

4. Лекарственное растительное сырье. Фармакогнозия: Учебное пособие / Под ред. Г.П. Яковлева и К.Ф. Блиновой. – СПб., 2004. – 765 с.

5. Маишковский М.Д. Лекарственные средства. – М., 2008. – 1206 с.

6. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. – Т.1. – СПб.; М., 2008. – 421 с.

7. Сергиенко В.И., Бондаренко И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. – М., 2006. – 256 с.

8. Diaz M.N., Frei B., Vita J.A., Keaney J.F.Jr. Antioxidants and atherosclerotic heart disease // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 337. – P.408-416.

9. Miranda C.L., Stevens J.F., Ivanov V., et al. Antioxidant and

prooxidant actions of prenylated and nonprenylated chalcones and flavanones in vitro // J. Agric. Food Chem. – 2000 – Vol. 48. № 9 – P.3876-3884.

10. Schiller H., Forster A., Vonhoff C., et al. Sedating effects of Humulus lupulus L. extracts // Phytomed. – 2006. – Vol. 13. № 8. – P.535-541.

11. Stevens J.F., Miranda C.L., Wolters K.R., et al. Identification and in vitro biological activities of hop proanthocyanidins: Inhibition of nNOS activity and scavenging of reactive nitrogen species // J. Agric. Food Chem. – 2002. – Vol. 50. № 12. – P.3435-3443.

12. Zanolli P., Zavatti M., Rivasi M., et al. Evidence that beta-acids fraction of hops reduced central GABAergic neurotransmission // J. Ethnopharmacol. – 2007. – Vol. 109. № 1. – P.87-92.

Информация об авторах: Тел.: (3012)433713 E-mail: tatur75@mail.ru; Разуваева Янина Геннадьевна – к.б.н., научный сотрудник лаборатории безопасности биологически активных веществ ИОЭБ СО РАН; Николаев Сергей Матвеевич – д.м.н., профессор, заведующий Отделом биологически активных веществ ИОЭБ СО РАН; Кабачук Наталья Викторовна – аспирант лаборатории безопасности биологически активных веществ ИОЭБ СО РАН; Нагаслаева Ольга Васильевна – к.фарм.н., младший научный сотрудник лаборатории медико-биологических исследований ИОЭБ СО РАН

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© ПЬЯНИКОВ В.В., АХМЕДОВ В.А., БЕРЕЗНИКОВ А.В., ВАСЬКИНА Т.В. – 2010

ВЛИЯНИЕ АДЕМЕТИОНИНА НА РЕЗУЛЬТАТЫ АНТИФИБРОЗНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ

В.В. Пьяников, В.А. Ахмедов, А.В. Березников, Т.В. Васькина

(Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Остапенко)

Резюме. Было обследовано 30 больных с изолированным хроническим вирусным гепатитом С и 30 больных с ХГС+ХГВ. Каждая из групп была разделена на две равные подгруппы. Больные первой подгруппы получали терапию по стандартной схеме с применением интерферона и рибавирина, а больные второй подгруппы еще в дополнение к проводимой терапии перорально назначали препарат адеметионин по 400 мг 2 раза в день (гептрал). В группе больных ХГС+ХГВ на фоне включения в схему адеметионина было получено значимое снижение показателей АлАТ, ЩФ, ГГТП, тимоловой пробы ($p<0,05$). Также значимо улучшались показатели косого внешнего размера правой доли печени по данным УЗИ ($p<0,05$) и среднего коэффициента эластичности паренхимы печени по данным кратковременной эластографии. Таким образом, включение адеметионина в схему терапии при сочетании ХГС и ХГВ приводит к значительному замедлению темпов формирования ФП и поэтому представляется целесообразным в качестве комплексной антифиброзной терапии.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, фиброзирование печени, адеметионин.

