

40. Gooley N.A., Sumner D.S. Relationship of venous reflux to the site of venous valvular incompetence: Implications for venous reconstructive surgery // *J. Vasc. Surg.* – 1988. – Vol.7. – P.50-59.
41. Hamilton Jakobsen B., Danielsen L. Venous leg ulcer // *Ugeskr. Laeger.* – 1997. – Vol.159, №19. – P.2836-2840.
42. Raju S. Relationship between deep venous reflux and varicose veins // *Advances in vascular pathology.* – 1990. – P.461-464.
43. Raju S., Fredericks R. Valve reconstruction procedures for nonobstructive venous insufficiency // *J. Vasc. Surg.* – 1988. – Vol.7, №2. – P.301-310.
44. Riordan C.A. The management of venous ulcers of the legs // *Australas. J. Dermatol.* – 1991. – Vol.32, №2. – P.111-116.
45. Sales C.M., Bilof M.L., Petrillo K.A., Luka N.L. Correction of lower extremity deep venous incompetence by ablation of superficial venous reflux // *Ann. Vasc. Surg.* – 1996. – Vol.10, №2. – P.186-189.
46. Sarin S., Sommerville K., Farrah J. Et al. Duplex ultrasonography for assessment of venous valvular function of the lower limb // *Br. J. Surg.* – 1994. – Vol.81. – P.1591-1595.
47. Shami S.K., Sarin S., Cheate T.R., Scurr J.H., Smith P.D. Venous ulcers and the superficial venous system // *J. Vasc. Surg.* – 1993. – Vol.17, №3. – P.487-490.
48. Trabucchi E., Pace M., Gabrielli L., Annoni F. The trophic venous ulcer. The physiopathological, microbiological and pharmacological aspects // *Minerva Cardioangiol.* – 1994. – Vol.42, №1-2. – P.43-50.

© МИРОНОВ В.И. –

УДК 616.36-008.8:616.12-008.331.1

СИНДРОМ ЖЕЛЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ЕГО РОЛЬ ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ БИЛИОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

В.И. Миронов.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – акад. МТА и АН ВШ А.А. Майборода, кафедра общей хирургии, зав. – проф. С.Б. Пинский)

Резюме. Общим проявлением для многих заболеваний билиопанкреатодуоденальной зоны является нарушение нормального пассажа желчи в кишечник, что приводит к повышению давления в билиарной системе, холестазу и развитию так называемого синдрома желчной гипертензии. В настоящей статье по данным литературы рассматриваются важнейшие аспекты патологического влияния желчной гипертензии на организм.

Удельный вес поражений билиопанкреатодуоденальной зоны (БПДЗ) в последние годы стремительно возрастает. В общей структуре хирургической патологии органов брюшной полости они по частоте уступают лишь острому аппендициту. Вместе с тем, заболевания БПДЗ являются одним из наиболее сложных разделов хирургии. Не исследованы до конца вопросы этиопатогенеза этих заболеваний, результаты лечения остаются неудовлетворительными, а летальность сохраняется высокой и достигает 6-25% [4,6,11,17,23,25,32,36,44,46].

Термин “патологические состояния билиопанкреатодуоденальной зоны” имеет собирательное значение и включает заболевания, близкие по анатомической локализации, но различные по этиологии, патогенезу и клинической картине. Общим признаком для многих из них является нарушение оттока желчи в двенадцатиперстную кишку, что приводит к развитию желчестаза, возрастанию давления в билиарной системе и возникновению в организме однотипных патологических изменений. Обтурационный холестаз и внутривнутрипротоковая компрессия представляются важными факторами, которые осложняют основной процесс, усугубляют характер поражения, влияют на исходы заболеваний [18,23,25,36,44,45].

Для обозначения состояний, связанных с повышением давления в желчных протоках, Д.Л. Пиковским был предложен термин “желчная гипертензия” [29]. Синдром желчной гипертензии (ЖГ) может иметь место при многих заболеваниях, сопровождающихся затруднением пассажа желчи в кишечник. Так при желчнокаменной болезни ЖГ обнаруживается в 15-25% наблюдений. При рубцовых и воспалительных стриктурах общего желчного протока признаки повышения билиарного давления имеют место в 2,4-22% случаев, при изолированных стенозах БДС – в 0,7-6,2%, а при злокачественных новообразованиях поджелудочной железы, БДС и внепеченочных желчных протоков – признаки ЖГ обнаруживаются в 0,6-6% [4,11,17,18,22,23,25,30,32,45]. Известны и другие факторы, приводящие к повышению давления в желчных протоках – аскаридоз желчных путей, перихоледохеальный лимфаденит, кисты гепатихоледохода [6,34,41,57].

