

8. Higher 1,25-dihydroxyvitamin D3 concentrations associated with lower fall rates in older community-dwelling women / *K.A. Faulkner, J.A. Cauley, J.M. Zmuda [et al.]* // *Osteoporos Int.* – 2006. – 17(9): 1318–1328.
9. *Лесняк О.М.* Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение : клинические рекомендации / *О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленская.* – М. : ГЕОТАР–Медиа, 2009. – 272 с.
10. *Сміян С.І.* Місце денситометрії в діагностиці остеопорозу / *С.І. Сміян* // *Ліки України.* – 2006. – № 105. – С. 48–51.

THE CHANGE OF BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE TISSUE METABOLISM IN PATIENTS WITH ASSOCIATED PATHOLOGY OF DIGESTIVE ORGANS

M.I. Shved , T.V. Boyko., G.V. Lykhatska., V.O. Lykhatska
Ternopil State Medical University bu I.Ya. Horbachevsky

It was studied changes in biochemical markers of bone metabolism in patients with combined pathology of the digestive system. it was determined that in the blood of patients with combined pathology of the digestive system increased levels of markers of hydroxyproline and rumalonsensitive antibodies, which correlates with indices of bone mineral density.

УДК 616.36-004/615-03-08

Динамика показателей фиброза у больных циррозом печени при лечении с применением урсодезоксихолевой кислоты

*В.Б. Ягмур, С.С. Ягмур, В.Е. Кудрявцева,
Л.Я. Мельниченко, Н.П. Дементий*

ГУ “Институт гастроэнтерологии НАМН Украины” (Днепропетровск)

Наиболее универсальной защитной реакцией организма на повреждение является фиброз; это своего рода защитный процесс направленный на капсуляцию пораженного участка [1].

Патология печени в морфологии рассматривается как пример фибротической реакции на повреждение тканей. Фиброз печени развивается в результате травмы, отравления, инфицирования вирусами гепатита на фоне иммунодефицита, иногда может быть быстро прогрессирующим, [2] но в большинстве случаев развивается в течение десятилетий. Затяжной характер фиброза печени в сравнении с более быстрой прогрессией в случаях болезней легких или почек, обычно приписывается уникальным регенераторным способностям печени, однако молекулярные основы этой способности остаются невыясненными [1].

Фиброгенез запускается активацией Купферовских клеток, которые в ответ на острое или хроническое повреждение печени начинают продуцировать большое количество цитокинов и хемокинов. Эти медиаторы, среди которых трансформирующий фактор роста β (TGF- β), тумор-некротизирующий фактор- α (TNF- α), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), вместе со свободными радикалами активизируют печеночные звездчатые клетки (перициты). Результатом является их переход из спокойного состояния (при котором основной их функцией является хранение ретинола) в активированное. Они теряют способность запасать витамин А, трансформируются в миофибробласты и начинают усиленно продуцировать компоненты экстрацеллюлярного матрикса: коллаген (преимущественно IV типа), ламинин, фибронектин, протеогликаны [3]. Вклад звездчатых клеток в патологию печени не ограничивается избыточной продукцией соединительной ткани. Пролиферация перицитов приводит к формированию новых кровеносных сосудов и ремоделированию синусоидов. Эти процессы – результат гипоксии и действия вазоактивных медиаторов и цитокинов: оксида азота, окиси углерода, эндотелиального фактора роста (VEGF) и PDGF [4]. Перициты, благодаря своему особенному строению – наличию отростков, способности использовать гладкомышечный актин после трансформирования их в миофибробласты, а также благодаря их тесной связи с эпителием синусоидов, могут участвовать в вазоконстрикции, тем самым, повышая сопротивление току крови, они усиливают печеночную гипертензию. Наряду с процессами