THE INFLUENCE OF ANTIFIBROTIC TREATMENT WITH ADEMETHIONINE ON FIBROTIC PROCESS IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS

V.V. Pyannikov, V.A. Akhmedov, A.V. Bereznikov, T.V. Vaskina

(Omsk State Medical Academy)

Summary. 30 patients with isolated viral hepatitis C and 30 ones with combination of viral hepatitis C+B have been investigated. The patients were divided into 2 groups with 15 patients in each group. The first group received ordinary antiviral treatment with combination of interferon and ribavirin. The second group in addition to usual antiviral treatment received ademethionine (Heptral). In the group of patients with combination of viral hepatitis C+B, who received Heptral, the significant decrease of Alt, GGT, timol probe has been observed ($p<0,05$). In addition the decrease of liver size ($p<0,05$) and elastic liver coefficient, that reflected fibrotic processes, have been defined. Combination of usual antiviral treatment with ademethionine of viral hepatitis C+B leads to significant decrease of fibrotic processes in hepatic tissue.

Key words: viral hepatitis C, liver fibrosis, ademethionine.

Хронический гепатит (ХГС) отличается длительным субклиническим или малосимптомным течением, что существенно затрудняет его диагностику. Минимальные клинические проявления не исключают обнаружения при морфологическом исследовании ткани печени умеренной и высокой активности патологического процесса. У 20-40% больных ХГС происходит формирование цирроза печени (ЦП), причем в течение длительного времени цирроз остается компенсированным и, как правило, нераспознанным [7]. Темпы формирования ЦП имеют экспоненциальное значение, то есть с увеличением сроков возрастает скорость накопления

внеклеточного матрикса в паренхиме печени детерминирующего прогрессирование фиброза печени (ФП).

В связи с этим актуальной представляется необходимость проведения специфической антифиброзной терапии больным с ХГС. В настоящее время существуют данные об эффективности адеметионина (Гептрал, Abbott, USA) при ФП, ассоциированном с алкогольной болезнью печени у человека [4]. Однако при вирусных гепатитах в доступных литературных источниках влияние адеметионина на ФП не изучалось.

Цель исследования. Оценить влияние адеметионина в

составе комплексной терапии на формирование фиброза печени при изолированном хроническом вирусном гепатите С, а также при хронических вирусных гепатитах смешанной этиологии (С+В).

Материалы и методы

Под наблюдением находились две группы больных, включающие 30 человек с ХГС и 30 больных с ХГС+ХГВ. Каждая из групп была разделена на две равные подгруппы. Больные первой подгруппы получали терапию по стандартной схеме с применением интерферона и рибавирина, а больные второй подгруппы – еще в дополнение к проводимой терапии перорально препарат адеметионин по 400 мг 2 раза в день (гептрал). Исследование проведено с одобрения этического комитета при Омской государственной медицинской академии. До момента исследования больные не получали стандартных схем этиотропной противовирусной терапии. Средний возраст больных составил – 42,32±2,09 лет (от 23 и до 80 лет). Среди больных в эпидемиологическом анамнезе употребление наркотиков зафиксировано у 14 (23,3%), операции, гемотрансфузии и прочие инвазивные вмешательства – у 34 (56,7%), наличие факторов риска не установлено у 12 (20%) больных. Среди больных каждой подгруппы было по одному – с впервые выявленными циррозами печени.

У всех больных изучали в динамике клиническое течение заболевания, биохимические показатели: общий белок, АлАТ и АсАТ, щелочную фосфатазу (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазу (ГГТП), общий холестерин, общего, прямой и непрямого билирубин, тимоловую пробу.

Инструментальные методы диагностики включали в себя ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ) и эзофагогастродуоденоскопию (ФГДС) (для исключения выраженной патологии желудка и двенадцатиперстной кишки). Диагноз хронического вирусного гепатита основывался на наличии маркеров HCV-инфекции (aHCV, aHCVIgM, aHCVcoreNS) и HBV-инфекции (HBsAg, aHBcor, aHBcorIgM, HBeAg, aHBe) и наличия изменений типичных для хронических диффузных заболеваний печени по данным УЗИ. Также всем больным проводилось ПЦР крови, выявляющая наличие РНК HCV.

Всем больным проводилось исследование методом кратковременной эластографии при помощи аппарата «Фиброскан» (Echosens, Франция).

Все вышеизложенные показатели отслеживались в динамике, через 3 месяца после проведения терапии.