Развившись как осложнение обтурации желчных протоков синдром желчной гипертензии часто приобретает самостоятельное патологическое значение. Повышение давления в билиарной системе вызывает расширение желчных ходов, приводит к нарушениям функции печени и поджелудочной железы, изменяет характер отделения

панкреатического секрета, способствует развитию гнойно-септических проявлений, ухудшает микроциркуляцию, ведет к глубокой интоксикации и дистрофическим изменениям во внутренних органах [5,10,13,17,29,33,48].

Основные положения теории ЖГ разработаны Д.Л. Пиковским и соавт. [29], Э.И. Гальпериним и соавт. [9,10,11], Б.А. Королевым и соавт. [17] и др. Ими же выполнены и первые гидродинамические исследования желчеоттока, изучены условия развития синдрома ЖГ в эксперименте и в клинике [7,9,10,11,17,29].

Нормальное давление в общем желчном протоке составляет 0-30 мм вод. ст. и зависит от многих факторов – объема печеночной секреции, состояния желчного пузыря, тонуса стенок гепатикохоледоха, состояния желчных сфинктеров и т.д. Принято различать исходное давление желчи, давление накопления желчи в протоках, давление прохождения желчи по билиарным ходам (максимальные значения) и остаточное давление желчи, которое устанавливается после прохождения желчи в двенадцатиперстную кишку [51].

Расчеты гидродинамики желчеотделения в эксперименте и в клинике показали, что даже стриктуры большой протяженности (до 3-4 см) со значительным сужением просвета (0,5-1,0 мм) не вызывают значительного повышения давления в желчных путях. Вместе с тем, при полном закрытии просвета общего желчного протока отмечается быстрый подъем давления в билиарной системе, нарастание желтухи и других внешних проявлений желчной гипертензии [7,9,10,17,29,51].

Установленные факты не согласуются, на первый взгляд, с многочисленными наблюдениями других авторов, которые указывают на признаки гипертензии в желчных протоках при отсутствии полной их обтурации [4,6,25,32,47].

В.И. Витлин [7], Э.И. Гальперин и соавт. [9,10,11], Р.С. Носов [26], А.З. Магомедов и соавт. [21], Lygidakis N.J. et al. [49] и др. не видят в этом противоречия и считают, что у больных с длительными нарушениями проходимости желчных протоков внешние признаки ЖГ следует рассматривать как остаточный результат многократного повторения эпизодов полной закупорки желчных протоков, которые сменяются периодами длительных ремиссий.

Нарушения тонуса внепеченочных желчных путей при повышении билиарного давления являются важной и малоизученной проблемой. В норме физиологический тонус желчевыводящих протоков обусловлен существованием мышечно-эластического каркаса в стенках гепатикохоледоха, что обеспечивает резистентность протока к дилатации, а также способствует продвижению вязкой желчной субстанции по билиарному тракту. [25,30]. Мышечные волокна располагаются преимущественно в наружном слое гепатикохоледоха, образуют густую сеть, представлены в виде толстых и тонких циркулярных пучков, переме-

жающихся с эластическими и коллагеновыми фибриллами [38,55].

Изменение условий желчеотделения ведет к изменению физиологического тонуса всей дренажной системы печени. При наличии устойчивого препятствия оттоку желчи происходит перестройка билиарной системы, когда “старая” форма ее деятельности вступает в противоречие с “новым” содержанием. От степени разрешения этого противоречия зависит выраженность клинической симптоматики при синдроме ЖГ и его дальнейшее развитие [31]. По мере нарастания давления в желчных путях наступают изменения адаптивного характера, которые выражаются в снижении тонуса желчных сфинктеров, расширении внепеченочных желчных путей, морфологической перестройке стенок гепатикохоледоха [10,11].

В эксперименте на животных установлено, что уже в ранние сроки после создания модели желчной гипертензии в стенке гепатикохоледоха обнаруживаются воспалительная инфильтрация с очаговыми кровоизлияниями, разрушение мышечных структур, дегенеративные изменения подслизистых желез [1]. В конечном итоге наступают дегенеративные изменения в стенках протоков, сопровождающиеся фибропластической реакцией, происходит замена мышечных и эластических волокон на коллагеновые и фиброзные, развивается склероз, склеротическая атония и атоническая дилатация общего желчного протока. Диаметр протока пропорционально увеличивается по мере утраты сократительной способности и нарастания давления в желчных путях. Существует предположение, что увеличение диаметра желчного протока может быть связано с утерей резервной функции желчного пузыря. [11,14,25,30,38,49,50,55].

По мнению М.В. Гринева, А.Ю. Рысса [12] и И.Г. Курлита [19] в основе дегенеративных изменений в стенках общего желчного протока может лежать и компенсаторная дилатация вследствие дисфункции системы желчеотделения в результате токсического воздействия с воспаленного желчного пузыря.

