



## Сахарный диабет

Что такое сахарный диабет лучше всего знают в самой жирной стране мира. Именно в США больше всего больных сахарным диабетом. Наверное, по этой причине там выделены огромные, для нас баснословные или космические средства, на поиск методов клеточной терапии в лечении сахарного диабета. Суть сахарного диабета в том, что клетки должны постоянно получать питание в виде глюкозы. Но клетка не может получить глюкозу, если ей не дали команду. Она будет плавать в сахарном сиропе и умирать с голоду. Команду захватить сахар клетке дает гормон инсулин, который вырабатывается в бета-клетках поджелудочной железы. Этот гормон с кровью поступает к клеткам всех органов и «связывается» на поверхности клетки со специальным белком-рецептором. Только после того, как инсулин свяжется с рецептором, клетка понимает, что можно «кушать» глюкозу, которая ей жизненно необходима. Если вся эта цепочка ломается хоть в одном месте, клетки перестают усваивать сахар и развивается сахарный диабет. Чаще всего происходит две поломки. Первая — это когда погибают бета-клетки, следовательно, в кровь вырабатывается мало инсулина. Однако бывает диабет, когда инсулина и бета-клеток достаточно, но на клетках органов нет рецептора к инсулину. Вокруг клетки море инсулина и море сахара, но клетка не может услышать приказ от инсулина — нет рецептора. Клеточные медицинские технологии могут помочь больным в случае гибели бета-клеток. Именно над этой проблемой работают сейчас американские ученые. Они пытаются вырастить из стволовых клеток больного сахарным диабетом бета-клетки, а затем ввести их в организм. Понятно, что это очень заманчиво и перспективно.

## Аутоиммунные заболевания

Аутоиммунные заболевания — это большая группа болезней, среди которых хорошо известны такие, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка и многие другие. Причина этих болезней в том, что когда-то в организм больного попал микроб или что-то другое, по своей структуре очень похожее на часть или какой-то белок клеточной оболочки человека. Как и на любое чужеродное вещество, на это «что-то» начали вырабатываться антитела. Антитела делают полезную работу и борются с чужаком. Поскольку чужак похож на белок оболочки собственных клеток, то страдают и свои собственные клетки. В этом и кроется причина аутоиммунных заболеваний. Можно ли лечить эту группу болезней стволовыми клетками? Да, и это сейчас делается. У больного выделяют стволовые клетки и в замороженном состоянии хранят. После этого проводят высокодозированную иммуносупрессивную терапию, то есть убивают все В-лимфоциты, в том числе и те, которые вырабатывали «вредные антитела». Затем больному возвращают его стволовые клетки, из которых образуются новые В-лимфоциты, не встречавшиеся до этого с «вредным чужаком», похожим на белки оболочек клеток своего организма.

## Лечение онкологических больных

Здесь следует оговориться, что выше мы уже касались онкогематологии, то есть опухолей кровяной системы, и в настоящее время

использование стволовых клеток это лучший метод лечения таких больных. Что же касается так называемых солидных опухолей, таких, как рак молочной железы, желудка, прямой кишки и многих других, то и здесь есть очень обнадеживающие методы использования стволовых клеток. Во-первых, эти клетки можно использовать после лучевой и химиотерапии, потому что оба метода лечения повреждают красный костный мозг и кроветворные клетки. В конечном итоге больной страдает от последствий этой терапии. В крови становится мало лейкоцитов, и любой микроб легко размножается в организме. Мало становится и тромбоцитов, что опасно развитием кровотечений. Стволовые клетки, введенные таким больным, восстанавливают кроветворение. Более того, мы уже знаем об уникальных способностях стволовых клеток — превращаться в клетки органов, поэтому здесь они помогают восстановиться не только красному костному мозгу, но и всем поврежденным в результате болезни и лечения органам. Еще одно перспективное применение стволовых клеток в онкологии связано с последними исследованиями, в которых показано, что из стволовых клеток в лаборатории можно получить клетки, уничтожающие опухоль.

