

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. И. МЕЧНИКОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

НЕКРАСОВА

Анна Сергеевна

ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА ХРОНИЧЕСКИХ ДИФФУЗНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩИМИ
ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

14.01.04 – внутренние болезни

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

к.м.н., доцент В. В. Стельмах,

д.м.н., профессор В. К. Козлов

Санкт-Петербург

2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЗНАЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКИХ ДИФFUЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ. ПРИНЦИПЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1. Медико-социальное значение неалкогольной жировой болезни печени, неотягощенной и отягощенной хронической HCV-инфекцией.....	15
1.2. Патогенетические механизмы развития жировой дегенерации печени при метаболическом синдроме и хронической HCV-инфекции.....	15
1.3. Современные представления о роли оксидативного стресса и митохондриальной дисфункции в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени и хронической HCV-инфекции.....	17
1.4. Значение перекисного окисления липидов клеточных мембран и антиоксидантной недостаточности в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени и хронической HCV-инфекции	19
1.5. Современные представления о роли иммунных нарушений в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени и хронической HCV-инфекции.....	21
1.6. Современные принципы патогенетической терапии неалкогольной жировой болезни печени и хронической HCV-инфекции	26
1.7. Возможности применения сукцинатсодержащих лекарственных препаратов как средств патогенетической направленности в терапии неалкогольной жировой болезни печени, неотягощенной и отягощенной хронической HCV-инфекцией.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	32
2.1. Общая характеристика обследованных больных.....	32
2.2. Методы исследования.....	35
2.2.1. Клинические методы исследования	35
2.2.2. Гематологические и биохимические методы исследования	36
2.2.3. Вирусологические лабораторные методы исследования.....	38
2.2.4. Лабораторные методы исследования, направленные на исключение аутоиммунной, метаболической, генетической патологии	38
2.2.5. Лабораторные методы исследования антиоксидантной системы крови и показателей оксидативного стресса	39
2.2.6. Лабораторные методы исследования иммунологического статуса.....	41

2.2.6.1 Методы исследования основных популяций и субпопуляций лимфоцитов периферической крови (клеточное структурно-морфологическое звено системы иммунореактивности).....	42
2.2.6.2 Дополнительные методы исследования гуморального звена иммунитета .	43
2.2.6.3 Методы исследования цитокинового статуса (регуляторного и функционального звена системы иммунореактивности).....	43
2.2.7. Инструментальные методы исследования	45
2.2.8. Методы статистической обработки полученных данных.....	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ НА СТАДИИ СТЕАТОГЕПАТИТА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ	
3.1. Особенности клинического течения неалкогольной жировой болезни печени на стадии стеатогепатита у больных метаболическим синдромом	48
3.2. Особенности метаболического синдрома у больных неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатогепатита	50
3.3. Результаты обследования больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатогепатита с использованием инструментальных методов.....	53
3.4. Характеристика основных клинико-патогенетических синдромов больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатогепатита.....	54
3.4.1. Параметры, характеризующие неблагоприятное течение неалкогольной жировой болезни печени у больных метаболическим синдромом.....	56
3.5. Антиоксидантный профиль больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатогепатита	57
3.6. Иммунный статус и его особенности у больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатогепатита.....	59
3.6.1. Особенности цитокинового статуса больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатогепатита.....	59
3.6.2. Особенности субпопуляционного состава иммунных клеток периферической крови у больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатогепатита	61

3.6.3. Особенности гуморального звена системы иммунореактивности у больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатогепатита	64
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ, ОТЯГОЩЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV-ИНФЕКЦИЕЙ.....	
4.1. Особенности клинического течения неалкогольной жировой болезни печени, отягощенной хронической HCV-инфекцией, у больных метаболическим синдромом	66
4.2. Особенности метаболического синдрома у больных неалкогольной жировой болезнью печени, отягощенной хронической HCV-инфекцией.....	68
4.3. Результаты обследования больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени, отягощенной хронической HCV-инфекцией с использованием инструментальных методов	71
4.4. Характеристика основных клинико-патогенетических синдромов больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени, отягощенной хронической HCV-инфекцией.....	72
4.5. Антиоксидантный профиль больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени, отягощенной хронической HCV-инфекцией	76
4.6. Иммунный статус и его особенности у больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени, отягощенной хронической HCV-инфекцией.....	79
4.6.1. Цитокиновый статус больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени, отягощенной хронической HCV-инфекцией	79
4.6.2. Особенности субпопуляционного состава иммунных клеток периферической крови больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени, отягощенной хронической HCV-инфекцией	81
4.6.2.1. Иммунологический критерий как неинвазивный способ диагностики цирротической стадии хронических диффузных заболеваний печени	85
4.6.3. Особенности гуморального звена системы иммунореактивности у больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатогепатита	87
ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТЕРАПИИ СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ДИФФУЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ.....	
	88

5.1. Используемые способы комплексной терапии больных хроническими диффузными заболеваниями печени	88
5.2. Использование сукцинатсодержащих лекарственных препаратов в составе патогенетически ориентированной терапии у больных неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатогепатита при метаболическом синдроме	90
5.3. Использование сукцинатсодержащих лекарственных препаратов в составе патогенетически ориентированной терапии у больных неалкогольной жировой болезнью печени, отягощенной хронической HCV-инфекцией, при метаболическом синдроме	102
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	111
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	139
ВЫВОДЫ	144
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	146
СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ	147
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	150
ПРИЛОЖЕНИЯ	171

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хронические диффузные заболевания печени (ХДЗП) являются серьезной медико-социальной проблемой во всем мире. В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из наиболее широко распространенных заболеваний печени в мире. Так, по данным эпидемиологических исследований НАЖБП страдает 6,6–33% населения земного шара [16, 38, 65].

Проведенные исследования доказали, что НАЖБП, включая неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), тесно ассоциирована с компонентами метаболического синдрома (МС) [3, 57], и в ряде случаев является его первым клиническим проявлением. Понятие НАЖБП объединяет спектр поражений печени, включающий стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) с отсутствием или наличием фиброза печени и стеатоцирроз [38, 65, 179]. Частота развития НАСГ у пациентов с МС составляет 37,5% случаев [6]. У больных с ожирением НАСГ встречается в 20-47% случаев, с нарушениями углеводного обмена – в 15% случаев, с дислипидемией – в 20-80 % случаев [57].

Установлено, что НАЖБП, включая НАСГ, играет значимую роль в инициации и усугублении атерогенной дислипидемии [3, 27, 28, 58, 232, 256], что увеличивает риск развития ИБС и таких сердечнососудистых осложнений как острый инфаркт миокарда (ОИМ) и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) [2, 28, 197]. Кроме того, НАСГ играет определенную роль в прогрессии нарушений углеводного обмена [3, 208].

Другой не менее актуальной проблемой здравоохранения является хронический вирусный гепатит С (ХГС) [20, 141, 150, 178], доля которого в структуре ХДЗП составляет около 60-70% [19, 102]. В настоящее время в мире насчитывается около 150 млн. человек, инфицированных вирусом гепатита С, в РФ численность больных ХГС составляет около 4 млн человек. Ежегодно около 3-4 млн человек инфицируются вирусом гепатита С [141].

Как известно, отсутствие патогенетической терапии ХДЗП неминуемо приводит к прогрессии заболевания до стадии цирроза, развитию портальной гипертензии, печеночно-клеточной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [141, 145, 150]. По данным мировой статистики, одним из серьезных осложнений ХГС и НАЖБП является рак печени [20, 141, 142, 145, 178], представляя собой главную причину летальных исходов от злокачественных опухолей во всем мире [182]. Ежегодно от ХГС и его осложнений умирает около 500 тыс. человек [141]. Смертность, ассоциированная с циррозом печени в исходе НАЖБП и ее последствиями, составляет от 5 до 25 % [22].

Ввиду значительной распространенности ХГС и растущей заболеваемости населения МС с органическими поражениями нередко данные патологические состояния встречаются совместно, утяжеляя течение ХДЗП [5, 204]. Так, по данным ряда авторов наличие ХГС у больных МС выявляется в 13-22% случаев [5, 9]. Доказано, что наличие вируса HCV у пациентов с МС или отдельными его компонентами усугубляет нарушения углеводного обмена, способствует быстрой прогрессии фиброзных изменений печени и увеличивает риск развития ГЦК [5, 156, 176, 191, 192, 199, 213, 226].

Важным звеном патогенеза ХДЗП, вне зависимости от этиологического фактора заболевания является оксидативный стресс [19, 55, 71, 115, 160, 182, 183, 200, 203, 205, 214, 215, 222, 238, 243, 260], который способствует развитию гепатоцеллюлярного повреждения, апоптоза, некробиоза и иммунных нарушений [50, 142]. В настоящее время все большее внимание уделяют иммунным факторам и оксидативному стрессу в возникновении, поддержании и усугублении патологических изменений при ХДЗП, в том числе НАЖБП и ХГС [51, 52, 55, 63, 119, 250, 251]. Патогенез иммунных нарушений при ХДЗП до конца не изучен. Необходимо дальнейшее исследование роли иммунных и метаболических нарушений при ХДЗП, а также эффективности новых возможных способов их фармакологической коррекции.

Степень разработанности темы исследования

Доказано, что локальные иммунные нарушения приводят к развитию структурно-функциональных изменений не только на клеточном и тканевом уровнях, но и лежат в основе хронического системного воспаления [15, 54, 237]. С оксидативным стрессом и иммунными нарушениями связывают прогрессирование фиброзных изменений печени с последующим формированием цирроза печени, в том числе при НАЖБП и ХГС [19, 115, 142, 171, 174, 183, 203, 213, 236]. В настоящее время для исследования иммунопатогенеза различных заболеваний внутренних органов используют исследование фенотипа иммунных клеток, вовлеченных в патологический процесс, и их функционального состояния [48].

Своевременная верификация цирротической стадии ХДЗП носит определяющий характер в выборе тактики ведения и дальнейшего лечения больных с патологией печени [178, 179]. В настоящее время при ХГС большое распространение получило использование неинвазивных способов диагностики цирротической стадии заболевания [178, 210]. Однако существующие методы имеют определенные ограничения [85], что диктует необходимость поиска дополнительных критериев верификации цирротической стадии ХГС. Учитывая значимую роль иммунных нарушений в патогенезе хронической HCV-инфекции, наряду с общепринятыми способами определения цирротической стадии заболевания, в последнее время были разработаны неинвазивные методы диагностики цирроза печени у больных ХГС с использованием иммунологических параметров [87, 90, 94]. Однако предложенные способы также имеют ряд ограни-

чений. Кроме того, отсутствуют данные о возможности их применения у больных с сочетанием двух патогенетических факторов ХДЗП – хронической HCV-инфекцией и НАЖБП на фоне МС.

Современные подходы к лечению НАЖБП направлены на устранение или ослабление факторов, ведущих к развитию НАЖБП (похудание, коррекция гиперлипидемии, гипергликемии, отмена потенциально гепатотоксичных препаратов) [38, 65, 179]. На выбор лекарственных препаратов влияет выраженность клинических проявлений, биохимических синдромов, наличие сопутствующих патологических состояний, в том числе атерогенной дислипидемии и гипергликемии. Применение в комплексной терапии МС и НАЖБП на стадии НАСГ, таких групп лекарственных препаратов, как инсулинсенситайзеры и статины, ограничено в связи с возможным развитием гепато- и нефротоксических эффектов [67, 89, 155, 165, 193]. В настоящее время активно разрабатываются новые способы лечения больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ [88, 92, 93].

Особый интерес представляют больные с наличием двух патогенетических факторов ХДЗП – НАЖБП на фоне МС и вирусом HCV. Доказано, что у пациентов данной категории наблюдается быстрое прогрессирование заболевания, углубление нарушений углеводного обмена, снижение эффективности противовирусной терапии (ПВТ) пегилированными интерферонами и нуклеозидными аналогами [5, 20, 80, 204, 240], увеличивается частота развития ГЦК [145, 176]. Основные терапевтические подходы к лечению пациентов с ХГС направлены на элиминацию вируса HCV. Однако, у больных НАЖБП в сочетании с ХГС, наряду с инфекционным агентом, необходимо учитывать, наличие метаболических нарушений. Работы, посвященные особенностям течения и взаимного влияния НАЖБП на фоне МС и ХГС, немногочисленны. Вопросы патогенетической терапии, направленной на коррекцию универсальных патогенетических механизмов развития и прогрессирования данной патологии, остаются без должного внимания.

Изучаются перспективы применения в составе комплексной терапии больных НАЖБП на стадии НАСГ и ХГС лекарственных препаратов, фармакологические эффекты которых направлены на уменьшение проявлений окислительного стресса [11, 12, 33, 99, 117, 119-124]. Существующая взаимосвязь при ХДЗП между оксидативным стрессом, иммунными нарушениями и основными клиничко-биохимическими синдромами предполагает возможность их коррекции посредством влияния на патогенетические механизмы развития тканевой гипоксии (как основного фактора развития оксидативного стресса) и антиоксидантной недостаточности. В этой связи перспективным является применение в составе комплексной терапии ХДЗП сукцинатсодержащих лекарственных препаратов, фармакологические эффекты которых направлены на уменьшение митохондриальной дисфункции (важнейшего фактора формирования тканевой гипоксии), вос-

становление энергетического и метаболического гомеостаза соматических и иммунокомпетентных клеток.

В настоящее время отсутствуют способы комплексной оценки эффективности проводимой патогенетической терапии ХДЗП, в том числе НАЖБП в сочетании или без ХГС, поскольку стандартные лабораторно-инструментальные методы обследования зачастую не отражают в полной мере совокупности патологических изменений, имеющих при данной патологии. Исследование при ХДЗП иммунных нарушений на разных уровнях организации иммунной системы, показателей оксидативного стресса и АОС, выявление взаимосвязи иммунных расстройств с основными клинико-патогенетическими синдромами позволит не только дополнить имеющиеся данные о патогенезе НАЖБП, неотягощенной и отягощенной ХГС, но и даст возможность скорректировать существующие подходы к диагностике и лечению пациентов данных категорий.

Цель исследования

На основе изучения вклада метаболических и иммунных расстройств в патогенез хронических диффузных заболеваний печени обосновать необходимость включения в комплексное лечение больных неалкогольной жировой болезнью печени и хроническим гепатитом С на фоне метаболического синдрома лекарственных препаратов патогенетической направленности на основе сукцинатов.

Задачи исследования

1. Сопоставить компоненты метаболического синдрома с основными клинικο-биохимическими показателями при неалкогольной жировой болезни печени, неотягощенной и отягощенной хронической HCV-инфекцией.
2. Выяснить особенности развития метаболических нарушений и механизмы иммунных расстройств на разных стадиях заболевания, их взаимосвязь с оксидативным стрессом, перекисным окислением липидов и цитокиновой дисрегуляцией при неалкогольной жировой болезни печени, неотягощенной и отягощенной хронической HCV-инфекцией.
3. Разработать неинвазивный способ диагностики цирротической стадии хронической HCV-инфекции и определить параметры неблагоприятного течения неалкогольной жировой болезни печени среди показателей углеводного, липидного обмена и иммунного статуса.
4. Провести комплексный анализ влияния терапии сукцинатсодержащими лекарственными препаратами на функциональное состояние печени, показатели липидного и углеводного обмена, показатели антиоксидантной защиты, выраженность дисфункции иммунной системы при неалкогольной жировой болезни печени, неотягощенной и отягощенной хронической HCV-инфекцией.

5. Изучить влияние различных схем патогенетической терапии (с включением сукцинатсодержащих лекарственных препаратов/Ремаксол, Цитофлавин/ и препаратов S-аденозил-L-метионина) на течение неалкогольной жировой болезни печени, неотягощенной и отягощенной хронической HCV-инфекцией.

Научная новизна

Впервые, в зависимости от этиологического фактора и стадии заболевания, на большом клиническом материале проведен комплексный анализ клинико-биохимических показателей, характеризующих патогенез НАЖБП, неотягощенной и отягощенной ХГС, показателей углеводного и липидного обменов, субстратного и ферментного звеньев антиоксидантной защиты, критериев, характеризующих ПОЛ мембран клеток, параметров иммунного статуса пациентов, а также верифицированы показатели, определяющие неблагоприятное течение НАЖБП. Факторы оксидативного стресса и ПОЛ клеточных мембран являются ведущим механизмом инициации и углубления иммунных расстройств. Впервые изучен вклад HCV-инфекции в усугубление иммунных нарушений при НАЖБП на фоне МС и разработан способ неинвазивной диагностики цирротической стадии при ХГС с использованием дополнительного иммунологического параметра [патент РФ № 2563129, решение о выдаче от 20.04.2015 г.]. Предложен новый патогенетический подход к комплексному лечению НАЖБП на стадии стеатогепатита [патент № 2595815, решение о выдаче от 19.05.2016 г.]. При назначении пациентам с ХДЗП сукцинатсодержащих лекарственных препаратов установлена их иммунокорригирующая активность.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты исследования позволили дополнить представление о патогенезе ХДЗП (НАЖБП, неотягощенной и отягощенной ХГС) новыми данными об обменных и иммунных расстройствах, в частности о роли факторов оксидативного стресса и антиоксидантной недостаточности в патогенезе субпопуляционной и общей лимфопении, а также в генезе фенотипического дисбаланса лейкоцитов и анергии иммунных клеток.

Установлено, что при сочетанном воздействии на печень компонентов МС и вируса гепатита С потенцируется прогрессия заболевания, интенсифицируются процессы воспаления и фиброзирования печеночной паренхимы с участием факторов иммунной природы. При этом на разных стадиях ХДЗП оксидативный стресс выступает как универсальный механизм альтерации различных клеток, включая мононуклеары периферической крови.

Определение характера обменных и иммунных нарушений при НАЖБП позволило предложить критерии прогрессирования заболевания. Также разработан способ неинвазивной диагностики цирротической стадии при ХГС с использованием дополнительного иммунологического параметра [патент № 2563129, решение о выдаче патента от 20.04.2015 г.]. Обоснована

целесообразность проведения у пациентов с НАСГ, отягощенным и неотягощенным ХГС, наряду с основными клинико-биохимическими исследованиями, комплексного иммунологического обследования, в том числе с целью контроля эффективности терапии.

При комплексной терапии больных НАЖБП в сочетании или без ХГС доказана целесообразность применения сукцинатсодержащих лекарственных препаратов (Ремаксол, Цитофлавин) как средств эффективной патогенетической терапии (по критериям уменьшения выраженности основных клинико-биохимических синдромов, коррекции антиоксидантной недостаточности, иммунокорригирующему эффекту) [патент № 2595815, решение о выдаче патента от 19.05.2016 г.].

Методология исследования

Проведенное исследование основано на методологии научного познания с последовательным использованием принципов доказательной медицины.