Значимость различий средних значений оценивали по непараметрическому критерию Уилкоксона. Различия между качественными признаками оценивали с помощью критерия хи-квадрат. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Все расчеты выполнены на персональном компьютере с использованием программы SPSS v. 11.5.0 for Windows.

Результаты и обсуждение

В группе больных с изолированным ХГС биохимический ответ, заключавшийся в значимом снижении значений АлАТ с $89,55 \pm 13,62$ ед/л до $57,55 \pm 7,88$ ед/л ($p < 0,05$), был получен в

подгруппе больных, не получавших адеметионин дополнительно к основной терапии (табл. 1).

Зато в подгруппе больных ХГС, получавших адеметионин, значимо большее снижение претерпели значения ЩФ с $203,05 \pm 10,5$ ед/л до $142,94 \pm 12,34$ ед/л ($p < 0,05$), площади селезенки по данным УЗИ с $36,4 \pm 2,15$ см² до $30,7 \pm 1,55$ см² ($p < 0,05$) и среднего коэффициента эластичности паренхимы печени с $6,51 \pm 0,34$ кПа до $5,36 \pm 0,24$ кПа ($p < 0,05$). На наш взгляд эти факты можно было объяснить снижением выраженности со-

Таблица 1

Биохимические показатели в сравниваемых группах больных ХГС

Показатели	ХГС (ИФН)	ХГС (ИФН+ гептрал)	ХГС (ИФН) после лечения	ХГС (ИФН+ гептрал) после лечения	Норма
Общий билирубин (мкмоль/л)	13,27±1,16	15,12±2,05	11,22±0,82	13,44±1,68	8,5-20,5
АлАТ (ед/л)	89,55±13,62*	84,01±8,1	57,55±7,88*	65,54±9,6	8-54
АсАТ (ед/л)	43,61±3,66	47,93±5,64	37,31±3,18	37,25±3,92	16-40
ЩФ (ед/л)	191,88±12,46	203,05±10,5**	199,54±12,08	142,94±12,34**	0-315
ГГТП (ед/л)	37,17±6,45	32,01±5,32	35,65±6,06	36,53±7,21	0-45
Глюкоза (ммоль/л)	4,88±0,21	4,83±0,18	4,59±0,14	4,71±0,24	3,3-5,5
Общий белок (г/л)	74,69±0,82	75,07±1,05	74,24±1,35	75,08±1,01	65-85
Тимоловая проба (ед)	6,6±1,00	6,93±1,21	6,44±0,94	5,92±1,24	1-4
Холестерин (ммоль/л)	4,77±0,22	4,49±0,32	5,08±0,3	4,22±0,22	3,7-7,0

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

путствующего стеатоза печени, влияющего, как известно, на показатели ЩФ [2] и данные кратковременной эластографии [6,8].

В группе больных ХГС+ХГВ результаты терапии с применением адеметионина были значимо лучше, чем без его применения. На фоне включения в схему адеметионина было получено значимое снижение показателей АлАТ, ЩФ, ГГТП, тимоловой пробы (табл. 2). Также значимо улучшились показатели косого внешнего размера правой доли печени по данным УЗИ со $138,54 \pm 3,49$ мм до $126,94 \pm 3,08$ мм ($p < 0,05$) и среднего коэффициента эластичности паренхимы печени по данным кратковременной эластографии с $6,58 \pm 0,46$ кПа до $5,23 \pm 0,26$ кПа ($p < 0,05$). Также значимо в подгруппе больных, получавших адеметионин в дополнение к противовирусной терапии, было отмечено повышение количества общего белка, что можно интерпретировать как становление восстановления белоксинтетической функции печени (табл. 2). На фоне проводимой терапии в обеих подгруппах больных ХГС+ХГВ отмечалось значимое снижение значений глюкозы крови, что являлось, безусловно, положительным прогностическим показателем, так как по мере прогрессирования ФП и нарушения функций гепатоцитов отмечается снижение толерантности к глюкозе [5].