## О чем пишут в газетах или борьба со старением

Безусловно, это очень большая для врачей, но популярная для журналистов тема. Мы не будем касаться непроверенных ссылок на «омоложение» известных всем людей. Более того, мы не касались еще одного источника стволовых клеток, а именно эмбрионов. Да из эмбриона можно получить стволовые клетки, которые в лаборатории могут быть «доведены» до клеток определенного органа или ткани. Но этот раздел клеточной медицины сталкивается с огромными морально-этическими и религиозными проблемами с одной стороны. А с другой стороны эмбриональные клетки настолько примитивны, что никто не может дать 100% гарантии об их поведении внутри взрослого организма, где они могут размножаться по своим законам и вызвать, так называемые, тератоканциномы или эмбриональные опухоли.

Мы рассмотрим теоретические возможности стволовых клеток взрослого организма или полученных из пуповинной крови. Если задаться вопросом — есть ли теоретические предпосылки использования стволовых клеток для «омоложения»? То на него можно ответить положительно. Всем, кто занимается биологией клеток, хорошо известен «предел Хайфлика», названный в честь ученого, впервые обнаружившего, что все клетки имеют предел количества делений. Если взять клетки новорожденного и поместить их в специальную среду то они могут поделиться 50 раз, клетки, взятые от 40-летнего человека — 40 раз, от 90-летнего лишь 30 раз. Это касается всех клеток, которые способны делиться и, конечно же, стволовых клеток. Так что, теоретически есть возможность сохранить свои же собственные клетки с большим «пределом Хайфлика» на будущее.

Сохранение стволовых клеток на будущее — это своего рода «биологическая страховка», которая может спасти нас от многих недугов. Каких? Очень сложно перечислить, поскольку клеточная медицина очень быстро развивается и, может быть, скоро почти все болезни можно будет лечить, используя стволовые клетки.

## Клинико-морфологическая характеристика естественного течения хронического вирусного гепатита С

В. Х. ФАЗЫЛОВ, Д. Ш. ЕНАЛЕЕВА, А. П. КИЯСОВ, Э. Г. ГАЙФУЛЛИНА, А. И. ФАЗУЛЬЗЯНОВА, Я. Р. МАНГУШЕВА.

Кафедра инфекционных болезней КГМУ.

С момента идентификации (1989 г.) и до настоящего времени центральное место в проблеме вирусных гепатитов отводится изучению вируса гепатита С (ВГС). Такой интерес обусловлен способностью вируса гепатита С десятилетиями персистировать в организме инфицированного человека, вызывая многообразие клинических форм и вариантов заболевания [1, 2, 3].

Отличительной особенностью хронического гепатита С (ХГС) является латентное или малосимптомное течение на протяжении длительного времени — от нескольких лет до десятилетий. Однако, несмотря на кажущееся благополучие, почти у трети больных ХГС ожидаемо развитие таких серьезных осложнений, как: цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома.

Целью нашего исследования явилось изучение клинико-морфологических характеристик естественного течения ХГС.

Материал и методы: под наблюдением находились 168 больных ХГС в возрасте от 18 до 62 лет (средний возраст —  $36,8 \pm 2,6$ ), из них 100 (59,5%) женщин и 68 (40,5%) мужчин. У подавляющего большинства больных, а именно: у 152 (90,5%), предполагаемые сроки инфицирования не превышали 5 лет (средний «стаж» —  $2,6 \pm 0,2$  г.).

Для постановки диагноза ХГС и оценки функционального состояния печени применялся комплекс клинико-эпидемиологических и лабораторно-инструментальных исследований, включающий биохимические, серологические (определение антител ВГС — anti-HCV IgM и anti-HCV IgG cor NS3 NS4 NS5) тесты, а также УЗИ органов брюшной полости.

Определение РНК ВГС в крови осуществлялось с помощью ПЦР в полуколичественном варианте. В работе было принято условное деление на степени вирусемии: низкая (1:1-1:10), умеренная (1:100), высокая (1:1000-1:10000). Более чем у половины больных ХГС (57,8%) регистрировались высокая вирусемия, у 22% — низкая и у 20,2% — умеренная. При динамическом наблюдении, сроки которого составляли от 18 до 24 месяцев, отмечались колебания уровня вирусемии от неопределяемых до высоких значений у 72,5% (74/102) пациентов.

У 145 пациентов проводилось генотипирование ВГС. Наблюдалась преимущественная циркуляция генотипов 1b (57,2%) и 3a (35,1%).

Морфологические исследования биоптатов печени с вычислением индекса гистологической активности (ИГА) по бальной системе Knodell и степени фиброза проводились у 51 больного ХГС. Морфологические

исследования осуществлялись в Центральной научно-исследовательской лаборатории КГМУ (зав. лаб. — д.м.н., профессор А. П. Киясов).