Для проведения данного диссертационного исследования использовался дизайн сравнительного открытого проспективного исследования. Применялись клинические, лабораторные, инструментальные, статистические методы исследования. Объектом исследования являлись пациенты с МС и НАЖБП, отягощенной и неотягощенной хронической HCV-инфекцией, находящиеся на начало обследования и лечения в условиях стационара. Предметом исследования являлись особенности течения ХДЗП (НАЖБП, неотягощенной и отягощенной ХГС) на разных стадиях заболевания у больных МС, полученные с использованием клинических, инструментальных, биохимических и иммунологических методов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Метаболический синдром, хроническая HCV-инфекция, а также их сочетание инициируют системные метаболические и иммунные нарушения, вносят существенный вклад в повреждение клеток печени. Сочетание этиопатогенетических факторов оказывает отрицательное влияние на течение заболевания печени, способствуя более быстрой прогрессии до цирротической стадии. При этом для больных с неблагоприятным течением НАСГ характерно наличие всей совокупности компонентов МС (ожирение, АГ, нарушения углеводного, липидного обменов со снижением уровня ЛПВП до $1,09 \pm 0,07$ ммоль/л и повышением уровня гликированного гемоглобина до $7,65 \pm 0,19$ %).

2. Для больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), неотягощенной и отягощенной хронической HCV-инфекцией, в условиях окислительного стресса и активации процессов ПОЛ клеточных мембран, наряду с развитием основных биохимических синдромов характерно наличие антиоксидантной недостаточности и иммунных нарушений, выявляемых на разных уровнях организации системы иммунореактивности (регуляторном, функциональном, структурно-морфологическом).

3. Характер и направленность иммунных нарушений определяется этиологическим фактором (ожирение, вирус гепатита С) и стадией заболевания. Среди множества параметров иммунного статуса пациентов с ХГС как дополнительный критерий неинвазивной диагностики цирротической стадии может выступать снижение Т-киллеров периферической крови равного или менее 295 клеток/л.

4. Включение в комплексную терапию ХДЗП сукцинатсодержащих лекарственных препаратов по причине их влияния на универсальные механизмы повреждения клеток является патогенетически оправданным вне зависимости от этиологического фактора заболевания и способствует регрессии гепатоцеллюлярного повреждения, коррекции антиоксидантной недостаточности, иммунных нарушений и липидного статуса.

5. Выбор алгоритмов назначения пациентам с ХДЗП сукцинатсодержащих лекарственных препаратов, а также продолжительность терапии определяются этиологическим фактором ХДЗП, наличием компонентов МС, выраженностью основных клинко-патогенетических синдромов и иммунных нарушений, стадией фиброзирования. Патогенетическая терапия сукцинатсодержащими лекарственными препаратами клинически более эффективна, чем терапия препаратами S-аденозил-L-метионина.

Степень достоверности

Степень достоверности результатов, полученных в ходе проведения диссертационного исследования, определяется объемом выборки пациентов, включенных в исследование (177 пациентов с ХДЗП), использованием современных клинических и лабораторно-инструментальных методов диагностики и статистической обработки полученных данных с применением методов статистического анализа, применяемых в современной доказательной медицине.

Личный вклад автора

Автор лично принимала участие на всех этапах организации и проведения диссертационного исследования: разрабатывала дизайн и протокол исследования, осуществляла анализ отечественных и зарубежных литературных источников, формировала группы исследования, проводила сбор анамнеза и жалоб больных, выполняла объективный осмотр и направление пациентов на лабораторно-инструментальные исследования, интерпретировала полученные данные, назначала терапию и осуществляла динамическое наблюдение за больными, оценивала эффективность проводимого лечения, вела медицинскую документацию, выполняла статистическую обработку полученных результатов, осуществляла написание глав диссертации, формулировала положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

Апробация работы

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на тринадцатой научно-практической конференции «Актуальные вопросы внутренних болезней» (Санкт-Петербург, 2012 г.); на научных конференциях с международным участием: XIV Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2014» в рамках IX международного конкурса молодых ученых «Новые технологии в гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии» им. проф. Е. С. Рысса (присужден диплом за III место) (Санкт-Петербург, 2014 г.), Всероссийской научной конференции «Медицинская лабораторная диагностика: будущее и новации», посвященной 110-летию со дня рождения И.И. Иванова (Санкт-Петербург, 2014 г.), X научно-практической конференции «Передовые научные разработки 2014» (Прага, 2014 г.), на международном научном форуме «Многопрофильная клиника XXI века. Экстремальная медицина» в рамках симпозиума №7 «Актуальные вопросы диагностики и лечения внутренних болезней. Трудный клинический случай» (Санкт-Петербург, 2015 г.), XV Юбилейном съезде Научного общества гастроэнтерологов России, 17-й международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2015» (Санкт-Петербург, 2015 г.), всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Профилактическая медицина-2015», «Профилактическая медицина-2016» 20-й Юбилейной Северо-Западной научно-практической конференции «Санкт-Петербург – Фармакотерапия-2016», 10-ом Юбилейном Санкт-Петербургском гепатологическом конгрессе, на 13-ой Международной научной гастроэнтерологической сессии НОГР «Санкт-Петербург – Гастросессия-2016», Всероссийской научно-практической конференции «Лабораторная диагностика клинической медицины: традиции и новации», посвященной 115-летию со дня рождения академика Г.Е. Владимирова (Санкт-Петербург, 2016 г.), на заседании Санкт-Петербургского научного общества иммунологов (Санкт-Петербург, 2018 г.).

Внедрение в практику

Основные положения и результаты диссертационного исследования внедрены в учебно-педагогический процесс кафедры внутренних болезней и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации и включены в комплекс диагностических и лечебных мероприятий отделений терапии и нефрологии больницы Петра Великого г. Санкт-Петербурга. Изданы и утверждены Комитетом по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга методические рекомендации для врачей «Энерготропная патогенетически ориентированная терапия сукцинатсодержащими препаратами при неалкогольной жировой болезни печени».

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 3 научных статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Российской Федерации, 1 статья – в других изданиях, 16 тезисов. Комитетом по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга по материалам диссертации изданы и утверждены методические рекомендации для врачей «Энерготропная патогенетически ориентированная терапия сукцинатсодержащими препаратами при неалкогольной жировой болезни печени». На предложенные по материалам диссертационного исследования метод диагностики цирроза печени и метод лечения больных неалкогольной жировой болезни печени получено 2 патента Российской Федерации (патент РФ № 2563129, решение о выдаче патента от 20.04.2015 г., патент РФ № 2595815, решение о выдаче патента от 19.05.2016 г.).

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 178 страницах машинописного текста. Состоит из введения (включая обсуждение полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений. Включает в себя 47 таблиц, 24 рисунка и список литературы, содержащий 260 источников, в том числе зарубежных авторов – 106.

Глава 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЗНАЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКИХ ДИФFUЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ.

ПРИНЦИПЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Медико-социальное значение неалкогольной жировой болезни печени, неотягощенной и отягощенной хронической HCV-инфекцией

НАЖБП является одним из наиболее широко распространенных заболеваний печени в мире. Так, по данным эпидемиологических исследований НАЖБП страдает 10–40% населения земного шара [16, 77].

Понятие НАЖБП объединяет спектр поражений печени, включающий стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) с отсутствием или наличием фиброза печени и стеатоцирроз [3, 38, 65, 179]. Проведенные исследования показали, что НАЖБП, включая НАСГ, – состояние, тесно ассоциированное с компонентами МС [3, 38, 57, 65, 179]. Частота развития НАСГ у пациентов с МС составляет 37,5% случаев [6]. У пациентов с ожирением II-III степени НАСГ встречается в 20-47% случаев, с сахарным диабетом 2 типа – в 15% случаев, с дислипидемией – в 20-80 % случаев [57]. Как известно, отсутствие соответствующей терапии НАЖБП, в том числе НАСГ, в 9-10 % случаев неминуемо приводит к прогрессии заболевания до стадии цирроза печени, развитию портальной гипертензии, печеночно-клеточной недостаточности и ГЦК [3, 65, 145]. Установлено, что НАЖБП, включая НАСГ, играет значимую роль в инициации и усугублении атерогенной дислипидемии [3, 27, 28], что увеличивает риск развития ИБС и таких сердечнососудистых осложнений как острый инфаркт миокарда (ОИМ) и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) [2, 28, 197]. Кроме того, НАСГ играет определенную роль в прогрессии нарушений углеводного обмена [3].

В настоящее время в виду увеличения численности больных НАЖБП на фоне МС и высокой распространенностью ХГС, наблюдается неуклонный рост количества пациентов с сочетанием двух патогенетических факторов гепатоцеллюлярного повреждения – НАЖБП на фоне МС и ХГС. Так, по данным ряда авторов частота выявления ХГС у больных МС и НАЖБП составляет 13-22% [5, 9]. Доказано, что пациенты данной категории имеют более высокий риск прогрессии заболевания печени и развития ГЦК [5, 157].

1.2. Патогенетические механизмы развития жировой дегенерации печени при метаболическом синдроме и хронической HCV-инфекции

Как известно, формирование НАЖБП связывают с гипотезой «параллельных множе-

ственных ударов» (multiple parallel hits), согласно которой патогенез НАСГ представляет собой обобщающую модель взаимодействия таких факторов как липотоксичность, инсулинорезистентность (ИР), активация ПОЛ, системная продукция провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-6, -8 и др.) и синтеза адипоцитокинов жировой тканью (лептин, адипонектин, резистин) [16, 38, 65, 160, 212].

По современным представлениям, белая жировая ткань является органом, обладающим высокой метаболической активностью, и способна к синтезу значительного количества биологически активных веществ, таких как лептин, провоспалительные цитокины ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8, соответствующие растворимые рецепторы, адипонектин, TGF β , ангиотензиноген, ангиотензин-II и др. [73, 95, 174, 216, 258]. Роль некоторых из них (лептин, ФНО α , ИЛ-6) доказана в развитии состояния ИР [77, 143].

В условиях ИР активируются процессы липолиза висцерального жира, и значительное количество СЖК поступает через порталный кровоток в гепатоциты, где осуществляется образование ТГ [3, 77, 95]. Около 60–80% интрапеченочно синтезированных ТГ образуются из СЖК, высвобожденных вследствие липолиза жировой ткани, в 25% – из СЖК, заново синтезированных в печени, и в 15% – из СЖК, полученных в результате метаболизма пищевых жиров [3, 77]. Избыточный приток СЖК блокирует связывание инсулина гепатоцитами и, тем самым, способствует усилению ИР на уровне печени. Возникающая вследствие ИР компенсаторная гиперинсулинемия приводит к активации процессов липогенеза с участием молекулярных медиаторов: стерол-регулируемого элемент-связывающего протеина (SREBP-1c), белка, связывающегося с углеводным респонсивным элементом (ChREBP) и γ -рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR γ) [3, 77, 95].

Процессы накопления и отложения ТГ в печени также связаны с нарушением их выведения из гепатоцитов. В условиях ИР уменьшается активность микросомального белка-переносчика ТГ (МТТР), снижается включение ТГ в аполипопротеин В и синтез их транспортной формы – ЛПОНП, что способствует нарушению выведения ТГ и их депонированию в гепатоцитах [3, 77, 95]. Таким образом, ИР и компенсаторная гиперинсулинемия являются одним из основных причин формирования изменений в паренхиме печени по типу жирового гепатоза [3, 77].

Доказано наличие отрицательного влияния вируса HCV на формирование ИР и стеатоза печени [156, 157, 190, 192, 198]. Предполагается, что у больных НАЖБП вирус HCV способствует усугублению ИР за счет непосредственного угнетения инсулинового рецепторного субстрата (SIR-1 и -2) [198], снижения чувствительности рецепторов к инсулину на фоне усиления продукции провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-6) [77, 143].

В настоящее время доказано наличие прямого стеатогенного эффекта вируса HCV у

больных без ожирения и МС, что связано с накоплением триглицеридов (ТГ) в гепатоцитах вследствие ингибирования активности микросомального протеина, переносящего ТГ. Проведенные исследования показали, что внутриклеточное депонирование липидов наблюдается у 50–60 % всех инфицированных HCV. При этом наиболее существенное влияние на жировой обмен в печени оказывает 3 генотип вируса [13, 156]. Однако в ряде исследований было продемонстрировано развитие стеатоза печени у больных не 3а генотипом HCV-инфекции и без признаков МС [9]. Имеются данные о том, что стеатоз печени у больных ХГС без наличия сахарного диабета и компонентов МС способствует усилению процессов фиброгенеза в печени [228].

1.3. Современные представления о роли оксидативного стресса и митохондриальной дисфункции в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени и хронической HCV-инфекции

Развитие гепатоцеллюлярного повреждения при ХДЗП вне зависимости от этиологии связывают с проявлениями окислительного стресса [19]. Оксидативный стресс играет определяющее значение в прогрессии НАЖБП до стадии НАСГ [3, 77, 169, 203, 205, 212, 217]. Оксидативный стресс характеризуется чрезмерным синтезом или накоплением реактогенных АФК ($O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 , OH^{\cdot} и др.) и образованием продуктов окисления (пероксидов) аминокислот, белков, углеводов, липидов и ДНК [60, 95]. К основным факторам формирования оксидативного стресса при ХДЗП относят тканевую гипоксию на фоне митохондриальной дисфункции [164, 227, 229, 257], гиперактивацию иммуннокомпетентных клеток с последующей избыточной продукцией провоспалительных цитокинов, антиоксидантную недостаточность [3, 17, 19, 47, 54, 55, 60, 71, 98, 115, 119].

Доказано, что все известные заболевания печени в той или иной степени связаны со структурными и функциональными изменениями митохондрий [19, 47, 190, 241]. Под тканевой гипоксией понимают состояние, при котором нарушены процессы потребления и утилизации кислорода клеткой в результате подавления окислительного фосфорилирования в митохондриях, что сопровождается снижением синтеза АТФ (аэробного дыхания) и переключением энергопродукции клетки на анаэробный гликолиз. Известно, что митохондрии участвуют в таких основных метаболических процессах как синтез жирных кислот, β -окисление СЖК, окислительное фосфорилирование и сигнальные пути клеточной гибели. Так, в матриксе митохондрий СЖК подвергаются β -окислению с последующей их утилизацией в цикле Кребса и образованием восстановленных форм НАДН и ФАДН₂, выполняющих перенос электронов на цитохромы дыхательной цепи, и необходимых для осуществления процессов окислительного фосфорилирования с образованием АТФ [74]. Одним из патогенетических механизмов формирования сте-

атогепатита является повреждение НАД-зависимого комплекса электрон-транспортной цепи митохондрий гепатоцитов, что сопровождается снижением активности цитохромоксидазы в дыхательной цепи митохондрий [154]. У больных НАЖБП и пациентов с ХГС разобщение окислительного фосфолирования возможно под действием ряда биологически активных веществ, включая ФНО α , что приводит к снижению аэробного дыхания и синтеза АТФ [173, 252]. При ожирении и МС источником ФНО α и других биологически активных веществ, способствующих разобщению окислительного фосфолирования, является висцеральная жировая ткань [73, 77, 95, 174, 216, 258], у больных с ХГС – система мононуклеарных фагоцитов, активированная под влиянием вируса HCV [119, 153]. В условиях тканевой гипоксии интенсифицируются процессы анаэробного гликолиза с последующим развитием лактацидоза. Этот процесс имеет большое значение в патогенезе оксидативного стресса, поскольку радикалообразующие системы митохондрий и микросом являются рН-зависимыми. Так, в условиях лактацидоза активируются радикалообразующие системы митохондрий и микросом, что сопровождается чрезмерным образованием токсичных и реактогенных АФК и метаболитов кислорода. Чрезмерное образование АФК, в свою очередь, вызывают повреждение митохондриальной ДНК и ферментов, приводит к функциональным нарушениям, способствуют структурной дезорганизации в митохондриях с последующей активацией сигнальных путей и гибели клетки путем апоптоза или некробиоза [47, 79, 95]. Продукты свободно-радикальных реакций и промежуточные метаболиты усугубляют имеющуюся митохондриальную дисфункцию. При митохондриальной дисфункции, вследствие снижения интенсивности процессов β -окисления СЖК, окисление СЖК происходит по альтернативному пути – в микросомальных и пероксисомальных структурах клетки, что сопровождается дополнительным образованием свободных радикалов и усилением проявлений оксидативного стресса [3, 77].

Взаимодействие АФК и других метаболитов кислорода (супероксидный радикал, перекись водорода, гидроксильный радикал, гипохлорит, хлорамины, синглетный кислород, пероксирадикалы) с белковыми структурами клетки приводит к снижению активности ферментных систем, модификации аминокислотных остатков, нарушению третичной структуры белковых молекул с последующим развитием их агрегации и денатурации [60, 95]. В ряде случаев некоторые белковые структуры становятся аутоантигенами [60]. Влияние свободных радикалов на нуклеиновые кислоты характеризуется развитием деградации ДНК вследствие повреждения хромосом, разрывов цепей, окисления оснований и последующим формированием мутаций [60, 243].

1.4. Значение перекисного окисления липидов клеточных мембран и антиоксидантной недостаточности в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени и хронической HCV-инфекции

В условиях избыточной продукции АФК липидные структуры клетки также активно вовлекаются в свободнорадикальные цепные реакции, что обусловлено наличием в печени значительного количества субстратов для перекисного окисления. Так, около 40% структурных липидов, определяющих пространственную стабилизацию мембран гепатоцитов, содержат полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), которые могут подвергаться свободнорадикальному окислению. Кроме того, формирование стеатоза печени в дальнейшем становится важным патогенетическим фактором интенсификации процессов ПОЛ при ХДЗП [3, 9, 13]. Чрезмерная активация процессов ПОЛ под влиянием АФК приводит к окислительной деградации фосфолипидов мембран, снижению функционирования встроенных в мембрану ферментов, рецепторов и каналообразующих белков. В результате этого, снижается рецепция клеткой биологически активных веществ, накапливаются ионы кальция, оказывающие повреждающее действие на органеллы с последующей гибелью клетки [30, 47, 55]. Кроме того, активация процессов ПОЛ сопровождается образованием токсичных продуктов перекисидации (4-гидроксиноненал, малоновый диальдегид, нитротирозин и др.), проявляющих цитотоксичные и мутагенные свойства и способных инициировать некробиоз гепатоцитов [71, 95, 241, 243]. Как полагают, основу цитолиза также составляет интенсификация процессов ПОЛ биомембран гепатоцитов [170, 260]. Избыточные концентрации АФК и липидные гидропероксиды при ХДЗП ингибируют синтез ДНК и деление клеток, активируют fas-опосредованный апоптоз клеток [60].

