, ЩФ и ГГТП. Контроль маркеров ХГС проводили каждые 3, 6, 12, 18 и 24 месяца от начала терапии. Пункционная биопсия печени до начала лечения была выполнена 25 больным и 14 – после лечения, затем в ходе диспансерного наблюдения 1 раз в год и/или при повышении уровня трансаминаз. Анализ достоверности различий проводился по процентному соотношению больных, средним и медианам с помощью критерия Стьюдента и непараметрическим методом статистики – χ^2 -квадрат. Данные обрабатывались с использованием программы для статистической обработки STATISTICA for Windows 5.0.

Результаты. Сроки появления клинических признаков гепатита от начала установления диагноза ЗН варьировали от 6 месяцев до 12 лет (медиана – 96,6±12,4 месяцев). Острый период гепатита у всех больных протекал латентно, не имел клинических проявлений и диагностирован только по наличию в крови маркеров ВГ и повышению активности трансаминаз. У 24 (88,8 %) больных со ЗН гепатит диагностирован в период проведения интенсивной и поддерживающей химиотерапии. При исследовании все пациенты имели RNA HCV (1-й серотип) со средним уровнем вирусной нагрузки 4,9±0,5 x 10⁵/копий/мл и 31 (96,9 %) – anti-HCV.

Первичная биохимическая ремиссия к 1 месяцу лечения была достигнута у всех 9 пациентов 1 гр. Уровень трансаминаз снизился с 43,9±10,2 Ед/л до 25,2±3,6 Ед/л (p=0,09), к 3 мес. – 29,5±6,3 Ед/л (p=0,003), к 6 мес. – 33,9±7,7 Ед/л (p<0,001), к 9 мес. – 16,8±3,4 Ед/л (p<0,001), к 12 мес. – 25,1±5,7 (Ед/л) (p<0,001). Во 2-й гр. биохимическая ремиссия достигнута к 1 месяцу лечения у 17 из 21 (80,9 %) и уровень трансаминаз снизился с

92,3±17,1 Ед/л до 43,5±7,3 Ед/л ($p<0,01$), к 3 мес. – до 30,3±6,6 Ед/л ($p<0,001$), к 6 мес. – до 40,3±10,8 Ед/л ($p<0,01$), к 9 мес. – 31,8±4,2 Ед/л ($p<0,002$), к году терапии – 37,1±6,2 Ед/л ($p<0,005$). В настоящее время биохимическая ремиссия имеет место у 8 (88,9 %) из 9 в 1-й гр. и у 20 (95,2 %) больных из 21 – во 2-й гр.

Вирусологический ответ к 6 и 12 мес. лечения отмечался у 7 (77,7 %) из 9 больных 1-й гр., сомнительный результат – в 1 случае (11,1 %) и у 1-го (11,1 %) наблюдалось снижение уровня вирусной нагрузки HCV с $3,9 \pm 1,2 \times 10^5$ копий/мл до $5,6 \pm 2,3 \times 10^3$. У детей 2-й гр. вирусологический ответ к 6 и 12 месяцам лечения наблюдался у 17 (80,9 %) из 21 больного. Установлено снижение уровня вирусной нагрузки HCV у больных, не ответивших на лечение с $4,4 \pm 0,6 \times 10^5$ до $5,3 \pm 0,7 \times 10^4$. Однако после завершения лечения транзиторный ответ с реактивацией вируса через 3 месяца после окончания лечения наблюдался у 4 (44,4 %) больных 1-й гр. и устойчивый вирусологический ответ диагностирован у 3 (33,3 %) больных. Во 2-й группе транзиторный ответ имел место у 2 (9,5 %), устойчивый вирусологический ответ – у 15 (71,4 %) больных. Из не ответивших больных на первую линию терапии в гр. 1 устойчивый вирусологический ответ имели 2 из 7, во второй группе – 4 из 9 больных.

Пункционная биопсия до начала терапии проведена 6 пациентам 1-й гр., 19 – 2-й гр. До лечения ИГА средний показатель ИГА составлял $4,8 \pm 0,5$ баллов. При оценке фиброза 1 степень отмечена у 11 (44 %), 2 степень – у 3 (12 %), 3 степень с трансформацией в цирроз – у 2 (8 %), фиброз отсутствовал у 9 (36 %) больных. После проведенного лечения биопсия печени проведена 3 пациентам 10-й гр., 11 – 2-й гр. Минимальная патогистологическая активность имела место у 10 (71,4 %), слабая – у 3 (21,4 %) и умеренная – у одного (7,1 %), фиброз отсутствовал у 9 (64,2 %), 1 степень – у 4 (28,6 %) и у одного (7,1 %) пациента сохранялась 2-я степень фиброза. У одного пациента с трансформацией в цирроз печени на контрольной пункционной биопсии признаков цирроза не выявлено и отмечалась 2-я степень фиброза. Отмечалось достоверное снижение патогистологической активности ($p<0,0001$) и фиброза ($p<0,006$) у пациентов после лечения.

Статистически достоверной разницы в колебаниях средних значений числа эритроцитов, тромбоцитов и гемоглобина до лечения и в разные сроки лечения выявлено не было. Из других побочных эффектов отмечались: боли в животе и депрессия – у 4 (13,3 %), соответственно, потеря веса более 10 кг – 6 (20 %), лихорадка в первый месяц терапии – 29 (96,76%) больных.

Заключение. Лечение ХГС пегилированным интерфероном альфа 2а в сочетании с рибавирином эффективно у 71,4 % пациентов. Длительность такой комбинированной терапии у детей с иммуносупрессией должна составлять не менее 12 месяцев с последующим поддерживающим введением пегилированного интерферона в течение 6 месяцев.

Romanova O.N.¹, Kolomiets N.D.², Aleinikova O.V.¹

RESULTS OF TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C IN CHILDREN WITH MALIGNANCIES

¹ Republican Research Center for Pediatric Oncology and Hematology,

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus.

Combination therapy with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin is effective and well tolerated in children and adolescents with chronic hepatitis C and malignant neoplasms. With the disappearance of HCV RNA to 12-month in therapy, must continue to introduce only pegylated interferon for 6 months as maintenance therapy.

Светогор Т.Н.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ (ПВГ) НА ТЕРРИТОРИИ г. МИНСКА

Минский городской центр гигиены и эпидемиологии, Минск, Республика Беларусь

Актуальность. На протяжении последних 9 лет интегрированный показатель заболеваемости всеми нозоформами ПВГ находился в пределах от 113,75 (2004 г.) до 70,1

(2010 г.) на 100 тысяч населения. Средний уровень болезненности всеми нозологическими формами ПВГ за период 2006–2010 гг. составил 585,0 случаев на 100 тысяч населения. По сравнению с республиканскими показателями в 2010 г. в городе выявлено превышение суммарного уровня заболеваемости в 1,1 раза, и по 4 нозологическим формам: ОГВ в 1,6 раза, ОГС в 2,1 раза, ХГВ в 1,7 раза, ХГС в 1,8 раза. В многолетней динамике заболеваемости (2002–2010 гг.) по 6 регистрируемым нозоформам наиболее остро стоит проблема роста заболеваемости ХГС (в 1,5 раза), который обусловил каждый второй случай ПВГ в 2010 г.

Цель исследования. Изучить эпидемиологические особенности парентеральных вирусных гепатитов В и С на территории г. Минска за 2010 г.

Материалы и методы. Проанализированы эпидемиологические данные на больных, выявленных в 2010 г., всего 1293 случая, в т.ч. из них 12 детей 0–17 лет и 1281 взрослых 18 лет и старше. На каждого больного заполнялась электронная карта компьютерной программы УЛИС – IBM Lotus Notes «Система сбора информации об инфекционных заболеваниях и её анализ». Проведён анализ по нозологическим формам ПВГ, полу, возрасту, механизмам и путям передачи, социально-профессиональным группам.

Результаты исследования. В 2010 г. среди детей 0–17 лет зарегистрировано 12 случаев ПВГ, показатель составил 3,7 случая на 100 тысяч контингента: до 1 года – 19,0 случаев на 100 тыс. контингента; 1–6 лет – 4,5 на 100 тыс. контингента; 7–14 лет – 0,77 на 100 тыс. контингента; 15–17 лет – 3,34 случая на 100 тыс. контингента. В структуре диагнозов детей $\frac{3}{4}$ случаев составил ХГС – 8 случаев (73%), «носительство» anti-HCV – 3 случая (20%), ОГВ – 1 случай (8%). Установлены следующие механизмы и пути передачи у детей 0–17 лет: вертикальный механизм передачи (33,3%); бытовой контакт в очаге с больным ПВГ (33,3%), множественные факторы – потребитель инъекционных наркотиков + половой путь + пирсинг на дому – (8,3%), пути и факторы передачи не были установлены в 25,0% случаев.

Социально-профессиональная структура заболеваемости ПВГ в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение больных ПВГ по социально-профессиональному статусу в 2010 г.

Социально-профессиональная группа	Абс.ч. сл.	Уд. вес. %	п=1293
неорганизованный ребёнок	5	0,39	± 0,17
воспитанник детского дошкольного учреждения	5	0,39	± 0,17
учащийся общеобразовательного учреждения	2	0,15	± 0,11
учащийся ССУЗа	11	0,85	± 0,26
студент высшего учебного заведения	20	1,55	± 0,34
работники учреждений воспитания и образования	35	2,71	± 0,45
рабочий	274	21,19	± 1,14
служащий	207	16,01	± 1,02
работники организаций здравоохранения	42	3,25	± 0,49
работники пищевых предприятий	43	3,33	± 0,5
работники торговли	22	1,70	± 0,36
работники предприятий сферы обслуживания	4	0,31	± 0,15
работники общежитий и гостиниц	2	0,15	± 0,11
работники спортивных учреждений	2	0,15	± 0,11
работники транспорта	44	3,40	± 0,5
прочие категории работников	85	6,57	± 0,69
временно не работающие	338	26,14	± 1,22
не работающий пенсионер	95	7,35	± 0,73
инвалид	39	3,02	± 0,48
декретный отпуск	18	1,39	± 0,33

Среди взрослого населения группами риска являются лица 25–34 и 35–44 лет. В этих возрастных группах уровни заболеваемости превышали в 1,4–2 раза заболеваемость

населения в целом и составляли от 98,4 до 135,4 на 100 тысяч возрастного контингента. Среди взрослого населения мужчины болели ПВГ в 1,5 раза чаще, чем женщины, показатели среди них составляли соответственно 84,7 и 56,6 на 100 тысяч контингента. Показатели заболеваемости мужчин достигали 163,6 на 100 тысяч контингента 25–34 лет и 129,3 случаев на 100 тысяч контингента 35–44 лет.

Анализ данных, полученных в ходе сбора эпидемиологического анамнеза, выявил множество вероятных путей передачи и факторов риска инфицирования, среди которых преобладали наличие в анамнезе случайных половых связей – 15,9%, проведение медицинских парентеральных вмешательств – 11,4%, потребление инъекционных наркотиков (ПИН) – 7,8%, внутрисемейное инфицирование – 7%, проведение татуировок в неприспособленных местах (в местах лишения свободы, во время службы в армии, у знакомых на дому) – 6,3%. В 2010 г. выявлено 90 случаев инфицирования в семье (контактно-бытовой путь – 40 случаев, половой путь в семье – 50 случаев).

В 1 квартале 2011 г. в учреждении закрытого типа для детей зарегистрировано 4 впервые выявленных случая ХГВ у детей 11–14 лет. В связи с этим в очаге проведено исследование среды обитания и биологического материала (слюны, мочи) от детей методом ПЦР ДНК ВГВ, получены следующие результаты (таблицы 1,2).

Заключение. Группой риска является молодое население детородного возраста, что обуславливает последующий риск реализации вертикального механизма передачи. Выявлен высокий удельный вес положительных результатов исследования объектов внешней среды в очаге ХГВ (17,6–49,0%), что подчёркивает важность соблюдения в очаге инфекции санитарно-гигиенических, дезинфекционных мероприятий, разъяснительной беседы с больным и контактными лицами о профилактике контактно-бытового пути передачи инфекции и целесообразности предвакцинального обследования на маркёры ПВГ с последующей вакцинацией против ВГВ.

Svetogor T.N.

EPIDEMIC CHARACTERISTICS OF THE PARENTERAL VIRAL HEPATITIS IN MINSK

Minsk center of epidemiology and hygiene, Minsk, Belarus

Haemocontact virus hepatitis B and C is spread wide infection pathology among city population. Investigation reveals high percentage of positive results DNA HBV of environment objects (17.6-49.0). Keeping of hygiene regime, disinfection, medical examination and hepatitis B immunization in household outbreaks is very actually.

Смотрин С.М., Страпко В.П., Смотрин И.С.

МЕХАНИЧЕСКАЯ ЖЕЛТУХА ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. В настоящее время причины механической желтухи общеизвестны, алгоритмы лечения постоянно совершенствуются по мере внедрения в лечебную практику новых технологий. Однако имеются клинические ситуации, при которых оказание помощи больным не вкладывается в общепринятые стандарты. К таковым относятся больные с механической желтухой после радикального хирургического лечения рака желудка.

Цель. Изучить причины механической желтухи у больных после радикального хирургического лечения рака желудка и оценить возможности хирургического лечения.

Результаты. Нами проведен анализ результатов лечения 5 больных с механической желтухой после радикального хирургического лечения рака желудка. Все больные поступили в хирургическое отделение по ургентной хирургии. Из них мужчин было 4, женщин – 1. Троем пациентам произведена субтотальная резекция желудка, двоим –

гастрэктомия. У одного больного механическая желтуха появилась через 8 месяцев после субтотальной резекции желудка. У двоих больных после гастрэктомии желтуха возникла через 1,5 года после операции. Для диагностики причины механической желтухи использовали УЗИ, КТ. По данным медицинской документации, до хирургического лечения рака желудка желчнокаменной болезни у больных выявлено не было.

Причинами механической желтухи у 3 больных была желчнокаменная болезнь (у 2 больных после гастрэктомии и 1 больного после субтотальной резекции желудка), в одном наблюдении стриктура БДС и лишь в одном случае желтуха возникла в связи с множественными метастазами в печень.

Четверо больных оперированы. Троим больным выполнены холецистэктомия, удаление камней из холедоха с наложением билидигестивного анастомоза. В 1 случае произведена холецистэктомия с трансдуоденальной папиллосфинктеротомией. Больной с множественными метастазами в печень не оперирован. Все больные без осложнений в послеоперационном периоде выписаны на амбулаторное лечение.

Таким образом, после радикального лечения рака желудка может возникать механическая желтуха не только как следствие прогрессирования злокачественного процесса, но и в результате других причин, среди которых чаще всего встречается желчнокаменная болезнь.

Smotrin S.M., Strapko V.P., Smotrin I.S.
OBSTRUCTIVE JAUNDICE AFTER RADICAL SURGICAL CURE
OF STOMACH CANCER

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

The analysis of occurrence cause of obstructive jaundice was performed in 5 patients with stomach cancer after radical surgical cure. The causes of jaundice were in 3 patients choledocholithiasis, in 1 patient stricture of large duodenal papilla and in 1 patients metastases in liver.

Семенов В.М., Скворцова В.В., Янковская Н.Н., Стычневская Е.В.
ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ
ГЕПАТИТОМ С НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ
(ПЕГИЛИРОВАННЫЙ ИНТЕРФЕРОН + РИБАВИРИН)

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

Актуальность. В числе основных препаратов, применяемых в лечении больных хроническим гепатитом С – интерфероны. В настоящее время в большинстве случаев рекомендуется проводить комбинированную терапию у больных хроническим гепатитом С, включающую в себя альфа-ИФН и рибавирин. Комбинированная терапия с применением пегилированных альфа-ИФН позволяет достигать стабильной ремиссии у 30–65% больных хроническим гепатитом С (28–31% при генотипах вируса 1, 4, 5, 6, и 64–66% при генотипах 2 или 3). Принято считать, что положительный эффект интерферонов у больных хроническим гепатитом С связан с подавлением репликации вируса и его патогенной активности, а не с уничтожением самого вируса, которое можно бы было считать полным излечением.

В последние годы высказывается гипотеза о роли в персистенции вируса гепатита С, его связывания с липопротеинами очень низкой плотности, которые, как полагают, маскируют вирус, предотвращая нейтрализацию его антителами, и, возможно, способствуют проникновению в клетки хозяина путем эндоцитоза. Общеизвестно, что HCV-инфекция характеризуется уникальным иммунным феноменом. Ни при какой другой инфекции не отмечается столь высокой частоты продукции ревматоидного фактора и столь высокой его специфичности. У больных хроническим гепатитом С отмечается продукция не только поликлонального IgM ревматоидного фактора (представляющего основу криоглобулинов III

типа), но и высокоспецифичного (с одинаковым идиотипом) моноклонального IgM ревматоидного фактора, представляющего основу криоглобулинов II типа. Ряд авторов считают, что роль антигена в этом процессе играет комплекс HCV-липопротеины низкой плотности хозяина; он непосредственно стимулирует примордиальные В лимфоциты (CD5+), продуцирующие моноклональный IgMk ревматоидный фактор. В этом аспекте HCV-инфекция рассматривается в настоящее время как основной этиологический фактор криоглобулинемии, особенно второго и третьего типов.

Материал и методы. Нами проведено исследование по выявлению признаков нарушения функции печени и характера нарушения ЛТС крови у 31 больного хроническим гепатитом С. У всех обследованных больных был диагностирован хронический гепатит С, генотип 1b, умеренной степени активности. Мужчин было 19, женщин – 12. Обследованы 11 больных хроническим гепатитом С (генотипом 1b, умеренной активности) в динамике, которые получали рекомбинантный альфа-интерферон (3000000 МЕ подкожно 3 раза в неделю в течение 48 недель) в комбинации с рибавирином (1,0 г/сут при массе тела пациента до 75 кг или 1,2 г/сут при массе тела пациента более 75 кг). Контрольную группу составили 124 здоровых лица.