фибротизации синтезируются интерстициальные протеиназы, участвующие в деградации коллагена: металлопротеиназы (ММП) -1, 8 и 13. Регрессия экстрацеллюлярного матрикса происходит также благодаря апоптозу активированных звездчатых клеток. В последующем все зависит от того, прекращается ли действие повреждающего фактора (вирусов, аутоантител, токсинов и т.п.). Если патогенный фактор перестает действовать, то на фоне продолжающейся активности металлопротеиназ и апоптоза миофибробластов происходит деградация коллагена и печеночная ткань постепенно регенерирует. Такой вариант является благоприятным. Подобные наблюдения описаны у пациентов с синдромом перегрузки железом и медью, алкоголь-индуцированным поражением печени, хроническими вирусными гепатитами после элиминации вируса, неалкогольным стеатогепатитом, аутоиммунным гепатитом [5].

При продолжении действия повреждающего фактора накопление экстрацеллюлярного матрикса ведет сначала к замещению им паренхимы печени, подвергшейся коллапсу. Постепенное разрастание коллагена вызывает механическое повреждение оставшихся гепатоцитов, нарушение их кровоснабжения, снижение функциональных свойств печени.

Для неинвазивной оценки фиброза используются различные инструментальные методики и маркеры. Метод непрямой эластографии печени с использованием аппарата FibroScan (EchoSens, Франция) основан на ультразвуковом измерении скорости и распространении механических колебаний, искусственно создаваемых аппаратом, на ткань печени [6]. Использование ультразвуковой эластографии ограничено для больных с ожирением, так как сигнал проходит толщину ткани от 25 до 65 мм. В связи с этим возможны также затруднения при дифференцировке фиброза и стеатоза печени. Более высокую точность и специфичность продемонстрировала магнитно-резонансная эластография, которая по этим показателям сопоставима с биопсией печени. Магнитно-резонансная томография имеет диагностическую ценность и в отношении разграничения начальных проявлений фиброза от здоровой

печеночной ткани. Недостатком метода является дороговизна, что делает его использование недоступным для нашего населения [7].

Гиалуриновая кислота, тканевой ингибитор ММР (ТИМП-1 и ТИМП-2), ламинин, лептин, коллаген IV типа используются в качестве показателей, отражающих количество соединительной ткани [8]. Некоторые исследования показывают корреляцию уровня фактора роста гепатоцитов (HGF), PDGF, TNF- α , маркера апоптоза гепатоцитов – цитокератина 18 с выраженностью воспаления и фиброза [9]. Вместе с тем имеется ряд исследований, отрицающих ценность этих показателей в оценке фибротических изменений, в частности, при алкогольном гепатите и жировой болезни печени [10].

Подходы к лечению фиброза печени состоят в нивелировании действия этиологического фактора, индуцирующего фиброгенез, и воздействии на сам фиброгенез. Под нивелированием действия фактора подразумевается элиминация вирусов гепатита (при вирусных гепатитах), прекращение действия токсинов (при алкогольном и лекарственном гепатитах), коррекция инсулинорезистентности (при неалкогольной жировой болезни печени) и проч. Механизмы, лежащие в основе повреждения печени, фиброза, ключевые ступени патологического процесса – передача сигналов, активация и экспрессия генов в специфических клетках печени – являются мишенями для так называемой «молекулярной терапии». Это лечение включает ингибирование апоптоза гепатоцитов, ремоделирование соединительной ткани и антиоксидантную терапию.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) обладает иммуномодулирующим, антифибротическим и антиапоптотическим действием. Антифибротическое действие УДХК подтверждалось исследованиями, доказывающими торможение развития фиброза у больных с I и II стадиями первичного билиарного цирроза. Риск развития варикозного расширения вен пищевода у этих пациентов был достоверно ниже и обратно коррелировал с длительностью приема препарата. Антиапоптотический эффект УДХК связан с блокированием сигналов апоптоза (через Fas-рецептор) и усилением сигналов, индуцирующих выживание

клеток. Кроме вытеснения гидрофобных желчных кислот, действие УДХК состоит также в снижении проницаемости мембраны митохондрий и уменьшении выделения ими цитохрома С с блокированием активации каспаз. Антиоксидантное действие препарата воплощается в препятствии пероксид-индуцированному поражению путем роста уровня γ -глутамилцистеинсинтетазы мРНК и уровня редуцированного глутатиона. Иммуномодулирующее действие УДХК состоит в угнетении экспрессии патологического комплекса HLA-I гепатоцитов и патологического комплекса HLA-II эпителия желчных протоков, модуляции эффектов Т-киллеров и других субпопуляций лимфоцитов. УДХК тормозит излишнюю продукцию лимфоцитами воспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, TNF- α [11].