Данные проведенных исследований подтверждают прогрессию структурно-функциональных нарушений печени в условиях оксидативного стресса и интенсификации процессов ПОЛ клеточных мембран при ХДЗП, включая НАЖБП и ХГС [3, 19, 54, 121, 183, 204, 260]. Установлена корреляционная связь продуктов ПОЛ с гистологической и биохимической активностью ХДЗП, а также стадией заболевания при НАЖБП и ХГС [36, 115, 183].

Одним из условий формирования оксидативного стресса является преобладание прооксидантов над антиоксидантами [95]. Регуляция свободно-радикального и перекисного окисления реализуется при помощи системы антирадикальной и антиперекисной защиты [60, 95, 144]. Антиоксидантная система (АОС) состоит из структурно и функционально связанных между собой звеньев, обеспечивающих предотвращение избыточной активации ПОЛ и неконтролируемой продукции АФК в клетках, межклеточной жидкости и крови. Компоненты анти-

оксидантной системы действуют как синергисты, однако не обладают взаимозаменяемостью. Недостаточная активность одного из них часто оказывается критической для запуска каскада ПОЛ. От баланса этих систем напрямую зависит состояние клеточных мембран и жизнеспособность клеток [144].

Антиоксидантные ферменты (супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (КАТ), глутатион-зависимые ферменты) обеспечивают комплексную антирадикальную защиту биополимеров [66, 95, 144]. Важное место в системе ферментативной защиты занимает СОД, которая катализирует реакцию дисмутации супероксидадикала с образованием перекиси водорода. Дальнейшее расщепление перекиси водорода осуществляет КАТ – гемсодержащий фермент, активно участвующий в нерадикальном разложении перекиси водорода, либо по каталазному, либо по пероксидазному механизму (с помощью глутатионпероксидазы (ГП)). КАТ наиболее активна при высоких концентрациях перекиси водорода, в то время как ГП функционирует при незначительных количествах субстрата [66, 95]. ГП способствует разложению перекиси водорода и других гидроперекисей посредством окисления глутатиона. Кроме того, ГП в комплексе с восстановленным глутатионом превращает липоперекиси в менее токсичные оксикислоты [66].

Субстратное (неферментативное) звено антирадикальной и антиперекисной защиты представлено низкомолекулярными антиоксидантами, важнейшим из которых является система глутатиона [60, 61, 95, 100]. Глутатионовой антиоксидантной системе отводится ключевая роль в защите клеток печени от оксидативного стресса. Система глутатиона включает окисленный и восстановленный глутатион, ГП, глутатионтрансферазу, глутатионредуктазу (ГР) и НАДФН. Участие в антиоксидантных биохимических реакциях осуществляется, в основном, восстановленной формой глутатиона (GSH), уровень которой в клетке зависит от активности ГР, поддерживающей высокое соотношение GSH/GSSG. Биологическое значение ГР заключается в обеспечении клеток восстановленной формой глутатиона без повышения его синтеза. Гидрофильная система глутатиона (GSH), находясь в водной фазе клетки, осуществляет защиту веществ, растворенных в матриксе митохондрий и гиалоплазме, от свободных радикалов.

В настоящее время показано, что течение и прогноз ХДЗП тесно взаимосвязаны с функциональным состоянием оксидантной и антиоксидантной систем организма [17, 54, 100, 115, 119]. По результатам проведенного исследования АОС больных НАЖБП на стадии НАСГ было выявлено снижение тиол-дисульфидного коэффициента белков крови, что свидетельствовало об уменьшении активности субстратного звена антирадикальной защиты. По результатам исследования ферментного звена АОС у пациентов данной категории также наблюдалось снижение активности фермента СОД [54]. Выявленные изменения в АОС больных НАЖБП усугублялись по мере нарастания биохимической активности ХДЗП. Похожие результаты были получены ранее при исследовании больных ХДЗП с наличием вируса HCV, и свидетельствова-

ли о развитии антиоксидантной недостаточности ферментного и субстратного звеньев АОС [98, 119, 260].

Избыточное образование продуктов ПОЛ, являясь одним из факторов прогрессирования НАСГ, способствует развитию и усугублению не только воспалительных изменений в печени, но и активации процессов фиброгенеза [3, 203]. Так, основная часть наблюдаемых при НАСГ гистологических изменений в ткани печени, включая фиброз, обусловлена эффектами ПОЛ [54]. Доказана способность АФК и продуктов ПОЛ самостоятельно активировать звездчатые клетки печени (ЗКП) [77, 233], что приводит к длительной гиперпродукции фактора роста фибробластов (TGF β), играющего определяющую роль в инициации и прогрессии фиброза печени [142, 187].

1.5. Современные представления о роли иммунных нарушений в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени и хронической HCV-инфекции

Функционирование иммунной системы находится в непосредственной связи с АФК и процессами ПОЛ. АФК способны активировать транскрипционный фактор NF- κ B, который в неактивном состоянии присутствует в цитоплазме в комплексе с ингибиторным белком I- κ B [60, 95]. Под влиянием АФК происходит деградация белка I- κ B и перемещение NF- κ B в ядро, что стимулирует экспрессию более чем 125 генов, инициирующих воспалительные реакции, в том числе синтез целого ряда провоспалительных факторов (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, TGF- β , ICAM-1 и др.) и ферментов (липоксигеназа, циклооксигеназа, индуцируемая NO-синтаза) [95, 206, 224, 239], и, в конечном итоге, приводит к усугублению имеющихся и формированию новых иммунных расстройств. Таким образом, окислительный стресс рассматривают не только как универсальный молекулярный механизм развития и прогрессирования ХДЗП, но и как важный патогенетический фактор формирования и поддержания иммунных нарушений [51].

Значимую роль в усугублении иммунных нарушений и окислительного стресса при ХДЗП играет система мононуклеарных фагоцитов (СМФ) [54, 119], главной особенностью которой является чрезвычайно легкая возбудимость и способность к длительной секреции провоспалительных цитокинов и АФК [153]. Активация СМФ при НАЖБП и МС возможна под влиянием провоспалительных биологически активных веществ (ФНО α , ИЛ-6 и др.), секретируемых висцеральной жировой тканью, попадающих в портальное кровообращение и далее – в гепатоциты, при ХГС – непосредственно вирусом HCV [95, 153]. Длительная активация системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ) сопровождается дополнительным избыточным синтезом АФК (в результате кислородного взрыва) и гиперпродукцией провоспалительных цитокинов [119, 153], что способствует прогрессии оксидативного стресса и цитокинового дисбаланса при ХДЗП.

В настоящее время активно изучается роль иммунных факторов в патогенезе НАЖБП и МС. Так, ожирение и МС рассматривают как хронический системный воспалительный процесс низкой интенсивности [15, 45, 48, 54, 57, 73, 114, 225]. Выявлена прямая связь между клинико-лабораторными проявлениями МС и маркерами воспаления [15, 28, 172]. По данным проведенных исследований у больных МС наряду с явлениями оксидативного стресса наблюдалось увеличение спонтанной продукции ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО α , ИФН γ , МСР-1, популяции CD4+лимфоцитов периферической крови [15]. При гипергликемии на фоне МС диагностировано увеличение популяции CD16+ клеток крови. У пациентов с ожирением и МС наблюдалось повышение уровня IgE и IgG с максимальными значениями у больных с гипергликемией [108]. Имеются данные о возможности активации лимфоцитов посредством индуцирующего действия ЛПНП, что обуславливает увеличение численности Т-киллеров при ИБС [26].

Системная воспалительная реакция при МС, формирующаяся на фоне секреторной активности жировой ткани, играет важную роль в развитии гепатоцеллюлярного повреждения [95]. По современным представлениям белая жировая ткань является органом, активно принимающим участие в процессах иммунорегуляции посредством продукции значительного количества биологически активных веществ, таких как лептин, провоспалительные цитокины ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8, соответствующие растворимые рецепторы, адипонектин, TGF β , ангиотензиноген, ангиотензин – II и другие [73, 95, 174, 216, 258]. Преадипоциты белой жировой ткани способны трансформироваться в макрофаги, приобретая все свойства данной популяции иммунных клеток [95, 258]. Наличие связи каждого адипоцита с сосудистой сетью обуславливает непосредственное проникновение секретируемых биологически активных веществ и медиаторов в системное кровообращение с последующим их поступлением в порталный кровоток и паренхиму печени, активацией СМФ, развитием хронического подострого воспаления [54, 95]. При этом иммунные факторы приобретают значимую роль в патогенезе гепатоцеллюлярного повреждения наряду со свободно-радикальным некробиозом и апоптозом гепатоцитов [54, 153]. Так, провоспалительные цитокины ФНО α , ИЛ-1 β , ИФН γ и другие медиаторы воспаления, продуцируемые локально активированными иммунными клетками, потенцируют гиперпродукцию АФК и провоспалительных цитокинов, привлекают в очаг воспаления значительное количество иммуннокомпетентных клеток, усиливая мононуклеарную инфильтрацию печени [54]. В зонах мононуклеарной инфильтрации в паренхиме печени увеличивается количество цитотоксических лимфоцитов (CD3+CD8+, CD3-CD16+, CD3-56+-клеток) активированных мононуклеарных фагоцитов CD68+, которые посредством механизмов цитотоксичности или активированного фагоцитоза участвуют в развитии гепатоцеллюлярного повреждения [54, 153]. Вместе с тем, локально продуцируемые медиаторы воспаления вносят свой вклад в формирование, поддержание и усугубление системной воспалительной реакции [54].

Доказана роль иммунных нарушений в формировании ИР [186, 249]. Так, большое значение в развитии феномена ИР и прогрессии гипергликемии уделяют провоспалительному цитокину ФНО α и адипоцитокину лептину, продукция которых возрастает при ожирении и МС висцеральной жировой тканью [143]. Лептин обладает плеiotропным действием, посредством воздействия на семейство 1 класса цитокиновых рецепторов, включая рецептор ИЛ-6. Выявлено наличие корреляционной связи между концентрацией провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке крови и состоянием ИР [163]. Как известно, ИЛ-6 обладает множественными системными и локальными провоспалительными эффектами [76, 140, 153]. Длительная гиперпродукция ИЛ-6 способствует развитию ИР [163, 244], активирует процессы липогенеза *de novo* в печени, способствуя формированию стеатоза печени. В жировых клетках ИЛ-6 подавляет активность генов IRS-1, GLUT4, адипонектина и активирует экспрессию ФНО α [216]. ИЛ-6 играет немаловажную роль в процессах активации ЗКП и прогрессировании НАСГ с развитием фиброзных изменений печени [244, 247].

По результатам проведенных исследований, о формировании системной воспалительной реакции низкой интенсивности и иммунных нарушений у больных МС и НАСГ, свидетельствует повышение содержания в крови провоспалительного цитокина ФНО α , СРБ, лептина [28]. В некоторых работах у больных данной категории зафиксировано повышение численности лимфоцитов периферической крови [1, 109]. В других исследованиях у пациентов с НАСГ и МС наблюдалось повышение уровня средне- и низкомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) сыворотки крови [136]. В ряде работ, посвященных изучению цитокинового профиля больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ, наряду с повышением ИЛ-6, наблюдалось увеличение уровня провоспалительного цитокина ИЛ-8, интеграционно-регуляторного цитокина ИФН γ и противовоспалительного цитокина ИЛ-4, на фоне снижения ИЛ-10 в сыворотке крови [31, 108]. В другом исследовании, напротив, у больных НАСГ и МС, наряду с повышенным уровнем ФНО α и ИЛ-6, авторами было выявлено снижение концентрации ИФН γ и ИЛ-4 сыворотки крови, а также увеличение содержания ИЛ-10 в циркуляции на стадии стеатоза печени [112]. По данным некоторых авторов у пациентов с НАСГ на фоне МС зафиксировано повышение уровня ФНО α и ИФН γ в периферической крови [45] при снижении синтеза ИЛ-2 и ИЛ-4 [46].

В литературе отсутствуют данные исследования иммунологического статуса больных НАЖБП на фоне МС в сочетании с ХГС. Однако имеются многочисленные работы по изучению иммунных нарушений у больных ХГС без признаков МС, а также связи выявленных иммунных расстройств с оксидативным стрессом. Так, у больных с ХГС определена прямая корреляционная зависимость между конечными продуктами ПОЛ (основаниями Шиффа) и интрапеченочными концентрациями цитокинов ИЛ-10, ФНО α , ИЛ-12p70, содержанием триенкетон-

нов и локальной концентрацией ФНО α и ИЛ-1 α , что свидетельствует о существующей корреляции между проявлениями оксидативного стресса и иммунными нарушениями. Обратные корреляционные связи продемонстрированы между интрапеченочной концентрацией ИЛ-2, ИФН γ , и уровнем диеновых конъюгатов [115].

Имеются данные по исследованию субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток периферической крови пациентов с ХГС. Так, в ряде работ у больных хронической HCV-инфекцией наблюдалось увеличение абсолютного количества Т-лимфоцитов CD3+, Т-хелперов CD4+ и активированных лимфоцитов, экспрессирующих фенотипический маркер HLADR+ периферической крови [115]. В других исследованиях не было выявлено различий у больных ХГС и здоровых доноров в CD3+, CD4+, CD8+, CD 16+, CD25+, HLADR+, CD20+, CD38+ популяциях лимфоцитов периферической крови [63]. Большое значение в патогенезе ХГС имеет изменение соотношения между субпопуляциями CD4+ и CD8+ лимфоцитов (иммунорегуляторного индекса) [53]. В ряде работ показано, снижение данного показателя у пациентов с ХГС и высоким уровнем гистологической активности [63].

Известно, что соотношение между Th1 и Th2 субпопуляциями CD4+ лимфоцитов определяет особенности иммунного ответа организма на инфекционный агент. Так, CD4+ Th2 субпопуляция способствует формированию гуморального типа иммунного ответа, что ассоциируется с персистенцией вируса HCV, хронизацией процесса, а также играет значимую роль в прогрессировании заболевания. Th2 лимфоциты секретируют цитокины ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13, обладающие рядом иммуносупрессивных эффектов, в том числе ингибирование функции CD4+ Th1-лимфоцитов, угнетение продукции ИФН γ и ИЛ-2, снижение выраженности цитотоксических реакций эффекторных клеток. Преобладание Th1 лимфоцитов и секретируемого ими цитокинового профиля (ФНО α , ИФН γ , ИЛ-2, ИЛ-12) связано с элиминацией вируса из организма и тенденцией к выздоровлению. Наряду с CD4+ Th1-лимфоцитами, основными клеточными популяциями иммунокомпетентных клеток, имеющими значимую роль в элиминации вирусного агента при ХГС из организма также являются специфические цитотоксические Т-лимфоциты (Т-киллеры или CTL-клетки), естественные киллеры (NK-клетки), а также активированные макрофаги [52].

В ряде работ по исследованию цитокинового профиля пациентов с ХГС было показано увеличение концентраций интрапеченочно и в сыворотке крови ИЛ-1 α , ФНО α , ИЛ-4 и ИЛ-10, ИЛ-12p40, ИЛ-12p70 на фоне снижения уровней ИФН γ и ИЛ-2, а также зафиксирована прямая корреляционная связь между значениями ФНО α , ИЛ-4 и ИЛ-10 в циркуляции, активностью заболевания и степенью фиброзных изменений печени [87, 115]. В другом исследовании у пациентов с ХГС одновременно изучалась спонтанная и индуцированная продукция цитокинов ИФН α , ИФН γ , ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6 мононуклеарными клетками периферической крови, а также их содержание в сыворотке крови. Результаты работы продемонстрировали отсутствие

отличий показателей спонтанной продукции цитокинов, а также их концентрации в крови у больных ХГС и здоровых доноров, на фоне снижения индуцированной продукции ряда цитокинов: ИФН α , ИФН γ , ФНО α и ИЛ-6 [63]. По данным третьих авторов у больных ХГС наблюдалось увеличение спонтанной и индуцированной секреции ИФН γ , ИЛ-4 и ИЛ-10, спонтанной продукции ИЛ-6, на фоне снижения спонтанной и стимулированной секреции ФНО α , а также индуцированной продукции ИЛ-2 мононуклеарами периферической крови [14].

Выявляемые иммунные нарушения вне зависимости от этиологического фактора имеют ряд универсальных клинических проявлений. Так, иммунная недостаточность нередко манифестирует развитием инфекционного синдрома, о чем свидетельствует выявление частых острых респираторных заболеваний, рецидивирующих герпес-вирусных инфекций, обострения хронической ЛОР-патологии (синуситы, риносинуситы). Доказано, что при МС значительно возрастает инфекционная заболеваемость [48]. Синдром аутоSENSИБИЛИЗАЦИИ характеризуется продукцией аутоантител, криоглобулинов с последующим формированием аутоиммунной патологии (аутоиммунный тиреоидит, гломерулонефриты, васкулиты и др.) [52, 53, 85]. Известно, что при НАЖБП на фоне МС в 30% случаев могут определяться антинуклеарные антитела [3, 126]. При ХГС наряду с возможным выявлением аутоантител, может формироваться смешанная криоглобулинемия [20, 188, 230]. К дополнительным синдромам, свидетельствующим о формировании иммунных нарушений, рядом авторов относят дисрегуляторный синдром, синдром вегетоэндокринопатий, синдром хронической усталости [52].

Таким образом, при МС и НАСГ, наряду с оксидативным стрессом и активацией процессов ПОЛ, формируются иммунные нарушения, которые являются важным патогенетическим фактором развития и прогрессирования данной патологии. Исследования, посвященные изучению иммунных расстройств при НАСГ немногочисленны и, в некоторых случаях, противоречивы, что диктует необходимость продолжения дальнейших исследований в этой области. Полученные результаты позволят скорректировать существующие подходы к диагностике и лечению больных НАСГ и МС. Данные по изучению иммунных нарушений при ХГС многочисленны, однако в литературе практически отсутствует информация об иммунологическом обследовании пациентов с сочетанием двух патогенетических факторов – НАЖБП на фоне МС и хронической HCV-инфекцией. Широкое распространение МС и ХГС, частое выявление хронической HCV-инфекции у больных НАЖБП и МС, не всегда удовлетворительные результаты проводимой терапии пациентов данной категории позволяет предположить взаимное отрицательное влияние указанных патологических состояний. Исследование иммунных расстройств у больных НАЖБП на фоне МС в сочетании или без ХГС, определит не только особенности патогенеза, но и предоставит возможность оптимизации диагностики и терапии указанных групп пациентов.

Взаимосвязь между митохондриальной дисфункцией, тканевой гипоксией, оксидативным стрессом, антиоксидантной недостаточностью, активностью ХДЗП (включая НАСГ и ХГС) и иммунными расстройствами позволяет рассматривать применение лекарственных препаратов антиоксидантной/антигипоксантами направленной в качестве перспективной фармакологической группы для коррекции данных состояний.