Результаты. В результате проведенных исследований установлено, что у пациентов с хроническим гепатитом С нарушение липидного обмена характеризуется снижением содержания ФЛ ЛПВП ($1,47 \pm 0,07$ мм/л), а также повышением общего холестерина ($5,62 \pm 0,19$ мм/л) по сравнению со здоровыми лицами. Имеют место нарушения в транспортной системе холестерина (ХС): снижается уровень ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ($1,49 \pm 0,21$ мм/л) и ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ($0,71 \pm 0,05$ мм/л), повышается показатель ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) ($0,69 \pm 0,07$ мм/л). В настоящее время уровень ЛПВП-холестерина в сыворотке крови ниже 0,91 ммоль/л рассматривается как показатель высокого риска ИБС, тогда как уровень выше 1,56 ммоль/л играет защитную роль. В наших исследованиях средний уровень ХС ЛПВП у больных хроническим гепатитом С не превышал 0,72 мм/л. Подобное обстоятельство усугубляется и тем, что у больных хроническим гепатитом С достоверно выше ($p \leq 0,05$) по сравнению со здоровыми людьми уровень ХС ЛПНП. Необходимо отметить, что транспортируемый липопротеинами высокой плотности (ЛПВП) α -холестерин обладает антиатерогенными свойствами, в то время как пре- β -холестерин в составе липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и особенно β -холестерин – в составе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) обладают выраженным атерогенным действием. Липопротеины высокой плотности (ЛПВП) и фермент ЛХАТ играют центральную роль в метаболизме липопротеинов. Известно, что ЛПВП происходят из трех разных источников: синтезируются в печени, образуются при липолизе триглицерид-богатых липопротеинов или формируются из пула свободно существующих в сосудистом русле крови апопротеинов и фосфолипидов. У больных, получавших указанную терапию, имело место статистически достоверное ($p \leq 0,05$) повышение сывороточных триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС). Кроме того, об общем росте индекса риска сердечной патологии говорит повышение соотношения ХС-липопротеины низкой плотности / ХС-липопротеины высокой плотности. В качестве объяснений этому факту можно предположить, что у данной категории больных происходит ингибирование эндотелиального липолиза через угнетение ИФН-а активности липопротеин-липазы, стимуляция ИФН-а синтеза триглицеридов в печени и снижение синтеза гепатоцитами ApoA1. В связи с этим противопоказания к лечению ИФН-а должны определяться с учетом известных побочных эффектов и риска развития описанных нежелательных явлений.

Заключение. У больных хроническим гепатитом С нарушение липидного обмена характеризуется снижением содержания ФЛ ЛПВП, а также повышением общего холестерина. У больных хроническим гепатитом С имеют место нарушения в транспортной системе холестерина (ХС): снижается уровень ХС липопротеинов низкой плотности и ХС липопротеинов высокой плотности, повышается показатель ХС липопротеинов очень низкой

плотности. У больных хроническим гепатитом С в результате проведенной комбинированной терапии (интерферон+рибавирин) имеет место статистически достоверное ($p \leq 0,05$) повышение сывороточных триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС). Проводимая комбинированная терапия (интерферон+рибавирин) у больных хроническим гепатитом приводит к риску развития сердечной патологии, что подтверждается повышением ХС-липопротеиды низкой плотности / ХС-липопротеины высокой плотности. При решении вопроса о целесообразности назначения комбинированной терапии (интерферон+рибавирин) больным хроническим гепатитом С необходимо учитывать побочные эффекты препаратов и риск развития описанных нежелательных явлений.

Semenov V.M, Skvortsova V.V, Jankovskaja N.N., Stychnevskaja E.V.
FEATURES OF THE BLOOD'S LIPID PROFILE IN PATIENTS HAVING
CHRONIC HEPATITIS C WITH COMBINED THERAPY
(PEGYLATED INTERFERON + RIBAVIRIN)

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

It is established that patients with chronic hepatitis C have infringement of lipid exchange, which is characterized by decrease in the maintenance of HDL-FL, increase of the general cholesterol and also infringements in transport system of cholesterol take place. The combined therapy (interferon + ribavirin) in patients with chronic hepatitis C leads to risk of development of a warm pathology.

Силивончик Н.Н., Адаменко Е.И., Жигальцова О.А.
НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ВЗРОСЛЫХ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

В последние годы в республике заметно увеличилось количество взрослых пациентов с наследственными заболеваниями печени в связи с истинным увеличением заболеваемости, а также улучшением их диагностики. Заболевания отмечаются у лиц молодого возраста, отличаются тяжестью, плохим прогнозом и необходимостью динамического наблюдения и коррекции лечения. Это касается, прежде всего, болезни Вильсона-Коновалова, а также гемохроматоза и дефицита альфа-1-антитрипсина (A1AT). В Республике Беларусь для данных заболеваний изучены основные мутации, налажены технологии исследования и внедрены в клиническую практику. По данным заведующей клинико-диагностической (генетической) лаборатории РНПЦ «Мать и дитя» Н.Б. Гусиной (2008), частота носительства дефектного гена болезни Вильсона-Коновалова составляет 1:90, классического наследственного гемохроматоза 1:3, PIZZ (один из генотипов риска дефицита альфа-1-антитрипсина) 1:40.

За последние 20 лет понимание основ и патофизиологии многих наследственных заболеваний печени значительно улучшилось, появились возможности исследования, а в ряде случаев и эффективного их лечения. Ожидаемая продолжительность жизни пациентов с наследственной патологией печени зависит главным образом от конечной функциональной способности печени и от скорости прогрессирования основного заболевания. Наличие эффективного патогенетического лечения делает особенно важной как можно более раннюю диагностику болезней, до формирования тяжелых структурных изменений печени и ее дисфункции.

Установление диагноза наследственных заболеваний требует выполнения ряда последовательных мероприятий, однако длительное бессимптомное течение и широкая вариабельность проявлений становятся причиной несвоевременного диагноза. Поражение основного депо меди – печени – проявляется гепатомегалией, повышением активности трансаминаз, стеатозом, гепатитом, циррозом, фульминантной печеночной недостаточностью и может иметь бессимптомное течение. Схожесть симптомов поражения

печени с заболеваниями печени вирусной и аутоиммунной этиологии создает дополнительные трудности в своевременном распознавании заболевания, особенно в случаях отсутствия неврологической симптоматики, так что при установлении диагноза обычно уже имеются признаки серьезного поражения печени. В настоящее время диагностируется лишь 4–4,5% пациентов с дефицитом A1AT – в основном с яркими клиническими проявлениями заболевания, а гемохроматоз выявляется в единичных случаях.

Ключевым моментом диагностики наследственного заболевания является формирование предположения о наличии его у пациента, в настоящее время оптимальной стратегией выявления считают систематический «поиск случаев» у лиц, относящихся к группам риска. Для верификации диагноза используются специальные биохимические, молекулярно-генетические и морфологические методы исследования, требующие ресурсов лабораторной службы, в том числе республиканских учреждений. После установления диагноза наблюдение и лечение взрослых пациентов является проблемой регионального звена службы гастроэнтерологии. Однако сложность патологии и необходимость мониторинга с использованием специальных лабораторных методов контроля требуют знаний и опыта в данной области. Достаточно сказать, что пациенты с болезнью Вильсона-Коновалова нуждаются в серьезной медьэлиминирующей терапии (и/или приеме ингибиторов всасывания меди), проведение которой требует регулярного лабораторного контроля, и большинство из них к 20 годам имеют сформировавшийся цирроз печени с угрозой внезапного развития тяжелого нарушения функции печени с коагулопатией и смертельного исхода. Между тем доказано, что рано начатое лечение при наследственном гемохроматозе и болезни Вильсона-Коновалова принципиально изменяет прогноз для пациента, так что продолжительность жизни приближается к средней для популяции.

Таким образом, является важным, чтобы в целевых группах риска, прежде всего при клинических или лабораторных изменениях со стороны печени, ряде других неспецифических проявлениях, не имеющих видимой причины, был проведен целенаправленный диагностический поиск наследственных заболеваний печени с использованием адекватных стандартных исследований. Семейный скрининг предоставит возможность выявить наследственную патологию на досимптомной стадии. В случае подтверждения генетической природы заболевания в оптимальные сроки может быть начато специфическое лечение и приняты профилактические меры, что позволит улучшить прогноз некоторых заболеваний, в настоящее время зачастую фатальных.

Менеджмент наследственных заболеваний печени включает ряд составляющих.

Поэтапная диагностика:

I этап: скрининг целевых групп – стратегия диагностического скрининга направлена на раннее выявление групп высокого риска носительства мутаций гена *ATP7B* (болезнь Вильсона-Коновалова), гена *HFE* (классический наследственный гемохроматоз), мутаций гена *PI* (A1AT).

Проводится врачами общей практики, участковыми врачами-терапевтами и врачами-специалистами организаций здравоохранения в амбулаторных и стационарных условиях на любом уровне.

II этап: определение перегрузки медью, железом, включения полимеров A1AT в гепатоцитах.

Проводится на региональном уровне.

III этап: генотипирование на носительство мутаций генов *ATP7B*, *HFE*, *PI*.

Проводится на региональном (медико-генетический центр), республиканском (ГУ РНПЦ «Мать и дитя») уровнях.

Базисное лечение: проводится на региональном уровне (для наследственного гемохроматоза – флеботомии, для болезни Вильсона-Коновалова – медьэлиминирующая терапия и/или применение ингибиторов всасывания меди).

Мониторинг лечения: проводится на региональном уровне с оценкой базовых для болезни Вильсона-Коновалова (общая и несвязанной с церулоплазмином медь сыворотки

крови, суточная экскреция меди с мочой), наследственного гемохроматоза (сывороточный ферритин).

Поддерживающее лечение: неспецифические препараты для поддержания функциональной ткани печени и коррекции осложнений и ассоциированных состояний.

Мониторинг параметров поражения печени: проводится на районном уровне с использованием рутинных тестов, позволяющих оценить состояние функциональной ткани печени, наличие осложнений.

Профилактика дополнительного повреждения печени: исключение или минимизация влияния других неблагоприятных факторов поражения печени.

Трансплантация печени в терминальной стадии.

Silivonchik N.N., Adamenko E.I., Zhigaltsova O.A.

GENETIC LIVER DISEASE IN ADULTS

Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education

The most common clinically important genetic diseases leading to liver dysfunction in adults are Wilson's disease, hereditary hemochromatosis, alfa-1 antitrypsin deficiency. Appropriate use of screening tests in routine clinical practice can assist in early identification of genetic liver diseases and prevent development of end-organ damage.

Сташишкис Т.А.¹, Никитина О.Е.², Ковеленов А.Ю.¹

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

¹ – ГУЗ ЛО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», Санкт-Петербург, Россия

² – ФГБУ «НИИ гриппа» Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия

Цель – дать сравнительную социально-эпидемиологическую характеристику сочетанной HCV/HIV-инфекции в Ленинградской области.

Материал и методы исследования. Обследовано 202 пациента с сочетанной HCV/HIV-инфекцией в возрасте от 18 до 53 лет (средний возраст $29,7 \pm 5,2$ лет). Диагноз ставился на основании серологических методов исследования (определение антител к HCV, ВИЧ-1 и ВИЧ-2 методом ИФА) и вирусологических методов (определение РНК HCV в режиме реального времени) с электрофоретической детекцией 1a, 1b, 2 и 3a генотипов. У всех больных проводился анализ клинко-эпидемиологических данных, в том числе наличие или отсутствие в анамнезе употребления инъекционных наркотиков.

Результаты. Среди обследованных было 61,4% мужчин (124 человека), средний возраст $30,7 \pm 4,7$ лет и 38,6% женщин (78 человек), средний возраст $29,2 \pm 5,7$ лет. Не имели работы 105 пациентов (52%): 70 мужчин (66,7%), 35 женщин (43,3%). Средний возраст работающих – $29,0 \pm 5,0$ лет, что статистически значимо ниже среднего возраста не имевших работу – $31,0 \pm 5,2$ год ($p=0,007$). Указание в анамнезе на употребление инъекционных наркотиков имели 154 человека (76,2%): 108 мужчин (70%) и 46 женщин (30%) ($p=0,001$). Средний возраст пациентов, употреблявших и не употреблявших наркотики – $30,2 \pm 4,4$ и $29,6 \pm 7,0$ лет, соответственно ($p=0,373$). Среди употреблявших наркотики неработающих было 54,5% (84 пациента), а работающих – 45,5% (70 пациентов). Распространенность употребления наркотиков среди имевших и не имевших работу статистически значимо не отличается ($p=0,247$). Среди работающих мужчин было 43,5% (54 пациента), женщин – 55,1% (43 пациентки), среди неработающих: мужчин – 56,5% (70 пациентов), женщин – 44,9% (35 пациенток), ($p=0,114$). Среди употреблявших наркотики соотношение работающих и неработающих мужчин и женщин одинаково ($p=0,999$). Среди не употреблявших наркотики неработающих мужчин значимо больше, чем женщин ($p=0,029$), средний возраст неработающих мужчин значимо больше, чем работающих ($p=0,031$). Генотип HCV определяли у 165 человек: 1a – 1,2% (2 человека), 1b – 40% (66 человек), 2 – 5,5% (9 человек), 3a – 44,2% (73 человек), 2,4% (4 человека) – 1b и 3a, 6,7% (11 человек) не типировался.

Заключение. Более половины (52%) больных сочетанной HCV/HIV-инфекцией не имеют работы. Среди неработающих – $\frac{2}{3}$ составляют мужчины. Неработающие пациенты были моложе работающих. 76,2% пациентов с сочетанной HCV/HIV-инфекцией употребляли внутривенные наркотики, среди них мужчин 70,0%. У больных сочетанной HCV/HIV-инфекцией в основном определяется 1b (40%) и 3a (44,2%) генотипы HCV.

Stasishkis T.A.¹, Nikitina O.E.², Kovelonov A.J.¹

CHRONIC HEPATITIS C IN HIV-INFECTED PATIENTS

¹ Centre for Disease Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases;

**² "SRI of Influenza," Ministry of Health and Social Development RF,
St. Petersburg, Russia**

The analysis of social-epidemiological structure of associated HCV/HIV-infections in Leningrad region revealed that more than half (52 %) of the 202 patients are jobless, $\frac{2}{3}$ of the groups being men, the age of the jobless patients is significantly lower than of the patients having work. The most of the surveyed patients (76,2 %) specify the use of IV drugs in their anamneses, the part of men making up above 70 %. Among the jobless patients who do not use drugs there are more men than women (68,8 % and 31,2 % respectively), and among drug addicts the ratio of working and jobless men and women practically doesn't differ. The analysis of genotypic structure of virus hepatitis C showed the prevalence 1b (40 %) and 3a (44,2 %), various genotypes occurring with identical frequency both in patients – drug-addicts and non drug-addicts in their anamneses.

**Фомина Е.Г., Счеслёнок Е.П., Семижон П.А.,
Школина Т.В., Кузнецова Л.А., Владыко А.С.**

РЕКОМБИНАНТНЫЕ ПОЛИПЕПТИДЫ КАК ОСНОВА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ТЕСТ-СИСТЕМЫ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИТЕЛ К ВИРУСУ ГЕПАТИТА С ГУ «РНПЦ эпидемиологии и микробиологии», Минск, Беларусь

Актуальность. Ежегодно в Беларуси около 2 тысяч человек заболевают гепатитом С. Поскольку острый период заболевания плохо обозначен и протекает практически бессимптомно, регистрируется всего около 60 случаев острого гепатита в год. Около 2000 случаев в год выявляется хронического гепатита, а носителей этого вируса – порядка 3,5 тысячи. В связи с этим профилактические мероприятия, своевременная диагностика и лечение вирусного гепатита С определяют повышенное внимание к данному заболеванию, актуальность и важность его дальнейшего изучения.

В настоящее время основу диагностики ВГС составляет твердофазный иммуноферментный анализ, который позволяет выявить так называемые серологические маркеры вируса – вирусные белки (антигены), и специфические антитела. Обладающий высокой специфичностью, чувствительностью и простотой постановки реакции, он является широко распространенным в практическом здравоохранении.

Перспективным направлением в области совершенствования диагностических препаратов является конструирование их на основе искусственных антигенов, в качестве которых могут использоваться как рекомбинантные белки, так и синтетические пептиды – фрагменты вирусных белков. Это особенно актуально для диагностики вируса гепатита С, так как в настоящее время нет эффективных способов культивирования вируса, а также тем, что данный вирус характеризуется высокой гетерогенностью (идентифицировано 11 основных генотипов, более 90 субтипов и множественных вариантов вируса, обозначаемых как квазивиды).

Нуклеокапсидный белок является основной частью большинства диагностикумов, так как обладает сравнительно более выраженной антигенной и иммуногенной активностью. В его составе выделяют, по крайней мере, до 7 потенциальных антигенозначимых участков.

Результаты. Существующая в лаборатории технология позволяет клонировать и экспрессировать не только полноразмерный нуклеокапсидный белок, но и отдельные его

антигенные детерминанты. Такая система, по нашему мнению, должна увеличить количество комплексов антиген-антитело, что позволит повысить чувствительность иммуноферментной реакции, а также снизить неспецифическое образование таких комплексов за счет элиминации последовательностей, не имеющих антигенной значимости. В лаборатории получены и очищены с помощью металлохелатной хроматографии рекомбинантные полипептиды, включающие полную аминокислотную последовательность нуклеокапсидного белка вируса гепатита С (21-16 kDa) (рис. 1Б), а также полипептид, включающий повторы антигенной детерминанты этого белка (6-21а.о.; 10,5 kDa).

Антигенную специфичность рекомбинантных полипептидов, соответствующих полноразмерному нуклеокапсидному белку вируса гепатита С, и полипептида, содержащего повторы антигенных детерминант, оценивали методом иммунного блоттинга.

Все тестируемые сыворотки (кроме референс-сыворотки, не содержащей антител к вирусу гепатита С) специфически связались с иммобилизованным на нитроцеллюлозной мембране антигеном, в качестве которого выступали рекомбинантные полипептиды, и образовали полосу преципитации в области расположения рекомбинантных полипептидов, а именно, 10–12 kDa для полипептида, содержащего повторы антигенной детерминанты, и в области 21 и 16 kDa для полноразмерного нуклеокапсидного белка вируса гепатита С.

Заключение. Таким образом, полученные полипептиды обладают высокой антигенной специфичностью, и могут быть использованы как основные антигены при разработке отечественной тест-системы для выявления антител к вирусу гепатита С.

**Fomina E.G., Scheslenok E.P., Semizhon P.A.,
Schkolina T.V., Kuzniatsova L.A., Vladyko A.S.**

THE RECOMBINANT PROTEINS AS ANTIGENS FOR THE DETECTION OF ANTI HCV ANTIBODIES IN HCV IN ELISA TEST

**The Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology,
Minsk, Belarus**

The recombinant proteins which include two repeats of antigenic determinants and full amino acids sequences nucleocapside protein HCV, was purified using metal chelate chromatography. In order to determine the sensitivity and specificity these polypeptides as an antigens for the detection of anti HCV antibodies in HCV positive human plasma the immunoassay was carried out. Purified proteins reacted only to antibodies in the HCV positive plasma showing a high sensitivity and specificity. These results suggest that these recombinant polypeptides may be included into the mixture of several antigens which were widely used in diagnostic procedures to increase the sensitivity of HCV infection detection.

Хворик Н.В.

ПОКАЗАТЕЛИ СИМПАТОАДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ В ПУПОВИННОЙ КРОВИ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ ОТ МАТЕРЕЙ С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Ранний неонатальный период является «критическим» этапом в жизни новорожденных детей. На характер ранней неонатальной адаптации существенно влияют степень зрелости и соматический статус новорожденного, которые определяются, прежде всего, состоянием здоровья матери, особенностями течения беременности и родов, наличием у ребенка перинатальной патологии. Многими исследователями уделяется внимание участию системы биогенных аминов в процессах регуляции гомеостаза организма, их взаимодействию при таких состояниях, как патология беременности, заболевания печени и желчного пузыря. Известно, что у больных с заболеваниями печени нарушается переаминирование ароматических аминокислот, в результате их накопления тирамин может

выступать в качестве «фальш-медиатора» и влиять на процессы адаптации новорожденных в раннем неонатальном периоде. По данным литературы, избыточные концентрации тирозина могут отрицательно отражаться на развитии ЦНС новорожденного.