Единого мнения об обратимости морфологических и функциональных изменений в желчных протоках не существует. Ряд авторов утверждает, что структурные и дилатационные изменения в стенке гепатикохоледоха носят обратимый характер – проток сохраняет свой тонус, возвращает форму и диаметр после своевременного устранения препятствия [1,6,11,28,47,51].

В эксперименте на животных обратное развитие воспалительных процессов в стенке гепатикохоледоха отмечалось на 15 сутки после ликвидации препятствия, хотя в стенке протока и сохранялись массивные склеротические изменения [1].

Другие авторы считают потерю тонуса гепатикохоледохом безвозвратной, утверждают, что диаметр желчных протоков увеличивается необ-

ратимо по мере увеличения внутрибилиарного давления. Необратимое расширение гепатикохоледоха объясняется наличием в его стенке большого количества эластических и коллагеновых волокон, препятствующих разрыву последней под влиянием механического застоя желчи [14,29,30, 32,49,50]. В подтверждение Малле-Ги [22] приводит 20 наблюдений острой дилатации общего желчного протока у больных после холецистэктомии, которую объясняет развитием необратимой атонии и дилатации гепатикохоледоха после перенесенного ранее билиарного криза.

Повышение давления в билиарной системе отрицательно влияет на состояние печени. Установлено, что, среди многих причин, ухудшающих функцию печени, холестаз, по всей видимости, имеет решающее значение. Обтурационный холестаз вызывает уже на ранних стадиях морфофункциональные изменения в печени независимо от причин нарушения желчеотделения. Изменения в гепатоцитах при этом проявляются в зависимости от длительности и интенсивности холестаза [7].

При полной обтурации желчных протоков в печени первоначально развиваются внепеченочные формы холестаза, которые являются прямым следствием нарушения оттока желчи. При длительно неразрешающейся гипертензии наступают разрывы печеночных капилляров, затрудняется экскреция желчи на уровне гепатоцитов, угнетается желчеобразование – таким образом, присоединяется и внутрипеченочный холестаз, а нарушения приобретают смешанную форму [7,21].

Клинико-экспериментальные данные свидетельствуют, что возрастание давления в системе желчеоттока, распространение застоя желчи на внутрипеченочные протоки приводит к некротическим и дистрофическим изменениям в гепатоцитах [33,39,42,43,48,58].

В ранние сроки в паренхиме печени преобладают обратимые некротические и некробиотические процессы. В более поздние сроки некроз сменяется развитием соединительной ткани, воспалением и отеком, в гепатоцитах нарастает дистрофия, нарушается архитектоника печеночной паренхимы. Исходом полной обтурации внепеченочных желчных протоков является развитие грубого цирроза, глубокая паренхиматозная и жировая дистрофия печеночной ткани [21].

При создании экспериментальной модели желчной гипертензии у белых крыс и собак принято различать 4 стадии морфологических изменений: возникновение очаговых некрозов паренхимы при удовлетворительной функции печени, нарастание дистрофических изменений в паренхиме и угнетение функции печени, развитие фиброза при исчезновении очаговых некрозов, рецидивирование очаговых некрозов в печеночной паренхиме [7].

П.Н. Напалков и В.И. Витлин [24], В. Winistorfer et al. [60] при изучении желчной гипертензии в эксперименте выделяют стадии обратимых очаго-

вых некрозов печеночной паренхимы, дистрофических изменений и фиброзов в ней, которые последовательно сменяют друг друга.

Установлено, что дистрофическому перерождению и некрозу гепатоцитов способствуют токсическое воздействие желчи, нарушения крово- и лимфообращения, изменения сосудисто-тканевой проницаемости. Так в эксперименте, после создания модели желчной гипертензии у собак, отмечено увеличение портального давления в 2-2,5 раза, увеличение истечения лимфы в 4-6 раз, застой портальной крови и снижение кровотока по воротной вене [7,10,24].

Некоторые исследователи предлагают рассматривать морфологические изменения в печени при синдроме желчной гипертензии с точки зрения участия в них компенсаторных и приспособительных процессов. С позиций общих представлений об адаптации считается, что процесс формирования адаптации к холестазу начинается уже на ранних этапах развития патологического процесса. При этом образуются генерации “новых” гепатоцитов, которые хорошо приспособлены к условиям холестаза, поскольку появляются и функционируют в условиях сформированной ЖГ. Эти “новые” клетки более устойчивы к альтерации гипертензией. Устранение гипертензии требует от “новых” гепатоцитов реадaptации к нормальным условиям, дальнейшей мобилизации их клеточного резерва. Подобные явления объясняют частое развитие печеночной недостаточности после устранения билиарной компрессии [24,33,42,60].