1.6. Современные принципы патогенетической терапии неалкогольной жировой болезни печени и хронической HCV-инфекции

В настоящее время современная терапия ХДЗП складывается из трех основных направлений: этиологического – обеспечивающего элиминацию фактора, вызвавшего заболевание; патогенетического – необходимого для коррекции общих патогенетических механизмов развития и прогрессирования ХДЗП, восстановления нормальной жизнедеятельности клеток; и симптоматического – нивелирующего основные клинические проявления заболевания [83].

Не существует единого универсально применимого терапевтического подхода к лечению больных НАЖБП [38, 65, 184]. Согласно российским и зарубежным рекомендациям терапия пациентов с НАЖБП включает мероприятия, направленные на снижение массы тела и повышение физической активности (гипокалорийная диета и физические упражнения) [38, 65, 179]. Однако имеются данные о недостаточной эффективности рационального питания и модификации образа жизни для коррекции функции печени и системных иммунных нарушений у больных НАЖБП на фоне МС [28, 38, 65, 179], в связи с чем в состав комплексной терапии пациентов с НАЖБП включают различные фармакологические лекарственные препараты: гепатопротекторы, антиоксиданты, антигипоксанты, витамины и др. [28, 29, 38, 65, 69, 70, 107, 151, 197, 218]. В настоящее время нет убедительных данных о достаточной эффективности и безопасности какого-либо лекарственного средства для лечения НАЖБП, включая НАСГ [38, 65, 179, 184]. Согласно существующим Российским рекомендациям по ведению больных НАЖБП [38, 65] применение инсулинсенситайзеров, витамина Е, статинов, ω 3-ПНЖК не продемонстрировало однозначного положительного эффекта в отношении терапии НАЖБП. Согласно международным EASL-EASD-EASO клиническим рекомендациям только в ряде случаев для лечения НАЖБП в Европе одобрено применение тиазолидиндионов (пиоглитазона) и/или витамина Е [179]. Продолжается поиск новых универсальных терапевтических подходов к ведению больных НАЖБП, включая НАСГ. Применение бигуанидов и статинов при НАЖБП возможно с целью коррекции сопутствующих нарушений углеводного и липидного обменов, выявляемых у больных МС, однако ограничено в виду вероятного развития гепатотоксичности [18, 64, 67, 89, 118, 155, 165, 193, 253]. У пациентов с прогрессирующей хронической болезнью

нюю почек, в том числе диабетической нефропатией, применение бигуанидов также нежелательно [инструкция по применению метформина].

В настоящее время в качестве средств патогенетической терапии как НАЖБП, так и других ХДЗП, наиболее широко используются гепатопротекторы различных классов [38, 65, 81, 84].

В литературе отсутствуют рекомендации по ведению больных с сочетанием хронической HCV-инфекции и НАЖБП на фоне МС. Доказана низкая эффективность ПВТ пегилированными интерферонами и нуклеозидными аналогами пациентов с сочетанием ХГС, МС и НАЖБП [20]. Учитывая наличие двух факторов развития ХДЗП, рациональная фармакотерапия НАЖБП, отягощенной ХГС, должна включать проведение ПВТ с целью элиминации вируса HCV [159, 178, 180], а также лечебные мероприятия, ориентированные на коррекцию НАЖБП и сопутствующих патологических состояний [17, 75, 120, 121, 124, 168, 211, 214]. Однако зачастую патогенетическое направление терапии больных с сочетанием НАЖБП на фоне МС и хронической HCV-инфекцией остается без должного внимания. Отсутствие коррекции универсальных патогенетических механизмов формирования данной патологии в конечном итоге приводит к прогрессии заболевания и неэффективности проводимой ПВТ [20].

Имеются данные о положительном влиянии гепатопротекторов на основе расторопши на клинические проявления и биохимическую активность НАСГ и ХГС [18, 75, 151, 211]. Считают, что силимарин и силибинин, входящие в состав данной группы лекарственных препаратов, оказывают мембраностабилизирующее, антиоксидантное, и стимулирующее действие на синтез протеинов, а также способствует ускорению регенерации поврежденных гепатоцитов [81, 84]. Однако сведения по эффективности применения гепатопротекторов на основе расторопши у больных как с НАЖБП, так и с ХГС, неоднозначны. Влияние этих лекарственных средств на гистологическую картину ХДЗП и выживаемость пациентов мало изучено [113, 124].

Другой часто используемой группой гепатотропных средств, применяемых для терапии больных ХДЗП, включая НАСГ и ХГС, являются эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) [69, 81, 86, 151]. По результатам проведенных исследований получены данные о благоприятном влиянии ЭФЛ на клиническое течение ХДЗП и основные биохимические показатели пациентов с НАСГ и больных ХГС [81, 86, 151]. Предполагают, что действие ЭФЛ обусловлено восполнением дефицита фосфолипидов клеточных мембран. Однако положительное влияние на течение заболевания только за счет стабилизации мембранных структур клетки без воздействия на другие звенья патогенеза ХДЗП зачастую является недостаточным [62, 81].

При ХДЗП, включая НАЖБП и ХГС, широко применяются препараты адemetионина (S-аденозил-L-метионина), [11, 111, 134, 137, 175, 209, 235, 255]. Эффективность применения S-аденозил-L-метионина обусловлена его участием в трех типах биохимических реакций –

трансметилировании (синтез фосфатидилхолина, повышающего текучесть и пластичность мембран), транссульфурировании (синтез глутатиона – важнейшего клеточного антиоксиданта, детоксикация желчных кислот) и аминопропилировании (синтез полиаминов, участвующих в формировании структур рибосом, регенерации клеточных органелл при их повреждении) [11, 66, 113]. Доказано положительное влияние S-аденозил-L-метионина на гиперпродукцию некоторых провоспалительных цитокинов. Наличие антиоксидантного эффекта S-аденозил-L-метионина обусловлено его участием в синтезе глутатиона, которому отводится ключевая роль в защите клеток печени от оксидативного стресса [11]. Однако терапевтического воздействия, направленного на восполнение недостатка антиоксидантов, без влияния на важнейший патогенетически значимый механизм развития оксидативного стресса – тканевую гипоксию и митохондриальную дисфункцию, не всегда достаточно для получения устойчивого положительного результата.

Среди группы антиоксидантов для лечения больных ХДЗП, включая НАЖБП и ХГС, широко применяются витаминные лекарственные препараты [161, 162, 168, 169, 195, 201, 202, 245], в том числе витамин Е [161, 168, 195]. Однако наряду с положительными результатами использования данного антиоксиданта в терапии больных ХДЗП были получены сведения о росте смертности среди пациентов, длительно употреблявших витамин Е в высокоинтенсивном режиме, применяемом для коррекции проявлений НАСГ [77]. В настоящее время продолжается изучение эффективности и безопасности использования витамина Е для лечения больных НАЖБП и ХГС [65].

1.7. Возможности применения сукцинатсодержащих лекарственных препаратов как средств патогенетической направленности в терапии неалкогольной жировой болезни печени, неотягощенной и отягощенной хронической HCV-инфекцией

Перспективным является применение при ХДЗП лекарственных препаратов на основе янтарной кислоты [40, 44, 72, 81, 83, 86, 105, 106, 119-124, 127-133], основные эффекты которых направлены на коррекцию митохондриальной дисфункции, тканевой гипоксии и проявлений окислительного стресса [106, 127-133]. Получены данные о том, что введение экзогенного сукцината способствует восстановлению аэробного окисления в митохондриях и устраняет разобщение окислительного фосфорилирования [130].

Янтарная кислота (ЯК) является продуктом пятой реакции в цикле трикарбоновых кислот. В шестой реакции цикла Кребса происходит дальнейшее окисление ЯК под влиянием фермента сукцинатдегидрогеназы [254], особенностью которой является локализация на внутренней мембране митохондрий. Активность сукцинатдегидрогеназы не зависит от соотношения окисленной и восстановленной формы НАД⁺/НАДН, что способствует сохранению энер-

госинтезирующей функции (активизации транспорта электронов в дыхательной цепи, быстрому ресинтезу АТФ клеткой) при нарушении НАД-зависимого дыхания, развивающееся в условиях тканевой гипоксии. Кроме того, ЯК выполняет каталитическую функцию по отношению к циклу Кребса, снижая концентрацию лактата и других промежуточных метаболитов [39], накапливающихся при гипоксии и ингибирующих процессы окислительного фосфорилирования. Наряду с уменьшением тканевой гипоксии, ЯК повышает устойчивость митохондрий к проявлениям оксидативного стресса. Таким образом, ЯК способствует восстановлению тканевого дыхания и уменьшению митохондриальной дисфункции. Помимо, антигипоксического эффекта, доказана способность ЯК активизировать синтез восстановленной формы глутатиона за счет увеличения концентрации пиримидиновых динуклеотидов, что обуславливает наличие у данного химического вещества не прямых антиоксидантных свойств [135].

В настоящее время к инфузионным сукцинатсодержащим лекарственным препаратам, применяемым при ХДЗП, относят метаболический корректор с гепатопротективной активностью ремаксол, фармакологические эффекты которого обусловлены входящими в его состав активными веществами [106]. Ремаксол представляет собой сбалансированный инфузионный раствор, обладающий гепатопротекторным действием, в состав которого входят: янтарная кислота 5,28 г, N-метил-глукзамин (меглумин) 8,725 г, рибоксин 2,0 г, метионин 0,75 г, никотинамид 0,25 г, натрия хлорид 6,0 г, калия хлорид 0,3 г, магния хлорид 0,12 г, натрия гидрооксид 1,788 г, вода для инъекций до 1 литра (производитель ООО «НТФФ «Полисан», Россия, Санкт-Петербург). По имеющимся в настоящее время представлениям о механизме внутриклеточного действия данного лекарственного средства доставка всех компонентов препарата, как в цитоплазму клеток, так и в митохондрии осуществляется линейным аналогом глюкозы – меглумином [106]. Комбинация янтарной кислоты с ключевыми коферментами и основными интермедиатами клетки дает возможность фармакологического действия ремаксола на разных уровнях метаболической цепи [49].

Янтарная кислота оказывает антигипоксическое (поддержание активности FAD-зависимого сукцинатаоксидазного звена) и не прямое антиоксидантное действие (сохранение уровня восстановленного глутатиона). Инозин (рибоксин), входящий в состав ремаксола, усиливает скорость анаэробного гликолиза, способствует увеличению содержания общего пула пуриновых нуклеотидов, необходимых для ресинтеза макроэргов (АТФ и ГТФ), вторичных мессенджеров (цАМФ и цГМФ) и нуклеиновых кислот [40, 83]. У больных с заболеваниями печени инозин регулирует метаболизм в печеночной ткани, оптимизирует репаративные процессы. Никотинамид активирует НАД-зависимые ферментные системы, что способствует интенсификации процессов синтеза в гепатоцитах и поддержанию их энергетического обеспечения [40].

Метионин, входящий в состав ремаксола, под влиянием метионаденозилтрансферазы (МАТ) превращается в S-аденозил-L-метионин и в дальнейшем участвует в реакциях трансметилирования, транссульфурирования и в синтезе полиаминов [40]. Трансметилирование и транссульфурирование – этапы синтеза соответственно фосфолипидов и глутатиона. Адеметионин служит предшественником других тиоловых соединений, таких как цистеин, таурин, коэнзим А. Синтез полиаминов – ключевое звено в формировании рибосом, необходимых для пролиферации гепатоцитов и регенерации печеночной ткани. Конъюгация с таурином повышает растворимость желчных кислот и выведение их из гепатоцитов. Адеметионин оказывает детоксицирующее, противовоспалительное, антихолестатическое, холеретическое, антиоксидантное, антидепрессивное действие [11, 134, 209, 219, 220, 235, 246].

На основании экспериментальных данных доклинических исследований, пятидневное внутривенное введение ремаксола в дозе 25,0 мл/кг массы тела способствовало активации синтеза эндогенного адеметионина в ткани печени, как у здоровых крыс, так и у животных с поражением печени. Причем в последнем случае данный эффект был выражен значительно в большей степени. Таким образом, под влиянием препарата происходит увеличение эндогенного S-аденозил-L-метионина в гепатоцитах. Выявленный эффект существенен и может рассматриваться в качестве компонента гепатотропного действия препарата [82, 83].

По результатам проведенных доклинических и клинических исследований, установлен выраженный детоксицирующий, гепатопротективный, антихолестатический, антигипоксический и антиоксидантный эффекты препарата ремаксол, что обуславливает возможность его применения в качестве универсального гепатотропного средства при ХДЗП различной этиологии [40, 44, 72, 81, 86, 105, 106, 119-124]. За период 2008-2016 гг. проведен ряд исследований клинической эффективности и безопасности препарата Ремаксол при различных нозологических формах ХДЗП (алкогольной жировой болезни печени [68, 148], неалкогольном стеатогепатите [120, 122-124], хронических вирусных гепатитах [86, 116], циррозах печени различной этиологии [25, 35], лекарственных поражениях печени [133, 146, 152].

Доказано положительное влияние 11-дневного инфузионного курса ремаксола на клиническое течение и биохимическую активность НАСГ и ХГС [40, 121].

В настоящее время не разработаны возможные терапевтические алгоритмы ведения больных НАЖБП после инфузионного курса ремаксола, что является актуальным в виду эффективности, но короткосрочности данного лечения, отсутствия эквивалентной лекарственной формы для последующего перорального использования. Терапевтические возможности применения сукцинатсодержащих препаратов при ХДЗП до конца не определены. Недостаточно исследовано влияние данной группы лекарственных препаратов на системную воспалительную

реакцию и иммунные нарушения. Активно изучается возможность использования сукцинатсодержащих препаратов в качестве иммунокорригирующих лекарственных средств.

Пероральным многокомпонентным сукцинатсодержащим лекарственным препаратом, оказывающим выраженное антигипоксическое и метаболическое действие, является цитопротектор цитофлавин [106]. 1 таблетка цитофлавина содержит: янтарной кислоты 0,3 г, никотинамида 0,025 г, инозина (рибоксина) 0,05 г, рибофлавина фосфат натрия (рибофлавина) 0,005 г и вспомогательные вещества (производитель ООО «НТФФ «Полисан», Россия, Санкт-Петербург). Фармакологические эффекты цитофлавина обусловлены комплексным воздействием входящих в его состав компонентов (янтарной кислотой, никотинамидом, инозином и рибофлавином), взаимодополняющих друг друга и обладающих синергичным влиянием на метаболизм клеток, что обеспечивает однонаправленное действие на разные энергосинтезирующие системы клеток всех типов. Никотинамид и рибофлавин являются коферментами дегидрогеназ НАД и ФАД, которые стимулируют и поддерживают реакции гликолиза в условиях гипоксии [106]. Исследования, посвященные применению цитофлавина в составе комплексной терапии пациентов с ХДЗП, немногочисленны [8, 136]. Показана способность цитофлавина при НАСГ оказывать влияние на системные иммунные нарушения, снижая количество ЦИК периферической крови и нормализуя их молекулярный состав [136]. Имеются данные о синергичном действии применяемых совместно сукцинатсодержащих лекарственных препаратов [106]. Таким образом, сочетанное использование сукцинатсодержащих лекарственных препаратов – инфузионного метаболического корректора с гепатопротективной активностью ремакса и перорального цитопротектора цитофлавина при ХДЗП является перспективным.

Наличие взаимосвязи между основными клинико-биохимическими синдромами, тканевой гипоксией, оксидативным стрессом и иммунными нарушениями предполагает возможность эффективного применения в составе комплексной терапии больных НАЖБП в сочетании или без ХГС сукцинатсодержащих лекарственных препаратов, основные эффекты которых направлены на коррекцию митохондриальной дисфункции, антиоксидантной недостаточности, восстановление энергетического и метаболического гомеостаза клеток, включая иммунокомпетентные. В литературе отсутствуют результаты исследований по возможным способам коррекции патогенетических механизмов развития и прогрессии НАЖБП, отягощенной ХГС, на начальном этапе.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика обследованных больных

В основу диссертационного исследования положены результаты обследования и лечения 177 больных с ХДЗП, находившихся на госпитализации в клинике внутренних болезней и нефрологии СЗГМУ им.И.И. Мечникова, за период с 2011г. по 2016 г. Из них у 107 пациентов верифицированы МС и НАЖБП на стадии НАСГ без признаков ХГС (группа больных НАСГ), у 31 больного – выявлены МС и НАЖБП, отягощенная ХГС (группа пациентов НАЖБП+ХГС), и у 39 обследованных диагностирован ХГС без признаков МС (группа больных ХГС). Средний возраст исследуемых пациентов с ХДЗП составил $46,1 \pm 11,9$ лет (пациенты группы НАСГ – 48 ± 12 лет, больные группы НАЖБП+ХГС – $49,5 \pm 2,32$ лет, пациенты группы ХГС – $39,2 \pm 2,1$ лет). По половому составу 60% обследованных больных ХДЗП являлись мужчинами и 40% пациентов – женщинами (106 и 71 человек соответственно). Среди больных НАСГ мужчины составили 54,2%, женщины – 45,8% (58 и 49 человек соответственно). В группе НАЖБП+ХГС 61% больных являлись мужчинами (19 человек), 39 % – женщинами (12 человек). В группе больных ХГС без признаков МС преобладали мужчины (74%), в то время как количество женщин составило 26% (29 и 10 человек соответственно). Средняя продолжительность ХДЗП с момента верификации диагноза у пациентов с НАСГ составила $7,01 \pm 6,11$ лет, в группе НАЖБП+ХГС – $7,61 \pm 7,13$ лет, у больных ХГС без признаков МС – $5,97 \pm 7,23$ лет ($p > 0,05$).

Критериями включения явились наличие подписанного пациентом информированного согласия, возраст 18–70 лет, подтвержденный диагноз ХДЗП (МС и НАЖБП в сочетании или без ХГС, ХГС без признаков МС). Критерии не включения: отказ от участия в исследовании, беременность и период лактации, наличие конкурирующей тяжелой соматической патологии, обострение любых инфекционно-воспалительных заболеваний, прием иммуноактивных лекарственных препаратов, злокачественные новообразования, декомпенсированный цирроз печени (прогностический класс В и С по Child Pugh), индивидуальная непереносимость препаратов янтарной кислоты и адеметионина (S-аденозил-L-метионина).

Всем пациентам с ХДЗП проводилось комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование. Клиническая картина заболевания оценивалась на основании жалоб больного, параллельно уточнялись анамнезы жизни и заболевания, проводился объективный осмотр по системам органов. Наряду с рутинными лабораторно-инструментальными методами обследования определяли показатели антиоксидантной системы крови и параметры иммунологического статуса пациентов. Полученные результаты антиоксидантного и иммунологического обследования оценивались в совокупности с данными объективного осмотра, других лабораторно-

инструментальных исследований, клинической картины заболевания. Исключались аутоиммунные, обменно-метаболические, генетические, лекарственные, алкогольные поражения печени.