Цель – определить степень изменений показателей симпатoadреналовой системы в пуповинной крови новорожденных от матерей с нарушениями функции печени.

Материал и методы. Обследовано 89 новорожденных детей, родившихся от матерей с выявленными нарушениями функции печени невирусной этиологии. Вирусная (инфекционная) этиология гепатопатий была исключена проведением серологического скрининга на маркеры вирусных гепатитов при постановке беременных на учет и накануне настоящего исследования.

Изучение состояния симпатoadреналовой системы проводилось по определению в пуповинной крови концентрации тирозина (Tyr), дигидроксифенилаланина (DOPA), дигидроксифенилуксусной кислоты (DOPAC), гомованилиновой кислоты (HVA) и 3-метокси-4-гидроксифенилгликоля (MHPG). Исследования проведены хроматографическим методом (система Agilent 1100).

В 1-ю группу вошли 46 детей, у матерей которых во время беременности диагностировано повышение активности АлАТ выше допустимой нормы, во 2-ю группу включены 23 ребенка, родившихся от женщин, у которых в III триместре беременности зафиксировано повышение уровня билирубина и АлАТ. В 3-й группе были 20 новорожденных детей, у матерей которых наблюдалось повышение уровня билирубина при наличии нормальной активности АлАТ. Контрольную группу составили 28 новорожденных с физиологическим течением беременности у их матерей.

Результаты. У 82,1% новорожденных детей контрольной группы ранний неонатальный период протекал без особенностей. Физиологическая желтуха в контроле отмечена в 7,1% случаев, внутриутробное инфицирование, хроническая внутриматочная гипоксия, задержка внутриутробного развития отмечены в 3,6% случаев, соответственно.

Физиологическая желтуха в сравниваемых группах встречалась в 2–4 раза чаще, чем в контрольной, и имела место у 14 (30,4%) детей в 1-й группе, у 4 (17,4%) – во 2-й группе и 4 (20,0%) – в 3-й группе. Синдром дыхательных расстройств I типа, рассеянные ателектазы легких зафиксированы у 6 (13,0%) доношенных новорожденных 1-й группы, у 3 (13,0%) недоношенных детей 2-й группы и у 2 (10,0%) недоношенных детей 3-й группы. Кроме того, 5 (10,9%) детей в 1-й группе и 1 (5,0%) ребенок в 3-й группе родились с врожденной инфекцией. Задержка внутриутробного развития диагностирована у 5 (10,7%) новорожденных 1-й группы, у 3 (13,0%) – 2-й группы и у 3 – (15,0%) 3-й группы. Морфофункциональная незрелость наблюдалась у 8 (17,4%) в 1-й группе, у 3 (13,0%) – во 2-й группе и у 3 (15,0%) – в 3-й группе. Синдром нарушенной адаптации ЦНС диагностирован в 1-й группе у 4 новорожденных (8,7%), во 2-й группе у 5 (21,7%) и в 3-й группе у 2 (10,0%). У 8 (17,4%) детей 1-й группы, 1 (4,3%) – 2-й группы и у 2 (10,0%) – 3-й группы наблюдались признаки хронической внутриматочной гипоксии. Вентрикулодилатация диагностирована у 2 (4,3%) новорожденных 1-й группы. Анемия новорожденного осложнила течение раннего неонатального периода у 2 (4,3%), 4 (17,4%) и 2 (10,0%) детей в группах, соответственно.

В сыворотке пуповинной крови новорожденных от матерей с нарушением функции печени при беременности отмечены различные отклонения в концентрациях моноаминов. В частности, уровень тирозина (Tyr), как предшественника катехоламинов, у детей всех трех групп был достоверно выше и составил $95,9 \pm 4,22$ нмоль/мл ($p < 0,0001$), $108,6 \pm 6,75$ нмоль/мл ($p < 0,0001$), $104,7 \pm 8,23$ нмоль/мл ($p < 0,0001$), соответственно, тогда как в контрольной группе уровень был существенно ниже – ($58,0 \pm 6,87$ нмоль/мл).

Выявлено достоверное повышение уровня DOPA во всех трех группах детей, особенно во 2-й группе ($p < 0,005$). Известно, что одновременное повышение уровней тирозина и DOPA может свидетельствовать об активации синтеза катехоламинов. Косвенным подтверждением этого стало достоверное увеличение во всех группах метаболита дофамина – HVA: $2261,43 \pm 295,54$ нмоль/л ($p < 0,05$), $2617,77 \pm 323,90$ нмоль/л

($p < 0,0005$), $3088,39 \pm 481,95$ нмоль/л ($p < 0,0005$), соответственно и метаболита адреналина и норадреналина – МНPG: $15,89 \pm 1,26$ нмоль/мл ($p < 0,001$), $16,13 \pm 2,12$ нмоль/мл ($p < 0,005$), $14,46 \pm 1,46$ нмоль/мл ($p < 0,01$), соответственно, по сравнению с контрольной группой: НВА – $1314,55 \pm 167,14$ нмоль/л и МНPG – $9,20 \pm 1,22$ нмоль/мл.

Отмеченные изменения в содержании НВА отразились на уровнях DOPAC, которые были достоверно ниже в каждой из трех групп, особенно в группе с гипербилирубинемией ($p < 0,001$), что позволяет предполагать уменьшение распада катехоламинов до DOPAC в результате нарушения окислительного дезаминирования катехоламинов, осуществляемого моноаминоксидазой (МАО) в печени. Сочетанное снижение уровней DOPAC и повышение НВА могло свидетельствовать о более высоком уровне синаптического выброса дофамина, так как фермент, превращающий DOPAC в НВА (катехол-О-метилтрансфераза) имеет внеклеточную локализацию, а катехоламины инактивируются либо путем обратного захвата нервными окончаниями, либо в результате метаболических превращений в печени.

Заключение. Таким образом, полученные нами данные позволяют предположить, что у новорожденных детей от матерей с нарушением функции печени во время беременности, происходит активация синтеза катехоламинов, снижение их окислительного дезаминирования моноаминоксидазой в печени, нарушение переаминирования ароматической кислоты тирозина. Это, в свою очередь, создает условия к нарушению регуляции адаптационных способностей новорожденного и диктует необходимость выделить детей в группу риска по возникновению у них нарушенной адаптации в ранний неонатальный период.

Khvorik N.V.

INDICATORS OF SYMPATHOADRENAL SYSTEM IN THE UMBILICAL BLOOD OF NEONATES BORN TO MOTHERS WITH ABNORMAL LIVER FUNCTION **State Medical University, Grodno, Belarus**

Determined the degree of changes in sympathoadrenal system markers in the umbilical blood of neonates born to mothers with various disturbances of the hepatic function developed during pregnancy. The negative influence of hepatopathologies of noninfectious origin on early neonatal period of newborns and their adaptation has been established.

Хворик Н.В.

ЛИПИДНЫЙ СОСТАВ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. При беременности возникают физиологические изменения гепатобилиарной системы, обусловленные комплексом сложных метаболических сдвигов. В их основе лежат гормональные перестройки в организме матери и плода. Изменения гормонального фона во время беременности инициируют разные адаптационные механизмы, в том числе «переключают» энергетический обмен с углеводного на липидный, тем самым значительно трансформируют холестеринный гомеостаз. Известно, что липидный обмен у беременных значительно возрастает в последнем триместре беременности. Это сопровождается увеличением содержания триглицеридов, холестерина, незатерифицированных жирных кислот. В третьем триместре нормально протекающей беременности наблюдается значительное увеличение содержания ЛПНП, основных переносчиков холестерина, на фоне задержки ЛПВП в сосудистом русле, что позволяет сохранить холестерин в организме матери для нужд плода. К сожалению, у части женщин после беременности эти физиологические изменения могут переходить в патологические состояния, влияющие на организм матери.

Цель – оценить показатели липидного состава крови беременных женщин с нарушением функции печени.

Материал и методы. Нами обследовано 108 беременных женщин (основная группа) с нарушением функции печени невирусной этиологии во время беременности. Беременные женщины без заболеваний печени, желчного пузыря, желудочно-кишечного тракта составили группу контроля (32). Разделение на группы проводилось в зависимости от изменения основных биохимических маркеров нарушения функции печени у беременных. I а группу составили женщины с повышением уровня АлАТ до 90 U/L; I б группу – 26 женщин с активностью АлАТ выше 90 U/L. Во II группу включены 24 беременные с сочетанием цитолитического синдрома и нарушением пигментного обмена во время беременности. В III группу – 25 женщин с нарушением пигментного обмена.

Результаты. Срок наступления родов в контрольной группе составил $282,4 \pm 1,05$ дня. У беременных с наличием разных гепатопатий срок наступления родов достоверно снижался, независимо от характера выявленных изменений в биохимических показателях. В I а подгруппе роды наступили на $275,5 \pm 1,72$ день ($p < 0,001$), в I б подгруппе – на $275,0 \pm 1,76$ ($p < 0,0005$), во II группе – на $268,9 \pm 3,25$ день ($p < 0,0001$), в III – на $277,1 \pm 2,20$ день ($p < 0,05$). Масса плода при рождении в контрольной группе составила $3456,1 \pm 68,77$ граммов. В I а группе средняя масса плода составила $3243,2 \pm 1,72$ граммов, в I б – $3242,6 \pm 97,06$, в III группе – $3338,2 \pm 124,33$ граммов, тогда как во II группе масса новорожденных была достоверно ниже, чем в группе контроля, и имела значение – $3153,3 \pm 118,91$ граммов ($p < 0,05$).

В сыворотке крови беременных женщин определяли содержание общего холестерина (ОХС), триацилглицеринов (ТГ). Параллельно биохимическим исследованиям определялись фракции липопротеидов сыворотки крови путем электрофореза в агарозном геле с последующей денситометрической оценкой электрофоретической системой «Согмау» (СП Беларусь-Польша).

Нами получено, что гипертриглицеридемия, имея место при нормально протекающей беременности, достоверно усугубляется при наличии патологии печени у беременной. У женщин с присутствием цитолитического синдрома и нарушением пигментного обмена уровень триглицеридов увеличивается в 1,7 раз ($p < 0,0001$), при повышении АлАТ выше 90 U/L – 1,5 раз ($p < 0,0001$), а при уровне АлАТ до 90 U/L, а также при изолированном нарушении пигментного обмена – в 1,3 раза ($p < 0,0005$ и $p < 0,01$, соответственно).

При беременности, осложненной патологией печени с наличием цитолитического синдрома, происходит достоверное увеличение содержания общего холестерина в сыворотке крови относительно группы контроля: в I а группе – $6,61 \pm 0,19$ ммоль/л ($p < 0,01$), в I б группе – $6,67 \pm 0,28$ ммоль/л ($p < 0,01$), во II – $7,53 \pm 0,25$ ммоль/л ($p < 0,0001$). Отсутствовало достоверное изменение в содержании общего холестерина в III группе. Выявленные высокие показатели холестеринемии и триглицеридемии, по нашему мнению, нельзя связать только с фактом беременности и физиологическим изменением данных показателей. Установленный дисбаланс в показателях холестерина и триглицеридов обусловлен разными вариантами гепатопатий в виде гиперферментемии и билирубинемии.

При анализе относительного распределения в сыворотке крови липопротеидов установлено, что при патологии печени во время беременности происходит дисбаланс в содержании липопротеидов всех трех фракций. Содержание β -липопротеидов в I б группе достоверно увеличивается в 1,3 раза ($p < 0,0001$), во II группе – в 1,4 раза ($p < 0,0001$), в I а и III группах – в 1,2 раза ($p < 0,0001$). При сочетании цитолитического синдрома с нарушением пигментного обмена происходит значительное снижение содержания пре- β и α -липопротеидов не только относительно группы контроля ($1,66 \pm 0,18\%$ и $15,06 \pm 1,54\%$; $9,86 \pm 1,09\%$ и $32,08 \pm 1,29\%$, соответственно), но также относительно всех остальных основных групп. Практически одинаковое распределение β - и α -липопротеидов отмечается в I а и III группах ($70,60 \pm 1,53\%$, $71,42 \pm 1,60\%$ и $25,65 \pm 1,51\%$, $23,58 \pm 1,31\%$), тогда как β - и α -липопротеиды в I б достоверно превышают показатели I а группы ($76,27 \pm 1,36\%$, $p < 0,01$;

20,41±0,92%, $p<0,01$ и 70,60±1,53%; 25,65±1,51%, соответственно). Не отмечалось достоверных отличий в содержании пре-β- липопротеидов I группы.

Заключение. Несмотря на значительное увеличение общего холестерина сыворотки крови, особенно при сочетании цитолитического синдрома и гипербилирубинемии, плод недополучает его, как строительный материал, а дисбаланс в содержании липопротеидов приводит к напряжению функциональной способности печени для их метаболизма. Таким образом, при беременности, осложненной нарушением функции печени, происходит срыв адаптационных возможностей органа, замыкающий порочный круг изменений липидного состава крови, когда органом-мишенью является печень.

Khvorik N.V.

LIPID COMPOSITION OF THE PREGNANT WOMEN BLOOD WITH ABNORMAL LIVER FUNCTION

State Medical University, Grodno, Belarus

Commending the lipid composition of the blood of pregnant women with impaired liver function, we found increased levels of cholesterol and triglycerides, as well as imbalance in the content of lipoproteins. Liver is the target organ of the changes that occur in women with a violation of its function.

Хворик Н.В.

ФАКТОРЫ РИСКА ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. При беременности в норме процессы анаболизма преобладают над процессами катаболизма, метаболическая активность органов и систем резко повышается. При патологически протекающей беременности наступает срыв адаптации, функциональные нарушения в органах и системах становятся органическими. Наиболее чувствительными органами являются паренхиматозные: печень и почки. Немаловажное значение в возникновении изменений имеют ятрогенные и токсические поражения печени. Лекарственное поражение печени может протекать с синдромом холестаза. Лекарства, гормоны вызывают поражение цитоскелета и мембран гепатоцитов. Канальцевый холестаз вследствие уменьшения текучести мембран синусоидов является типичным осложнением на фоне применения пероральных контрацептивов, при этом основное повреждающее действие оказывают эстрогены, а гестагены могут усиливать действие эстрогенов. В анамнезе жизни у беременных с нарушением функции печени нередко встречаются указания на хронические заболевания желудочно-кишечного тракта. Повторнорожающие женщины указывают на наличие кожного зуда, диспепсических явлений при предшествующих беременностях.

Цель – оценить факторы риска, приводящие к поражению печени при беременности.

Результаты. Нами обследовано 108 беременных женщин (основная группа) с нарушением функции печени невирусной этиологии во время беременности. Беременные женщины без заболеваний печени, желчного пузыря, желудочно-кишечного тракта составили группу контроля (32). Разделение на группы проводилось в зависимости от изменения основных биохимических маркеров нарушения функции печени у беременных. I группу составили женщины с цитолитическим синдромом во время беременности (59). Во II группу включены беременные с сочетанием цитолитического синдрома и нарушением пигментного обмена (24). В III группу вошли 25 беременных женщин только с нарушением пигментного обмена (гипербилирубинемией).

Обследованные женщины основных и контрольной групп достоверно не отличались по возрасту: в I группе средний возраст составил 27,3±0,63 лет, во II – 29,0±0,99, в III – 26,5±0,82, в группе контроля – 26,4±0,91 лет.

Задаваясь вопросом о возможной лекарственной индукции, мы обнаружили взаимосвязь между нарушением функции печени и предшествующим наступлению данной беременности применением эстрогенсодержащих комбинированных оральных контрацептивов, если женщина использовала данный метод 6 и более месяцев. В I группе данный вид контрацепции или лечения отмечался в 11,9% случаях, во II группе каждая 5 женщина применяла данные препараты, в III группе – 8,0% женщин. В контрольной группе женщины отрицали прием контрацептивов до наступления беременности.

В ходе анализа экстрагенитальной патологии, которая могла привести к нарушению функции печени во время беременности, нами выявлено, что с высокой и одинаковой частотой в основной группе была диагностирована патология сердечно-сосудистой системы, с некоторым преобладанием у беременных при наличии сочетания гиперферментемии с билирубинемией и гипербилирубинемии. Преобладали нарушения в виде синдрома дисплазии соединительной ткани и нейроциркуляторной дистонии в 13 (22,0%) и 9 (15,3%) наблюдениях в I группе, в 4 (16,7%) и 1 (4,2%) – во II группе, в 6 (24%) и 4 (16,0%) случаях в III группе, тогда как в группе контроля данная патология диагностирована в 4 (12,5%) и 3 (9,4%) наблюдениях. При этом артериальная гипертензия сопутствовала беременности в 2 (3,4%) случаях в I группе, по 1 случаю во II группе (4,2%) и III группе (4,0%). В группе контроля данной патологии не было.

Следует отметить, что экстрагенитальная патология с максимальной частотой зарегистрирована в группе беременных (II), имевших избыточный вес, сопутствующую патологию желудочно-кишечного и мочевыделительного трактов. Патология была представлена в виде хронического гастрита в 5 (20,8%) случаях, желчекаменной болезни – 3 (12,5%), дискинезии желчевыводящих путей – 2 (8,3%) и по 1 (4,2%) случаю пришлось на язвенную болезнь желудка и полипоз желчного пузыря. При анализе патологии мочевыделительной системы преобладал нефроптоз – 6 (25,0%) наблюдений, гидронефроз – 4 (16,7%), мочекаменная болезнь – 3 (12,5%) и хронический пиелонефрит, диагностированный в 2 (8,3%) случаях. Обращала на себя внимание высокая частота сопутствующей эндокринной патологии (каждая 5-я беременная) в III группе, во II группе в 1 (4,2%) случае она была представлена гестационным сахарным диабетом с последующим кетоацидозом и в 1 (4,2%) – аутоиммунным гипотиреозом с постоянным приемом препаратов во время беременности, что могло привести к срыву компенсаторных возможностей печени. В I группе также отмечалось лекарственное воздействие в 1 (3,8%) случае при приеме в течение всей беременности противоэpileптических препаратов.

Нарушение жирового обмена имели 5,1% женщин I группы, 16,7% – II группы и 4,0% в III группе, что не исключает наличия метаболического синдрома у данной категории женщин, приводящего к развитию стеатоза печени во время беременности.

Из анамнеза стало известно, что 3 (5,1%) женщины I группы отмечали наличие генерализованного зуда при беременности у бабушки, мамы, родной сестры. У каждой 4-й повторнородящей женщины II группы и 1 (4,0%) – III группы имелись изменения функционального состояния печени по результатам биохимического обследования во время предшествующих беременностей, а также жалобы на зуд кожных покровов.