В неразрывную связь с ЖГ можно поставить и холангит, который является частым спутником повышенного билиарного давления. Холангит резко осложняет течение основного заболевания, сопутствует синдрому ЖГ в 20% наблюдений и возникает одновременно или вслед за механической обтурацией желчных путей [17,26]. Основной причиной холангита считается присоединение инфекции на фоне нарушенного желчеотведения и холестаза. Часто холангит при ЖГ является тем фактором, который становится причиной интоксикации, внутрипеченочного абсцедирования, сепсиса и ведет, в конечном счете, к развитию деструктивных изменений в гепатоцитах и печеночной недостаточности [10,11,14].

Совокупность установленных изменений печеночного метаболизма при желчной гипертензии может быть охарактеризована синдромами цитолиза (интенсификация процессов перекисного окисления липидов, повышение активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, холестаза (гипербилирубинемия, гиперхолестеринемия, повышение активности щелочной фосфатазы, печеночно-клеточной недостаточности (снижение содержания общего белка и альбумина) и мезенхимально-воспалительным синдромом (повышение уровня γ -глобулинов) [2,6,13,35, 39,43,48,58].

Билирубинемия считается характерным признаком повышения внутрипротокового давления. Механизм токсического воздействия билирубина изучен недостаточно. Имеются сведения, что билирубин угнетает процессы окислительного фосфорелирования в организме, снижает потребление кислорода. Используя квантовую энергию света, билирубин переводит инертный молекулярный кислород в активную синглетную форму, которая способствует разрушению биологических структур, окисляя липиды мембран. [28,43,54]. Билирубин является также одним из активных индикаторов свободно радикального окисления липидов клеточных мембран и стимулирует развитие цепной реакции патологических изменений, дестабилизирующих структурно-функциональную организацию клеток и их органелл [54].

Нарушения белкового метаболизма при синдроме желчной гипертензии приводят к гипопроteinемии, гипоальбуминемии и дисглобулинемии, сопровождаются диспротеинемией и изменениями качественного состава белков. Соотношение белковых фракций изменяется – снижается уровень альбуминов, увеличивается концентрация глобулинов за счет β - и γ -фракций, изменяется альбумин/глобулиновый коэффициент [2,5,35].

Недостаток белка приводит к уменьшению содержания жирных кислот, блокированию нормального гидролиза жиров, развитию гиперлипемии, нарушениям метаболизма холестерина в организме, изменению соотношения холестеринových фракций. При повышении внутрипротокового давления возрастает уровень общего холестерина, либо общей и эстерифицированной холестеринových фракций одновременно [37,40,56,59].

Наряду с этим, наблюдаемое в ряде случаев снижение концентрации общего холестерина и его эстерифицированной фракции является плохим прогностическим признаком, указывает на глубокое поражение печени и может быть вызвано не только нарушениями эстерификационной функции печени, но и расходом эфиров холестерина в качестве субстрата в реакции перекиса липидов [26].

В настоящее время имеются достоверные данные о том, что при протекании реакций свободно-радикального перекиса липидов хорошим субстратом для этого процесса являются именно эфиры холестерина. Самому холестерину отводится при этом роль двойного индикатора перекисного окисления, проявляющего как анти-, так и проокислительные свойства [26].

Нарушения перекисного окисления липидов (ПОЛ) при синдроме желчной гипертензии также имеют место, но исследования по этому вопросу немногочисленны. В настоящее время доказана значительная роль нарушений ПОЛ в развитии печеночных нарушений [5,27,50,54]. Имеются данные, которые подтверждают активизацию ПОЛ у больных с механической желтухой и холестазом. Активизация ПОЛ при билиарной гипер-

тензии обусловлена накоплением в организме желчных ингредиентов, угнетением антиоксидантных систем, нарушением окислительно-восстановительных процессов [27,54].

Полагают, что реакции перекиса усиливают жесткость мембран, нарушают активность интегративных белков, необратимо связывают между собой глобулярные белки-ферменты, снижают их функциональную активность, вследствие чего развивается цитоллиз [16,20,52]. Цитоллиз, согласно современным представлениям, лежит в основе нарушений функционального состояния печени, активизации органоспецифических ферментов и рассматривается как неспецифическая реакция печени на стрессовое воздействие различных раздражителей химической, физической или биологической природы. В печени перекиса липидов сопровождается нарушением липидного обмена и способствует переходу острого патологического процесса в хронический [20].

Интенсификация перекиса липидов и накопление в клетке токсических продуктов липоперекиса является одним из важнейших механизмов цитолитического синдрома, играет важную роль в патогенезе и поддержании воспалительного процесса в печени, индукции сосудистых повреждений в системе микроциркуляции, повреждению и разрушению мембран гепатоцитов [5,27,50,54].