Диагноз первичного неалкогольного стеатогепатита основывался на сочетании данных морфологического исследования гепатобиоптатов и/или развитии гиперферментемии у больных хронической диффузной патологией при отсутствии других известных причин поражения печени и наличии МС [3, 38, 65, 179]. Для диагностики МС использовались критерии, принятые Всероссийским научным обществом кардиологов (ВНОК) в 2007 году и уточненные в 2009 году [104]. Диагноз хронической HCV-инфекции (ХГС) был подтвержден при наличии положительных суммарных антител к вирусу гепатита С и ПЦР РНК HCV, определяемых в сыворотке крови более 6 месяцев [141, 178]. Сопутствующие заболевания верифицировались согласно общепринятым диагностическим критериям и представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Частота выявления сопутствующей патологии со стороны других органов и систем у исследуемых больных ХДЗП

Сопутствующая патология	НАСГ (%) n=107	НАЖБП+ ХГС (%) n=31	ХГС (%) n=39
1	2	3	4
Заболевания желудочно-кишечного тракта			
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	20 (19)	5 (16)	6 (15)
Гастродуоденит	87 (81)	24 (77)	28 (72)
Язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки	23 (22)	8 (26)	6 (15)
Хронический панкреатит	75 (70)	22 (71)	24 (62)
Желчнокаменная болезнь, хронический калькулезный холецистит	19 (18)**	9 (29)**	2 (8)*
Хронический некалькулезный холецистит	13 (12)**	12 (39)*	10 (26)*
Синдром раздраженной кишки	3 (3)	1 (3)	1 (3)
Заболевания сердечнососудистой системы			
Ишемическая болезнь сердца	39 (36)**	7 (19)**	5 (13)*
Стенокардия	29 (27)**	5 (16)**	4 (10)*
Постинфарктный кардиосклероз	10 (9)	2 (6)	1 (3)
Артериальная гипертензия, гипертоническая болезнь	96 (90)**	31 (100)**	11 (28)*
Заболевания бронхолегочной системы			
Бронхиальная астма	5 (5)	0 (0)	0 (0)
Хронический бронхит	4 (4)	1 (3)	0 (0)
Заболевания мочевыводящих путей			
Хронический пиелонефрит	27 (25)	9 (29)	6 (15)
Инфекция мочевыводящих путей	6 (6)	4 (13)	0 (0)

Продолжение таблицы 2.1

1	1	1	1
Диабетическая нефропатия	15 (14)**	4 (13)**	0 (0)*
НСV-ассоциированный гломерулонефрит	0 (0)	1 (3)	2 (5)
Эндокринологическая патология			
Патология щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит, диффузно-узловой зоб)	12 (11)	4 (13)	3 (8)
Патология надпочечников (гиперплазия надпочечников)	5 (5)	1 (3)	0 (0)
Нарушения углеводного обмена (сахарный диабет 2 типа, НТГ)	77 (72)**	23 (75)**	2 (5)*
Заболевания других систем и органов			
Избыточная масса тела, ожирение	107 (100)**	31 (100)**	0 (0)*
Псориаз	3 (3)	1 (3)	0 (0)
Дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника	22 (21)**	6 (19)**	1 (3)*
Астено-невротический, ипохондрический синдромы	12 (11)**	8 (25)*	10 (26)*

*— различия значимы по сравнению с больными МС и НАЖБП на стадии НАСГ, $p < 0,05$.

**— различия значимы по сравнению с больными ХГС без признаков МС, $p < 0,05$.

На основании данных, представленных в таблице 2.1, следует, что у исследуемых больных ХДЗП из сопутствующей патологии, наиболее часто выявлялись хронический гастродуоденит и панкреатит. Закономерно, что ожирение/избыточная масса тела, АГ и нарушения углеводного обмена, являясь компонентами МС, в большинстве случаев определялись у больных МС и НАЖБП, неотягощенной и отягощенной хронической НСV-инфекцией. Такие заболевания, как желчнокаменная болезнь (ЖКБ), ИБС и дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника (ДДЗП) также чаще встречались у пациентов с МС и НАЖБП в сочетании или без ХГС ($p < 0,05$), в то время как хронический некалькулезный холецистит и астено-невротический/ипохондрический синдром в большем проценте случаев фиксировались у больных ХГС без признаков МС ($p < 0,05$). Значительная частота выявления ИБС у больных МС и НАЖБП, неотягощенной и отягощенной ХГС, обусловлена вкладом данной патологии печени в развитие атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований [2, 56]. Диабетическая нефропатия развивалась у пациентов с МС и НАЖБП, неотягощенной и отягощенной хронической НСV-инфекцией, что было связано с большим процентом выявления нарушений углеводного обмена в указанных группах. Существенное распространение ЖКБ у пациентов с МС и НАЖБП, неотягощенной и отягощенной ХГС, связана с наличием общих факторов риска и механизмов развития данных патологий, включая повышение литогенных свойств желчи на фоне дислипидемии [78]. Большая частота выявления астено-невротического /ипохондрического син-

дрома у больных ХГС в сочетании или без НАЖБП обусловлена нейротропностью вируса HCV, что не противоречит данным других авторов [101, 147, 149]. Анализ полученных данных показал, что в группе больных НАЖБП+ХГС выявлялась сопутствующая патология, характерная как для пациентов с НАСГ (ожирение, АГ, нарушения углеводного обмена, ИБС, ЖКБ, ДДЗП), так и для больных ХГС (хронический некалькулезный холецистит и астено-невротический/ипохондрический синдром).

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинические методы исследования

На основании жалоб, предъявляемых исследуемыми больными ХДЗП, определялась частота выявления астеновегетативного, диспептического, холестатического, геморрагического, абдоминального болевого клинических синдромов, энцефалопатии. Астеновегетативный синдром определялся при наличии жалоб на общую слабость, утомляемость, снижение работоспособности. Диспептический синдром имел место в случае появления жалоб на тошноту, метеоризм, послабление стула, запор. Болевой абдоминальный синдром определялся при развитии жалоб на боли в животе различной локализации (левое подреберье, эпигастральная и околопупочная области). Отдельно выявлялась частота развития болей в правом подреберье. Холестатический синдром определялся при наличии жалоб на пожелтение кожных покровов, склер и видимых слизистых, кожного зуда. Суставной синдром был верифицирован в случае появления арталгий различной локализации. О формировании печеночной энцефалопатии свидетельствовало наличие жалоб на бессонницу, сонливость, раздражительность, снижение памяти и интереса к окружающему миру. Для определения клинических проявлений печеночной энцефалопатии и оценки когнитивной функции у пациентов с ХДЗП, наряду с расспросом, проводился тест связи чисел [221]. Геморрагический синдром определялся при наличии склонности к самопроизвольному образованию синячков, петехий, носовых кровотечений, кровоточивости десен, обильных и длительных менструаций у женщин.

Клинические проявления иммунных нарушений фиксировали по частоте развития инфекционного, аутоиммунного и лимфопролиферативного синдромов. Пациенты с наличием инфекционного синдрома отмечали частые ОРЗ (более 4 раз в год), обострения хронической ЛОР-патологии (синуситы, риносинуситы), рецидивирующую герпесвирусную инфекцию. О формировании аутоиммунного синдрома свидетельствовало выявление антител к собственным структурам клеток, криоглобулинемии (у больных ХГС) при отсутствии аутоиммунной патологии. О развитии лимфопролиферативного синдрома свидетельствовало наличие абдоминальной лимфа-

денопатии, определяемой по данным УЗИ и/или КТ органов брюшной полости при отсутствии гематологической и онкологической патологии [52].

У исследуемых пациентов с ХДЗП уточнялись эпидемиологический, наследственный, лекарственный, алкогольный анамнезы, особенности пищевого поведения и физические нагрузки, наличие сопутствующих заболеваний, а также непереносимости лекарственных средств. В исследование были включены больные ХДЗП, не употребляющие алкоголь. Для исключения скрытой приверженности к алкоголю в большинстве клинических наблюдений исследуемые пациенты заполняли специальный опросник CAGE [177]. По мере необходимости больные также консультировались врачами смежных клинических специальностей – эндокринологами, невропатологами, кардиологами, нефрологами.

При проведении объективного исследования определялись антропометрические данные (рост, вес, ИМТ, окружность талии), оценивалось состояние кожных покровов, видимых слизистых, склер с целью выявления клинических проявлений холестатического и геморрагического синдромов, а также обнаружения пальмарной эритемы и телеангиоэктазий. Топографическая и сравнительная перкуссии, аускультация, пальпация внутренних органов, измерение артериального давления и пульса проводились по общепринятым методикам. При помощи поверхностной, глубокой пальпации и перкуссии органов брюшной полости выявляли наличие гепато- и спленомегалии, болезненности в правом подреберье, эпигастральной области, в проекции поджелудочной железы (при пальпации по Гротту в трех позициях) и точках желчного пузыря.

2.2.2. Гематологические и биохимические методы исследования

Для определения выраженности основных клинко-биохимических синдромов и особенностей течения ХДЗП в зависимости от этиологического фактора и стадии заболевания всем пациентам с ХДЗП проводились гематологические и биохимические методы лабораторного исследования крови на базе ЦКДЛ больницы Петра Великого СЗГМУ им. И. И. Мечникова (зав. лабораторией, д.м.н. Гайковая Л.Б.).

Забор периферической крови осуществлялся посредством пункции локтевой вены после 12-часового голодания и в утренние часы. Гематологическое исследование крови, включающее определение количества клеток (лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов) и оценку их морфологических характеристик, осуществлялось кондуктометрическим методом на автоматическом гематологическом анализаторе Beckman Coulter LH-500, LH-750 с использованием реактивов компании Beckman Coulter (США). Аппаратное клиническое исследование крови дополнялось мануальными методиками с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением СОЭ. При определении СОЭ использовался капилляр Вестернгрена.

Для выявления основных клинико-биохимических синдромов у пациентов обследуемых клинических групп, после центрифугирования образцов периферической крови при 1500 об/мин в течение 10 мин, проводилось определение целевых биохимических параметров на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 Plus с использованием реактивов компании Roche (Германия). Для оценки функционального состояния печени определяли наличие и выраженность цитолитического синдрома по показателям аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) (определяемых ферментативным методом по стандартизации IFCC), холестатического синдрома - по содержанию в периферической крови общего билирубина (определяемого диазометодом), щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) (определяемых колориметрическим методом). Для оценки белок-синтетической функции печени определяли уровень общего белка и альбумина в сыворотке крови колориметрическим методом. Определяли также протромбиновый индекс клоттинговым методом на автоматическом анализаторе STA Compact, используя реактивы компании Stago S.A.S. (Франция). Для выявления нарушений липидного обмена проводилось фенотипирование липидов энзиматическим колориметрическим методом. Оценивались данные липидограммы по содержанию в крови общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), рассчитывался коэффициент атерогенности (к/а) как соотношение (ХС-ЛПВП)/ЛПВП. Для определения функционального состояния почек и мочевыводящих путей исследовалось сывороточное содержание креатинина кинетическим методом (реакция Яффе без протеинизации) и мочевины кинетическим ферментативным методом, производился расчет СКФ по MDRD согласно формуле: скорость СКФ = $186 \times (\text{креатинин сыворотки (мг/дл)})^{-1,154} \times (\text{возраст})^{-0,203} \times (0,742 \text{ для женщин})$. Для оценки функции поджелудочной железы определяли содержание в сыворотке крови альфа-амилазы ферментативным колориметрическим методом. Нарушения инкреторной функции поджелудочной железы выявляли посредством исследования показателей углеводного обмена: глюкозу крови определяли глюкозооксидазным методом, инсулин крови – иммунохемилюминисцентным методом на анализаторе Elecsys 2010, гликированный гемоглобин исследовался стандартизированным методом по IFCC.

Для исключения патологии со стороны мочевыделительной системы, исследовался общий анализ мочи методом сухой химии, проточной пранарной цитометрии с системой автоматической классификации объектов на анализаторе химического состава мочи Aution Max AX-4030 (реактивы компании Arkay (Япония) и мочево анализаторе IQ-200 Elite с реактивами компании Itrix (США).

2.2.3. Вирусологические лабораторные методы исследования

Вирусологический скрининг осуществлялся с целью выявления хронических вирусных гепатитов В и С и включал определение суммарных антител к вирусу гепатита С (antiHCV), а также определение HBsAg в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом анализаторе при помощи наборов реактивов отечественного производителя ЗАО «Вектор-Бэст» (Россия). Скрининговые серологические исследования проводились в бактериологической лаборатории СЗГМУ им. И. И. Мечникова (зав. лабораторией к.м.н. Орешак Е.А.).

Для выявления хронической HCV-инфекции (ХГС) использовали молекулярно-биологические методы исследования, которые включали определение и дифференциацию генотипов вируса гепатита С, качественное и/или количественное определение РНК вируса HCV в сыворотке крови методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» с использованием реактивов компании «АмплиСенс» (Россия) на амплификаторе Rotor Gene 6000 (Corbett Research, Австралия).

Углубленные серологические исследования, а также лабораторный анализ с использованием молекулярно-биологических методов исследования выполняли в лаборатории молекулярной вирусологии и генной инженерии ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава (зав. лабораторией к.б.н. Грудинин М.П.).

2.2.4. Лабораторные методы исследования, направленные на исключение аутоиммунной, метаболической, генетической патологии

У пациентов исключались аутоиммунные, обменно-метаболические, генетические поражения печени. Для исключения аутоиммунного поражения печени в лаборатории аутоиммунной диагностики СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова выполнялось серологическое исследование, включающее определение антинуклеарных антител (ANA), антигладкомышечных антител (ASMA), антимитохондриальных антител (AMA), антител к пируватдекарбоксилазному комплексу (PDC/AMA-M2), основному эпитопу антимитохондриальных антител 2 типа (M2-3E), растворимому печеночному антигену (SLA/LP). ANA определялись методом нРИФ в модификации с использованием перевиваемой клеточной линии аденокарциномы гортани человека HEp-2 и нейтрофильных лейкоцитов здорового донора в качестве субстрата клетки. ASMA, AMA определялись нРИФ на криосрезах комбинации тканей крысы. Для выявления PDC/AMA-M2, M2-3E, SLA/LP использовалась коммерческая тест-система, основанная на методе лайн-блот с рекомбинантными антигенами (EUROLine, Liver profile(IgG), EUROIMMUN, Германия). Определение ANA и AMA также проводилось на базе лаборатории клиники им. Э.Э. Эйхвальда СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Для верификации синдрома перегрузки железом, на базе ЦКДЛ больницы Петра Великого СЗГМУ им. И.И. Мечникова, исследовались показатели обмена железа с определением

содержания в сыворотке крови железа феррозиновым методом, ферритина иммунотурбидиметрическим методом, общей железосвязывающей способности (ОЖСС) прямым феррозиновым методом. Все вышеперечисленные показатели определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 Plus с использованием реактивов компании Roche (Германия). Показатель сатурации трансферрина рассчитывался как соотношение (ОЖСС/железо сыворотки крови)*100%. При необходимости проводилось также генетическое исследование гена HFE для исключения первичного гемохроматоза 1 типа на амбулаторном этапе лабораторной службой «Хеликс» и на базе ФГБУ Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС России.

Для исключения нарушений обмена меди, исследовались показатели: церулоплазмин, общая медь сыворотки крови и концентрация меди в моче. Церулоплазмин определялся методом кинетической нефелометрии на иммунохимическом анализаторе «UniCel DxС 600» (Beckman Coulter, США), общая медь сыворотки крови и концентрация меди в моче исследовалась спектрофотометрическим методом на аппарате «DU 800 Spectrophotometer» (Beckman Coulter, США), расчетный показатель «свободной» фракции меди сыворотки крови вычислялся по формуле:

$$\frac{(\text{общая медь сыворотки крови} \times 63,55) - (\text{церулоплазмин сыворотки крови} \times 3)}{10}$$

2.2.5. Лабораторные методы исследования антиоксидантной системы крови и показателей оксидативного стресса

Исследование антиоксидантной системы (АОС) крови пациентов с ХДЗП осуществлялось на базе лаборатории клинической химии ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России (зав. лабораторией к.б.н. Фролова М.Ю.), и включало исследование показателей ферментного и субстратного звена АОС, определение продуктов ПОЛ в сыворотке крови и мононуклеарах периферической крови.

Для исследования ферментного звена антиоксидантной системы определялась активность каталазы (КАТ), супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГП) эритроцитов, а также вычислялась антиоксидантная емкость крови как соотношение ферментов КАТ, СОД и ГП к МДА сыворотки крови [17].

Определение активности фермента КАТ в эритроцитах осуществлялось по скорости разложения перекиси водорода [158]. С этой целью выполняли приготовление гемолизата по следующей методике. Эритроциты получали путем центрифугирования гепаринизированной крови в течение 15 минут при 3000 об/мин. с последующим удалением верхнего слоя эритроцитов и плазмы. Далее 0.2 мл эритроцитарной массы помещали в мерную пробирку с 2 мл воды и

оставляли на 10 минут при комнатной температуре для достижения полного гемолиза. В пробирку добавляли 8 мл воды и хорошо перемешивали содержимое. Полученный гемолизат разводили в 40 раз (3,9 мл воды и 0,1 мл гемолизата) и использовали для определения активности каталазы. С этой целью к 2 мл раствора перекиси водорода добавляли 0,1 мл гемолизата эритроцитов. Контрольная проба содержала 0,1 мл воды. После инкубации в темноте в течение 20 минут при комнатной температуре, для осаждения белков и остановки реакции, во все пробы добавляли по 0,1 мл раствора хлорной кислоты и оставляли еще на 15 минут. Далее полученные пробы центрифугировали 10 минут при 3000 оборотов в минуту с последующим измерением оптической плотности всех проб против воды при $\lambda=260$ нм. Для расчета количества разложившейся перекиси водорода использовали разницу оптических плотностей контрольной и опытных проб и коэффициент молярной экстинкции $22 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

Результаты выражали в мкмоль разложившейся перекиси водорода в минуту (Ед – международных единицах ферментативной активности) на 1 мл эритроцитов. Расчеты производили по формуле: $\Delta E \times 22,7 = \text{Ед/мл эритроцитов}$. Измерения осуществлялись на спектрофотометре «DU» Beckman Coulter (США).

Активность СОД и ГП определяли, используя коммерческие наборы реактивов фирмы RANDOX (Великобритания). Измерения проводили на спектрофотометре «DU» Beckman Coulter (США).