С наступлением данной беременности при явлениях угрозы прерывания в I триместре 10,2% женщин I группы, 16,7% – II группы и 8,0% – III группы потребовалось лечение с использованием гестагеновых препаратов.

Во втором и третьем триместрах беременности 30,5% женщин I группы, 37,5% – II группы, 20% – III группы назначались антибактериальные препараты. Во II группе 2 (8,3%) женщинам во время беременности выполнены оперативные вмешательства: одной – по поводу острого аппендицита, второй – по поводу ущемления паховой грыжи.

Результаты. Таким образом, к факторам риска развития поражений печени во время беременности следует относить: прием комбинированных оральных контрацептивов до наступления беременности более 6 месяцев, наличие сосудистой патологии в сочетании с нарушением жирового обмена, заболевания желудочно-кишечного тракта и

мочевыделительной системы, эндокринная патология, лекарственная поддержка во время беременности при имеющейся экстрагенитальной патологии, прием гормональных и антибактериальных препаратов при наличии предрасполагающих факторов патологии печени, оперативные вмешательства при беременности, а также случаи имеющегося нарушения функции печени при предыдущих беременностях.

Khvorik N.V.

RISK FACTORS FOR LIVER DISEASE DUE TO PREGNANCY

State Medical University, Grodno, Belarus

An assessment of risk factors liver function abnormalities during pregnancy. Marked effect of hormonal contraceptives more than 6 months, the presence of vascular pathology in conjunction with the violation of fat metabolism, extragenital pathology, drug support and surgical intervention during pregnancy, taking progestogens and antibiotics, as well as liver function abnormalities during previous pregnancies.

¹Ходосовский М.Н., ¹Зинчук В.В., ²Хлопицкий С.

РОЛЬ NO-СИНТАЗНОЙ ФУНКЦИИ В РЕАЛИЗАЦИИ ПРОТЕКТИВНЫХ ВЛИЯНИЙ 1-МЕТИЛНИКОТИНАМИДА НА ПЕЧЕНЬ ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ

¹ – Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

² – Ягелонский университет, Краков, Польша

Актуальность. Повреждения печени при ишемии-реперфузии часто встречаются в клинической практике при резекциях, трансплантации органа и после шоковых состояний. Важным звеном патогенеза данных повреждений является неспособность тканей после ишемии к четырехэлектронному восстановлению кислорода, что приводит к повышенному образованию свободных радикалов, нарушению прооксидантно-антиоксидантного баланса, окислительному стрессу и, как следствие, к гибели гепатоцитов от некроза или апоптоза (Lentsch et al. 2000, Jaeschke 2003). 1-Метилникотинамид (1-МНА) является одним из главных метаболитов никотинамида в печени. Показано, что 1-МНА обладает определенными противовоспалительными и вазоактивными свойствами (Gebicki et al. 2003, Chlopicki et al. 2007). Установлено также, что 1-МНА при ишемии-реперфузии печени способен улучшать прооксидантно-антиоксидантный баланс (Ходосовский и др. 2010). Однако механизм данного эффекта остается изученным недостаточно.

Цель работы – изучить роль NO-синтазной функции в реализации протективных влияний 1-метилникотинамида на печень при ишемии-реперфузии у крыс.

Работа выполнена на белых крысах-самцах массой 360–440 г, предварительно выдержанных в стандартных условиях вивария. Ишемию печени вызывали наложением сосудистого зажима на а. hepatica и v. portae (маневр Прингла) в течение 30 мин., реперфузионный период длился 120 мин. Вводили силиконовый катетер в правое предсердие для получения смешанной венозной крови. Забор образцов крови для оценки прооксидантно-антиоксидантного состояния печени осуществляли до, в конце ишемии и через 120 мин. после её прекращения. Исследовали показатели прооксидантно-антиоксидантного состояния (основания Шиффа (ОШ), диеновые конъюгаты (ДК), ретинол, α-токоферол). Животных разделили на 4 экспериментальные группы: в 1-й группе моделировали ишемию-реперфузию печени (n=8), во 2-й за 10 мин. до ишемии-реперфузии печени вводили 1-МНА в дозе 100 мг/кг (n=8), в 3-й моделировали ишемию-реперфузию печени в условиях ингибирования NO-синтазной функции организма с помощью L-NAME (Sigma, 5 мг/кг, n=8), в 4-й изучали эффект 1-МНА (100 мг/кг) на функциональное состояние печени при ишемии-реперфузии печени в условиях ингибирования NO-синтазной функции организма (L-NAME Sigma, 5 мг/кг, n=8).

Результаты. Ишемия печени приводила к росту содержания в плазме крови ДК и ОШ в 1-й группе в 1,7 ($p<0,01$) и 2,6 ($p<0,001$) раза, во 2-й – в 1,7 ($p<0,001$) и 2,1 раза ($p<0,01$), в 3-й – в 2,0 ($p<0,001$) и 2,4 ($p<0,001$) раза, в 4-й – в 1,8 ($p<0,001$) и 1,8 ($p<0,01$) раза, соответственно, указывая на рост активности свободнорадикальных процессов перекисного окисления липидов. Одновременно в 1-й и 3-й экспериментальных группах наблюдалось снижение уровня α -токоферола на 5,5% ($p<0,05$) и 6,6% ($p<0,01$), соответственно, свидетельствуя о нарушении механизмов антиоксидантной защиты у животных, не получавших 1-МНА. На 120 мин. реперфузии у животных 1-й группы уровень ДК и ОШ в плазме крови возрастал по отношению к исходному в 3,6 ($p<0,001$) и в 7,3 раза ($p<0,001$), соответственно, а содержание α -токоферола и ретинола снижалось на 19,0% ($p<0,001$) и 35,8% ($p<0,001$), соответственно, указывая на усиление свободнорадикальных процессов при реперфузии. Вместе с тем, у крыс, которым назначали 1-МНА (2-я группа), уровень ДК и ОШ в плазме крови на 120 мин. реперфузии возрастал по отношению к исходному, только в 1,5 ($p<0,001$) и в 2,3 раза ($p<0,01$), соответственно, что было достоверно ниже, чем у животных 1-й группы. Одновременно у крыс 2-й группы в конце реперфузии уровень α -токоферола и ретинола был ниже исходного на 11,3% ($p<0,001$) и 20,7% ($p<0,01$), соответственно, что также было менее значительным, чем у животных 1-й группы. В конце реперфузии у животных, получавших L-NAME (3-я группа), наблюдалось повышение содержания ДК и ОШ в 5,8 ($p<0,001$) и 13,0 ($p<0,001$) раз по отношению к исходным уровням, а также снижение уровня α -токоферола и ретинола на 30,1% ($p<0,001$) и 40,2% ($p<0,001$), соответственно. Эти изменения у животных 3-й группы были большими, чем у крыс 1-й группы в соответствующий период, указывая на усугубление реперфузионных повреждений печени в условиях блокады NO-синтазной функции организма с помощью L-NAME. Данный эффект L-NAME устранялся с помощью 1-МНА. Так, у животных 4-й группы уровень ДК и ОШ в плазме крови на 120 мин. реперфузии возрастал, по отношению к исходному, только в 2,1 ($p<0,001$) раза, что было меньше, чем в 1-й и 3-й группах, однако существенно не отличалось от значений этих показателей во 2-й группе. Одновременно содержание α -токоферола и ретинола здесь понижалось только на 12,5% ($p<0,001$) и 17,1% ($p<0,01$), что было выше, чем в 1-й и 3-й группах, и существенно не отличалось от значений трансаминаз во 2-й группе.

Заключение. Таким образом, 1-МНА сохраняет свой протективный эффект на прооксидантно-антиоксидантное состояние при ишемии-реперфузии печени в условиях блокады NO-синтазной функции организма. Возможно, в механизме защитного влияния 1-МНА на печень после ишемии ведущую роль играют другие механизмы, реализуемые не через NO-синтазную функцию организма, а через синтез простаглицлина.

Работа выполнена благодаря поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (договор № Б07М-232).

¹Khodosovsky M.N., ¹Zinchuk V.V., ²Chlopicki S.

THE ROLE OF NITRIC OXIDE SYNTHESIS IN 1-METHYLNICOTINAMIDE HEPATIC PROTECTIVE EFFECT DURING ISCHEMIA-REPERFUSION

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Jagelonia university, Krakow, Poland

The rat plasma prooxidant-antioxidant parameters such as conjugated dienes (CD), Schiff bases (SB), α -tocopherol (α -T), retinol (Ret) were detected as marker of hepatic oxidative stress during ischemia-reperfusion under 1-methylnicotinamide administration with nitric oxide synthesis inhibition. 1-Methylnicotinamide saves its protective effect on prooxidant-antioxidant balance during hepatic ischemia-reperfusion under nitric oxide synthesis inhibition.

**¹Ходосовский М.Н., ¹Зинчук В.В., ²Хлопицкий С., ²Якубовский А.
ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ВВЕДЕНИИ 1-
МЕТИЛНИКОТИНАМИДА В УСЛОВИЯХ ИНГИБИРОВАНИЯ ПРОДУКЦИИ
ОКСИДА АЗОТА В ОСТРОМ РЕПЕРФУЗИОННОМ ПЕРИОДЕ У КРЫС**

¹ – Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

² – Ягеллонский университет, Краков, Польша

Актуальность. Реперфузионные повреждения печени часто встречаются в клинической практике при резекциях, трансплантации органа и после шоковых состояний. Важными звеньями патогенеза данных повреждений считают окислительный стресс, расстройства микроциркуляции, воспаление и апоптоз (Lentsch et al. 2000, Jaeschke 2003). Известно, что 1-метилникотинамид (1-МНА) обладает определенными противовоспалительными и вазоактивными свойствами (Gebicki et al. 2003, Chlopicki et al. 2007). Установлено также, что 1-МНА при ишемии-реперфузии печени способен улучшать функциональное состояние органа, прооксидантно-антиоксидантный баланс и показатели кислородтранспортной функции крови (Jakubowski et al. 2008; Ходосовский и др. 2009, 2010). Однако механизм данного эффекта остается изученным недостаточно.

Цель работы – изучить функциональное состояние печени при введении 1-МНА в условиях ингибирования продукции оксида азота в остром реперфузионном периоде у крыс.

Материал и методы. Опыты выполнены на белых крысах-самцах массой 360–440 г, предварительно выдержанных в стандартных условиях вивария. Ишемию печени вызывали наложением сосудистого зажима на *a. hepatica* и *v. portae* (маневр Прингла) в течение 30 мин., после снятия зажима реперфузионный период длился 120 мин. Вводили силиконовый катетер в правое предсердие для получения смешанной венозной крови. Забор образцов крови для оценки функционального состояния печени осуществляли до, в конце ишемии и через 120 мин. после её прекращения. Функциональное состояние печени оценивали по активности маркерных ферментов, отражающих повреждение мембран гепатоцитов, аланин- и аспартатаминотрансфераз (АлАТ, АсАТ) в плазме крови, которую определяли кинетическим методом с помощью стандартных наборов фирмы Cormay (Польша).

Животных разделили на 4 экспериментальные группы: в 1-й группе моделировали ишемию-реперфузию печени (n=8), во 2-й – за 10 мин. до ишемии-реперфузии печени вводили 1-МНА в дозе 100 мг/кг (n=8), в 3-й моделировали ишемию-реперфузию печени в условиях ингибирования NO-синтазной функции организма с помощью L-NAME (Sigma, 5 мг/кг, n=8), в 4-й изучали эффект 1-МНА (100 мг/кг) на функциональное состояние печени при ишемии-реперфузии печени в условиях ингибирования NO-синтазной функции организма (L-NAME Sigma, 5 мг/кг, n=8).

Результаты. Ишемия печени приводила к росту активности АлАТ и АсАТ в 1-й группе в 4,5 (p<0,001) и 5,3 (p<0,001) раза, во 2-й – в 2,7 (p<0,05) и 2,4 раза (p<0,01), в 3-й – в 4,4 (p<0,001) и 4,2 (p<0,001) раза, в 4-й – в 3,7 (p<0,001) и 4,8 (p<0,001) раза, соответственно. Изменения активности трансаминаз крови после ишемии у животных, получавших 1-МНА (2-я группа), были меньшими, чем в 1-й и 3-й группах, но не отличались от таковых в 4-й группе. На 120 мин. реперфузии у животных 1-й группы активность АлАТ и АсАТ в плазме крови возрастала по отношению к исходной в 8,5 (p<0,001) и в 8,3 раза (p<0,001), соответственно, указывая на развитие тяжелых функциональных нарушений печени в конце постишемического периода. Вместе с тем, у крыс, которым назначали метилникотинамид (2-я группа), активность АлАТ и АсАТ в плазме крови на 120 мин. реперфузии возрастала по отношению к исходной только в 4,6 (p<0,01) и в 4,4 раза (p<0,001), соответственно, что было достоверно ниже, чем у животных 1-й группы. В конце реперфузии у животных, получавших L-NAME (3-я группа), наблюдалось повышение активности АлАТ и АсАТ в 15,3 (p<0,001) и 13,6 (p<0,001) раза, соответственно, по отношению к исходным уровням. Эти изменения у животных 3-й группы были большими, чем у крыс 1-й группы в соответствующий период, указывая на усугубление реперфузионных повреждений печени в

условиях блокады NO-синтазной функции организма с помощью L-NAME. Данный эффект L-NAME устранялся с помощью 1-МНА. Так, у животных 4-й группы активность АлАТ и АсАТ в плазме крови на 120 мин. реперфузии возрастала по отношению к исходной в 6,4 ($p < 0,001$) и в 5,3 раза ($p < 0,001$), соответственно, что было меньше, чем в 1-й и 3-й группах, но существенно не отличалось от значений трансаминаз во 2-й группе.

Заключение. Таким образом, 1-МНА сохраняет свой протективный эффект на функциональное состояние печени при ишемии-реперфузии в условиях блокады NO-синтазной функции организма. По-видимому, в механизме защитного влияния 1-МНА на печень после ишемии ведущую роль играют другие механизмы, реализуемые не через NO-синтазную функцию организма.

Работа частично выполнена благодаря поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (договор № Б07М-232).

**¹Khodosovsky M.N., ¹Zinchuk V.V., ²Chlopicki S., ²Jakubowski A.
HEPATIC FUNCTIONAL STATE DURING 1-METHYLNICOTINAMIDE
ADMINISTRATION IN ACUTE REPERFUSION PERIOD UNDER NITRIC OXIDE
SYNTHESIS INHIBITION IN RATS**

**¹Grodno State Medical University,
²Jagiellonian university, Krakow, Poland**

The rat plasma alanin- and aminotransferases activities were detected as marker of hepatic functional state during 1-methylnicotinamide administration in acute reperfusion period under nitric oxide synthesis inhibition. 1-Methylnicotinamide saves its protective effect on liver during ischemia-reperfusion under nitric oxide synthesis inhibition.

**Хруцкая М. С., Артишевская Н. И., Семеняко С. В.
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОШИБКИ ПРИ СИНДРОМЕ ХОЛЕСТАЗА
НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ТЕРАПЕВТА
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
2-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь**

Актуальность. Холестаз — клинико-патогенетический синдром, связанный с нарушением процессов образования и оттока желчи. Клинико-патогенетически он сопровождается задержкой и накоплением в крови компонентов желчи, что проявляется повышением концентрации билирубина, желчных кислот, повышением уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ). Классификационно холестаз подразделяют на внутripеченочный (острый и хронический) и внепеченочный (механический и функциональный). Дифференциальная диагностика внутри- и внепеченочного холестаза является актуальной проблемой, представляющей практический интерес для врачей всех специальностей. Прогноз определяется своевременностью диагностики и при ранней диагностике обтурационных желтух доброкачественного генеза смертность не превышает 7%, при поздней диагностике возрастает до 23%. Практическая организация процесса дифференцирования зависит от возможностей лабораторно-инструментального обследования пациентов.

Цель — выявить диагностические ошибки, приведшие к неправильной постановке диагноза на догоспитальном этапе и предложить алгоритм диагностического поиска при синдроме холестаза в терапевтической практике.

Материал и методы. Проведен анализ историй болезни 27 пациентов, поступивших в гастроэнтерологическое отделение с предполагаемым диагнозом хронического гепатита, у которых на догоспитальном этапе выявлен синдром холестаза. 12 пациентов направлены поликлиникой, 15 доставлены бригадой скорой помощи. Возраст — от 41 до 81 года. Длительность заболевания от 1 дня до 2 месяцев (у большинства 1–7 суток). Холестаз на

догоспитальном этапе диагностирован на основании значительного повышения активности ферментов холестаза: гамма-глутаминтрансферазы (ГГТ) более 10-кратного, щелочной фосфатазы (ЩФ) более 2-кратного и конъюгированной фракции билирубина, составляющей более 80% общего билирубина.

Клиническими признаками холестатической желтухи являются: обесцвеченный стул, темно-оранжевый цвет мочи, следы расчесов кожи, полированные ногти, пальцы в виде «барабанных палочек», ксантелазмы на веках, ксантомы на ладонных складках и сухожилиях, гепатомегалия, пальпируемый желчный пузырь (характерен для злокачественной опухоли поджелудочной железы).

При внепеченочном холестазе кожный зуд появляется после развития желтухи, при внутрипеченочном холестазе кожный зуд предшествует развитию желтухи. Боль и лихорадка возникают часто при внепеченочном холестазе, при внутрипеченочном холестазе наблюдаются редко.

Ошибочная диагностика внутрипеченочного холестаза связана с наличием у пациентов следующих клинико-лабораторных признаков: снижение аппетита, тошнота и рвота, расстройство стула, мало выраженный болевой синдром, злоупотребление алкоголем в анамнезе, повышение активности ферментов цитолиза, а также с недооценкой таких симптомов, как лихорадка, временная связь между появлением кожного зуда и желтухи, отсутствие энцефалопатии, нарушений белково-синтетической функции печени, геморрагического синдрома.

Результаты. При обследовании в стационаре внутрипеченочный холестаз подтвержден только у 7 пациентов, у 20 пациентов холестаз был внепеченочным, при этом желчнокаменная болезнь с холедохолитиазом выявлена у 9, холестаз опухолевого генеза у 10, и у 1 пациента – острый деструктивный холецистит. Диагноз внепеченочного холестаза установлен в сроки от нескольких часов до 7 суток, все пациенты переведены в профильные отделения.

Выявлены различия некоторых лабораторных показателей у пациентов с внутри- и внепеченочным холестазом: билирубин был значительно выше при внепеченочном холестазе ($300,0 \pm 186,4$ мкмоль/л в сравнении с $146,4 \pm 93,7$ мкмоль/л при внутрипеченочном). В общем анализе крови достоверно больше было палочко-ядерных нейтрофилов при внепеченочном холестазе ($16,15 \pm 2,89\%$) и $7,23 \pm 0,34\%$ при внутрипеченочном. Из инструментальных исследований использовали УЗИ, ФГДС, фиброколоноскопию (ФКС), рентгеноскопию желудка, компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости и только 1 пациентка была направлена на ЭРХПГ.