Цель исследования: определить действие лечебного комплекса, содержащего урсодезоксихолевую кислоту на показатели фиброгенеза и фибринолиза у больных криптогенным циррозом печени.

Объект и методы исследования. Наблюдались 28 больных криптогенным циррозом печени – класса А по Чайльд-Пью: 20 мужчин и 8 женщин в возрасте от 46 до 63 лет, в среднем $(49,4 \pm 10,9)$ лет с давностью установления диагноза от 5 до 13 лет – в среднем $(9,8 \pm 5,9)$ года. Критерии включения: сонографические признаки цирроза печени, признаки печеночной недостаточности и портальной гипертензии. Критерии исключения: вирусная и билиарная причины цирроза. Контрольную группу составили 11 здоровых лиц. Больные случайным образом были распределены на две группы. Первая группа (I) – 10 человек, получавшие базисную терапию, в состав которой входили эссенциальные фосфолипиды, витамины, дезинтоксикационные средства. Во вторую группу (II) вошли 18 пациентов, в лечении которых, помимо перечисленных препаратов, использовалась УДХК в дозе 10 мг/кг веса (препарат урсосан, PRO.MED.CS Praha). Предметом исследования были показатели, используемые в неинвазивной диагностике фиброза печени, отображающие образование и распад соединительной ткани. Анализировались изменения содержания маркера фиброгенеза – ламинина, маркера фибринолиза – ММП-

I и маркера регенерации печени – HGF, которые определяли методом ИФА [12, 13]. Использовались наборы реактивов фирмы «R@D» для определения концентрации ММП-1, фирмы “Bender Medsystems” – для определения сывороточного ламинина и фирмы “Invitrogen” – для определения HGF. Исследования проводили соответственно инструкции для каждого тест-набора. Показатели определялись до лечения и через 2-3 месяца после лечения. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью стандартного пакета прикладных программ Statistica for Windows 6.0. При нормальном распределении данных использовались показатели параметрической статистики – среднее значение (M) и стандартное отклонение (m). Оценка достоверности отличий между группами до лечения проводилась с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. При сравнении результатов лечения использовался ранговый критерий Уилкоксона.

Результаты исследования. Как видно из представленных в табл. 1 данных, достоверных различий по возрасту, полу, длительности болезни между группами не было ($p>0,05$).

Таблица 1 - Распределение больных по полу, возрасту и длительности болезни.

Группа	Пол		Возраст	Длительность болезни
	мужской	женский		
I группа (n=10)	7 (70,0%)	3 (30,0%)	39,4±5,9	9,4±4,9
II группа (n=18)	14 (77,8%)	4 (22,2%)	39,4±5,9	10,1±5,2

У всех пациентов при сонографическом исследовании была диагностирована портальная гипертензия: увеличение диаметра портальной вены (dVP) – до (15,4±2,1) мм у 21 (75,0%) пациента, увеличение диаметра селезеночной вены (dVL) – до (8,8±1,5) мм у 25 (89,3%); спленомегалия была зарегистрирована у 26 (92,9%) больных. При эндоскопическом исследовании 18 (64,3%) больных имели варикозное расширенные вены пищевода (рис. 1).

