

оболочки желудка оценивали по результатам эзофагогастродуоденоскопии и морфологического исследования слизистой оболочки желудка.

Результаты собственных исследований. Хронический гепатит при С-вирусной инфекции сопровождался повышением АлАТ и АсАТ до 2-2,5 норм и умеренным повышением билирубина от 32 до 45 мкмоль/л. Протеинсинтетическая функция печени не была нарушена. У больных ГЛД наблюдались более низкие или нормальные показатели цитолиза (АлАТ = 38-52 Е/л, АсАТ = 32-46 Е/л), концентрация билирубина колебалась от 28 до 55 мкмоль/л. У 4 больных ГЛД отмечено снижение содержания общего белка до 50 г/л и альбумина (28-30 г/л). При морфологическом исследовании печени – картина хронического гепатита умеренной активности. По данным ЭГДС в I группе больных признаки гастрита выявили у 13 пациентов (отеочность и очаговая гиперемия слизистой желудка), во II группе – у 9 пациентов, в этой же группе у 3 больных выявлены эрозии слизистой желудка. При морфологическом исследовании слизистой оболочки желудка у 9 больных НСВ наблюдалась гиперплазия поверхностного эпителия, у 7 – нейтрофилы в пилорических железах, у 4 – лимфатические фолликулы с центрами размножения. Несколько иной была морфологическая картина у пациентов с ГЛД: у 2 больных выявлен некроз клеток поверхностного эпителия; гиперплазия поверхностного эпителия и нейтрофилы в пилорических железах – только у 4 человек, у 4 отмечался отек и эозинофильная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки.

Заключение. При ЭГДС у больных хроническим С-вирусным гепатитом поверхностные изменения слизистой оболочки желудка выявляли значительно чаще (81%), чем у больных ГЛД (53%). При морфологическом исследовании слизистой желудка в I группе гиперплазию поверхностного эпителия обнаружили в 56%, во II – в 24% случаев. Вместе с тем, во II группе наблюдалась эозинофильная инфильтрация собственной пластинки слизистой (24%), некроз клеток поверхностного эпителия и эрозии слизистой (12%).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что поражение печени в I и II группах больных сочетались с активным хроническим гастритом, более выраженным во II группе, что может существенно ухудшать качество жизни больных.

## **В24. МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ГЕПАТИТЫ: РОЛЬ И МЕСТО ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ**

*Скрытник И.Н., Ворошилова Т.А.*

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава, Украина

Частота побочных эффектов при применении лекарственных препаратов составляет 1-10 на 1000 случаев, а в США – лекарственная гепатотоксичность является основной причиной печеночно-клеточной недостаточности как причины трансплантации (M.Russo et al, 2004).

Выделение факторов риска лекарственного повреждения печени (заболевания печени, возраст и пол, генетические дефекты ферментов) не позволяет в полной мере предотвратить развитие медикаментозного гепатита.

**Цель исследования** – изучить патогенетические механизмы гепатотоксичности при гепатоцеллюлярном типе медикаментозного гепатита и разработать эффективные методы лечения и профилактики.

Обследовано 33 больных с гепатоцеллюлярным типом медикаментозного гепатита у онкогематологических больных, которые получали курсы химиотерапии по поводу неходжкинской лимфомы, острой лейкемии, хронического миелолейкоза.

У всех больных до лечения отмечалось повышение активности АлАТ ( $3,4 \pm 0,52$  мкмоль/ч•л) и АсАТ ( $1,3 \pm 0,19$  мкмоль/ч•л) при нормальных значениях активности щелочной фосфатазы. Наряду с традиционными общеклиническими, биохимическими и инструментальными методами исследования изучали концентрацию ТБК-реактантов и активность супероксиддисмутазы (СОД); активность аргиназы и орнитиндекарбоксилазы (ОДК).

У 29 (87,9%) больных имел место синдром раздраженного кишечника, ассоциированный с кишечным дисбиозом I-III ст. На фоне основного курса цитостатической терапии (онковин, адриабластин, флударабин) больным назначались эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ): эссенциале Н (10 дней) одновременно с эссенциале форте Н (4 мес.) - I группа (n=18), а больным II группы (n=15) – дополнительно лактулоза (дуфалак) по 0,5г/кг в сутки 1-1,5 месяца.

На фоне приема ЭФЛ у больных I группы установлено снижение концентрации ТБК-реактантов в крови в 2,5 раза, а у больных II группы – в 2,8 раза при одновременном повышении активности СОД в 2,3 и 2,6 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно, что свидетельствует о повышении антиоксидантной защиты и снижении процессов перекисного окисления. При этом отмечается повышение активности аргиназы крови у больных первой группы – в 1,2 раза, второй группы – в 1,4 раза и орнитиндекарбоксилазы – в 1,3 и 1,5 раза соответственно ( $p < 0,05$ ), что характеризует усиление процессов детоксикации и белкового синтеза.