Заключение. Скрининговый метод, позволяющий определить дальнейший диагностический поиск – УЗИ ОБП. При выявлении расширения холедоха и/или увеличения желчного пузыря (ЖП) выполняется ФГДС и при отсутствии изменений – КТ или ЭРХПГ. При выявлении нормальных размеров желчных протоков, холедоха и ЖП возможны 2 направления исследований.

Первое направление – серологические исследования: антимитохондриальные антитела, HBs-Ag, анти-HCV → коагулограмма → КТ ОБП → биопсия печени.

Второе направление – ФГДС → ФКС → УЗИ малого таза → скintiграфия печени → КТ ОБП.

Наиболее информативными клинико-лабораторными признаками внепеченочного холестаза являются: выраженная гипербилирубинемия за счет конъюгированной фракции, нарастающей в динамике; сдвиг лейкоцитарной формулы влево; болевой синдром, остро возникающий или усиливающийся при динамическом наблюдении; повышение температуры до фебрильных цифр.

Khrutskaya M.S., Artishevskaya N.I., Semenyako S.V.
DIAGNOSTIC MISTAKES IN CHOLESTASIS SYNDROME AT THE
PREHOSPITAL STAGE IN PRACTICE OF GENERAL PRACTITIONER
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus
Clinical hospital №2, Minsk, Belarus

We have analyzed the medical histories of 27 patients with cholestasis syndrome. We have determined the clinic-laboratory signs that led to mistaken diagnostics of intrahepatic cholestasis. We have offered the algorithm of diagnostic search for differential diagnostics of intrahepatic and extrahepatic cholestasis.

Цилиндзь І.Т., Полынскі А.А., Колешко С.В., Дешук А.Н.
МАЛОИНВАЗИВНЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ ХОЛЕСТАЗАХ
МЕХАНИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. На современном этапе развития абдоминальной хирургии одним из приоритетных направлений является разработка и широкое внедрение в клинику малотравматичных малоинвазивных эндовидеохирургических и пункционно-дренирующих под сонографическим контролем оперативных вмешательств. Эти операции завоевали прочные позиции в хирургии и продолжают успешно и интенсивно совершенствоваться и развиваться. Малоинвазивные технологии вносят значительные и существенные коррективы в сложившиеся традиции абдоминальной хирургии.

Цель – провести анализ и оценку результатов применения малоинвазивных оперативных вмешательств при лечении больных с холестазом механической природы.

Материалы и методы. Материалом послужили данные, которыми располагает клиника общей хирургии УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Результаты и обсуждение. У больных с острым панкреатитом часто развивается холестаз. В связи с желчной гипертензией при остром панкреатите, осложнившимся ферментативным перитонитом, при проведении лапароскопической санации и дренирования брюшной полости у 87 больных операция была дополнена наложением лапароскопической холецистостомы, которую накладывали путем пункции желчного пузыря через край печени через его ложе троакарном диаметром 5 мм с последующим введением полихлорвиниловой трубки.

У 5 пациентов, которым не требовалась лапароскопическая санация брюшной полости, выполнено дренирование желчного пузыря под УЗ-контролем.

При механической желтухе, обусловленной желчнокаменной болезнью, как первый этап оперативного лечения, у 36 больных дренирование желчного пузыря произведено под УЗ-контролем. В последующем, по ликвидации желтухи, им были наложены различные билиодигестивные анастомозы.

У больных с механической желтухой, обусловленной неоперабельными злокачественными новообразованиями, выполнено под УЗ-контролем 28 паллиативных дренирований желчного пузыря и 7 внутрипеченочных протоков, как окончательный этап лечения.

Заключение. Применение и совершенствование малоинвазивных технологий – это действенный путь улучшения результатов хирургического лечения больных с абдоминальной патологией, в частности, с холестазом механической природы.

Tsilindz I.T., Polynsky A.A., Koleshko S.V., Deshuk A.N.
MINIMALLY INVASIVE SURGERIES IN CHOLESTASES
OF MECHANICAL NATURE

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

The article presents data on the application of minimally invasive interventions in cholestases of mechanical etiology.

**Чиркин А.А., Данченко Е.О., Буко В.У., Балаева-Тихомирова О.М.
ОТ КЛАССИЧЕСКОГО ГЕПАТОТРОПНОГО ВЕЩЕСТВА –
УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ – ДО НОВОГО ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО
ПРЕПАРАТА ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

**Витебский государственный университет им. П.М. Машерова, Витебск, Беларусь
Институт фармакологии и биохимии НАН Беларуси, Минск-Гродно, Беларусь**

Актуальность. Крупномасштабные исследования последних десятилетий продемонстрировали перманентное увеличение количества лиц с крайней степенью ожирения на 1–1,8%, с ожирением – на 5–8% и с избыточной массой тела – на 7–10%. Индекс выявления заболеваний печени повышается на 17,3% при избыточной массе тела (индекс Кетле 25,1–30) и на 54,4% – при ожирении (индекс Кетле > 30). При ожирении у детей с выявленным стеатогепатитом возможно развитие цирроза уже в детском возрасте. Ожирение, рассматриваемое как риск-фактор желчнокаменной болезни, является компонентом метаболического синдрома, в основе которого лежит инсулинорезистентность. Развивающийся метаболический синдром в среднем через 10 лет ведет к поражению печени.

Около 50 лет тому назад было описано состояние, названное в 1980 году неалкогольный стеатогепатит (NASH). NASH включает два этапа: 1) аккумуляцию липидов в печени – стеатоз, 2) активацию окислительного стресса в комплексе с действием цитокинов, экзо- и эндотоксинов, аутоиммунных процессов, дисгормональных нарушений – стеатогепатит. Объективными критериями развития NASH являются концентрации лептина, апоA1, и убиквитина. Это патологическое состояние связано с развитием инсулинорезистентности. В гепатологии широкое распространение получила урсодезоксихолевая кислота (УДХК), которую используют для лечения холестатических заболеваний печени, поскольку она защищает холангиоциты от цитотоксического действия гидрофобных желчных кислот, стимулирует гепатобилиарную секрецию и защищает гепатоциты от кислотно-индуцированного апоптоза. У взрослых отмечена хорошая переносимость препарата в диапазоне 5–25 мг/кг/сут и достаточная толерантность к годичному применению в дозах 28–32 мг/кг/сут. На ранних стадиях первичного билиарного цирроза УДХК замедляет развитие фиброза и цирроза и улучшает прогноз при первичном склерозирующем холангите. УДХК применяют для растворения холестериновых камней диаметром до 5 мм с эффективностью 75%. Хорошо известны метаболические эффекты УДХК, которые могли бы оказаться полезными для коррекции обменных нарушений при инсулинорезистентности. Однако на ранних стадиях развития этого состояния целесообразен поиск биосовместимых препаратов с мощным антиоксидантным эффектом. Одним из таких препаратов может быть водный экстракт куколок дубового шелкопряда [1].

Цель – дать биохимическое обоснование применения экстракта куколок дубового шелкопряда (ЭКДШ) для профилактики метаболических процессов в печени крыс при моделировании инсулинорезистентности (ИР) с помощью высокожировой диеты по Либери-Де Карли (ВЖД).

Материал и методы. В эксперименте ИР у крыс воспроизводили скормливанием жидкой высокожировой диеты по Либери-Де Карли в течение 3 месяцев. Для профилактики развития метаболического синдрома ежедневно на протяжении 3-го месяца эксперимента крысам внутрижелудочно вводили дополнительно водный экстракт куколок дубового шелкопряда в дозе (по сумме свободных аминокислот) 7 мкг/мл на 100 г массы тела.

Результаты. Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы. Высокожировая диета вызывает развитие ИР, что доказывается увеличением массы тела крыс на 61% и 111%, концентрации глюкозы на 16,2% и 25,8%, инсулина на 57,6% и 87%, коэффициента Нота на 69% и 210% через 2 и 3 месяца диеты, соответственно. Развитие ИР сопровождалось увеличением концентрации фактора некроза опухоли- α в 4,7 и 7,2 раза, кортикостерона – в 1,4 и 1,5 раза через 2 и 3 месяца ВЖД, соответственно, и снижением концентрации лептина в 1,4 раза и адипонектина в 1,2 раза в сыворотке крови через 3 месяца ВЖД. При развитии ИР отмечались признаки развития стеатогепатоза, характеризующегося

увеличением концентрации холестерина в печени в 2,4 раза через 2 месяца ВЖД и в 3,2 раза через 3 месяца ВЖД, триацилглицеролов – в 2,2 раза через 2 месяца ВЖД и в 3,0 раза 3 месяца ВЖД. При развитии ИР выявлены атерогенные изменения сыворотки крови: увеличение концентрации общего холестерина в 1,4 раза и снижение ХС ЛПВП в 1,2 раза через 2 месяца ВЖД и увеличение концентрации триацилглицеролов в 1,1 раза через 2 месяца ВЖД и 1,4 раза через 3 месяца ВЖД. При развитии ИР активируется гликогенолиз, ингибируется гликолиз, окислительная ветвь пентозофосфатного пути, что доказывается снижением содержания гликогена в печени в 20,1 и в 14,7 раз, увеличением активности фосфорилазы гликогена в 2,0 и 2,4 раза, фосфоглюкомутазы в 1,7 и 6,1 раза, снижением активности гексокиназы в 2,1 и 1,8 раза, глюкокиназы в 3,2 раза, фосфофруктокиназы в 3,6 и 4,7 раза, альдолазы фруктозо-1,6-бисфосфата в 2,9 и 2,4 раза, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в 3,2 и 3,5 раза, 6-фосфоглюконатдегидрогеназы в 1,4 и 1,9 раза через 2 и 3 месяца ВЖД, соответственно. При развитии ИР активировался глюконеогенез (увеличивается активность фруктозо-1,6-бисфосфатазы в 2,8 раза и глюкозо-6-фосфатазы в 2,4 раза) и неокислительная ветвь пентозофосфатного пути за счет активации рибозо-5-фосфатметаболизирующих ферментов в 1,5 раза и транскетолазы в 2,1 раза через 3 месяца ВЖД. Высокожировая диета в течение 3-х месяцев вызывала нарушение метаболизма белков в печени, что характеризовалось снижением содержания общего белка в печени на 13,8%, альбумина на 10,5% и мочевины на 15,5% в сыворотке крови. Высокожировая диета в течение 2-х и 3-х месяцев активировала свободнорадикальное окисление, что подтверждалось увеличением содержания ТБК-реагирующих субстанций в 1,4 и 1,9 раза и снижение уровня восстановленного глутатиона в 2,4 и 4,4 раза, соответственно.

Выявлен положительный эффект экстракта куколок дубового шелкопряда на показатели метаболизма при развитии ИР: уменьшилась гипергликемия, концентрация инсулина, кортикостерона в сыворотке крови, индекс Нома, увеличилось содержание гликогена в печени, нормализовалась активность фосфорилазы гликогена, фосфоглюкомутазы, фруктозо-1,6-бисфосфатазы, глюкозо-6-фосфатазы, рибозо-5-фосфатметаболизирующих ферментов, транскетолазы, обнаружена тенденция к нормализации активности фосфофруктокиназы, альдолазы фруктозо-1,6-бисфосфата, гексокиназы и глюкокиназы. Наиболее выраженный эффект отмечался при использовании экстракта в дозе 7 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела. Экстракт куколок дубового шелкопряда снижал уровень общего холестерина, триацилглицеролов в сыворотке крови, повышал концентрацию ХС ЛПВП и уменьшал содержание холестерина в печени. Обнаружен антиоксидантный эффект экстракта куколок дубового шелкопряда при моделировании ИР, характеризующийся нормализацией уровня ТБК-реагирующих субстанций и увеличением уровня восстановленного глутатиона в печени. Экстракт куколок дубового шелкопряда в дозе 7 мкг/100 г оказывал нормализующий эффект на содержание белков в печени, но не изменял синтез экспортных белков. Экстракт куколок дубового шелкопряда в такой дозе стимулировал синтез мочевины в печени.

Заключение. Экспериментально доказано, что водный экстракт куколок дубового шелкопряда может применяться на ранних стадиях развития инсулинорезистентности. Этот препарат может, по всей видимости, служить дополнительным средством для оптимизации действия урсодезоксихолевой кислоты.

A.A.Chirkin, Balaeva-Tichomirova O.M., Danchenko E.O., Buko V.U.
FROM CLASSICAL HEPATOTROPIC SUBSTANCE – URSODEOXYCHOLIC ACID
BEFORE NEW HEPATOPROTECTIVE PREPARATIONS OF NATURAL ORIGIN
Vitebsk State University, Vitebsk;

Institute Pharmacology and Biochemistry, Grodno, Belarus,

Experimentally proved that the aqueous extract of oak silkworm pupae can be applied in the early stages of development of insulin resistance. This drug may appear to be an additional tool for the optimization of ursodeoxycholic acid.

**Шахгильдян И.В., Ершова О.Н., Михайлов М.И., Самохвалов Е.И.,
Хоронжевская И.С., Мартынюк Г.А., Трецкая Т.А., Крылова Т.В.,
Шулакова Н.И., Романенко В.В., Блохина Н.П., Малышев Н.А.**
**СОВРЕМЕННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО
ГЕПАТИТА С В РОССИИ**

НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского Минздравсоцразвития РФ, Москва, Россия

На фоне существенного снижения показателей заболеваемости острым гепатитом С (с 21,1 на 100 тыс. населения в 2000 г. до 2,13‰ в 2010 г.) имеет место значительный рост хронических форм ГС (с 22,2‰ до 40,2 в те же годы). Одновременно следует отметить существование большой когорты так называемых «носителей» вируса ГС, к которым по-прежнему относят лиц с наличием анти-ВГС (хотя только у 2/3 таких лиц, по нашим данным, выявляют РНК ВГС в ПЦР). Установлено заметное увеличение в последние годы частоты выявления анти-ВГС среди взрослого населения. При обследовании с интервалом в 8 лет в г. Череповце лиц 15–19 лет частота обнаружения у них этих антител выросла с 0,83% до 3,18%, а у беременных женщин – с 0,95% до 2,51% (обследовано свыше 8000 чел., различия статистически достоверны). У большинства лиц, у которых были выявлены анти-ВГС в крови, результаты углубленного клинико-лабораторного обследования позволяли диагностировать хронические формы ГС. Именно больные ХГС – основные источники НС-вирусной инфекции, стойкий резервуар сохранения вируса ГС в популяции. Выраженное увеличение заболеваемости ХГС – результат массивного заражения НС-вирусом в конце 90-х, – начале двухтысячных годов в период существования в стране «наркотического Чернобыля». Среди официально зарегистрированных в стране хронических вирусных гепатитов ХГС занимает доминирующее положение (в 2009 г. ХГС – 72,3%, ХГВ – 25,4%, в 2010 г., соответственно, 73,7% и 24,3%). В отличие от хронического ГВ, доля ХГС в этиологической структуре хронических вирусных гепатитов неуклонно растет, что приводит к увеличению роли вируса ГС в этиологии первичного рака печени.

В последние годы у больных ХГС нередко выявляли маркеры других типов вирусных гепатитов (чаще всего маркеры ГВ), что может значительно увеличивать у них хронизирующую потенцию. Специально проведенные нами исследования показали, что у 22,2% больных ХГС были выявлены маркеры ГВ (в том числе у 6,3% обнаружен HBsAg).

Установлены определенные изменения в структуре генотипов вируса ГС. В отличие от 90-х годов, значительно вырос удельный вес генотипа 3а (по нашим данным, в Вологодской области доля его в последние годы составила 34,6%, в то время как в предыдущие 10 лет – только 17,0%). Аналогичные данные были получены при динамическом определении структуры генотипов ВГС в Западной Украине. Отмечено редкое вовлечение в эпидпроцесс детей до 14 лет включительно (в 2010 г. дети этого возраста составляли лишь 2,9% от общего числа зарегистрированных больных острым ГС и 0,8% – хроническим ГС). При определении частоты выявления анти-ВГС в разных возрастных группах здорового населения Вологодской области (обследовано 1173 чел.) ни у одного ребенка до 14 лет эти антитела обнаружены не были. Наиболее поражаемыми возрастными группами среди заболевших острым ОГС были лица 15–19 и 20–29 лет. Заметно «помолодели» больные хроническим ГС (среди них в настоящее время преобладают больные 20–29 и 30–39 лет). В последние годы отмечается рост удельного веса полового пути передачи ВГС наряду со значительным снижением внутрибольничного инфицирования НСВ (в Москве – до 1,3%) и уменьшением доли заражения этим вирусом при внутривенном введении психоактивных препаратов. Полученные нами данные выявили низкую активность передачи ВГС перинатальным путем (имела место всего у 3,5% детей при моно-НСВ инфекции у их матерей и зависела от величины вирусной нагрузки у них). В то же время при сочетании ГС с ВИЧ-инфекцией у беременных женщин отмечено отчетливое увеличение активности перинатальной передачи ВГС (в 4,7 раза – 14,8%), что может быть связано с более высокой вирусной нагрузкой у них. Установлено, что способы родоразрешения и тип

вскармливания детей не влияет на активность передачи ВГС от матери к ребенку. Показана большая редкость обнаружения ранее отсутствовавших анти-HCV у мужей, состоявших в браке с женщинами, зараженными этим вирусом. При их динамическом клинко-лабораторном обследовании в течение двух лет появление анти-HCV имело место всего у 0,7% из них. В другой серии исследований также на протяжении 2-х лет появление анти-HCV у таких мужей обнаружено не было. В семейном окружении женщин с наличием сочетания HCV- и ВИЧ-инфекций у 6% их супругов были выявлены ранее отсутствовавшие анти-HCV уже на протяжении первого года наблюдения.

Показана эффективность и безопасность вакцинации против ГВ больных хроническими формами ГС с целью предупреждения наложения этой инфекции у таких пациентов, что приводит к значительному увеличению у них хронической потенции. Проведенный анализ результатов трехкратной иммунизации против ГВ более 1300 больных ХГС, состоявших на учете в Московском городском гепатологическом центре на базе клинической инфекционной больницы №1, показал ее эффективность. Обострения ХГС в связи с вакцинацией ни у одного из них не были отмечены, поствакцинальные осложнения отсутствовали, частота общих и местных реакций не отличалась от той, что имела место у здоровых лиц. По нашим данным, введение вакцин против ГВ больным ХГС с разной активностью патологического процесса приводит к появлению у большинства из них (56–94%) специфических антител в защитной концентрации и не ведет к обострению хронического ГС, а также к увеличению частоты общих и местных поствакцинальных реакций.