Исследование субстратного звена АОС включало исследование восстановленного глутатиона эритроцитов по цветной реакции с хлорпромазином в присутствии ионов палладия [207]. С этой целью к 0,4 мл гепаринизированной крови добавляли 0,6 мл воды и 1,0 мл 6% трихлоруксусной кислоты (ТХУ), хорошо перемешивали, далее повторно добавляли 2 мл воды и снова перемешивали, оставляли на 10 минут. Далее центрифугировали в течение 15 минут при 1500 оборотов в минуту. Полученный супернатант использовали для определения восстановленного глутатиона. Супернатант оставался стабилен при 4°C в течение 24 часов. К 0,25 мл супернатанта добавляли 2 мл раствора хлорида палладия с ортофосфорной кислотой и 0,5 мл раствора хлорпромазина. Эталон содержал смесь всех реактивов. Стандарт обрабатывали аналогично опытным пробам. Расчет производили с учетом разведения экстракта и показателя гематокрита. Результаты выражали в мкмоль/л. Измерения проводили на спектрофотометре «DU» Beckman Coulter (США).

Оценка процессов свободно-радикального окисления включала исследование конечных продуктов ПОЛ сыворотки и мононуклеаров крови [21, 189]. Измерения проводили на спектрофотометре «DU» Beckman Coulter (США). Принцип метода основан на определении интенсивности окраски, образующейся в ходе реакции, протекающей в кислой среде и при высокой температуре, между малоновым диальдегидом (МДА) и тиобарбитуровой кислотой

(ТБК). Образующийся в результате реакции триметиновый комплекс, содержащий одну молекулу (МДА) и две молекулы ТБК, имеет характерный спектр поглощения с максимумом при $\lambda=535$ нм. С этой целью к 0,2 мл сыворотки крови (без видимого гемолиза) прибавляли 3 мл раствора орто-фосфорной кислоты и 1 мл раствора ТБК. Пробы выдерживали 45 минут при 100° С. Затем смесь охлаждали и экстрагировали окрашенный продукт 3 мл бутанола. Разделения водной и органической фаз достигали центрифугированием в течение 10 минут при 1500 оборотах в минуту. Далее измеряли оптическую плотность (Е) бутанольных экстрактов при двух длинах волн, чтобы избежать мутности образцов, при $\lambda = 535$ и 580 нм против бутанольного экстракта контрольной пробы, которую готовили аналогично опытному путем, используя вместо сыворотки 0,2 мл дистиллированной воды. Для расчета использовали разницу оптических плотностей $\Delta E_{535-580}$. Расчет производили с учетом разведения и применения коэффициента молярной экстинкции $1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ и с.

Для исследования процессов свободно-радикального окисления в мононуклеарах периферической крови суспензию мононуклеаров получали, центрифугируя образцы периферической крови в градиенте фиколл-верографина [37]. Использовали 1 мл приготовленной суспензии мононуклеаров. Поскольку спонтанный уровень МДА в клетках очень низок, то определение проводили в присутствии ионов Fe^{2+} . Расчет производили на $1 \cdot 10^6$ клеток в суспензии. Результаты выражали в нмоль/ 10^6 клеток в суспензии.

У пациентов с НАСГ и МС осуществляли также определение уровня адипоцитокина лептина в плазме крови. Определение концентрации лептина в плазме крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов Leptin Elisa производства фирмы Diagnostics Biochem Canada Inc. (Канада). Оптическую плотность растворов в лунках измеряли на универсальном счетчике для планшетов Wallac 1420 Victor. Для построения стандартной кривой и расчета результатов использовали программу MultiCulc, входящую в пакет программ по представлению и обработке результатов к анализатору Wallac 1420 Victor.

2.2.6. Лабораторные методы исследования иммунологического статуса

Для оценки параметров иммунных нарушений и их взаимосвязи с основными клинико-биохимическими синдромами проводилось исследование иммунологического статуса. Применялись тесты 1-ого и 2-ого уровня [41]. Проведение комплексного иммунологического исследования с определением количественных и качественных (функциональных) показателей системы иммунореактивности выполняли, используя в качестве биологического материала пробы периферической крови обследуемых пациентов.

Анализ полученных иммунограмм осуществлялся в комплексе с оценкой клинической картины, данных объективного статуса и результатов других лабораторно-инструментальных

исследований. В связи с большей информативностью принципов комплексной оценки иммунограмм, в работе стремились выявлять иммунные нарушения, характерные для разных уровней организации иммунной системы. В частности, у обследуемых пациентов оценивалось состояние гуморального и клеточного звеньев иммунитета, цитокинового статуса, определяли также функциональную активность фагоцитов периферической крови.

Исследование параметров клеточного звена иммунитета и цитокинового статуса осуществлялось на базе лаборатории клинической иммунологии ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никитова МЧС России (зав. лабораторией к.м.н. Давыдова Н.И.)

2.2.6.1. Методы исследования основных популяций и субпопуляций лимфоцитов периферической крови (клеточное структурно-морфологическое звено системы иммунореактивности)

В данном исследовании проводилась оценка состава лимфоцитов периферической крови методом проточной цитометрии в многоцветном анализе с использованием безотмывочной технологии. Определялись следующие популяции и субпопуляции иммунокомпетентных клеток по фенотипическим маркерам: В-лимфоциты – $CD19^+$, Т-лимфоциты – $CD3^+$, Т-хелперы – $CD3^+4^+$, Т-киллеры – $CD3^+8^+$, ТНК-клетки – $CD3^+CD16^+56^+$, естественные киллеры (NK-клетки) – $CD3^-CD16^+56^+$, активированные естественные киллеры – $CD16^+56^+HLA-DR^+$ и активированные естественные киллеры, позитивные по молекуле CD8, – $CD3^-CD8^+$, активированные Т-хелперы – $CD3^+HLA-DR^+$. Оценивали также субпопуляции лимфоцитов по экспрессии «активационных или функциональных маркеров», в частности субпопуляции клеток, экспрессирующих рецептор CD95⁺ (маркер готовности клеток к апоптозу), CD25⁺ (субъединица рецептора к фактору роста лимфоцитов – IL-2, маркер готовности лимфоцитов к пролиферации), CD3⁺25⁺. Реализация данного метода исследования осуществлялась следующим образом: цельную периферическую кровь окрашивали коктейлем моноклональных антител к CD45, CD4, CD8, CD3, CD25, CD56, CD19, HLADR, CD95 (Beckman Coulter, США) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Пробирки встряхивали на шейкере и инкубировали в темноте при 24°C 15мин. По окончании инкубации проводили лизис эритроцитов с использованием лизирующего раствора Versalise C (Beckman Coulter, США), одновременно встряхивая на шейкере. Инкубировали в темноте при 24°C 15мин согласно инструкции фирмы-производителя. Пробы анализировали на проточных цитометрах Cytomics FC-500 или Navios (Beckman Coulter, США). Популяцию лимфоцитов определяли по экспрессии панлейкоцитарного антигена CD45. Накопление проводили до 5000 клеток в лимфоцитарном гейте.

2.2.6.2. Дополнительные методы исследования гуморального звена иммунитета

Исследование гуморального звена иммунитета включало определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в периферической крови преципитационным методом с полиэтиленгликолем на спектрофотометре с использованием реактивов российских компаний-производителей, иммуноглобулинов классов А, М, G иммунотурбодиметрическим методом на анализаторе Cobas Integra 400 Plus с использованием реактивов компании Roche (Германия). Данные исследования выполняли на базе ЦКДЛ больницы Петра Великого СЗГМУ им. И.И. Мечникова (зав. лабораторией, д.м.н. Гайковая Л.Б.).

2.2.6.3. Методы исследования цитокинового статуса (регуляторного и функционального звена системы иммунореактивности)

Основными методами оценки функционального и регуляторного звеньев системы иммунореактивности обычно считаются лабораторные технологии исследования способности клеток иммунной системы к секреции цитокинов, а для фагоцитирующих клеток – определение их метаболической активности как спонтанной, так и активационной (в частности, в тесте с 0,25% раствором нитросинего тетразолия /НСТ-тест/) [4]. Среди множества параметров цитокинового статуса, в работе определяли уровни спонтанной и индуцированной (стимулированной, активационной) продукции моноклеарами периферической крови следующих цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-2, ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-10, ИФН γ , ИФН α . Определяли также концентрацию названных цитокинов в сыворотке периферической крови.

Индукция синтеза цитокинов осуществлялась следующим образом: свежую гепаринизированную кровь (20 МЕ/мл) тщательно перемешивали. Далее 0,6 мл крови смешивали с 2,4 мл питательной среды RPMI 1640 (Биолот, Россия) с добавлением 2мМ глутамина (Биолот, Россия), 80 мкг/мл гентамицина и 10% сыворотки плодов эмбрионов коров (Биолот, Россия). Таким образом, кровь разводили в 5 раз. Для исследования стимулированной продукции цитокинов в 96-луночный планшет для культивирования клеток (Медполимер, Россия) в лунки каждого ряда вносили по 50 мкл RPMI 1640 и 50 мкл индукторов. Для исследования спонтанной продукции цитокинов в контрольные лунки вносили по 100 мкл среды. В качестве индукторов продукции цитокинов использовали фитогемагглютинин РНА-Р (Sigma) в дозе 10мкг/мл (для оценки показателя по цитокинам: ИЛ-2, -4, -10, ИФН γ), пирогенал в дозе 50мкг/мл (для оценки показателя по цитокинам: ИЛ-1 β , -6, -8, ФНО α), вирус болезни Ньюкастла с инфекционным титром 8 lg ЭИД/0,2 мл в объеме 10мкл на лунку (для оценки показателя по ИФН α). Подготовленные образцы периферической крови вновь тщательно перемешивали и вносили по 100 мкл во все лунки ряда. Культивирование проводили в CO₂ – инкубаторе в течение 24 часов,

далее супернатанты осторожно отбирали и определяли содержание в образце целевых цитокинов. При необходимости пробы супернатантов замораживали при -20°C .

Для определения содержания в исследуемых образцах цитокинов ИЛ-1 β , -2, -4, -6, ФНО α и ИФН α использовали отечественные тест-системы «Протеиновый контур», «Вектор Бест» (Россия), для определения ИЛ-8, -10 и ИФН γ – тест-системы производства компании «Цитокин» и «Вектор Бест» (Россия). Все использованные тест-системы основаны на технологии "сэндвич"-метода твердофазного иммуноферментного анализа с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Определение цитокинов проводили как в сыворотке, так и в супернатантах крови как без, так и после стимуляции (для оценки спонтанной и индуцированной продукции) в соответствии с инструкциями к использованным наборам. В тех случаях, когда концентрация цитокинов в пробах превышала верхний порог чувствительности набора, производили титрование образца и его повторный анализ. Учет результатов проводили при длине волны 450 нм с использованием автоматического фотометра для микропланшетов ELx800 (Bio Tek, USA). Количественная оценка результатов проводилась методом построения калибровочной кривой, отражающей зависимость оптической плотности от концентрации для стандартного антигена и позволяющей сравнивать показатели стандарта с показателями исследуемых образцов.

Для оценки метаболической активности фагоцитов проводился тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест). Для проведения НСТ-теста готовили 0,1 % раствор НСТ (Sigma) в среде Хенкса с pH 7,2-7,4. Концентрацию клеток доводили до 2×10^6 в 1 мл раствора НСТ. Далее в каждую лунку плоскодонных пластиковых планшет (Медполимер, Россия) вносили по 100 мкл рабочего разведения клеток. Для оценки резервных возможностей фагоцитов дополнительно проводили индуцированный НСТ-тест. В качестве индуктора использовали зимозан (компания Sigma). При этом в лунку вносили 10 мкл индуктора с последующим проведением инкубации при 37°C в течение 1 часа. Затем надосадок удаляли, в то время как осадок высушивали и фиксировали в течение 10 мин этанолом. С целью растворения гранул зимозана в каждую лунку вносили по 120 мкл 2М КОН (РЕАХИМ, Россия) и 140 мкл диметилсульфоксида (РЕАХИМ, Россия). Измерения проводили при длине волны 640 нм с использованием автоматического фотометра для микропланшетов ELx800 (Bio Tek, USA). Индекс стимуляции выражали как отношение индуцированного НСТ-теста к спонтанному.

Полученные данные иммунологического обследования интерпретировали в рамках комплексной оценки клинической картины исследуемой патологии, данных объективного статуса пациентов с целевой нозологией (НАЖБП), неотягощенной и отягощенной хронической HCV-инфекцией, и пациентов с ХГС без признаков МС. Полученные результаты сопоставлялись с результатами других лабораторно-инструментальных исследований больных.

2.2.7. Инструментальные методы исследования

Комплексное инструментальное обследование включало ультразвуковое исследование (УЗИ) и/или компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопию, эластометрию печени и/или пункционную гепатобиопсию.

УЗИ и КТ органов брюшной полости проводились в утренние часы после ночного голодания в условиях отделения функциональной диагностики больницы Петра Великого СЗГМУ им. И.И. Мечникова. По данным ультразвукового исследования и компьютерной томографии оценивались размеры, форма и структура органов брюшной полости, состояние внутри- и внепеченочных желчевыводящих протоков, наличие патологии печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки, выявлялись признаки портальной гипертензии (расширение размеров воротной и селезеночной вен, наличие свободной жидкости в брюшной полости и венозных анастомозов). О наличии жировой дегенерации печени по данным УЗИ органов брюшной свидетельствовали следующие признаки: дистальное затухание эхосигнала, диффузная гиперэхогенность печени, нечеткость сосудистого рисунка [38, 65, 234].

По данным КТ органов брюшной полости также оценивалась выраженность жировой дистрофии паренхимы печени посредством определения ее плотности по шкале Хаунсфилда (HU). О развитии жировой дегенерации печени свидетельствовало снижение рентгеноплотности печени на 3-5 HU, при нормальных значениях данного показателя – 50-75 HU [38, 65, 194]. КТ-исследование выполнялось на 64-срезовом компьютерном томографе Toshiba Aquilion One (Япония) с толщиной среза 0,5 мм. Обработку изображений, построение реконструкции, оценку количественных параметров и качества изображения выполняли на рабочей станции рентгенолога Vitrea. Для визуального анализа использовались аксиальные изображения, мультипланарные реконструкции, проекции максимальной интенсивности (МIP). Для проведения ультразвукового исследования органов брюшной полости использовался аппарат Medisison Sono-Ace X8 (Южная Корея) с конвексным датчиком С2-8 МГц, на который был нанесен специальный гель.

Эндоскопическое исследование проводилось с помощью видеоэндоскопа OLYMPUS GIF TYPE Q160 (Япония) в утренние часы после ночного голодания в условиях гастроэнтерологического отделения больницы Петра Великого СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Оценивалось состояние пищевода, кардиального жома, желудка, привратника, двенадцатиперстной кишки; исключалось наличие патологических рефлюксов, эрозивно-язвенных дефектов, проявлений портальной гипертензии в виде варикозно расширенных вен пищевода и желудка.

Стадия заболевания (степень фиброза печени) определялась с помощью эластометрии, расцениваемой в настоящее время как наиболее перспективный неинвазивный способ верификации стадий ХДЗП, в том числе при ХГС и НАЖБП [7, 166, 178, 185, 242]. В большинстве случаев

данное исследование проводилось на базе ФГБУ «НИИ детских инфекций ФМБА» с помощью аппарата ультразвуковой эластографии печени FibroScan, оснащенного специальным датчиком (Echosens, Франция). Данный метод позволяет проводить качественный и количественный анализ механических свойств тканей с помощью модуля (показателя) упругости Юнга.

У 25% пациентов ХДЗП была выполнена также пункционная биопсия печени. Пункционная гепатобиопсия с последующим морфологическим исследованием гепатобиоптатов осуществлялась выборочно с целью уточнения диагноза у конкретных пациентов и определения стадии заболевания и проводилась в лечебных учреждениях г. Санкт-Петербурга (ФГБОУ ВО СЗГМУ им И. И. Мечникова, ГБУЗ ЛОКБ, СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина», ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, ФГБВОУ ВО Военно-медицинская Академия им. С.М. Кирова). Во всех названных лечебных учреждениях гепатобиопсию выполняли по методу Менгини. Гепатобиопсия никогда не выполнялась пациентам с НАСГ и МС, индекс массы тела (ИМТ) которых превышал 41 кг/м^2 в виду труднодоступности органа, больным с наличием противопоказаний к выполнению данной диагностической процедуры, а также в случае отказа пациента от проведения данной диагностической процедуры.

На базе ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова выполнение гепатобиопсии осуществляли в условиях отделения общей хирургии больницы Петра Великого (зав. отд., к.м.н. Балашов В.К.). Для проведения пункционной гепатобиопсии использовался набор Herafix Luer Lock (B/BRAUN, Германия) с иглой Менгини 17G/1,4 мм. Забор материала проводился в положении пациента лежа на спине после обработки кожи антисептическим раствором под местной анестезией (2% раствором новокаина). Шприц с 0,9% натрия хлорида вводился в IX–X межреберье между *linea axillaris anterior* и *linea axillaris media*. С целью аспирации поршень шприца оттягивался. Забор материала осуществлялся под контролем ультразвукового исследования при задержке дыхания больного на выдохе. Игла, расположенная перпендикулярно поверхности кожи, быстро погружалась и извлекалась из паренхимы печени. Далее проводилось наложение асептической повязки и пузыря со льдом на место проведения манипуляции. Пациент на протяжении 3 часов сохранял постельный режим и в течение суток находился под наблюдением дежурной службы стационара. Полученный образец ткани печени помещали в 10% раствор формалина и передавали в патолого-анатомическое отделение для дальнейшего морфологического исследования. После 24-часовой фиксации гепатобиоптатов в растворе формалина выполнялось приготовление парафиновых блоков. Гистологические срезы толщиной 5 мкм окрашивались гистологическими красителями (гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону или трихромом по Массону). Морфологическая оценка материала осуществлялась при помощи световой микроскопии под общим увеличением $\times 400$. При исследовании полученных образцов гепатобиоптатов проводилась оценка степени фиброзных изменений, некровоспалительных процессов и жировой дистрофии печени по

критериям, соответствующим современным классификациям (Knodell, Desmet, METAVIR). Для оценки гепатобиоптатов пациентов с НАСГ в большинстве клинических случаев использовались критерии Brunt E.M. (1999, 2001), учитывающие степень выраженности стеатоза, лобулярного воспаления и баллонной дегенерации гепатоцитов. С биопсионным материалом части пациентов выполнялось иммуно-гистохимическое исследование гепатобиоптатов с определением фенотипического статуса клеток, формирующих зоны моноклеарной инфильтрации. Эти исследования проводились на базе клиники ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России.