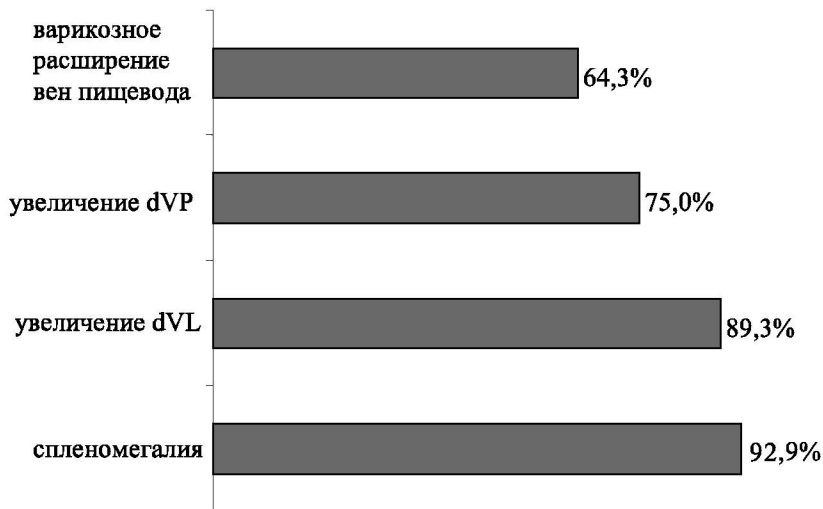


Рисунок 1 – Частота признаков портальной гипертензии по данным сонографического и эндоскопического исследований.

Печеночная недостаточность проявлялась снижением билирубин-выделительной функции печени – у 42,9% пациентов (уровни общего билирубина составили у этих больных $(39,6 \pm 5,8)$ мкмоль/л) и коагулопатией (у 46,4% был понижен ПТИ и составил в среднем $(70,2 \pm 4,4)\%$).

В таблице 2 представлены средние показатели маркеров фиброза, фибринолиза и регенерации гепатоцитов. Данные таблицы свидетельствуют об увеличенном содержания ламинина, уменьшении содержания MMP-1 в крови пациентов по сравнению с контрольной группой.

Уровни ламинина до и после лечения в первой группе составили $(15,98 \pm 1,43)$ ед./мл и $(14,54 \pm 3,48)$ ед./мл, во второй – $(14,92 \pm 2,13)$ ед./мл и $(9,03 \pm 3,28)$ ед./мл ($p < 0,02$) соответственно (рис. 2). Содержание MMP-1 в группе с базисной терапией было $(7786,0 \pm 251,17)$ пг/мл до лечения и $(8786,0 \pm 317,54)$ пг/мл – после лечения ($p < 0,02$). В группе, для лечения которой использовался урсосан, показатели были – $(7218,0 \pm 114,24)$ пг/мл и $(1198,0 \pm 218,32)$ пг/мл соответственно.

Таблица 2 - Показатели ламинина, MMP-1 и HGF пациентов и контрольной группы.

Показатель (единицы измерения)	Пациент	Контрольная группа
	M±m	M±m
ламинин, ед/л	15,2±1,2*	7,8±1,2
MMP-1 (пг/мл)	7585,1±532,6*	8419,8±532,6
HGF (пг/мл)	1238,2±162,5	1265,2±162,5

Примечание. * – достоверность отличий по сравнению с контрольной группой – $p < 0,001$.