**Shakhgildyan I.V., Ershova O.N., Mikhailov M.I.,
Samokhvalov E.I., Khoronzhevskaya I.S., Martynjuk G.A.,
Treckaya T.A., Krylova T.V., Shulakova N.I.,
Romanenko V.V., Blokhina N.P., Malyshev N.A.**

MODERN CHARACTERISTICS OF ACTIVE AND CHRONIC HEPATITIS C IN RUSSIA
Scientific Research Institute of Virology D.I. Ivanovsky, Moscow, Russia

Present trends of epidemic process of hepatitis C in Russia are the following: decrease of hepatitis C incidence up to 2,13 ‰ in 2010, increase of chronic forms, increase of proportion of Anti hepatitis C virus carriers. Recent years, genotype 3a increased to 34% among patients with chronic hepatitis C (increased from 17% up to 34%). Natural transmission routes are not active with 3,5% perinatal HCV infection cases and 0,7% family transmission cases.

Шейбак В.М.

ХОЛЕЛИТИАЗ И ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ У ДЕТЕЙ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Желчнокаменная болезнь встречается у детей реже, чем у взрослого населения. Клинические проявления похожи на данную патологию у взрослых пациентов. Но с внедрением ультразвуковых методов исследования все чаще стали выявляться бессимптомно находящиеся в желчных путях и в протоках камни. В патогенезе образования желчных камней ведущую роль играют желчные пигменты, избыточно выделяющиеся у детей, имеющих выраженный гемолиз при врожденной гемолитической анемии, резус-конflikте, сепсисе, воспалительные заболевания желчных путей. Желчнокаменной болезнью страдают в раннем и в препубертатном возрасте. В происхождении первичного холелитиаза у детей могут иметь место этнические, генетические, семейные факторы. В связи с продолжающейся урбанизацией населения и все более частой диагностикой холелитиаза у детей необходимо выработать оптимальную тактику у данных пациентов и более четко определить показания к хирургическому лечению с учетом развития постхолецистэктомического синдрома.

Цель – проанализировать результаты лечения детей с холелитиазом, определить показания к консервативному и оперативному лечению.

Результаты. В клинике детской хирургии Гродненского медицинского университета в период с 1998 по 2010 год находились 50 детей с холелитиазом, из них 20 с желчнокаменной болезнью. Дети, преимущественно городские жители, с желчнокаменной болезнью поступали в клинику с жалобами на периодические, интенсивные боли в правом подреберье, с иктеричностью склер и кожных покровов, рвотой, ахоличным стулом, повышением температуры тела. У остальных детей камни желчных путей были выявлены после ультразвукового исследования, которое проводилось при наличии жалоб на боли в животе (в этой группе детей клинические проявления желчнокаменной болезни отсутствовали). При необходимости и для определения дальнейшей тактики лечения некоторым пациентам выполнено МРТ-исследование. Кроме того, выполнялось биохимическое исследование показателей билирубинового обмена, печеночных ферментов, амилазы. Всем детям выполнена ФГС. Проведен курс консервативной терапии. Некоторые пациенты обращались повторно.

Оперированы 18 пациентов, причем за период с 1998 по 2003 годы 4 детей, а за последующие 7 лет – 14 больных. Возраст детей был от 2,5 лет до 16 лет. Преобладающее количество девочек пубертатного возраста. У двоих детей произведена типичная холецистэктомия (в одном случае с интраоперационной холангиографией). В просвете желчного пузыря находилось в одном случае 56, в другом – 2 конкремента. При гистологическом исследовании подтвержден диагноз хронического холецистита. У мальчика 2,5 лет до операции был диагностирован камень холедоха (произведены холедохотомия, удаление камня, при ревизии желчного пузыря – в последнем конкрементов не обнаружено). Все дети выписаны с выздоровлением. С 2004 года в клинике выполнялись эндоскопические холецистэктомии (14). У одной девочки 15 лет развился острый панкреатит с тяжелым течением и неоднократными операциями, а в последующем выполнена холецистэктомия.

Заключение. Таким образом, лечение клинически выраженной желчнокаменной болезни у детей хирургическое. При хроническом калькулезном холецистите показана лапароскопическая холецистэктомия, при камнях холедоха – холедохотомия. В последующем дети после выполненной холецистэктомии в стационар не обращались. Если абдоминальный синдром обусловлен не холелитиазом, а другой причиной, то в комплекс лечения необходимо включать урсосан, фитопрепараты, рекомендовать пациентам динамическое наблюдение за «поведением» камней.

Sheibak V. M.

CHOLELITIASIS AND CALCULOUS CHOLECYSTITIS IN CHILDREN.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

During the last 13 years we have treated 50 children with stones in the bile tract. The preoperative diagnosis was made by USG. 18 patients with cholelithiasis have been surgical treatment. The postoperative results are good.

Шейко М.И., Васильев В.С., Хильманович А.П.

КОНТИНГЕНТЫ БОЛЬНЫХ ДНЕВНОГО СТАЦИОНАРА РЕГИОНАЛЬНОГО ГЕПАТОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

УЗ «Гродненская областная инфекционная клиническая больница», Гродно, Беларусь

Актуальность. Основную массу пациентов с хронической патологией, госпитализируемых в инфекционный стационар, составляют больные с поражениями печени различной этиологии (В.С. Васильев и др., 2002). В связи с этим обосновывается необходимость формирования специализированных отделений при инфекционных стационарах, вплоть до формирования гепатоцентров (В.М. Цыркунов, 1991). Вместе с тем,

большая стоимость лечения в стационаре делает актуальным поиск новых организационных форм работы с больными. Одним из возможных направлений является открытие дневного стационара при консультативно-диспансерных отделениях регионального инфекционного стационара (областного гепатологического центра).

Цель исследования – уточнить характер патологии у пациентов, госпитализируемых в дневной стационар регионального гепатологического центра.

Материал и методы. Анализу подвергнуты клинический материал (истории болезни) и отчетная документация по работе созданного в 2008 году дневного стационара консультативно-диспансерного отделения Гродненской областной инфекционной клинической больницы.

За анализируемый период прошли обследование и лечение 570 больных. Данные анализа представлены в таблицах 1 и 2 с учетом нозологического профиля, половой, по возрастной характеристике и некоторых показателей стартовой оценки состояния, а также итоговых показателей о длительности пребывания в стационаре.

Результаты и обсуждение. Основную группу среди лечившихся в дневном стационаре составили больные хроническим гепатитом С (ХГС) – 47,7%, среди которых отмечено преобладание мужчин (72,6%).

Среди всех больных с ХВГС половину составили лица в возрасте 25–40 лет (138 чел. – 50,7%), а в целом лиц наиболее активного трудоспособного возраста (18–50 лет) было почти 84% (228 чел. – 83,8%). Если коснуться оценки активности патологического процесса в период госпитализации в дневной стационар, то у половины она была низкой (138 чел. – 50,7%), средней – у 123 чел. (45,2 %), и только у 11 чел. (4,1%) – высокой. Именно наличие в целом достаточной и заметной активности патологического процесса привело к удлинению пребывания этих больных в стационаре: более 10 дней лечились 152 чел. (55,9%), в том числе более 15 дней – 48 (17,7%), а более 20 дней – 13 (4,8%). Это объясняется тем, что терапия в значительной степени была с индивидуальными особенностями, а в части случаев даже потребовалось назначение препаратов интерферона.

Вторую по вкладу группу среди госпитализированных в дневной стационар составили больные с хроническим неverified гепатитом – 148 чел. (26%). Попытки верификации с использованием возможностей ПЦР-диагностики не позволили уточнить даже редкую этиологию. Вместе с тем, нужно отметить абсолютное преобладание среди пациентов мужчин – 121 чел. (81,8%), у которых при углубленном анамнезе было основание подтвердить роль алкоголизации, что могло обеспечить фоновое основание для формирования хронического процесса, на что в свое время указывал В.М. Цыркунов (1991). Это в какой-то степени «подтверждается» и возрастным составом больных: старше 30 лет было 128 (88,5%), а лиц трудоспособного возраста (25–60 лет) было 136 (91,9%). Нужно отметить, что у 2/3 всех больных активность патологического процесса была низкой (16–71,6%), однако, несмотря на это, было заметное удлинение в лечении (свыше 10 дней – 127 чел., 85,8%, а более 15–30 дней – 20,3%). Мы склонны связать это с результатом наличия двух гепатотропных факторов (алкоголь+неустановленный этиофактор).

Третью группу среди госпитализированных составили пациенты с пигментными гепатозами, среди которых были только лица мужского пола в возрасте от 18 до 25 лет. Их госпитализация инициирована необходимостью комиссионной оценки функционального состояния печени и коррекции отмеченных нарушений пигментного обмена для представлений в военные комиссариаты. В целом это были компенсированные больные (низкая активность) и только в 9 случаях отмечалось умеренное повышение активности АлАТ, что привело к некоторому удлинению сроков лечения свыше 10 дней (у 2 из них свыше 15 дней). Если учесть, что кроме дневного стационара 69 больных с пигментными гепатозами лечились стационарно, то понятно, что основная нагрузка легла на дневной стационар (100 против 69).

Четвертую группу среди лечившихся в дневном стационаре составили больные с ХГВ (21). Среди них также преобладали мужчины (19), причем в основном в возрасте от 18 до 50

лет (13). В 2/3 всех случаев ХГВ была низкая активность патологического процесса, и лечились больные в дневном стационаре от 10 до 15 дней.

Весьма своеобразную группу составили больные с циррозами печени неуточненной этиологии (10), среди которых женщин было 9, мужчин – 1. Нужно отметить, что в 8 случаях было выявлено умеренное повышение активности патологического процесса, а в 2 – высокая активность с признаками декомпенсации, 5 больных в дневном отделении лечились от 15 до 20 дней, а 2 – свыше 20 дней.

Среди остальных больных, лечившихся в дневном стационаре, было 7 женщин с хроническим некалькулезным гепатитом+холециститом, 3 – хроническим стеатогепатитом, 1 – с дискинезией ЖВП. Редкой была группа мужчин (3) с хроническим вирусным микст-гепатитом (В+С) и 1 больной с ХГС на фоне сахарного диабета, 1 больной с ХГС с исходом в цирроз.

Закключение. Проведенный анализ работы дневного стационара при консультативно-диспансерном отделении показал, что основной контингент составили больные с ХГС, хроническим неverifiedированным гепатитом и пигментными гепатозами, что соответствует сложившейся ситуации. Привлечение их для лечения в дневном стационаре во многом снизило затраты в сравнении с услугами при обычной госпитализации. Само пребывание в дневном стационаре во многом менее ущебно для психики больного, чем стационарное лечение, тем более что, помимо медикаментозной терапии, имеется возможность использовать и методы психотерапии для устранения явлений тревожности и госпитализма. Это дает основание надеяться, что дневной стационар в практике работы региональной инфекционной больницы станет неотъемлемой, составной его частью.

Sheyko M.I., Vasilev V.S., Xilmanovich A.P.

DAY HOSPITAL PATIENT CONTINGENT OF HEPATOLOGY REGIONAL CENTER

Grodno State Medical University

Grodno Regional Clinical Hospital of Infectious Diseases

Day hospital in the practice of regional infectious diseases hospital should become an integral part of it.

Эсауленко Е.В., Дунаева Н.В., Новак К.Е., Карев В.Е.

ВИРУСНО-АЛКОГОЛЬНЫЕ ЦИРРОЗЫ ПЕЧЕНИ

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая академия

Федеральное государственное бюджетное учреждение НИИ гриппа

Минздравсоцразвития России

Клиническая инфекционная больница имени С.П.Боткина, Санкт-Петербург, РФ

Цель исследования. Морфологически охарактеризовать аутопаты печени больных циррозом вирусной (вызванной вирусами гепатита В, С или В+С) и вирусно-алкогольной этиологии.

Материалы и методы. Изучены истории болезни, протоколы аутопсии и микропрепараты ткани печени 60 больных хроническим вирусным гепатитом с клиническими признаками цирроза, умерших в клинической инфекционной больнице имени С.П. Боткина г. Санкт-Петербурга в 2004–2007гг. В историях болезни всех пациентов, включённых в исследование, имелись сведения о систематическом употреблении алкоголя (более 50 граммов этанола в сутки, консультативный осмотр нарколога больницы).

Из исследования были исключены пациенты с признаками аутолиза в препаратах, с морфологическими признаками каких-либо поражений печени инфекционной природы, помимо характерных для вирусов гепатитов В или С, а также пациенты с системными заболеваниями (амилоидоз, дерматомиозит, системная красная волчанка и т.д.) и наличием противовирусной терапии (интерферон, рибавирин, энтекавир, телбивудин) в анамнезе.

Анализировали тип вирусного гепатита (В,С или В+С), возраст на момент смерти, пол, индекс гистологической активности (ИГА) по R.G. Knodell, гистологический индекс стадии заболевания (staging по V.J.Desmet), наличие и характер холестаза и стеатоза.

Полученные в процессе исследования данные обрабатывали с помощью программы SPSS 17.0.

Результаты исследования. Средний возраст пациентов составил $42,5 \pm 10,6$ лет, соотношение мужчин и женщин было равным (по 30 человек). Хронический вирусный гепатит В выявлен у 40% (24 человека), хронический гепатит С у 33% (20 человек), микст-вирусный гепатит (В+С) – у 27% (16 человек).

Среднее значение ИГА – $10,6 \pm 2,5$ баллов. Низкую степень активности (ИГА 4–8 баллов) зафиксировали у 23% умерших, умеренную (ИГА 9–12 баллов) – у 48 % умерших, высокую (ИГА 13–18 баллов) – у 26 %.

Достоверные признаки завершённой цирротической трансформации печени (индекс фиброза 13–16 баллов) выявлены у 55% пациентов. У остальных погибших отмечалась различная степень выраженности фиброза (индекс фиброза 1–12 баллов).

Наличие стеатоза обнаруживали у 93%, $n=56/60$. Крупнокапельный – у 93%, среднекапельный – у 90%, мелкокапельный – у 12% пациентов. Следует отметить, что мелкокапельный стеатоз был выявлен только у умерших, имевших крупно- и среднекапельный стеатоз.

Холестатические расстройства встречались со следующей частотой: внутриклеточный – 67%, капиллярный – 65%, протоковый – 20%. Изолированный протоковый холестаз был отмечен в одном случае, – у женщины с признаками холангита. Во всех остальных случаях капиллярный и протоковый холестаз сочетался с внутриклеточным холестазом.

Заключение. Больные вирусно-алкогольным циррозом погибают в молодом возрасте. В этой группе пациентов часто встречается стеатоз печени и холестаз. Неблагоприятные экзогенные воздействия, вероятно, приводят к летальному исходу пациентов, не имеющих, по морфологическим данным, завершённой цирротической трансформации печени при наличии у них клинических признаков цирроза.

Esaulenko E.V., Dunaeva N.V., Novak K.E., Karev V.E.

VIRAL-ALCOHOLIC LIVER CIRRHOSIS

**Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy, Research Institute of Influenza,
Clinical Hospital of Infectious Diseases named after S. P. Botkin, Saint-Petersburg**

Pathomorphological analysis of viral-alcoholic liver cirrhosis (induced by hepatitis B virus, hepatitis C virus or both with alcohol (50g aetanol in day) is presented. It was shown that patients with viral-alcoholic cirrhosis die in younger age. Occurrence of steatosis (93%) and cholestasis (67%) is very frequently in these patients.

Якубчик Т.Н., Русина Е.И., Шумель А.В.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕПТРАЛА В ЛЕЧЕНИИ ЛАТЕНТНОЙ СТАДИИ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Термин печеночная энцефалопатия (ПЭ) охватывает весь спектр нервно-психических нарушений, развивающихся при печеночно-клеточной недостаточности и/или портосистемном шунтировании крови. Выраженность нейропсихических симптомов ПЭ колеблется от первой (легкой стадии) до четвертой (глубокая кома). При отсутствии клинических признаков ПЭ у 30–80% больных циррозом печени дополнительное (психометрическое) исследование позволяет выявить нервно-психические нарушения. Психометрическое тестирование применяется для выявления латентной ПЭ и

объективизации психических нарушений при ПЭ. Выделяют две группы тестов: тесты на быстроту познавательной деятельности (тест связи чисел и тест число-символ) и тесты на точность тонкой моторики (тест линии – лабиринт и тесты обведения пунктирных фигур). По данным литературы, чувствительность психометрических тестов в выявлении латентной ПЭ составляет 70–80%.

В настоящее время комплекс лечебных мероприятий, проводимых при ПЭ, предусматривает включение лактулозы – уровень доказательности А. Гептрал (адеметионин) – S-аденозил-L-метионин – аминокислота, которая синтезируется в организме. Гептрал оказывает воздействие на метилирование мембран фосфолипидов нейронов и проводящих путей, улучшение функции рецепторов нейронов, стимулирование синтеза нейромедиаторов и усиление их синаптической передачи. Однако эффективность данного препарата при латентной стадии печеночной энцефалопатии недостаточно изучена.

Цель – изучить эффективность различных схем терапии больных с латентной ПЭ, включающих Лактулозу и Гептрал.

Материалы и методы. Нами было проведено исследование по сравнению эффективности различных схем терапии больных латентной ПЭ, включающих Лактулозу и Гептрал. Под наблюдением находились 32 пациента с хроническими заболеваниями печени различного генеза (хронический гепатит и цирроз печени А и В класса по Чайлд-Пью), у которых выявлялась латентная ПЭ. Среди обследуемых были 18 мужчин в возрасте от 48 до 67 лет (в среднем $54,3 \pm 4,7$ лет) и 17 женщин в возрасте от 45 до 62 лет (в среднем $53,5 \pm 3,4$ лет). Манифестация клинических проявлений (по данным анамнеза заболевания) и срок диспансерного наблюдения за этими пациентами в среднем составили от 1 месяца до 5 лет.

Для верификации хронического заболевания печени и определения тяжести его течения, наряду с общеклиническими лабораторными методами, были проведены инструментальные методы исследования: ЭГДС, УЗИ органов брюшной полости, сигмоскопия. Исследовали динамику биохимических лабораторных показателей: аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ), щелочная фосфатаза, общий билирубин и его фракции, общий холестерин, общий белок и альбумин, мочевины, креатинин. Всем больным проводилось исследование на маркеры вирусных гепатитов. В исследование включались только пациенты латентной ПЭ. Учитывая трудности диагностики латентной ПЭ, проводили психометрические тесты на цифровую последовательность (определялось время выполнения теста), тест линий (определялось время и количество допущенных ошибок). Все больные осматривались невропатологом и психотерапевтом для исключения другого генеза энцефалопатии, кроме печеночного. Обследуемые пациенты были рандомизированы на три группы в зависимости от проводимой терапии. Группы были сопоставимы по возрасту и полу пациентов, по длительности анамнеза заболевания печени. Исследуемые показатели сравнивались до начала лечения, на 10-ый и 14-ый дни лечения по группам.