2.2.8. Методы статистической обработки полученных данных

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета программ Statistica 7.0. Все исследуемые показатели проверялись на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для данных, подчиняющимся нормальному распределению, результаты представляли в виде среднего значения (M) и ошибки среднего (m); использовали t -критерий Стьюдента или однофакторный дисперсионный анализ с post-hoc критерием Фишера; вычисляли коэффициент корреляции Пирсона (r). При отсутствии нормальности распределения результаты представляли в виде медианы (Me), нижнего ($Q1$) и верхнего ($Q2$) квартилей; применяли U -критерий Манна-Уитни или H -критерий Крускала-Уоллиса. Для анализа связанных величин использовали критерий Вилкоксона и Мак-Немара; вычисляли коэффициент корреляции Спирмена (R). Различия между показателями и корреляционные связи считались значимыми при $p < 0,05$. Подробное изложение используемых методов представлено в учебном пособии Гельмана В.Я и методических рекомендациях Ребровой О.Ю. [23, 103].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ НА СТАДИИ СТЕАТОГЕПАТИТА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

3.1. Особенности клинического течения неалкогольной жировой болезни печени на стадии стеатогепатита у больных метаболическим синдромом

В рамках данного диссертационного исследования было обследовано 107 больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ. При исследовании структуры жалоб, предъявляемых больными НАСГ, было выявлено, что в большинстве случаев пациентов беспокоили проявления астено-вегетативного и диспептического синдромов, а также тяжесть (дискомфорт) в правом подреберье, не связанная с приемом пищи. Боли в правом подреберье у пациентов с НАСГ возникали значительно чаще, чем абдоминальные боли другой локализации (45% против 21%, $p < 0,01$). Геморрагический синдром наблюдался в 4% случаев, и имел место у исследуемых больных на цирротической стадии заболевания.

У 60% пациентов с МС и НАЖБП на стадии НАСГ выявлялись признаки ПЭ от латентной до II степени. Так, среднее значение времени прохождения теста связи чисел у больных данной категории составило $37,8 \pm 2,7$ с, в группе контроля – $21 \pm 1,7$ с ($p = 0,0004$). Наибольшая длительность выполнения теста связи чисел наблюдалась у пациентов с МС и НАСГ на стадиях тяжелого фиброза и цирроза печени (F III-IV по METAVIR), и составила $49,8 \pm 6,5$ с, в то время как в группе больных НАСГ и F 0-II по METAVIR – $31,9 \pm 2,7$ с ($p = 0,006$).

У 16% больных выявлены клинические синдромы, свидетельствующие о формировании иммунных нарушений. Так, у 11% исследуемых больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ выявлен инфекционный синдром. Синдром аутосенсibilизации диагностирован у 5% пациентов с НАСГ, и характеризовался наличием антинуклеарных антител в титре $\geq 1/40$. Основные клинические проявления, встречающиеся у больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ, представлены в таблице 3.1.1.

По результатам физикального обследования у всех больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ наблюдалось распределение жировой ткани по висцерально-абдоминальному типу (объем талии у мужчин превышал 94 см, у женщин – 80 см). Распределение пациентов с НАСГ по степеням ожирения, в зависимости от индекса массы тела (ИМТ), представлено на рисунке 3.1.1. Среднее значение ИМТ исследуемых больных составило $32,3 \pm 0,61$ кг/м², в группе контроля – $22,8 \pm 0,5$ кг/м² ($p = 0,007$). У 70% больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ диагностировано ожирение различной степени, в то время как избыточная масса тела определялась лишь в 30% случаев. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что частота развития НАСГ увеличивается при наличии ожирения (при ИМТ $\geq 30,0$ кг/м²).

Таблица 3.1.1 – Основные клинические проявления, встречающиеся у исследуемых больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ

Клинические проявления	Количество пациентов, чел. (n=107)	Количество пациентов, %
Астеновегетативный синдром	101	94
Диспептический синдром:		
Тошнота	63	59
Горечь во рту	16	15
Метеоризм	24	22
Послабление стула	22	21
Запор	4	4
Дискомфорт (тяжесть) в правом подреберье	83	78
Боли в правом подреберье	48	45
Абдоминальные боли других локализаций	23	21
Холестатический синдром	7	7
Геморрагический синдром	4	4
Энцефалопатия	64	60
Клинические синдромы, свидетельствующие о развитии иммунных нарушений		
Инфекционный синдром	12	11
Аутоиммунный синдром (наличие аутоантител)	5	5

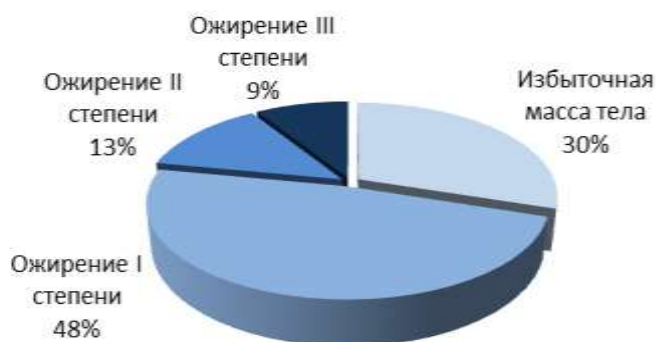


Рисунок 3.1.1 – Распределение исследуемых больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ по степени ожирения (в зависимости от ИМТ), в %

Гепатомегалия имела место у 49 человек (46%). Наличие болезненности при пальпации нижнего края печени встречалась у 66% пациентов с МС и НАЖБП на стадии НАСГ. Умеренная болезненность при пальпации поджелудочной железы по Гротту выявлялась у 11% исследуемых пациентов. Пальмарная эритема и единичные телеангиоктазии определялись у больных МС и НАСГ в 9% и 5% случаев соответственно и наблюдались на далекозашедших стадиях заболевания (F III-IV по METAVIR). Спленомегалии определялась у 7% исследуемых пациентов с МС и НАСГ при наличии тяжелого фиброза или цирроза печени. У 10 человек (9%) исследуемой группы проведение глубокой пальпации органов брюшной полости было резко затрудне-

но в связи с ожирением III степени. Легкая субиктеричность кожных покровов, свидетельствующая о развитии синдрома холестаза, выявлялась в 7 % случаев. Данные объективного осмотра больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ представлены в таблице 3.1.2.

Таблица 3.1.2 – Данные физикального осмотра исследуемых больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ

Объективный признак	Количество пациентов (n=107)	Количество пациентов (%)
Центрипитальное ожирение	107	100
Субиктеричность кожных покровов	7	7
Телеангиоэктазии	5	5
Пальмарная эритема	10	9
Гепатомегалия	49	46
Спленомегалия	7	7
Болезненность в правом подреберье	71	66
Болезненность в проекции поджелудочной железы (пальпация по Гротту в трех проекциях)	12	11

Таким образом, в клинической картине НАЖБП на стадии НАСГ у больных МС преобладали жалобы астеновегетативного характера, дискомфорт (тяжесть) в правом подреберье, а также диспепсические проявления. При физикальном обследовании, помимо ожирения по висцеральному типу, у пациентов с МС и НАСГ наиболее часто выявлялась болезненность при пальпации в правом подреберье и гепатомегалия. Наряду с типичными клиническими синдромами, характерными для патологии гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта, у исследуемых больных МС и НАСГ зафиксировано наличие инфекционного и аутоиммунного синдромов, свидетельствующих о развитии иммунных нарушений.

3.2. Особенности метаболического синдрома у больных неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатогепатита

В связи с тем, что НАЖБП тесно ассоциирована с компонентами МС, частота встречаемости и сочетание различных компонентов МС рассмотрены отдельно.

Так, у исследуемых больных НАЖБП на стадии НАСГ наличие ожирения различной степени (или избыточной массы тела) выявлено в 100% случаев, атерогенной дислипидемии – в 95 % случаев, артериальной гипертензии – в 90 % случаев, нарушений углеводного обмена – в 72% случаев. Полученные результаты представлены в таблице 3.2.1.

Таблица 3.2.1 – Частота выявления различных компонентов МС у исследуемых больных НАЖБП на стадии НАСГ

Компоненты метаболического синдрома	Количество пациентов (n=107)	Количество пациентов (%)
Избыточная масса тела, ожирение	107	100
Нарушения углеводного обмена (сахарный диабет 2 типа, нарушение толерантности к глюкозе)	77	72
Артериальная гипертензия, гипертоническая болезнь	96	90
Дислипидемия	102	95

При исследовании структуры нарушений углеводного обмена больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ в 41% случаев был выявлен сахарный диабет 2 типа, в 31% случаев – нарушение толерантности к глюкозе. При этом 13 человек (30%) с сахарным диабетом 2 типа корректировали гипергликемию сахароснижающей диетой, 25 больных (57%) принимали пероральные сахароснижающие препараты (ПССП), и 6 пациентов (13%) получали инсулинотерапию. Осложненное течение сахарного диабета 2 типа с формированием диабетической нефропатии выявлено у 15 больных исследуемой группы. Из них диабетическая нефропатия III стадии имела место у 11 пациентов, а диабетическая нефропатия IV стадии диагностирована у 4 больных НАСГ.

По результатам исследования липидного спектра наличие атерогенной дислипидемии было выявлено у 102 пациентов (95%), при этом в 65% случаев наблюдалось развитие гиперлипидемии IIb типа по Фредриксону (1965 г.). У оставшихся 35% пациентов с МС и НАЖБП на стадии НАСГ нарушения липидного обмена были представлены другими фенотипическими вариантами. Полученные результаты представлены в таблице 3.2.2.

При изучении частоты развития НАСГ в зависимости от сочетания различных компонентов МС было установлено, что у 74 % исследуемых больных выявлялось наличие всех компонентов МС – ожирения (избыточной массой тела), АГ, нарушения углеводного и липидного обменов. Таким образом, сочетание всех кластеров МС можно рассматривать как показатель неблагоприятного течения НАЖБП с прогрессией до стадии НАСГ. Частота развития НАСГ у пациентов с неполным МС была выше при сочетании ожирения/избыточной массы тела, АГ и атерогенной дислипидемии, чем у больных с ожирением/избыточной массой тела, АГ и нарушениями углеводного обмена (24 % против 2% соответственно, $p=0,00001$), что свидетельствует о значимой роли дислипидемии в прогрессировании НАЖБП до стадии НАСГ (рисунок 3.2.1).

Таблица 3.2.2 – Фенотипические варианты дислипидемии, выявленные у исследуемых больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ

Нарушения липидного обмена	Количество пациентов, чел. (n=102)	Количество пациентов (%)
Повышение ХС, ТГ, ЛПНП	34	33
Повышение ХС, ТГ, ЛПНП на фоне снижения ЛПВП	33	32
Повышение ХС и ЛПНП	7	7
Повышение ТГ и ЛПНП на фоне снижения ЛПВП	3	3
Изолированное снижение ЛПВП	3	3
Повышение ХС и ЛПНП на фоне снижения ЛПВП	3	3
Изолированное повышение ЛПНП	3	3
Повышение ХС и ТГ	5	5
Изолированное повышение ТГ	3	3
Повышение ТГ на фоне снижения ЛПВП	5	5
Изолированное повышение ХС	3	3

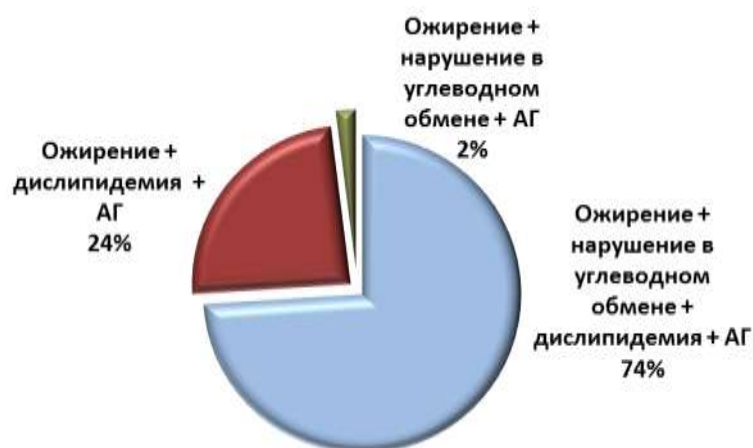


Рисунок 3.2.1 – Частота выявления НАСГ при сочетании различных компонентов МС, в %

Кроме того, перенесенные в анамнезе сердечнососудистые осложнения (ОНМК, ОИМ), нарушения ритма и диабетическая нефропатия III-IV стадии выявлялись чаще у исследуемых больных с совокупностью всех компонентов МС, чем у пациентов с неполным МС.

Таким образом, частота развития НАСГ увеличивается при наличии всех компонентов МС. Бóльший вклад в формирование НАСГ у больных МС вносит атерогенная дислипидемия, чем нарушения углеводного обмена. Из всех нарушений липидного обмена у пациентов с МС и НАЖБП на стадии НАСГ наиболее часто встречается гиперлипопротеидемия IIb типа по Фредриксону. При сочетании всех кластеров МС наблюдается не только прогрессия НАЖБП до стадии НАСГ, но и неблагоприятное течение МС, что сопровождается поражением других систем и органов, вовлеченных в патологический процесс.

3.3. Результаты обследования больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатогепатита с использованием инструментальных методов

У обследованных больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ по результатам проведенного УЗИ и/или КТ органов брюшной полости выявлялись признаки жировой дегенерации печени. Так, по данным КТ органов брюшной полости определялось снижение плотности печени до $29,8 \pm 2,53$ НУ, в то время как в группе контроля данный показатель составил $58,2 \pm 1,4$ НУ ($p < 0,001$).

С целью установления стадии фиброзирования исследуемым больным выполнялись эластометрия печени и/или чрескожная пункционная гепатобиопсия по Менгени.

Так, по данным фиброскана и/или гепатобиопсии у 55 % исследуемых пациентов отсутствовали фиброзные изменения печени, что соответствовало стадии заболевания F 0 по METAVIR. У 17% пациентов выявлен F I по METAVIR, у 12% больных – F II по METAVIR, у 12% обследуемых – F III по METAVIR. В 4% случаев наблюдалось формирование цирроза печени в исходе НАЖБП, что соответствовало стадии заболевания F IV по METAVIR. Распределение исследуемых больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ по степени фиброзных изменений печени представлено на рисунке 3.3.1.

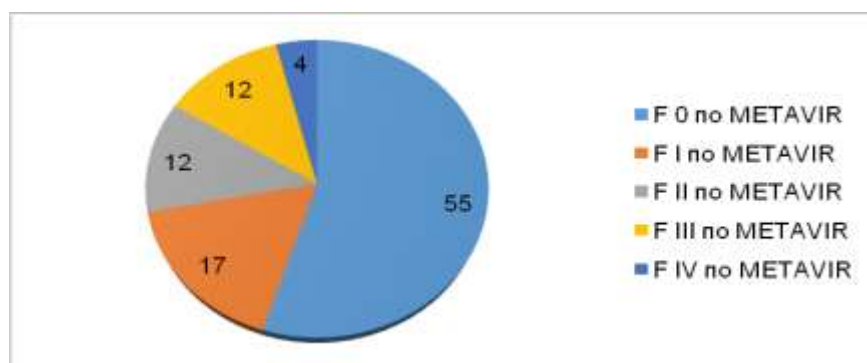


Рисунок 3.3.1 Распределение исследуемых больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ по степени фиброзных изменений печени (по METAVIR), %

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что более чем у 1/3 больных МС происходит прогрессирование НАСГ с развитием фиброзных или цирротических изменений печени.

Гепатобиопсия была выполнена 25 больным МС и НАЖБП на стадии НАСГ. Морфологические изменения в ткани печени больных МС оценивались согласно классификации Е.М. Brunt (1999, 2001), учитывающей наряду со степенью активности воспаления, выраженность жировой дистрофии и стадию фиброзирования печени.

В 100% случаев у больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ выявлялась крупнокапельная жировая дистрофия (в сочетании или без мелкокапельной жировой дистрофии). По данным гепатобиопсии у больных МС в 32% случаев выявлена 1 (мягкая) степень активности НАСГ по

Brunt E.M. (1999, 2001), в 52% случаев определялась 2 (умеренная) степень активности НАСГ по Brunt E.M. и в 16% случаев диагностирована 3 степень активности (тяжелая степень) НАСГ по Brunt E.M. (1999, 2001).

При этом гистологическая активность патологического процесса (без учета стеатоза печени и баллонной дистрофии) у 60% исследуемых больных НАСГ была минимальной (ИГА по Knodell – 0-3 балла), и у 40% пациентов – слабовыраженной (ИГА по Knodell – 4-8 баллов).

У части больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ проводилось иммуногистохимическое исследование гепатобиоптатов, позволившее выявить преобладание клеток с фенотипическим маркером CD3+, CD16+, расположенных интралобулярно. На уровне портальных полей клетки мононуклеарной инфильтрации были представлены клетками с фенотипическим маркером CD4+, CD8+.

3.4. Характеристика основных клинико-патогенетических синдромов больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатогепатита

Основные лабораторные показатели, характеризующие функцию печени, состояние углеводного и липидного обменов больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ представлены в таблице 3.4.1.

По данным проведенного биохимического исследования крови больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ было выявлено, что среднее значение уровня альбумина, общего белка и протромбинового индекса (ПТИ) соответствовали референсным значениям, что свидетельствовало о сохранении синтетической функции печени. Только у 2% исследуемых больных на цирротической стадии заболевания отмечались сниженные показатели ПТИ.

У 76 % пациентов с МС и НАСГ выявлена минимальная биохимическая активность заболевания, о чем свидетельствовало повышение в крови ферментов цитолиза (АЛТ, АСТ) в 1,5-3 раза от верхнего предела лабораторной нормы (ВПЛН). У 12 % пациентов определялась умеренная степень биохимической активности НАСГ (повышение показателей АЛТ и АСТ в 3-5 раз от ВПЛН). У 12 % обследованных наблюдался изолированный синдром внутрипеченочного холестаза (повышение активности ГГТП от 42 до 127 Е/л).

У исследуемых больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ наряду с цитолитическим синдромом выявлено развитие внутрипеченочного холестаза легкой степени тяжести [24], о чем свидетельствовало повышение фермента ГГТП в 66% случаев в 1,5-8 раз от ВПЛН и/или ЩФ – в 10% случаев в 1,5-2 раза от ВПЛН. Гипербилирубинемия была зафиксирована только у 17% пациентов, при этом уровень билирубина не превышал ВПЛН более чем в 1,5-2,7 раз. Только 7% исследуемых больных имели клинические проявления синдрома холестаза (кожный зуд, субиктеричность кожных покровов, видимых слизистых и склер).