Чрезмерная активация ПОЛ индуцирует сосудистые повреждения в системе микроциркуляции печени. Активные формы кислорода и свободные радикалы, реагируя с насыщенными жирными кислотами, фосфолипидами клеточных мембран образуют перекисные соединения, которые, в свою очередь, ведут к образованию "гидрофильных пор" и разрушению клеточных мембран [15].

Образующиеся перекиси липидов вызывают ряд метаболических расстройств в печени: ингибируют связанную с поверхностью эндотелия липопроteinлипазу, повышает сосудистую проницаемость, стимулирует синтез тромбосана [16,28]. Высокий уровень перекиса и снижение активности энзимов, утилизирующих перекисные соединения, свидетельствует об инициации реакций автоокисления липидов и, возможно, способствует прогрессированию патологического процесса при поражении печени [20].

Нарушения ферментного статуса сыворотки крови является закономерным следствием повышения внутрибилиарного давления. Концентрация ферментов в гепатоцитах в 1000 раз превышает аналогичные показатели в плазме. В норме гепатотит стойко удерживает присущий ему спектр энзимов. При патологических процессах способность печеночных клеток сохранять ферменты нарушается. Наиболее легко освобождаются аминотрансферазы, расположенные в плазматических мембранах и в цитоплазме (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза), а также щелочная фосфатаза. Активность аминотрансфераз в

сыворотке крови повышается уже на ранних стадиях развития синдрома желчной гипертензии и помогает выявить даже начальные нарушения функции печени [2,5,13,28,53]. Повышение активности аминотрансфераз свидетельствует, как правило, о вторичном вовлечении в патологический процесс печеночной паренхимы, а возрастание концентрации щелочной фосфатазы указывает на наличие холестаза и обусловлено повышением содержания желчи в билиарном тракте [13].

В условиях ЖГ активизация фосфолипидов клеточных мембран способствует высвобождению железа в цитоплазму клеток. При реоксидации клеток, в цитоплазме которых повышено содержание железа, поступающий кислород резко интенсифицирует повреждение и разрушение клеточных мембран в том числе гепатоцитов [3,8].

Таким образом, литературные источники свидетельствуют, что повышение давления в желчных протоках имеет выраженное влияние на органы билиопанкреатодуоденальной зоны и весь организм в целом. Многие авторы подчеркивают, что синдром желчной гипертензии является тяжелым проявлением некоторых патологических состояний БПДЗ, а его осложнения могут приводить к летальному исходу в 30-70% наблюдений [4,6,11,17,23,24,45].

Несмотря на определенные успехи и достижения в изучении патологических механизмов воздействия синдрома желчной гипертензии на организм, единый подход находится в стадии формирования. Поэтому не вызывает сомнения важность дальнейшего изучения роли синдрома повышенного билиарного давления в патогенезе и течении заболеваний БПДЗ.

SYNDROME OF BILIARY HYPERTENSION AND ITS ROLE IN PATHOLOGIC CONDITIONS OF BILIOPANCREATODUODENAL ZONE

V.I. Mironov

(Irkutsk State Medical University)

Normal bile passage disorder is the principal sign of many diseases of biliopancreatoduodenal zone. It leads to increase of pressure in biliary system, cholestasis and developing of biliary hypertensive syndrome. In the present article we consider the main aspects of pathologic influence of biliary hypertension on organism on the data of modern medical literature.