Больным первой группы (11 человек) для лечения латентной ПЭ назначалась лактулоза. Подбор доз Лактулозы, учитывая рекомендации многочисленных рандомизированных контролируемых исследований, осуществлялся индивидуально для каждого пациента с учетом изменения характера его стула (консистенции, объема и числа дефекаций) – от 30 до 60 мл в сутки. При подборе дозы Лактулозы придерживались правила, относящегося к частоте стула: "не реже чем два, не чаще чем три". Пациенты второй группы (9 человек) получали Гептрал 400 мг внутривенно и 400 мг внутримышечно (800 мг/сут) в течение 5 дней, а затем Гептрал назначался по 400 мг per os 2 раза в сутки (800 мг/сут). Больным третьей группы (12 человек) проводилась комплексная терапия, включающая Лактулозу и Гептрал по вышеизложенным схемам. Эффективность проводимого лечения латентной ПЭ оценивалось по результатам психометрических тестов и динамике биохимических показателей сыворотки крови. Основным методом диагностики и оценки динамики латентной ПЭ было использование психометрического тестирования с применением теста связи чисел и теста линий. Достоверность различий показателей в

исследуемых группах оценивали по критерию достоверности Фишера и по 7-критерию Стьюдента.

Результаты. До лечения результаты проведенных тестов между группами больных достоверно не отличались и составили в целом для трех групп $56,8 \pm 1,8$ с при выполнении теста на числовую последовательность, $40,2 \pm 1,4$ с и $3,6 \pm 0,3$ ошибок для теста линий. После проведенного лечения достоверно лучшие результаты были получены у пациентов, получающих комплексную терапию, в этой группе показатели тестов стали близки к нормальным уже на 10-ый день лечения и составили: тест чисел – $39,4 \pm 2,2$ с, тест линий – $33,7 \pm 1,1$ с и $1,6 \pm 0,06$ ошибок ($p < 0,05$). В 1-ой и во 2-ой группах хорошие результаты были получены только на 14-ой день лечения: тест чисел в 1-ой группе составил $40,5 \pm 2,6$ с и во 2-ой группе – $39,8 \pm 2,1$ с; тест линий $35,4 \pm 1,3$ с и $29,4 \pm 1,6$ с, $1,9 \pm 0,08$ ошибок и $1,2 \pm 0,06$ ошибок, соответственно ($p < 0,05$). После проводимой терапии биохимические показатели сыворотки крови также достоверно улучшались во всех трех группах. Показатели общего белка, альбумина, холестерина, протромбинового индекса, отражающие белково-синтетическую функцию печени, улучшились на фоне проводимого лечения, причем наиболее значительно у больных 3-ей группы ($p < 0,05$). К концу курса лечения нормализовались уровни активности АлАТ и АсАТ во всех трех группах больных. Содержание общего и связанного билирубина, активность щелочной фосфатазы, отражающие холестаз, концу курса лечения также нормализовались во 2-ой и 3-ей группах. В 1-ой группе данные показатели снизились ($p < 0,05$), однако полной нормализации их не произошло.

Заключение. Таким образом, результаты исследования подтверждают высокую эффективность применения Гептрала при латентной печеночной энцефалопатии. Наиболее эффективно в лечении латентной ПЭ при гепатитах и циррозах печени сочетанное применение Гептрала и Лактулозы.

Yakubchik T.N., Rusina E.I., Shumel A.V.

THE EFFICIENCY OF HEPTRAL IN TREATMENT OF LATENT HEPATIC ENCEPHALOPATHY AT PATIENTS WITH CHRONIC LIVER DISEASE

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

The psychometric testing was used for revealing of latent hepatic encephalopathy (HE) and objectification of psychic disturbances. The comparison of efficiency of various schemes of Heptral administration at patients with latent HE was performed including administration of lactulose and ademetionine (Heptral). Results of study confirm the efficiency of Heptral for treatment of latent HE. The combined administration of Heptral and Lactulose is the most effective for treatment of latent HE at patients with hepatitis and cirrhosis.

Янковская Н.Н., Скворцова В.В., Семенов В.М., Стычевская Е.В.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛИПИД-ТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

Актуальность. В ряде работ установлено повышение уровня продуктов пероксидного окисления липидов в крови больных острым гепатитом В, коррелирующее со степенью тяжести заболевания. В связи с этими наблюдениями авторы отводят ведущую роль в патогенезе синдрома цитолиза и гибели печеночных клеток при остром гепатите В перекисному окислению липидов, а в качестве патогенетической терапии предлагают препараты антиоксидантного действия. Известно, что пероксидному окислению подвергаются в первую очередь фосфолипиды, содержащие в своем составе значительно больше ненасыщенных жирных кислот, чем нейтральные липиды. При интенсификации перекисного окисления липидов в липидах должна снижаться относительная концентрация фосфолипидов и повышаться количество трудноокисляемых фракций. В этом плане

интересно было проследить за изменением отдельных липидных фракций, в частности, за изменением содержания фосфолипидов и холестерина в сыворотке крови больных хроническим гепатитом В.

Цель – анализ липидного профиля в соотношении с функциональными пробами печени у 9 больных хроническим гепатитом В.

Материал и методы. В группу обследованных включены лица в возрасте от 34 до 58 лет, у которых в крови обнаружены HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBc и ДНК вируса гепатита В. Среди обследованных – 4 женщины и 5 мужчин.

Результаты. В группе больных хроническим гепатитом В уровень ОХС был достоверно выше ($p \leq 0,05$), а уровень ХС ЛПВП и ФЛ ЛПВП статистически значимо ниже ($p \leq 0,05$), чем у здоровых лиц.

Выраженное снижение содержания ХС ЛПВП и ФЛ ЛПВП у больных хроническим гепатитом В может быть связано как с усиленным их расходом в реакциях пероксидного окисления, так и с усиленным их гидролизом фосфолипазами. Известно, что пероксидный и фосфолипазный механизм повреждения липидов тесно взаимосвязаны. Окисленные фосфолипиды легче подвергаются гидролизу фосфолипазами, а фосфолипазы, в свою очередь, нарушая целостность липидного бислоя мембран, делают липиды более доступными для свободнорадикального окисления.

Учитывая повышенный уровень билирубина в крови больных хроническим гепатитом В, возникает вопрос: почему билирубин «не проявляет» свои антиоксидантные функции у данных пациентов? Несомненно, билирубин способен непосредственно реагировать со свободными радикалами, однако его антиокислительные потенции *in vivo*, непосредственно в тканях, в значительной степени могут и не быть реализованы вследствие множества причин. Захват билирубина, его конъюгация с глюкуроновой кислотой и экскреция в желчные протоки является активным процессом, а концентрация билирубина в гепатоцитах выше, чем в крови [4, 5, 6, 7]. У больных хроническим гепатитом В происходят нарушения энергетического обмена в клетках печени, в связи с чем захват билирубина и его конъюгация постепенно снижаются. Концентрация билирубина в гепатоцитах при этом может быть недостаточно высокой, чтобы он мог оказать существенное влияние на интенсивность протекания процессов перекисного окисления липидов в мембранах.

Анализируя полученные результаты, можно сделать заключение, что у больных хроническим гепатитом В имеют место нарушения в липидтранспортной системе, проявляющиеся в увеличении уровня ОХС ($5,69 \pm 0,24$ мм/л) и триглицеридов (ОТГ) ($1,98 \pm 0,15$ мм/л), снижении уровня ФЛЛПВП ($1,25 \pm 0,08$ мм/л). Кроме того, наблюдаются и другие нарушения в транспортной системе ХС. У больных хроническим гепатитом В снижается уровень ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ($1,41 \pm 0,18$ мм/л) и ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ($0,82 \pm 0,09$ мм/л), повышается показатель ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) ($0,58 \pm 0,06$ мм/л). На фоне установленных нарушений обращает на себя внимание факт существенного изменения индекса соотношения степени нарушения экскреторной и холестеринсинтетической функции гепатоцитов с учетом выраженности синдрома цитолиза (ЩФ/ОХС $\times$ КДР) и индекса соотношения степени выраженности синдрома холестаза и цитолиза (ГГТП/КДР).

При этом имело место достоверное изменение ($p \leq 0,05$) у больных хроническим гепатитом В, по сравнению со здоровыми лицами, соотношения фракций лецитина к холестерину ЛПВП и ХС ЛПВП к ФЛ ЛП при сравнительно одинаковом соотношении фракции лецитина ЛПВП к ОХС у больных хроническим гепатитом В и здоровых лиц.

Заключение. У больных хроническим гепатитом В уровни ОХС и ОТГ достоверно выше ($p \leq 0,05$), а уровень ХС ЛПВП и ФЛ ЛПВП статистически значимо ниже ($p \leq 0,05$), чем у здоровых лиц. У больных хроническим гепатитом В имеет место низкий уровень ХС липопротеинов низкой плотности и ХС липопротеинов высокой плотности, сравнительно высокий уровень ХС липопротеинов очень низкой плотности. У больных хроническим гепатитом В установлены изменения индекса соотношения степени нарушения экскреторной

и холестеринсинтетической функции гепатоцитов с учетом выраженности синдрома цитолиза (ЩФ/ОХС х КДР) и индекса соотношения степени выраженности синдрома холестаза и цитолиза (ГГТП/КДР). У больных хроническим гепатитом В имеет место достоверное изменение ($p \leq 0,05$), по сравнению со здоровыми лицами, соотношения фракций лецитина к холестерину ЛПВП и ХС ЛПВП к ФЛ ЛП, при сравнительно одинаковом соотношении фракции лецитина ЛПВП к ОХС.

**Jankovskaja N.N., Skvortsova V. V, Semenov V. M, Stychnevskaja E.V.
CLINICAL VALUE OF LIPID-TRANSPORT SYSTEM IN PATIENTS
WITH CHRONIC HEPATITIS B**

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

In this work the analysis of lipid profile in the ratio of liver's functional tests in patients with chronic hepatitis B is made. Levels of the TC and TTG at patients with chronic hepatitis B are higher and levels of HDL-C and HDL-FL are lower than at healthy faces. The fact of essential change of the index of a parity of degree of excretory and cholesterol synthetic hepatocyte's functions infringement is noted against the established infringements.

**Янковская Н.Н., Скворцова В.В., Стычневская Е.В., Семенов В.М.
ИЗМЕНЕНИЕ ЛИПИД-ТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИНАСЫЩЕННОГО ФОСФАТИЛХОЛИНА
Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь**

Актуальность. У ряда больных хроническим гепатитом С (ХГС) невозможно применение интерферонотерапии, что, главным образом, связано с сопутствующей патологией. Кроме того, пациентам, у которых выявляются антитела к вирусу гепатита С (ВГС) и РНК ВГС в крови, но постоянно определяется нормальный уровень трансаминаз, интерферонотерапия также не показана, поскольку ее проведение у данной категории больных не приносит пользы.

При отсутствии показаний к интерферонотерапии проводится динамическое наблюдение за больными и базисное лечение. Для лечения больных с печеночной патологией разного генеза в последнее время в клинической практике применяются лекарственные препараты на основе полиненасыщенного фосфатидилхолина (ПФХ). К ним относятся, прежде всего, известные препараты Эссенциале и Липостабил, а также их некоторые аналоги (Эссел, Эсливер, Бренциале, Эссенцикапс и пр.). Интерес к этим препаратам обусловлен входящим в их состав фосфатидилхолином (лецитин), который является одним из представителей глицерофосфолипидов и наиболее важным компонентом ПФХ. Лецитин – это универсальный строительный материал для мембран всех клеток организма, в том числе и гепатоцитов. Кроме того, лецитин вместе с другими глицерофосфолипидами (фосфатидилэтаноамин, фосфатидилсерин и пр.) входит в состав и липопротеинов крови, образующихся при непосредственном участии печени. В этой связи применение при печеночной недостаточности фосфолипидов данного типа рассматривается в качестве патогенетически обоснованного метода фармакологической коррекции [3].

Цель – оценить влияние Эссенциале-форте на состояние липидтранспортной системы крови и функциональные пробы печени у больных ХГС.

Материал и методы. В исследование были включены 12 больных ХГС (генотипом 1b, умеренной активности), которые получали Эссенциале-форте по 2 капсулы 3 раза в день (1800 мг/сут) в течение двух месяцев.

Результаты. Как видно из представленных в таблице данных, проведенная терапия существенно влияла на содержание в крови больных ХГС ХС ЛПВП, ФЛ ЛПВП, Лец ЛПВП, ХС ЛПНП.

Таблица – Состояние липидтранспортной системы крови и функциональных проб печени у больных хроническим гепатитом С (n=12) в процессе применения Эссенциале-форте (М□m)

Показатель	Исходно	Через 2 месяца
ОХС, мм/л	5,48±0,19	5,28±0,20
ХС ЛПВП, мм/л	0,67±0,04	0,83±0,05*
Фосфолипиды (ФЛ) ЛПВП, мм/л	1,24±0,09	1,71±0,10*
Лецитин (Лец) ЛПВП, мм/л	0,69±0,12	1,14±0,08*
ХС ЛПОНП, мм/л	0,92±0,11	0,91±0,07
ХС ЛПНП, мм/л	1,39±0,37	2,90±0,21*
ОТГ, мм/л	1,98±0,11	1,92±0,24
АлАТ, МЕ/л	54,8±0,73	32,5±1,78*
АсАТ, МЕ/л	43,7±2,60	41,7±3,29
ГГТП, МЕ/л	38,4±8,07	39,7±8,05
ЩФ, МЕ/л	73,4±4,99	72,6±5,34
Общий билирубин (ОБ), мкм/л	16,3±0,82	14,9±1,00
Мочевина, мм/л	5,35±0,41	6,15±0,59
Глюкоза, мм/л	3,95±0,42	5,03±0,33

Примечание – * – обозначена достоверность различий ($p \leq 0,05$) с показателями исходными.

У находившихся под нашим наблюдением пациентов через 2 месяца после приема Эссенциале-форте регистрировалось достоверное увеличение содержания ХС (от 23,7 до 37,6%) и лецитина (от 31,2 до 64,2%) во фракции ЛПВП. В конце курса терапии наблюдалось достоверное увеличение количества ФЛ в ЛПВП примерно на 1/3 от исходного значения. Под влиянием Эссенциале-форте отмечено достоверное уменьшение уровня АлАТ с параллельным достоверным возрастанием коэффициента де Ритиса, индексов Лец ЛПВП/ХС ЛПВП и Лец ЛПВП/ОХС (таблица). Все три индекса атерогенности у пациентов, принимавших Эссенциале-форте, после окончания курса терапии были достоверно ниже исходных значений на 32% и более.

Заключение. Благоприятным результатом применения Эссенциале-форте следует также считать улучшение экскреторной и холестеринсинтетической функции печени, что нашло отражение в повышении расчетного значения индекса ЩФ/ОХС х КДР через два месяца применения у больных ХГС.

Jankovskaja N.N., Skvortsova V. V., Stychnevskaja E.V., Semenov V. M.

THE LIPID-TRANSPORT SYSTEM'S CHANGING IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C WITH APPLICATION OF MEDICAL PRODUCTS WHICH BASED ON POLYSATED PHOSFATILHOLIN

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

This work presents results of investigation on influence of Essentsiale-forте on a state of blood's lipid-transport system and liver's functional tests in patients with chronic hepatitis C.

Содержание

Абдрахманов М.М., Макарова И.В., Шувалова Е.Е. СОЧЕТАННОЕ ТЕЧЕНИЕ ГЕПАТИТА С И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ	5
Андрейчин М.А. РОЛЬ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ.....	6
Алексеев С.А., Бовтюк Н.Я., Кошевский П.П., Статкевич А.В. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ХОЛЕСТАЗА	8
Алексеев С.А., Кошевский П.П., Бовтюк Н.Я. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОБТУРАЦИОННОЙ ЖЕЛТУХИ	10
Амбрушкевич Ю.Г., Амбрушкевич А.Ю., Леванович О.Н. МЕХАНИЗМЫ, ОТВЕТСТВЕННЫЕ ЗА РАЗВИТИЕ ЭТАНОЛ-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГЕПАТОПАТИИ	12
Барамзина С.В., Бондаренко А.Л. КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НСV-ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ	14
Батвинков Н.И., Василевский В.П. ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ КАК ПРИЧИНА ХОЛЕСТАЗА	15
Белоновская Е.Б., Нарута Е.Е., Лукивская О.Я., Абакумов В.З., Буко В.У. КОМБИНАЦИОННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ АЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА.....	17
Бондаренко А.Л., Веселова А.П., Савиных М.В. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ	19
Бородинский А.Н., Дремза И.К. ВЛИЯНИЕ L-АРГИНИНА, L-ГЛУТАМИНА И СУКЦИНАТА НА АКТИВНОСТЬ ТРАНСАМИНАЗ У ЖИВОТНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ И ПРЕРЫВИСТОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИЕЙ	20
Варнакова Г.М., Водоевич В.П., Жмакина Е.А. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ КАРДИАЛЬНОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ	22
Владыко А.С., Фомина Е.Г., Счесленок Е.П., Ткачев С.В., Школина Т.В., Рогачева Т.А., Петкевич А.С., Игнатъев Г.М. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И СПЕЦИФИЧНОСТИ ИММУНОФЕРМЕНТНЫХ ТЕСТ-СИСТЕМ ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ АНТИТЕЛ К ВИРУСУ ГЕПАТИТА С	24
Водоевич В.П., Варнакова Г.М., Масилевич А.М. СЛУЧАЙ ЛЕКАРСТВЕННОГО ГЕПАТИТА С ВЫРАЖЕННЫМ ХОЛЕСТАЗОМ	25
Воронов П.П., Самойлик А.А., Лукивская О.Я., Белановская Е.Б., Нарута Е.Е., Кирко С.Н., Буко В.У. ВЛИЯНИЕ ЛИОФИЛИЗИРОВАННОГО ПОРОШКА ГРИБОВ ШИИТАКЕ НА РАЗВИТИЕ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У КРЫС	27
Воронов П.П., Самойлик А.А., Лукивская О.Я., Белановская Е.Б., Нарута Е.Е., Кирко С.Н., Буко В.У. КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ СТЕАТОГЕПАТИТЕ У КРЫС	29
Гавриленко Д.И., Малаева Е.Г., Алексеева Л.П., Шулькина Е.В. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АВТОМАТИЧЕСКОГО ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗАТОРА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СПОНТАННОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ПЕРИТОНИТА.....	31