**Результаты исследования и их обсуждение**

Как правило, причиной обращения пациентов к врачу в половине случаев являлось случайное выявление маркеров ВГС. Треть пациентов, имея незначительные жалобы, не связывали нарушения самочувствия с заболеванием печени. Причем большая часть жалоб выявлялась при тщательном целенаправленном опросе больного. С этой целью нами был разработан специальный тест-опросник.

Большинство клинических симптомов ХГС неспецифичны и наблюдаются при хронических заболеваниях другой этиологии. Однако, выделение признаков астенизации, диспепсического синдрома в так называемый синдром «малой печеночной недостаточности» позволяет рассматривать их как печеночные проявления ХГС [2]. Наиболее частой была жалоба на слабость и быструю утомляемость — у 48,8% больных, в том числе у 13,7% из них — единственной. На тяжесть или боли в правом подреберье указывали 59 (35,1%) пациентов. Нередко обнаруживались жалобы диспепсического плана — снижение толерантности к жирной пище (33,3%), тяжесть и дискомфорт в эпигастрии (27,4%), нарушение стула (23,2%), отрыжка (19,1%). Из объективных данных печеночных проявлений чаще всех выявлялась гепатомегалия: при пальпаторном исследовании у 41,1% и при ультразвуковом — у 46,4% больных ХГС.

Из жалоб «внепеченочного» характера больные отмечали боли в суставах, сухость кожи (19,1%) и мышечную слабость (15,5%). В то же время у 30 (17,9%) пациентов отсутствовали клинические проявления болезни.

При хроническом вирусном гепатите, особенно в первые годы инфицирования, клинические признаки заболевания скудны, малорельефны и в ряде случаев «запаздывают» даже при тяжелых морфологических нарушениях. Поэтому роль лабораторных исследований велика и незаменима в оценке активности инфекционного процесса.

В наших наблюдениях диапазон лабораторных данных у больных ХГС достаточно вариабелен — от отсутствия изменений до выраженных сдвигов функциональных печеночных проб, иммунологических тестов, состава периферической крови.

При проведении анализа наибольший интерес вызывал показатель АЛТ, как один из самых демонстративных, простых и экономически оправданных в лабораторной практике. Во-первых, повышение этого показателя у больных ХГС является наиболее частым и порой единственным признаком неблагоприятного течения заболевания. Во-вторых, представлялось интересным сопоставить клинические проявления и морфологические изменения в печени с активностью АЛТ [2, 4, 5, 7].

Так, при первичном обследовании у 20,2% больных ХГС регистрировалась нормальная активность АЛТ и у 52,4% — превышающая норму не более чем в 3 раза. Тем не менее, у 27,4% пациентов обнаруживался повышенный уровень АЛТ более 3-х норм, в том числе у 11,9% — более 5-и норм.

Однако, при динамическом исследовании активности АЛТ (3-кратно не менее 6 мес., в среднем 12 мес. с интервалом обследования один раз в 2-3 мес.) лишь у 3,7% (6/163) больных ХГС наблюдались постоянно нормальные значения — не превышающие 1,5 нормы. В то же время у 23,9% (39/163) отмечались постоянно повышенные уровни АЛТ (от 1,5 до 12 норм в нашем исследовании). Большая часть пациентов (72,4%) имела волнообразную активность фермента — от нормальных величин и выше 1,5 нормы. Данный факт показывает нестабильность активности АЛТ во времени и нарастающую возможность ее «улавливания» при динамическом наблюдении [5, 6].

При сопоставлении клиники и активности АЛТ было выявлено, что из 30 больных с отсутствием клинической картины у 24 (14,4%) значения АЛТ (в динамике) носили волнообразный характер. В то же время только у 6 (3,9%) пациентов в период наблюдения активность данного фермента не отличалась от нормальных величин.

Функциональные пробы печени (включая АЛТ и АСТ) не всегда позволяют определить степень и характер повреждения паренхимы. Согласно современной классификации хронических гепатитов (Los Angeles, 1994) окончательный и полный диагноз гепатита должен отражать этиологию, степень активности и стадию заболевания. Морфологическая диагностика является единственным способом, позволяющим определить активность и стадию хронического гепатита.