Литература

1. Амирбаев А.А., Айманбетов М.А., Тулекеев Т.М., Шлоева А.С. Кровеносное русло и тканевые структуры общего желчного протока в условиях моделирования патологического состояния // Актуальные вопросы морфологии: Сб. науч. трудов, выпуск "Возрастная морфология". – Ташкент, 1983. – С.18-19.
2. Арцимович Н.Т., Настоящая Н.Н., Казанский Д.Б., Ломакин М.С. Печень как орган иммунологической системы гомеостаза // Успехи современной биологии. – 1992. – Т.112, Вып.1. – С.88-99.
3. Бабская Ю.Е., Лавров В.А., Олюшина А.А. Интенсивность свободнорадикального окисления липидов в острый период основной болезни // Хирургия. – 1985. – №11. – С.95-97.
4. Блохин Н.Н., Итин А.Б., Клименков А.А. Рак поджелудочной железы и внепеченочных желчных протоков. – М.: Медицина, 1982. – 272с.
5. Блюгер А.Ф. Основы гепатологии. – Рига, 1975.
6. Виноградов В.В., Зима П.И., Кочиашили В.И. Непроходимость желчных путей. – М.: Медицина, 1977.
7. Витлин В.И. Некоторые морфологические и функциональные изменения печени при обтурационной желтухе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Л., 1966.
8. Гавриленко Г.А., Герасимов А.М., Овчинников К.Г. Профилактика и лечение острой печеночной недостаточности при механической желтухе комплексом природных антиоксидантов // Анестезиология и реаниматология. – 1985. – №2. – С.35-39.
9. Гальперин Э.И., Куничан М.Д. О манометрическом и дебитометрическом исследовании желчных протоков // Хирургия. – 1969. – №8. – С.74-78.
10. Гальперин Э.И., Витлин В.И. Роль желчной гипертензии в развитии недостаточности печени // Хирургия. – 1976. – №8. – С.142-146.
11. Гальперин Э.И., Волкова Н.В. Заболевания желчных путей после холецистэктомии. – М.: Медицина, 1988. – 272с.
12. Гринев М.В., Рысс А.Ю. О патогенезе желтухи при остром холецистите // Вестник хирургии. – 1989. – №7. – С.3-7.
13. Дунаевский О.А. Дифференциальная диагностика заболеваний печени. – Л.: Медицина. – 1985. – 264с.
14. Земсков В.С., Скиба В.В., Хмельницкий С.И., Гичка С.Г., Чевердюк Д.А. Новый подход к интраоперационной диагностике холангита и выбору хирургической тактики при операциях на желчных путях // Клин. хирургия. – 1992. – №9-10. – С.2-6.
15. Конюхова С.Г. Нарушения перекисного окисления липидов при деструктивных процессах в брюшной полости и их коррекция методом гемосорбции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук, Л., 1990. – 24с.
16. Копылова Н.Г., Майора А.Я. Роль процессов перекисидации в патогенезе заболеваний печени // Липиды: структура, биосинтез, превращения и функции. – М.: Медицина, 1992. – С.119.
17. Королев Б.А., Пиковский Д.Л. Экстренная хирургия желчных путей. – М.: Медицина, 1990. – 240с.
18. Кубышкин В.А., Дауда М. Диагностика периаппулярных опухолей, осложненных механической желтухой // Хирургия. – 1993. – №3. – С.98-102.
19. Курлет Н.Г. Секреторное давление и гидродинамика желчи при длительной обтурации желчных протоков // Клиническая хирургия. – 1989. – №9. – С.21-23.
20. Логинов А.С., Матюшин Б.Н., Ткачев В.Д. Энзимная система дисмутации активных форм кислорода