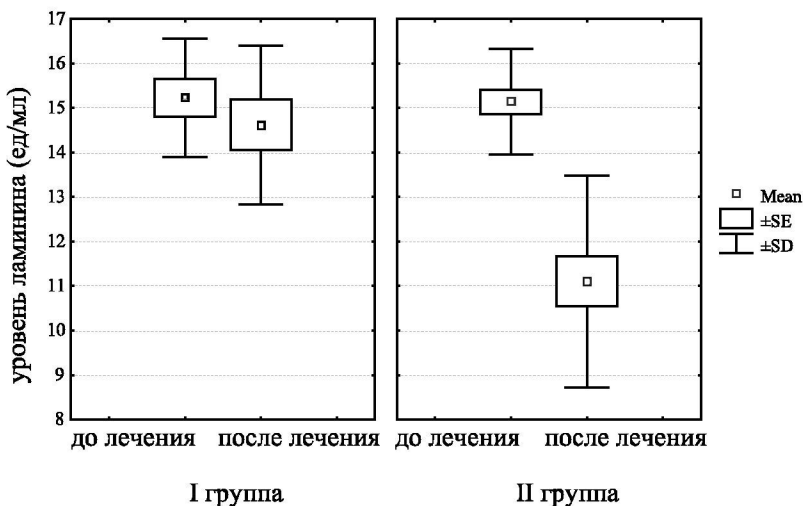


Рисунок 2 - Средние показатели уровней ламинина у больных до и после лечения.

В I группе до лечения содержание HGF было (1283,3±137,21) пг/мл, после лечения – (1212,3±218,27) пг/мл; во II группе этот показатель составил соответственно (1121,3±315,3) пг/мл и (1200,3±400,41) пг/мл ($p > 0,05$).

Таким образом, получена достоверная разница в показателях фиброгенеза и фибринолиза между группами, терапевтический комплекс которых отличался наличием урсосана. По-видимому антифибротическое действие урсодезоксихолевой кислоты

обусловлено торможением медиаторов воспаления – ИЛ-1, TNF- α , IFN γ , из-за чего не происходит трансформация звездчатых клеток печени в миофибробласты с одновременной активизацией фибринолиза.

Выводы. Под влиянием лечебного комплекса, содержащего урсосан, у больных криптогенным циррозом печени происходит замедление фиброгенеза и активизация фибринолиза. Об этом свидетельствует достоверное уменьшение активности ламинина и увеличение содержания металлопротеиназы-1.

1. *Scott L. Friedman Mechanisms of Hepatic Fibrogenesis / L. Scott Friedman // Gastroenterology. – 2008. – Vol. 134 [6]. – P. 1655–1669.*
2. Documented rapid course of hepatic fibrosis between two biopsies in patients coinfectd by HIV and HCV despite high CD4 cell count / *P. Bonnard, F.X. Lescure, C. Amiel [et al.] // J. Viral Hepat. – 2007. – Vol. 14 [11]. – P. 806–811.*
3. Molecular bases of hepatic fibrogenesis – genetic and therapeutical implications in chronic viral C hepatitis / *L. Rogoveanu, D.L. Sandulescu, D.I. Gheonea [et al.] // Romanian Journal of Morphology and Embryology. – 2008. – Vol. 49 [1]. – P. 21–25*
4. Don C. Current and Future anti-fibrotic therapies fot chronic liver disease / *C. Don, M.D. Rokey // Clin Liver Dis. – 2008. – Vol. 12 [4]. – 939 p.*
5. Ягмур В.Б. Неинвазивные методы диагностики фиброза печени / *В.Б.Ягмур // Новости медицины и фармации. – 2009. – № 279. – С. 30–35.*
6. Twelve potential fibrosis markers to differentiate mild liver fibrosis from cirrhosis in patients infected with chronic hepatitis C genotype 1 / *E.S. Andersen, M. Ruhwald, B. Moessner [et al.] // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2011. – Vol. 30 [6]. – P. 761–766.*
7. Оценка выраженности фиброза печени с помощью магнитно-резонансной эластографии / *Meng Yin, Javant A. Talwalkar, Kevin J. Glaser [et al.] // Клиническая гастроэнтерология и гепатология (русское издание). – 2008. – № 8. – С. 92–98.*
8. Serum connective tissue markers as predictors of advanced fibrosis in patients with chronic hepatitis B and D / *G. Seven, S.C. Karatayli, S.K. Kose [et al.] // Turk J Gastroenterol. – 2011. – Vol. 22 [3]. – P. 305–314.*