По результатам морфологического исследования биоптатов печени (таблица 1) выявлялись признаки умеренного и тяжелого хронического гепатита у 62,7% больных ХГС и у 39,3% — фиброза.

Таблица 1. Результаты морфологического исследования печени больных хроническим вирусным гепатитом С

Активность гепатита по Knodell	Больные ХГС (n=51) абс./%
Хронический гепатит с минимальной активностью (1-3 балла)	-
Слабовыраженный хронический гепатит (4-8 баллов)	19/37,3
Умеренный хронический гепатит (9-12 баллов)	28/54,9
Тяжелый хронический гепатит (13-18 баллов)	4/7,8
Фиброз (в баллах)	
Нет — 0	31/60,7
Слабовыраженный (перипортальный) — 1	16/31,4
Умеренный (порто-портальные септы) — 2	3/5,9
Тяжелый (порто-центральные септы) — 3	1/2,0
Цирроз — 4	-

В данном исследовании мы сопоставили результаты морфологического исследования — ИГА и фиброз с динамическими наблюдениями активности АлАТ. При корреляционном анализе была выявлена высокая прямая корреляция между фиброзом и постоянно высоким уровнем АлАТ (r=0,8; p<0,05).

Таким образом, наблюдалось характерное для хронического вирусного гепатита С несоответствие слабовыраженной клинической картины с результатами лабораторных и морфологических исследований.

Несмотря на небольшие сроки течения болезни (до 5 лет) у подавляющего большинства больных (90,5%) при малосимптомных проявлениях заболевания в биоптатах печени обнаружены уже значительные морфологические нарушения. Так, среднетяжелая и тяжелая активность процесса в печени выявлена у 62,7%, сочетающаяся с фиброзом более чем у трети больных ХГС. При динамическом наблюдении практически у всех больных (96,1%) регистрировались повышенные значения АЛТ. Особого внимания заслуживают пациенты с постоянно высоким уровнем АЛТ как группа риска прогрессирования активности печеночного процесса.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Майер К. П. Гепатит и последствия гепатита. / К. П. Майер. — М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. — 424 с.
2. Соринсон С. Н. Вирусные гепатиты. / С. Н. Соринсон. — СПб.: Теза, 1998. — 325 с.
3. Хазанов А. И. Клинические аспекты вирусных и алкогольных заболеваний печени. / А. И. Хазанов // Рос. Мед. вестн. — 2000. — № 1. — С. 4-11.
4. Игнатова Т. М. Естественное течение хронической HCV-инфекции. / Т. М. Игнатова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2002. — Т. 12, № 2. — С. 20-30.
5. Хронический вирусный гепатит. / З. Г. Апросина, Т. М. Игнатова, Л. В. Козловская [и др.] — М.: Медицина, 2002. — 384 с.
6. Circulating HCV RNA, HCV genotype and liver histology in asymptomatic individuals reactive for anti-HCV antibody and their follow-up study. / T. Okanou, K. Yasui, S Sakamoto [et al.] // Liver. — 1996. — Vol. 16. — P. 241-247.
7. Hoofnagle J. H. Hepatitis C: the spectrum of disease. / J. H. Hoofnagle // Hepatology. — 1997. — Vol. 26. — P. 15-20.

# Оценка эффективности и безопасности отечественных препаратов в противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С

А. И. ФАЗУЛЬЗЯНОВА, В. Х. ФАЗЫЛОВ, Д. Ш. ЕНАЛЕЕВА, Э. Г. ГАЙФУЛЛИНА, Ю. М. СОЗИНОВА. Кафедра инфекционных болезней КГМУ.

Применение отечественных препаратов в противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов делает ее доступной для большинства пациентов.

Цель исследования: оценка эффективности и переносимости отечественных противовирусных препаратов α-ИФН (реаферон, интераль) и рибавирина (веро-рибавирин) в виде монотерапии (α-ИФН) и при их комбинации у больных хроническим гепатитом С (ХГС).

Методы исследования. Всем больным, как в ходе подготовки к лечению, так и на ее фоне, проводился целый комплекс исследований: ПЦР-детекция РНК ВГС и генотипирование, определение антител ВГС, функциональных проб печени (ФПП), протеинограммы, показателей периферической крови, иммунного статуса, ультразвукового исследования (УЗИ) гепатобиллярной зоны, морфологическое исследование биоптатов печени, исследование щитовидной железы: гормональный статус