- печени при хронических поражениях гепатобилиарной системы // *Вопр. мед. химии*. – 1991. – Т.37, №1. – С.31-33.
21. Магомедов А.З., Нагорный Т.М., Магомедов Ш.М., Ибрагимов А.М., Казиев А.А. Механическая желтуха // *Хирургия*. – 1977. – №11. – С.131-137.
 22. Малле-Ги П., Кестенс П.Ж. Синдром после холецистэктомии. – М.: Медицина, 1973. – 140с.
 23. Милонов О.Б., Грязнов С.Н. Двойное внутреннее дренирование общего желчного протока. – М.: Медицина, 1986. – 160с.
 24. Напалков П.Н., Витлин В.И. Некоторые патогенетические обоснования лечебной тактики при обтурационной желтухе // *Хирургия*. – 1973. – №11. – С.33-38.
 25. Напалков П.Н., Артемьева Н.Н., Качурин В.С. Пластика терминального отдела желчного и панкреатического протоков. – Л.: Медицина, 1980. – 184с.
 26. Носов Р.С. Декомпрессионные дренажи пузырного протока при неопухолевых заболеваниях желчевыводительной системы // *Хирургия*. – 1974. – №3. – С.84-87.
 27. Панасенко О.М., Сергиенко В.И. Свободнорадикальная модификация липопротеинов крови и атеросклероз // *Биол. мембраны*. – 1993. – Т.10, №4. – С.341-381.
 28. Петухов Е.Б., Филимонов М.И., Александрова Н.П., Корнеев А.А. Перекисное окисление липидов и нарушение свойств эритроцитов у больных с механической желтухой // *Хирургия*. – 1990. – №1. – С.27-30.
 29. Пиковский Д.Л. Осложненный холецистит и его хирургическое лечение: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – Горький, 1964. – 26с.
 30. Подъяблонская И.А. Клиническое обоснование показаний к холедоходуоденоанастомозу при доброкачественном поражении желчных путей: Дисс. ... канд. мед. наук., 1987. – 237с.
 31. Пуртокас А.И. Биоритмическая функция и адаптивная перестройка желчевыводительной системы после холецистэктомии // *Хирургия*. – 1983. – №8. – С.90-94.
 32. Родионов В.В., Филимонов М.И., Могучев В.М. Калькулезный холецистит, осложненный механической желтухой. – М.: Медицина, 1991. – 320с.
 33. Рябцев В.Г., Соломка Я.А. Комплексное лечение механической желтухи // *Хирургия*. – 1994. – №5. – С.38-41.
 34. Ситников В.А., Лысенко В.А., Иваненков А.А. Перихоледохеальный лимфаденит // *Хирургия*. – 1982. – №1. – С.22-23.
 35. Титов В.Н. Патологические основы лабораторной диагностики заболеваний печени // *Клинич. лабор. диагностика*. – 1996. – №1. – С.3-9.
 36. Филин В.И., Костюченко А.Л. Неотложная панкреатология. – С-Пб.: Питер, 1994. – 416с.
 37. Чаяло П.П. Нарушения обмена липопротеидов. – К.: Здоров'я, 1990. – 184с.
 38. Юпатов С.И. О структуре мышц внепеченочных желчных путей // *Хирургия*. – 1966. – №5. – С.47-51.
 39. Юхтин В.И., Хрипун А.И., Ракша А.П., Жукоцкий А.В. и др. Значение морфологических изменений печени при остром обтурационном холецистите в определении хирургической тактики // *Хирургия*. – №3. – С.53-56.
 40. Angelin B. Regulation of hepatic cholesterol metabolism in man // *Ann. Med.* – 1991. – Vol.23, N.2. – P.177-180.
 41. Benjer J.R., Thompson M.H. Annual pancreas and obstructive jaundice // *Am. J. Gastroenterol.* – 1997. – Vol.92, N.4. – P.713-714.
 42. Bismuth H. et al. Postoperative liver insufficiency: prevention and management // *Wld. J. Sur.* – 1994. – Vol.7. – P.505-510.
 43. Chen C.Y., Shiesh S.C., Su W.C., Chang K.K., Lin Y.Z. Sequential changes of bile contents in patients with obstructive jaundice from different etiologies // *Hepatogastroenterology*. – 1996. – Vol.43, N.10. – P.796-799.
 44. Connoilli M.M., Dawson P.S., Miskelassi F. et al. Survival in 1001 patients with carcinoma of pancreas // *Ann. Surg.* – 1987. – Vol.206, N.3. – P.366-373.
 45. Dancour A. Natural history of non alcoholic chronic pancreatitis. Study of 37 cases and comparison with 319 cases of alcoholic chronic pancreatitis // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 1993. – Vol.17, N.12. – P.915-924.
 46. England R.E., Martin D.F. Endoscopic and percutaneous intervention in malignant obstructive jaundice // *Cardiovasc. Intervent. – Radiol.* – 1996. – Vol.19, N.6. – P.381-387.
 47. Jacobs J.K., Cebul R.D., Adamson T.E. Evaluation of factors influencing common duct exploration. Acute cholecystitis // *Amer. Surg.* – 1986. – Vol.52, N.4. – P.177-181.
 48. Kaiho T., Miyazaki M., Ito H., Ambiru S., Shimizu H. et al. Reduced hepatic functional reserve in cirrhosis and obstructive jaundice with special reference to histological morphometric analysis and galactosa elimination capacity // *Eur. Surg. Res.* – 1996. – Vol.28, N.4. – P.333-340.
 49. Lygidakis N.J., Brummelkamp W.H. The significance of intrabiliary pressure in acute cholangitis // *Surg., Gynec., Obstet.* – 1985. – Vol.161, N.5. – P.465-469.
 50. Lygidakis N.J., Brummelkamp W.H. Surgical management of proximal benign biliary strictures // *Acta chir. scand.* – 1986. – Vol.152 (May): – P.367-371.
 51. Mallet-Guy P. La chirurgie biliaire sous controle manometrique et radiologique peroperative. – Paris, 1947.
 52. Nishagaki J., Hagihara M., Miramatra M. et al. Effect of thermal injury on lipid peroxide levels in rat // *Biohem. Med.* – 1980. – Vol.24, N.2. – P.185-189.
 53. Norum K.R., Gjone E. Lecitin: cholesterol acyltransferase recent research on biochemistry and physiology of the enzyme // *Scand. J. Clin. and Lab. Invest.* – 1974. – Vol.33, N.3. – P.191-197.
 54. Olinescu R., Boghiu E. The presence of peroxide in the serum of newborns with hyperbilirubinemia and possible consequences on the brain // *Rev. roum. biochem.* – 1989. – Vol.20, N.1. – P.45-50.
 55. Pfuhl W. // *Mollendorf Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*. – Berlin. – 1932. – Bd.5. – S.426.
 56. Piskorska D., Kohieczna-Gozebeniak E. Rola i mechanizm dzialania acylotransferasy cholesterolu i metabolizm lipoprotein // *Prz. Lek.* – 1991. – Vol.48, N.2. – P.239-241.
 57. Rha S.Y., Stovroff M.C., Glick P.L., Allen J.E., Ricketts R.R. Choledochal cysts: ten years experience // *Ann. Surg.* – 1996. – Vol.62, N.1. – P.30-34.
 58. Simko V., Kelley R.E., Dincsoy H.P. Predicting severity of liver disease: Twelve laboratory tests evaluated by multiple regression // *J. int. med. Res.* – 1985. – Vol.13, N.5. – P.249-254.
 59. Solajic-Bolicevic N., Stavejenc A. Lecitin-cholesterol-acyltransferase (LCAT) // *Diabetol croat.* – 1991. – Vol.20, N.2. – P.55-67.