9. Hepatocyte growth factor and chronic hepatitis C / *E. Marin-Serrano, C. Rodriguez-Ramos, F. Diaz-Garcia [et al.]* // *Rev Esp Enferm Dig.* – 2010. – Vol. 102 [6]. – P. 365–367.
10. Serum surrogate markers of liver fibrosis in primary biliary cirrhosis / *A. Voumtouraki, M. Koulentaki, G. Notas [et al.]* // *Eur J Intern Med.* – 2011. – Vol. 22 (1). P. 77–83.
11. *Андрейчин М.А.* Урсодезоксихолева кислота (“Урсохол”) в патогенетичній терапії хронічних захворювань печінки / *М.А. Андрейчин* // *Сучасні інфекції.* – 2007. – № 1. С. 12–15.

**ДИНАМИКА ПОКАЗНИКІВ ФІБРОЗА У ХВОРИХ
ЦИРОЗОМ ПЕЧІНКИ ПРИ ЛІКУВАННІ З ВИКОРИСТАННЯМ
УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ**

В.Б. Ягмур, С.С. Ягмур, В.Е. Кудрявцева,
Л.Я. Мельниченко, Н.П. Дементий
ДУ “Інститут гастроентерології НАМН України”
(Дніпропетровськ)

Було обстежено 28 хворих на криптогенний цироз печінки. Спостерігалось підвищення рівня ламініну та зниження вмісту металопротеїнази-1 – маркерів фібротичних процесів у печінці – в порівнянні з контрольною групою. Включення урсосану в лікувальний комплекс сприяло покращенню лікувального ефекту: відбувалось більш значне зниження вмісту ламініну та підвищення рівня металопротеїнази-1 в групі пацієнтів, які отримували урсосан. Це свідчить про позитивний вплив урсосану на гальмування процесів фіброгенезу при захворюваннях печінки.

**DYNAMICS OF FIBROSIS MARKERS IN PATIENTS
WITH LIVER CIRRHOSIS AFTER TREATMENT WITH
URSODEOXYCOLIC ACID**

V.B. Yagmur, S.S. Yagmur, V.E. Kudryavceva,
L.Y. Melnichenko, N.P. Dementiy
SI “Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine”
(Dnipropetrovsk)

Twenty eight patients with liver cirrhosis were studied. Three serum markers reflecting fibrogenesis, fibrolysis and regeneration of hepatocytis (laminin, matrix metalloproteinases-1 and hepatocyte growth factor) were analyzed. Level of laminin was higher, and the level of metalloproteinases lower in comparison with control group.

Depending on the therapy, patients were divided into two groups: first received basic treatment, the second - basic therapy and ursosan. After treatment identified reliable differences between groups: a significant reduction in the level of laminin and increase the level of matrix metalloproteinases-1 in the second group. Therefore ursosan has positive effects in treating hepatic fibrosis.

УДК 616.37-002.2-06/[612.015.39/546.46

Особенности нарушения обмена магния при хроническом панкреатите

Л.А. Ярошенко

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Без магния жизнь практически невозможна. Среди внутриклеточных катионов он по содержанию занимает второе место после калия, во внеклеточной жидкости - четвертое после кальция, калия, натрия. Чем выше метаболическая активность клетки, тем больше в ней содержится магния. В биологических жидкостях и тканях человека магний находится как в виде акваиона, так и в связанном с белками состоянии. Абсорбция магния происходит во всем кишечнике вплоть до сигмовидной кишки, но основная его часть всасывается в двенадцатиперстной кишке. Усвояемость магния увеличивается под влиянием витамина В6 и группы органических кислот (оротовой, аспарагиновой, молочной). Молоко и молочные продукты, содержащие казеин, способствуют увеличению всасывания магния. Еще около 400 мг магния всасывается ежедневно в кровь из кишечника, поступая туда в составе пищеварительных соков [1, 2].

Очень весомым фактором, который играет важную роль в патогенезе магниевых дефицита, является потребление алкоголя. Алкоголь сдерживает резорбцию магния, повышает его выведение, приводя, таким образом, к магниевой недостаточности. Дефициту