Таблица 2

Биохимические показатели в сравниваемых группах больных ХГС + ХГВ

Показатели	ХГС + ХГВ (ИФН)	ХГС + ХГВ (ИФН+ гептрал)	ХГС + ХГВ (ИФН) после лечения	ХГС + ХГВ (ИФН+ гептрал) после лечения	Норма
Общий билирубин (мкмоль/л)	13,29±2,82	14,39±2,08	12,82±1,01	12,38±1,79	8,5-20,5
АлАТ (ед/л)	102,16±22,49	132,35±21,73*	66,66±12,24	77,99±12,64*	8-54
АсАТ (ед/л)	48,7±5,58	52,74±6,68	39,21±4,91	41,52±4,59	16-40
ЩФ (ед/л)	277,11±49,38*	379,49±41,62**	159,85±25,68*	167,41±18,92**	0-315
ГГТП (ед/л)	83,42±19,12	84,23±18,18*	44,62±8,44	45,79±5,91*	0-45
Глюкоза (ммоль/л)	5,8±0,26**	5,57±0,24**	4,53±0,19**	4,51±0,19**	3,3-5,5
Общий белок (г/л)	73,94±1,41	72,64±1,07*	75,1±1,28	76,27±1,41*	65-85
Тимоловая проба (ед)	4,06±0,46	4,61±0,84*	3,71±0,49	2,53±0,36*	1-4
Холестерин (ммоль/л)	5,5±0,68	5,08±0,3	4,9±0,48	4,39±0,59	3,7-7,0

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Известно, что при сочетании ХГВ и ХГС отмечается более активное формирование ФП [3]. Таким образом, достижение биохимического ответа при применении адеметионина в сочетании с противовирусной терапией (снижение активности АлАТ и уровня ГГТП), уменьшение КВР правой доли печени по данным УЗИ и снижение среднего коэффициента эластичности паренхимы печени по данным кратковременной эластографии позволяет рассматривать результат включения в схему терапии адеметионина как замедляющий процесс фиброгенеза в печеночной паренхиме [9].

Вместе с тем, включение в схему терапии адеметионина

при ХГС не выявило каких-либо значительных преимуществ в сравнении со стандартной схемой комбинации интерферона и рибавирина.

Снижение же среднего коэффициента эластичности паренхимы печени по данным кратковременной эластографии можно рассматривать как регресс стеатоза печени, как правило, наблюдающегося при ХГС с той или иной выраженностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурневич Э.З., Лопаткина Т.Н., Никулина Е.Н. Противовирусная терапия цирроза печени в исходе хронического гепатита С // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. – 2005. – Т.2. №21. – С.3-10.
2. Корнеева О.Н., Дранкина О.М., Буевров А.О., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2005. – №4. – С.21-24.
3. Серов В.В., Севергина Л.О., Секамова С.М. и др. Сравнительная морфологическая характеристика вирусных гепатитов В и С // Архив патологии. – 1996. – №5. – С.47-52.
4. Сюткин В.Е. Современные представления о фиброзе печени // Гепатологический форум. – 2007. – №2 – С.3-7.
5. Шерлок Ш., Дули Д. Заболевания печени и желчных путей: практ. руководство / Пер. с англ. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. – 864 с.

Таким образом, включение адеметионина в схему терапии при ХГС не обладает значительными преимуществами в сравнении со стандартной комбинацией интерферона и рибавирина в отношении антифиброзной терапии. Включение адеметионина в схему терапии при сочетании ХГС и ХГВ приводит к значительному замедлению темпов формирования ФП и поэтому представляется целесообразным в качестве комплексной антифиброзной терапии.

ных путей: практ. руководство / Пер. с англ. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. – 864 с.

6. Fraquelli M., Rigamonti C., Casazza G., et al. Reproducibility of transient elastography (TE) in assessing hepatic fibrosis // Hepatology. – 2006. – Vol. 44. Suppl. 1. – P.687.
7. Poynard T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P.825-832.
8. Roulot D., Czemichow S., Le Clesiau H., et al. Influence of metabolic syndrome on liver stiffness in subjects without overt liver disease // Hepatology. – 2006. – Vol. 4. Suppl. 1. – P.812.
9. Serejo F., Marinho R., Costa A., et al. Transient elastography in chronic hepatitis C. Will it modify the assessment and the follow-up of treated patients? // Hepatology. – 2006. – Vol. 44. Suppl. 1. – P.354.