© ШУРЫГИНА И.А., ШУРЫГИН М.Г. –
УДК 616.988-08:615

ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕРФЕРОНОВ В ЛЕЧЕНИИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

И.А. Шурыгина, М.Г. Шурыгин.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – акад. МТА и АН ВШ А.А. Майборода, кафедра инфекционных болезней, зав. – проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной терапии, зав. – проф. Т.П. Сизых)

Резюме. В статье проанализированы роль и перспективы применения интерферонов при вирусных заболеваниях. Особое внимание уделено показаниям и противопоказаниям, тактике лечения интерферонами при хронических вирусных гепатитах.

Широкое распространение вирусных инфекций, тяжесть их течения определили высокую социальную значимость разработки новых методов лечения данных заболеваний. Наиболее перспективной группой противовирусных препаратов в настоящее время являются интерфероны (ИФН). Широкое применение ИФН в клинической практике стало возможным только благодаря разработке генно-инженерных методов получения рекомбинантных ИФН.

Препараты ИФН, применяемые в медицине, по способу получения подразделяются на природные человеческие лейкоцитарные, рекомбинантные ИФН и консенсус-ИФН.

Наиболее известны следующие препараты:

- Человеческий лимфобластоидный ИФН α -n1 (напр., Веллферон[®]) – препарат природного α -ИФН, получаемый из культуры человеческих лимфобластных клеток, содержит 22 подтипа α -ИФН.
- Рекомбинантные ИФН: α -2a (напр., Роферон А[®]), α -2b (напр., Интрон А[®]) – препараты генно-инженерного производства, полученные путем клонирования одного из генов α -ИФН в бактериальной клетке и содержат только 1 подтип α -ИФН. Фармакологические и фармакокинетические исследования показали, что активность ИФН- α -2a сходна с таковой у ИФН- α -2b. Этого и следовало ожидать, поскольку данные препараты отличаются друг от друга только одной аминокислотой.
- Консенсус-ИФН- α (напр., Инферген[®], Альфакон-1[®]) – это не природный ИФН, сконструирован генно-инженерным методом после изучения наиболее часто встречающихся аминокислот в каждой позиции у природных ИФН. Это ИФН- α , в котором с целью достижения максимальной биологической активности объединены свойства многих подгрупп ИФН- α . Обладает высокой способностью активировать естественные кил-

леры, значительной антивирусной и антипролиферативной активностью [26].

Новые возможности фармакологического синтеза привели к созданию депо-ИФН (PEG-ИФН- α [®]). Содержащийся в препарате ИФН- α -2a или ИФН- α -2b соединен ковалентной связью с полиэтиленгликолем как молекулой инертного носителя. Период полувыведения препарата по сравнению с обычными ИФН существенно больше, в связи с чем его можно вводить подкожно только 1 раз в неделю.

В инфекционной патологии ИФН нашли основное применение в терапии хронических вирусных гепатитов В, С и G. Цели применения ИФН при хронических вирусных гепатитах можно определить следующим образом:

- блокирование активной репликации вируса;
- улучшение клинических, лабораторных и морфологических параметров течения хронического заболевания печени;
- долгосрочная профилактика развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

В зависимости от индивидуального ответа на интерферонотерапию при хронических вирусных гепатитах можно ожидать следующих результатов лечения [6]:

Получение эффекта: при проведении лечения в соответствии с оптимальной схемой у больного через 2-3 мес нормализуется уровень аминотрансфераз и исчезает HCV-RНК, HGV-RНК или HBV-DНК из сыворотки.

Частичный ответ: в ответ на терапию нормализуется уровень аминотрансфераз при сохраняющейся виремии, либо исчезает возбудитель из крови при сохраняющемся повышении аминотрансфераз.

Отсутствие эффекта: у больного в течение 3 месяцев не происходит нормализации активности аминотрансфераз и исчезновения HCV-RНК, HGV-RНК или HBV-DНК из сыворотки.