Гаврилик Б.Л. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННЫХ КИСТ ХОЛЕДОХА	33
Гарелик П.В., Могилевец Э.В., Мармыш Г.Г. ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОФИЛАКТИКИ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ВАРИКОЗНО РАСШИРЕННЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА ПРИ СИНДРОМЕ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.....	34
Гарелик П.В., Дубровщик О.И., Могилевец Э.В., Брейдо Г.Б. МАЛОИНВАЗИВНЫЕ СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ АСЦИТА ПРИ ЦИРРОЗАХ ПЕЧЕНИ И ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.....	35
Гарелик П.В. ХИРУРГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ.....	37
Гасич Е.Л., Пинчук М.Г., Еремин В.Ф., Сосинович С.В. МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВИРУСА ГЕПАТИТА В В БЕЛАРУСИ.....	39
Гасич Е.Л., Еремин В.Ф., Сосинович С.В., Пинчук М.Г., Матиевская Н.В., Цыркунов В.М. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВГС, ВЫЯВЛЯЕМОГО В РАЗНЫХ РЕГИОНАХ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ.....	40
Гельберг И.С., Вольф С.Б., Алексо Е.Н., Авласенко В.С., Демидик С.Н., Чалая Е.В. Шевчук Д.В. ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ПРИ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ	42
Гончарик И.И., Малая Т.В. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С АСЦИТОМ	44
Гончарик И.И., Малая Т.В. ХОЛЕСТЕРОЗ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ.....	45
Горецкая М.В., Шейбак В.М., Смирнов В.Ю. ПУЛ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ В СЫВОРОТКЕ И ПЕЧЕНИ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ, ВЫЗВАННОМ ВВЕДЕНИЕМ ТЕТРАХЛОРЕТАНА, И КОРРЕКЦИИ ЕГО КОМПОЗИЦИЕЙ «ТАУЦИНК»	47
Горецкая М.В., Кравчук Р.И., Шейбак В.М. ЭФФЕКТЫ КОМПОЗИЦИИ «ТАУЦИНК» ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ ТЕТРАХЛОРЕТАНОМ	49
Гулинская О.В., Цыркунов В.М. СОДЕРЖАНИЕ АУТОАНТИТЕЛ ПРОТИВ ИНСУЛИНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С	51
Гундерманн К.Й (К.-J. Gundermann) ARE THE “ESSENTIAL” PHOSPHOLIPIDS (EPL) USEFUL TO TREAT FUNCTIONAL CHOLESTASIS, OR DO THEY INDUCE CHOLESTASIS?.....	52
Дегтярев Ю.Г., Никифоров А.Н., Артишевская Л.А. ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЙ ХОЛЕСТАЗ У ДЕТЕЙ	53
Довнар И.С., Мармыш Г.Г., Пакульневич Ю.Ф., Жибер В.М. ДЕКОМПРЕССИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ МЕХАНИЧЕСКОМ ХОЛЕСТАЗЕ	55
Довнар И.С., Пакульневич Ю.Ф., Гришкевич В.П., Карасев Р.Ю. ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТАВА ЖЕЛЧИ ПРИ ПУНКЦИОННОЙ ДЕКОМПРЕССИИ ХОЛЕСТАЗА ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ	57

Дубровщик О.И., Мармыш Г.Г., Могилевец Э.В. ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ВАРИКОЗНО-РАСШИРЕННЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ.....	59
Дудук Н.И. СТРУКТУРНЫЕ И ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕЧЕНИ	60
Емельянчик С.В., Зиматкин С.М. СТРУКТУРНЫЕ И ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОНОВ МОЗГА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ХОЛЕСТАЗЕ	62
Ефимов Г.Е., Кайданек Т.В. ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ НА РУБЕЖЕ ВЕКОВ	64
Жаворонок С.В., Козорез Е.И., Кармазин В.В., Мицура В.М. ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ В ПЕРВЫЕ 12 МЕСЯЦЕВ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ	66
Жаворонок С.В., Красавцев Е.Л., Мицура В.М. ОЦЕНКА ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА ПОСЛЕ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ИНТЕРФЕРОНОВ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С	67
Жаворонок С.В., Мицура В.М., Воропаев Е.В. АНТИТЕЛА К ВИРУСУ ГЕПАТИТА С КЛАССА IGM ДЛЯ ОЦЕНКИ ПОВЫШЕННОЙ ВИРУСНОЙ РЕПЛИКАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С.....	69
Жигальцова О.А. ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ И ОБМЕНА МЕДИ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ ПРИ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА	71
Зайцева О.А., Красавцев Е.Л., Демчило А.П., Морозова Е.В. КАЧЕСТВО ДИАГНОСТИКИ И СТРУКТУРА ОСЛОЖНЕНИЙ, ПРИВЕДШИХ К ЛЕТАЛЬНОМУ ИСХОДУ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ.....	73
Зубрицкий М.Г., Недзьведь М.К. ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ВИРУСНЫХ АНТИГЕНОВ ПРИ ГЕПАТИТАХ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ	75
Ильченко Л.Ю., Кожанова Т.В., Клушкина В.В., Гордейчук И.В., Исаева О.В., Сарыглар А.А., Сонам-Байыр Я.Д., Сарыг-Хаа О.Н., Саян Р.М., Кюрегян К.К., Михайлов М.И. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДЕЛЬТА-ИНФЕКЦИИ В РЕСПУБЛИКЕ ТЫВА	77
Казаков Ф.И., Кирковский В.В., Королик А.К. ГЕМОКАРБОПЕРФУЗИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА.....	79
Калачнюк Т.Н. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ГЕПАТИТОВ НА ФОНЕ ПРИЕМА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ	81
Кизюкевич Л.С., Кузнецов О.Е., Гуляй И.Э., Амбрушкевич Ю.Г., Левэ О.И., Дричиц О.А., Андреев В.П., Шелесная Е.А., Гуляй Н.И., Воробьева С.М. РАЗВИТИЕ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА СПУСТЯ 30 СУТОК ОТ НАЧАЛА НАРУШЕНИЯ ЭНТЕРОГЕПАТИЧЕСКОЙ ЦИРКУЛЯЦИИ ЖЕЛЧИ	83

Кизюкевич Л.С., Кузнецов О.Е., Гуляй И.Э., Левэ О.И., Дричиц О.А., Амбрушкевич Ю.Г., Шелесная Е.А., Андреев В.П., Воробьева С.М., Гуляй Н.И. ФОРМИРОВАНИЕ ПРИЗНАКОВ ПОЧЕЧНОЙ ПАТОЛОГИИ СПУСТЯ СУТКИ ОТ НАЧАЛА СОЗДАНИЯ ЖЕЛЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.....	85
Кирвель П.Ч., Нарута Е.Е., Буко В.У. ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ СЕЗАМИНА ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ У КРЫС.....	87
Киселевский Ю.М., Стенько А.А., Ложко П.М. ВАРИАНТЫ И АНОМАЛИИ СТРОЕНИЯ И КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ.....	89
Климович И.И., Францкевич Е.А., Поносевиц О.А. ОСТРЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ЦИРРОЗОВ ПЕЧЕНИ.....	90
Колешко С.В., Цилиндз И.Т., Полинский А.А., Дешук А.Н. ВЫБОР ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ХОЛЕСТАЗАХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ	92
Коломиец Н.Д., Ханенко О.Н., Светогор Т.Н., Тонко О.В., Шмелева Н.Д., Левшина Н.Н., Фисенко Е.Г., Германович Ф.А., Кретьова С.Ф. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ ФАКТОРОВ РИСКА HBV ПРИ ГЕМОПЕРКУТАННЫХ КОНТАКТАХ.....	94
Коньшко Н.А. ВЕРОЯТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВКЛЮЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ АГЕНТОВ В ЭТАПЫ АТЕРОГЕНЕЗА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА	96
Королик А.К., Кирковский В.В. ДЕЛИГАНДИЗАЦИЯ ТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ – ОСНОВНОЙ МЕХАНИЗМ ЛЕЧЕБНОГО ДЕЙСТВИЯ АППАРАТУРЫ ИСКУССТВЕННОЙ ПОДДЕРЖКИ ПЕЧЕНИ	98
Кравчук Ю.В. АКТИВНОСТЬ ГЛУТАТИОНРЕДУКТАЗЫ ФРАКЦИИ ЮНЫХ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТАХ В И С.....	99
Кравчук Р.И., Могилевец О.Н., Шейбак В.М. УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ДИНИЛОМ.....	100
Кравчук Р.И., *Тельшева Г.М., Шейбак В.М. ЭФФЕКТ ОРЕГОНИНА НА МИКРОСТРУКТУРУ ПЕЧЕНИ КРЫС НА ФОНЕ СУБХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ.....	103
Кравчук Р.И., Шейбак В.М. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ КРЫС ПОСЛЕ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ СВИНЦОМ И ВВЕДЕНИЯ НА ЭТОМ ФОНЕ КОМПОЗИЦИИ «ТАУЦИНК».....	104
Красавцев Е.Л., Мицура В.М. ЗНАЧЕНИЕ АНТИ-HCV IgM И АНТИ-NS5 В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С.....	106
Красавцев Е.Л., Мицура В.М., Демчило А.П. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ИНТЕРФЕРОНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С	108

Красавцев Е.Л., Мицура В.М. РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С	110
Кроткова Е.Н., Гончаров В.В. ОРГАНИЗАЦИЯ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ, ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С В г. ГРОДНО	112
Кроткова Е.Н., Хильманович А.П. ПЕРСПЕКТИВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СТАЦИОНАРЗАМЕЩАЮЩИХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ.....	115
Лелевич С.В. ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВВЕДЕНИЯ ЭТАНОЛА НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН В ПЕЧЕНИ КРЫС.....	116
Лелевич С.В. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕНТОЗОФОСФАТНОГО ПУТИ В ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ И МОРФИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ.....	118
Лис Р.Е., Поплавская Е.А. ВЛИЯНИЕ АНТИТЕЛ ПРОТИВ АНТИГЕНОВ ПЕЧЕНИ, ВВЕДЕННЫХ В ОРГАНИЗМ БЕРЕМЕННЫХ КРЫС, НА ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГЕПАТОЦИТОВ ПОТОМСТВА В ПОСТНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД РАЗВИТИЯ.....	120
Лис М.А., Добродей М.А., Пронько Т.П., Скренда А.С., Шахнюк Н.Е. КОМПЛЕКСНОЕ, ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ	122
Макарчиков А.Ф., Лучко Т.А., Русина И.М. Макар Е.А., Шляхтун А.Г., Кудырко Т.А., Аверин В.А. СОДЕРЖАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ВИТАМИНА В ₁ В ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ.....	124
Матиевская Н.В., Цыркунов В.М., Еремин В.Ф., Гасич Е.Л., Кузьмич И.А. РЕЗУЛЬТАТЫ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КОИНФЕКЦИИ ВИЧ/ВГС У ПАЦИЕНТОВ ГРОДНЕНСКОГО РЕГИОНА РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ.....	126
Матиевская Н.В. СТАНДАРТНЫЕ ИНТЕРФЕРОНЫ АЛЬФА В ТЕРАПИИ ХГС У ВИЧ- ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ	128
Меньшиков С.А., Федорук Д.А., Дегтярев Ю.Г. ВЛИЯНИЕ БЛОКАТОРОВ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕЧЕНИ ПРИ ПОДПЕЧЕНОЧНОМ БЛОКЕ ПАССАЖА ЖЕЛЧИ.....	130
Мерзликина Н.Н., Сторожаков Г.И. Федоров И.Г., Осканова Р.С, Теребилина Н.Н., Панченко Л.Ф., Ильченко Л.Ю. МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ И ИНФЕКЦИОННЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ	132
Милешко М.И., Полынский А.А., Цилиндзь И.Т. ЭНДОБИЛИАРНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ЛЕЧЕНИИ ВНЕПЕЧЕНОЧНОГО ХОЛЕСТАЗА	134
Миронова Н.И., Соболева А. А., Кузнецов В. И., Гаврилова И.Б. К ВОПРОСУ О КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С.....	135

Мицура В.М. ПРИМЕНЕНИЕ НЕПРЯМЫХ МАРКЕРОВ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С	137
Мицура В.М., Шут С.А., Красавцев Е.Л. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗАМИ ПЕЧЕНИ В ИНФЕКЦИОННОМ И ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРАХ	138
Морозов И.А. НОВЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ХОЛЕСТЕРОЗА ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ	141
Морозов И.А., Ильченко Л.Ю., Княженцева А.К., Гордейчук И.В., Федоров И.Г., Петренко Н.В., Михайлов М.И. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ АЛГОРИТМА ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В И ЕГО СКРЫТОЙ ФОРМЫ.....	142
Москалева Н.В., Теслова О.А., Жаворонок С.В., Барановская Е.И., Тумаш О.Л. РАСТВОРИМЫЙ FAS/APO-1 (CD95)-АНТИГЕН В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С.....	144
Мусабаев Э.И., Рахманов М.М., Кан Н.Г., Худайбергана Д., Шарапов С.М. ПОЛИМОРФИЗМ IL28B ГЕНА В УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С ПРОЛОНГИРОВАННЫМИ ИНТЕРФЕРОНАМИ	146
Мусабаев Э.И., Рахимова В.Ш. ЦИТОКИНЫ ФНО АЛЬФА И ИЛ-10 ПРИ СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С И ВИЧ	147
Никифоров А.Н., Дегтярев Ю.Г., Артишевская Л.А. ЛЕЧЕНИЕ АТРЕЗИИ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ У ДЕТЕЙ.....	149
Одинец Д.Ф., Качар И.В. НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: СВЯЗЬ С ПАРАМЕТРАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМОМА И СИНДРОМА ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ.....	150
Поплавская Е.А., Лис Р.Е. ВЛИЯНИЕ АНТИТЕЛ ПРОТИВ АНТИГЕНОВ ПЕЧЕНИ, ВВЕДЕННЫХ В ОРГАНИЗМ БЕРЕМЕННЫХ КРЫС, НА ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ.....	152
Пронько Н.В. ВЛИЯНИЕ ГИПОХРОМНОЙ АНЕМИИ НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ	153
Пронько Н.В., Лелюкевич И.М. ЧАСТОТА И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ.....	154
Разводовский Ю.Е. СМЕРТНОСТЬ ОТ АЛКОГОЛЬНОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ В БЕЛАРУСИ.....	156
Романова О. Н., Коломиец Н. Д. ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ МАРКЕРОВ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ.....	158
Романова О.Н., Коломиец Н.Д., Алейникова О.В. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У ДЕТЕЙ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ	160

Светогор Т.Н. ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ (ПВГ) НА ТЕРРИТОРИИ г. МИНСКА.....	161
Смотрин С.М., Страпко В.П., Смотрин И.С. МЕХАНИЧЕСКАЯ ЖЕЛТУХА ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА.....	163
Семенов В.М., Скворцова В.В., Янковская Н.Н., Стычневская Е.В. ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ (ПЕГИЛИРОВАННЫЙ ИНТЕРФЕРОН + РИБАВИРИН)	164
Силивончик Н.Н., Адаменко Е.И., Жигальцова О.А. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ВЗРОСЛЫХ.....	166
Сташишкис Т.А., Никитина О.Е., Ковеленов А.Ю. ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ.....	168
Фомина Е.Г., Счеслёнок Е.П., Семижон П.А., Школина Т.В., Кузнецова Л.А., Владыко А.С. РЕКОМБИНАНТНЫЕ ПОЛИПЕПТИДЫ КАК ОСНОВА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ТЕСТ-СИСТЕМЫ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИТЕЛ К ВИРУСУ ГЕПАТИТА С	169
Хворик Н.В. ПОКАЗАТЕЛИ СИМПАТОАДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ В ПУПОВИННОЙ КРОВИ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ ОТ МАТЕРЕЙ С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ.....	170
Хворик Н.В. ЛИПИДНЫЙ СОСТАВ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ.....	172
Хворик Н.В. ФАКТОРЫ РИСКА ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ БЕРЕМЕННОСТЬЮ.....	174
Ходосовский М.Н., Зинчук В.В., Хлопицкий С. РОЛЬ NO-СИНТАЗНОЙ ФУНКЦИИ В РЕАЛИЗАЦИИ ПРОТЕКТИВНЫХ ВЛИЯНИЙ 1-МЕТИЛНИКОТИНАМИДА НА ПЕЧЕНЬ ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ.....	176
Ходосовский М.Н., Зинчук В.В., Хлопицкий С., Якубовский А. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ВВЕДЕНИИ 1-МЕТИЛНИКОТИНАМИДА В УСЛОВИЯХ ИНГИБИРОВАНИЯ ПРОДУКЦИИ ОКСИДА АЗОТА В ОСТРОМ РЕПЕРФУЗИОННОМ ПЕРИОДЕ У КРЫС.....	178
Хруцкая М. С., Артишевская Н. И., Семеняко С. В. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОШИБКИ ПРИ СИНДРОМЕ ХОЛЕСТАЗА	179
Цилиндзь И.Т., Полынский А.А., Колешко С.В., Дешук А.Н. МАЛОИНВАЗИВНЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ ХОЛЕСТАЗАХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ	181
Чиркин А.А., Данченко Е.О., Буко В.У., Балаева-Тихомирова О.М. ОТ КЛАССИЧЕСКОГО ГЕПАТОТРОПНОГО ВЕЩЕСТВА – УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ – ДО НОВОГО ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО ПРЕПАРАТА ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ.....	182

Шахгильдян И.В., Ершова О.Н., Михайлов М.И., Самохвалов Е.И., Хоронжевская И.С., Мартынюк Г.А., Трецкая Т.А., Крылова Т.В., Шулакова Н.И., Романенко В.В., Блохина Н.П., Малышев Н.А. СОВРЕМЕННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С В РОССИИ	184
Шейбак В.М. ХОЛЕЛИТИАЗ И ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ У ДЕТЕЙ	185
Шейко М.И., Васильев В.С., Хильманович А.П. КОНТИНГЕНТЫ БОЛЬНЫХ ДНЕВНОГО СТАЦИОНАРА РЕГИОНАЛЬНОГО ГЕПАТОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА	186
Эсауленко Е.В., Дунаева Н.В., Новак К.Е., Карев В.Е. ВИРУСНО-АЛКОГОЛЬНЫЕ ЦИРРОЗЫ ПЕЧЕНИ	188
Якубчик Т.Н., Русина Е.И., Шумель А.В. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕПТРАЛА В ЛЕЧЕНИИ ЛАТЕНТНОЙ СТАДИИ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ	189
Янковская Н.Н., Скворцова В.В., Семенов В.М., Стычевская Е.В. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛИПИД-ТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В	191
Янковская Н.Н., Скворцова В.В., Стычевская Е.В., Семенов В.М. ИЗМЕНЕНИЕ ЛИПИД-ТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИНАСЫЩЕННОГО ФОСФАТИЛХОЛИНА	193

Для заметок

Репозиторий ГРГМУ

Научное издание

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ГЕПАТОЛОГИИ

CURRENT ISSUES OF HEPATOLOGY

Экспериментальная гепатология (Experimental Hepatology)

Терапевтическая гепатология (Therapeutic Hepatology)

Хирургическая гепатология (Surgical Hepatology)

Брест, 29-30 сентября 2011

Brest, September 29-30, 2011

Ответственный за выпуск В.В.Зинчук

Компьютерная верстка А.В. Яроцкая

Корректор Л.С. Засельская

Подписано в печать 09.09.2011. Формат 60х84/16. Бумага офсетная.

Гарнитура Times New Roman. Ризография.

Усл. печ. л. 11,9. Уч.-изд. л. 17,5. Тираж 200 экз. Заказ 145.

Издатель и полиграфическое исполнение

учреждение образования

«Гродненский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0548511 от 16.06.2009. Ул. Горького, 80, 230009, Гродно.