Информация об авторах: 644042, г. Омск 42, Проспект Маркса 37, кв. 126, E mail: v_akhmedov@mail.ru, Ахмедов Вадим Адильевич - проф., д.м.н.

© КУБАЧЕВ К.Г., КУКУШКИН А.В. – 2010

ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ИЗОЛИРОВАННОЙ И СОЧЕТАННОЙ ТРАВМЕ ПЕЧЕНИ

К.Г. Кубачев, А.В. Кукушкин
(Александровская больница, г. Санкт-Петербург, гл. врач – В.П. Козлов)

Резюме. В статье приводится анализ результатов лечения 388 пострадавших с изолированной (131-33,8%) и сочетанной травмой (257-66,2%) печени. Особо акцентируется внимание на трудностях диагностики повреждения печени при тяжелой закрытой сочетанной травме. Изучены обоснованность применения видеоскопических вмешательств при травме печени, определены показания к их выполнению. Предложен дифференцированный подход к выбору вида хирургического вмешательства при тяжелой изолированной или сочетанной травме печени, показана целесообразность двухэтапных вмешательств. Обоснована тактика лечения при центральных разрывах печени и гемобилии. Показано, что применение малоинвазивных технологий лечения пациентов с повреждениями печени, позволило снизить частоту послеоперационных осложнений и летальность.

Ключевые слова: повреждение печени, изолированная и сочетанная травма печени, эмболизация артерий, лапароскопическая диагностика, хирургическое лечение.

DIAGNOSTICS AND SURGICAL TACTICS IN ISOLATED AND COMBINED HEPATIC TRAUMA

K.G. Kubachoev, A.V. Kukushkin
(Alexandrovskaya Hospital, Sankt-Peterburg)

Summary. The article is devoted to the most difficult problem in urgent surgery - treatment of a victim with isolated and combined hepatic trauma. The treatment results of 388 victims with the opened and closed damages of liver are analyzed. The attention on difficulties in diagnostics of hepatic damage is focused, especially in severe combined closed trauma. Diagnostic possibilities of different instrumental methods are analyzed; optimal diagnostic algorithm is presented. Validity of videoscopic interventions in hepatic trauma is studied, the indications of their implementation are defined. The differentiated approach to the choice of type of surgical intervention in the severe isolated or combined trauma of liver is presented; expedience of two stage intervention is shown. Treatment tactics in central hepatic ruptures and hemobilia is grounded. It is shown that the frequency of postoperative complications and lethality are reduced, according to combination of little invasion and traditional technologies in treatment of patients suffering from hepatic damages.

Key words: liver damage, isolated and combined hepatic injury, artery embolization, laparoscopic diagnostics, surgical treatment.

Среди нерешенных проблем хирургии актуальными остаются вопросы диагностики и лечения пострадавших с повреждениями печени. Это обусловлено тем, что, несмотря на значительное расширение арсенала методов инструментальной диагностики и внедрение новых технологий, количество диагностических ошибок и летальность остаются высокими. Трудность диагностики травм печени связана с тяжестью состояния пострадавших, обусловленной совокупностью сочетанных повреждений, шоком, тяжелой кровопотерей, комой, нередко, алкогольным или наркотическим опьянением [1,3,11,10,11].

Частота повреждений печени при проникающих ранениях живота является наиболее высокой, достигая 32-57% в структуре повреждений органов брюшной полости, а при

закрытой травме груди и живота они отмечаются у 20-47% пострадавших [2,3,4,5,8]. Послеоперационная летальность при травме печени остается высокой, составляя 9-34%, и не имеет тенденции к снижению, а различные осложнения отмечаются у 17-35% пациентов. Наряду с тяжестью травмы печени, причинами этого являются поздняя диагностика повреждений, тактические и технические ошибки при выполнении оперативного вмешательства, нередко выражающиеся в неоправданном расширении объема операции. Наиболее трудными для хирургического лечения остаются огнестрельные и колото-резанные раны с длинным раневым каналом, размоложение значительных объемов паренхимы и повреждения, локализующиеся в портальных или кавальных воротах печени [1,6,7,9,11].