Целесообразность включения эссенциале в лечебные комплексы больных, получающих цитостатические и гепатотоксические препараты, ранее убедительно показана при проведении противотуберкулезной терапии (мультицентровые исследования В.Marraung, 1988) и при печеночной артериаль-

ной хемозмболизации по поводу гепатоцеллюлярной карциномы (J.Zhang et al, 1999). Синергизм эффектов при применении эссенциале и лактулозы (дуфалака) обусловлен антиэндотоксемическим действием лактулозы, нормализацией микробиоценоза кишечника и уменьшением иммуновоспалительных процессов в организме, что проявляется эффективным снижением активности процессов ПОЛ, усилением детоксического и белковосинтетического потенциала гепатоцитов.

Таким образом, профилактика прогнозируемых и лечение диагностируемых гепатотоксических реакций гепатоцеллюлярного типа должна проводиться путем назначения эссенциальных фосфолипидов (эссенциале), которые имеют высокодоказательную базу, а при необходимости введение в лечебные комплексы лактулозы с целью нормализации микробиоценоза

и достижения антиэндотоксемического эффекта.

## **В25. КЛИНИКО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФИБРОГЕНЕЗА ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ В**

*Шапиро И.Я., Карев В.Е., Волкова Т.Э., Дятлова Е.А., Горелов А.И.*

Государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург

**Цель исследования:** выявление факторов, приводящих к несбалансированности фиброгенеза печени у больных ХГ В. Материалы и методы. У 29 больных ХГ В и 10 больных ЦП В в ткани печени изучалась экспрессия SMA-, Ki-67, CD68, CD4, CD8, Fas, FasL и bcl-2. Окрашивание срезов производилось с использованием мышиных моноклональных антител (Novocastra Lab. UK) и стрептавидин-биотинового метода (Envision, DAKO, США). Производился количественный подсчет исследуемых показателей с использованием компьютерной системы анализа видеозображений «Видео-Тест морфология 4.0». В качестве контроля использовались образцы ткани печени 5 умерших от различных заболеваний без клиничко-биохимических и морфологических признаков патологии печени. В сыворотке крови у больных ЦП В (n=50) изучался клеточный и гуморальный иммунитет, а также цитокины (TNF-, IL-6 и IL-10). При ХГ В получена высокая корреляционная зависимость между индексом гистологической активности и гистологическим индексом стадии процесса ( $r=0,87$  при  $p=0,00001$ ), отражающих общие клиничко-биохимические и клеточно-молекулярные взаимосвязи (АлАТ, Ki-67, CD68, ДНК HBV). Количественное определение уровня содержания SMA- в ткани печени, в том числе в звездчатых клетках, у больных ХГ В и ЦП В не являлось информативным и не было взаимосвязано с активностью воспалительного процесса (АлАТ и ИГА) и тяжестью фиброза. Содержание SMA- в образцах

печени контрольной группы незначительно отличалось от хронического гепатита и цирроза печени. По-видимому, SMA- сама по себе не запускает процесс фиброгенеза. Диагностическую ценность имела экспрессия SMA- в ядрах гепатоцитов. Достоверным признаком состоявшейся цирротизации ткани печени являлось отсутствие экспрессии SMA- в ядрах гепатоцитов ( $1,16 \pm 0,28\%$  при ХГ и  $0\%$  при ЦП). Нарастание содержания сывороточной АлАТ, индекса гистологической активности и тяжести фиброза при ХГ В соответствовало достоверному снижению уровня экспрессии SMA в ядрах гепатоцитов. При ХГ В между гепатоцитами и звездчатыми клетками, позитивными по SMA- существует высокая корреляционная зависимость ( $r=0,072$  при  $p=0.01$ ) и отсутствие ее при ЦП В, что предполагает нарушение межклеточно-молекулярных взаимосвязей. Клетки (гепатоциты и звездчатые клетки) и ткань, позитивные по SMA-, находятся в тесной взаимосвязи между собой и в обратной зависимости с цитотоксическими лимфоцитами. Таким образом, на этапе хронического гепатита цитотоксические лимфоциты являются фактором, сдерживающим развитие фиброза. При декомпенсированной стадии цирроза печени мы наблюдаем совершенно иную картину – высокую корреляционную зависимость между фиброзной тканью и CD4-лимфоцитами ( $r=0,9$  при  $p=0.03$ ). Аналогичные данные получены нами при анализе сывороточных иммунологических показателей у больных ЦП, разделенных согласно критериям Чайльда-Пью. Увеличение тяжести фиброза соответствовало достоверному уменьшению цитотоксических лимфоцитов. CD4-лимфоциты, особенно в группе С, представлены Т-хелперами 2 типа. Аргументом в пользу данного утверждения является нарастание факторов гуморального звена иммунитета, а также достоверное увеличение, наряду с провоспалительными цитокинами, также и противовоспалительного ИЛ-10. Хотя в литературе имеются сведения о способности ИЛ-10 при хроническом гепатите снижать интенсивность фиброобразования, на цирротической стадии одновременное увеличение как про-, так и противовоспалительного цитокинов свидетельствует о разбалансированности звеньев иммунной системы и процесса фиброгенеза.

Полученные данные представляют собой необходимую базу для разработки критериев ранней диагностики цирроза печени, прогнозирования направленности процесса и целенаправленного назначения соответствующей терапии.