Таблица 3.4.1 – Основные лабораторные показатели, характеризующие исследуемую группу больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ

Биохимические показатели	Отклонение от референсных значений, %	Группа НАСГ M±m	Группа контроля M±m	p
Общий белок, г/л	↓3	73,4±0,59	71±1,16	>0,05
Альбумин, г/л	↓0	44,3±0,48	45,1±0,77	>0,05
Протромбиновый индекс, %	↓2	106,1±1,63	93,5±8,97	>0,05
АЛТ, Е/л	↑90	74,5±3,64	19,7±1,49	0,002
АСТ, Е/л	↑50	47,5±2,72	20,4±1,12	0,007
Общий билирубин, мкмоль/л	↑17	14,8±7,01	11,6±0,93	0,04
ГГТП, Е/л	↑66	114,3±10,91	24,2±1,95	0,00008
ЩФ, Е/л	↑10	167,7±59,33	125,9±7,82	0,01
Базальный уровень инсулина крови, мкЕ/мл	↑25	19,6±1,32	9,7±1,0	0,03
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	↑40	6,6±0,2	4,91±0,91	0,00002
НОМА-IR	↑97	6,14±0,63	2,14±0,29	0,005
Гликированный Hb, %	↑21	6,49±0,36	3,6±0,9	0,01
Общий холестерин, ммоль/л	↑80	5,81±1,28	4,63±0,1	0,000001
Триглицериды, ммоль/л	↑76	2,24±1,8	1,27±0,11	0,006
ЛПВП, ммоль/л	↓45	1,13±0,04	1,4±0,11	0,02
ЛПНП, ммоль/л	↑77	3,16±1,23	2,48±0,18	0,009
Коэффициент атерогенности	↑68	4,13±0,19	2,24±0,38	0,001

Анализируя данные исследования крови больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ, гипергликемия натощак была выявлена в 40% случаев, повышение базального уровня инсулина имело место в 25% случаев, при этом увеличение индекса ИР НОМА-IR более 2,77 наблюдалось у 97% исследуемых пациентов. У 21% больных НАСГ и нарушениями углеводного обмена зафиксировано повышение уровня гликированного гемоглобина более 7,0%, что свидетельствовало о декомпенсации сахарного диабета 2 типа.

По результатам исследования липидного спектра больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ наличие дислипидемии выявлено у 102 человек (в 95% случаев). Особенности липидного профиля исследуемых пациентов с НАСГ были описаны выше и представлены в таблицах 3.2.2. и 3.4.1.

Учитывая значимую роль гиперлептинемии в развитии ИР и формировании жировой дегенерации печени, у больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ определялся уровень лептина крови. Так, по результатам проведенного исследования развитие гиперлептинемии наблюдалось в 89% случаев. При этом уровень лептина крови у больных МС и НАЖБП на стадии

НАСГ составил $39,6 \pm 6,8$ нг/мл, что превышало значения контрольной группы ($M=5,97 \pm 1,7$ нг/мл, $p=0,02$). Полученные данные представлены на рисунке 3.4.1.

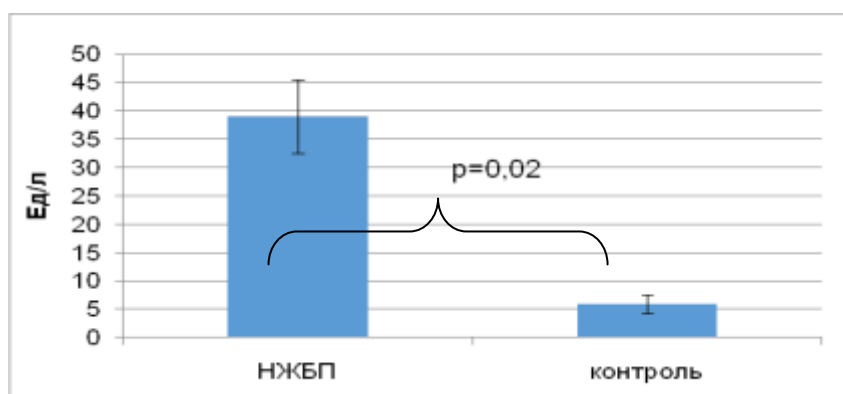


Рисунок 3.4.1 – Гиперлептинемия в исследуемой группе больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ

Таким образом, исследуемая группа больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ характеризовалась наличием состояния инсулинорезистентности (у 97%), сохраненной белок-синтетической функцией печени (у 98%), развитием НАСГ минимальной степени биохимической активности (у 76%), синдромом внутрипеченочного холестаза легкой степени (у 66%), дислипидемией (у 95%) и гиперлептинемии (у 89%).

3.4.1. Параметры, характеризующие неблагоприятное течение неалкогольной жировой болезни печени у больных метаболическим синдромом

На основании проведенного анализа возраста, антропометрических данных, показателей углеводного и липидного обменов, а также частоты выявления различных компонентов МС у исследуемых больных были определены параметры неблагоприятного (прогрессирующего) течения НАЖБП (НАСГ) с развитием фиброзных или цирротических изменений печени (таблица 3.4.1.1).

НАСГ на стадиях F I-IV по METAVIR чаще диагностировалась в более старших возрастных группах пациентов с МС. Так, средний возраст исследуемых больных с $F \geq I$ по METAVIR составил $56,7 \pm 2,57$ лет, в то время как у пациентов с F 0 по METAVIR данный показатель не превышал $45,9 \pm 2,36$ лет ($p=0,004$).

НАСГ на стадиях F I-IV по METAVIR преимущественно определялся у исследуемых больных при наличии всех компонентов МС, в то время как при неполном МС – фиброзные изменения печени формировались значительно реже ($p=0,03$).

Таблица 3.4.1.1 – Параметры, характеризующие прогрессирующее течение НАЖБП при МС

Параметры неблагоприятного течения НАСГ	Пациенты с F 0 по METAVIR	Пациенты с F I-IV по METAVIR	p
Количество больных НАСГ и развернутой клинической картиной МС, %	26	55	0,03
Средний возраст пациентов, лет	45,9±2,36	56,7±2,57	0,004
Индекс массы тела, кг/м ²	29,9±0,61	32,7±1,09	0,01
Уровень гликированного гемоглобина (только для пациентов с нарушениями углеводного обмена)	6,12±0,19	7,65±1,59	0,04
Количество больных НАСГ с гиперлиппротеидемией Пв типа по Фредриксону, в %	22	57	0,03
Уровень ЛПВП, ммоль/л	1,45±0,11	1,09±0,07	0,009

Была выявлена зависимость степени фиброзирования печени от ИМТ при НАЖБП на стадии НАСГ. Так, ИМТ у больных НАСГ с F ≥ I по METAVIR составил 32,7±1,09 кг/м², в то время как для больных НАСГ на стадии F 0 по METAVIR – 29,9±0,61 кг/м² (p=0,01).

Анализируя данные липидного спектра, выявлено, что у пациентов с НАСГ и F I-IV по METAVIR наблюдалось снижение ЛПВП менее 1,09±0,07 ммоль/л, в то время как для больных НАСГ без признаков фиброза печени (F 0 по METAVIR) данный показатель составил 1,45±0,11 ммоль/л (p=0,009).

У подавляющего большинства больных НАСГ и F I-IV по METAVIR наблюдался преимущественно Пб тип гиперлиппротеидемии по Фредриксону, в то время как у пациентов с НАСГ и F 0 по METAVIR – другие варианты дислипидемий (p=0,03).

Изучение показателей углеводного обмена в зависимости от стадии фиброзирования у больных НАСГ выявило повышение уровня гликированного гемоглобина до 7,65±1,59% при F I-IV по METAVIR, в то время как у больных с НАСГ без признаков фиброза печени (F 0 по METAVIR) данный показатель составил 6,12±0,19% (p=0,04).

Таким образом, в качестве параметров, характеризующих неблагоприятное течение НАЖБП (НАСГ) у больных МС необходимо рассматривать следующие данные: возраст – 56,7±2,57 лет, наличие всех компонентов МС, ИМТ – 32,7±1,09 кг/м², снижение ЛПВП до 1,09±0,07ммоль/л, Пб дислиппротеидемию по Фредриксону и уровень гликированного гемоглобина – 7,65±1,59% .

3.5. Антиоксидантный профиль больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатогепатита

По результатам исследования показателей оксидативного стресса у 82% исследуемых больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ наблюдалось повышение уровня малонового диальде-

гида (МДА) в сыворотке крови ($p=0,01$), у 94% пациентов – в ПМК ($p=0,04$), что свидетельствовало о чрезмерной интенсификации процессов ПОЛ клеточных мембран и развитии окислительного стресса. Полученные данные представлены в таблице 3.5.1.

Таблица 3.5.1 – Показатели оксидативного стресса и особенности антиоксидантной системы исследуемых больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ

Показатель	Отклонение от референсных значений, %	Группа НАСГ M \pm m	Группа контроля M \pm m	p
Продукты ПОЛ сыворотки спонт., мкмоль/л	82% \uparrow	4,35 \pm 0,21	2,64 \pm 0,15	0,01
Продукты ПОЛ мононуклеаров, нмоль/л	94% \uparrow	0,16 \pm 0,01	0,09 \pm 0,008	0,04
СОД, Е/л	40% \uparrow , 25% \downarrow	201,4 \pm 12,18	210 \pm 7,8	>0,05
КАТ, Е/л	45% \downarrow	5,0 \pm 0,17	6,54 \pm 0,14	0,005
ГП, Е/л	13% \uparrow	7879,7 \pm 498,8	7986 \pm 854	0,05
СОД/МДА сыворотки крови		45,4 \pm 4	80,9 \pm 6,7	0,007
ГП/МДА сыворотки крови		1776 \pm 214	3094 \pm 416	0,008
КАТ/МДА сыворотки крови		1,2 \pm 0,1	2,5 \pm 0,13	0,0008
Глутатион восстановленный, мкмоль/л	38% \downarrow , 45% \uparrow	2,56 \pm 0,16	2,9 \pm 0,17	>0,05
Глутатион восстановленный/МДА сыворотки крови		0,61 \pm 0,05	1,2 \pm 0,03	0,006

При исследовании ферментного звена АОС больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ в 25% случаев выявлено снижение активности СОД, в 45% случаев – КАТ ($p<0,01$). Вместе с тем у 37% пациентов исследуемой группы определялось повышение активности СОД, у 12% больных НАСГ – ГП. Увеличения активности КАТ ни у одного исследуемого пациента не наблюдалось. С целью определения адаптационных возможностей ферментного звена АОС к чрезмерной интенсификации процессов ПОЛ у больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ определялась антиоксидантная емкость крови как соотношение СОД, КАТ и ГП к МДА сыворотки крови [16]. По данным проведенного исследования было выявлено снижение коэффициентов СОД/МДА ($p<0,01$), КАТ/МДА ($p<0,01$) и ГП/МДА ($p<0,01$) по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о снижении функциональной активности антиоксидантной ферментной системы у больных НАСГ.

У 83% пациентов с МС и НАЖБП на стадии НАСГ были диагностированы разнонаправленные изменения в функционировании системы глутатиона – важнейшего внутриклеточного антиоксиданта: у 38% исследуемых больных определялось снижение восстановленной формы глутатиона, и у 45% пациентов – выявлено повышение данного показателя, в то время как при расчете

антиоксидантной емкости крови (соотношение восстановленной формы глутатиона к МДА сыворотки крови) наблюдалось снижение данного показателя ($p=0,006$) (таблица 3.5.1).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о развитии у больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ оксидативного стресса, что сопровождается кумуляцией продуктов ПОЛ клеточных мембран (МДА) в сыворотке крови и внутриклеточно в иммунных клетках (периферических мононуклеарах). В условиях оксидативного стресса формируется антиоксидантная недостаточность ферментного звена АОС (по критериям снижения активности КАТ и соотношений КАТ, СОД, ГП к МДА сыворотки крови) и субстратного звена АОС (по критерию уменьшения соотношения глутатион восстановленный к МДА сыворотки крови). В ряде случаев у больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ, на фоне оксидативного стресса, зафиксировано клинически и статистически незначимое повышение активности СОД, ГП и уровня восстановленного глутатиона эритроцитов, что можно рассматривать как недостаточно эффективное напряжение адаптационно-компенсаторных механизмов, направленных на предотвращение процессов пероксидации в клетке.

3.6. Иммунный статус и его особенности у больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатогепатита

3.6.1. Особенности цитокинового статуса больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатогепатита

Для выявления особенностей регуляторного и функционального звена СИ проводилось исследование цитокинового статуса (уровня спонтанной и индуцированной продукции цитокинов, а также их содержание в сыворотке крови) больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ. Полученные данные исследования цитокинового статуса и НСТ-теста исследуемых больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ представлены в таблице 3.6.1.1.

По данным проведенного исследования у больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ наблюдались признаки цитокинового дисбаланса, затрагивающего цитокины различных функциональных групп. Так, у исследуемых больных выявлено повышение спонтанной продукции основных провоспалительных цитокинов ФНО α ($p=0,03$), ИЛ-6 ($p=0,0009$) и интеграционно-регуляторного цитокина ИФН γ ($p=0,002$) при уменьшении индуцированной продукции ФНО α ($p=0,03$), ИЛ-6 ($p=0,02$), ИЛ-8 ($p=0,009$) и ИФН γ ($p=0,03$). У 67% больных НАСГ зафиксировано повышение индуцированной продукции интеграционно-регуляторного цитокина ИЛ-2 ($p=0,02$). В 67% случаев у пациентов с МС и НАЖБП на стадии НАСГ наблюдалось повышение спонтанной продукции противовоспалительного цитокина ИЛ-4 ($p=0,01$) и в 56% случаев – индуцированной продукции данного цитокина ($p=0,03$). Разнонаправленные нарушения наблюдались при

исследовании индуцированной продукции ИЛ-1 β ($p>0,05$): так, у 55% больных выявлено снижение индуцированной продукции ИЛ-1 β , а у 36% больных – увеличение данного показателя.

У больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ уровень индуцированной продукции провоспалительных цитокинов ИФН α , а также спонтанной продукции и содержания в сыворотке ИЛ-8 отличались от данных показателей группы контроля, однако, соответствовали референсным значениям, в связи с чем, расценивались как клинически и лабораторно незначимые. Существенных различий цитокинового профиля пациентов исследуемой группы на разных стадиях НАСГ, определяемых по степени фиброзных изменений печени, не выявлено ($p>0,05$).

Таблица 3.6.1.1 – Данные цитокинового статуса исследуемых больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ

Показатель, пг/мл		Отклонение от референсных значений, %	Контрольная группа Ме (Q1; Q2)	Больные НАСГ Ме (Q1; Q2)	p
ИЛ-1 β	Спонтанная продукция	↑36	10 (5; 14)	23,36 (4; 155)	>0,05
	Индуцированная продукция	↓55, ↑36	2512 (2131; 3462)	986 (198; 5445)	>0,05
	Содержание в крови	↑18,2	16 (8; 24)	9,09 (2; 36)	>0,05
ИЛ-10	Спонтанная продукция	↑16	8 (5; 13)	16,85 (2; 44)	>0,05
	Индуцированная продукция	↓33	199 (162; 276)	370 (176,72; 656)	>0,05
	Содержание в крови	↑16	5 (5; 12)	7,26 (3; 31)	>0,05
ФНО α	Спонтанная продукция	↑50	14 (5; 24)	62 (51; 106)	0,03
	Индуцированная продукция	↓70; ↑10	601 (484; 745)	264,5 (156; 619)	0,03
	Содержание в крови	100 - N	17 (10; 20)	8 (3; 28)	>0,05
ИФН γ	Спонтанная продукция	↑57	13 (10; 23)	87 (42; 134)	0,002
	Индуцированная продукция	↓43	2000 (1900; 2500)	636,5 (338; 1971)	0,03
	Содержание в крови	↑57	15 (6; 24)	40 (10; 70)	>0,05
ИФН α	Спонтанная продукция	↑17	6 (4; 11)	7,5 (2; 29)	>0,05
	Индуцированная продукция	100 - N	121 (110; 155)	280 (270; 328)	0,003
	Содержание в крови	↑16	5 (4; 10)	5 (2; 40)	>0,05
ИЛ-2	Спонтанная продукция	↑44	3 (2; 6)	2 (1; 8)	>0,05
	Индуцированная продукция	↑67	17 (10; 30)	134 (29; 205)	0,02
ИЛ-6	Спонтанная продукция	↑60	12 (6; 18)	162 (90; 279)	0,0009
	Индуцированная продукция	↓40	1603 (1293; 2671)	981 (349; 1374)	0,02
	Содержание в крови	100 - N	12 (6; 14)	7 (5; 17)	>0,05
ИЛ-4	Спонтанная продукция	↑67	11 (9; 14)	56 (50; 225)	0,01
	Индуцированная продукция	↑56	121 (99; 208)	480 (143; 883)	0,03
	Содержание в крови	↑22	8 (5; 13)	16 (3; 25)	>0,05
ИЛ-8	Спонтанная продукция	↑25	66 (50; 80)	8,5 (8; 33)	0,01
	Индуцированная продукция	↓75	1416 (1200; 2389)	330 (155; 765)	0,009
	Содержание в крови	100 - N	44 (18; 53)	10 (6,5; 20)	0,005

У 75% больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ наблюдалось снижение индуцированного НСТ-теста ($p=0,02$), что свидетельствовало о снижении функциональной активности фагоцитов (таблица 3.6.1.2).

Таблица 3.6.1.2 – Данные НСТ-теста исследуемых больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ

НСТ-тест	Отклонение от референсных значений, %	Контрольная группа $M \pm m$	Больные НАСГ $M \pm m$	Достоверность отличий p
Спонтанный, ед/млн кл	↓19	89,73±4,97	88,13±4,04	>0,05
Индуцированный ед/млн кл	↑6, ↓75	161,72±3,27	130±6,2	0,02
Индекс стимуляции	100 - N	1,55±0,07	1,54±0,05	>0,05

Таким образом, у больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ выявлены признаки цитокинового дисбаланса. Учитывая регуляторную роль цитокинов в обеспечении межклеточного взаимодействия, развитие цитокинового дисбаланса свидетельствует о наличии иммунных нарушений в регуляторном звене СИ. Так, у больных МС и НАСГ повышение спонтанной продукции основных провоспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ-6 и интеграционно-регуляторного цитокина ИФН γ можно рассматривать как иммунные нарушения по типу иммуноактивации в регуляторном звене СИ. Уменьшение индуцированной продукции провоспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8 и интеграционно-регуляторного цитокина ИФН γ , а также НСТ-теста в ответ на активирующий стимул свидетельствует о снижении функциональной активности ПМК и о формировании иммунных нарушений по типу иммунодепрессии в функциональном звене СИ. Повышение спонтанной и индуцированной продукции противовоспалительного цитокина ИЛ-4 можно рассматривать как проявления дисбаланса Th1/Th2.

3.6.2. Особенности субпопуляционного состава иммунных клеток периферической крови у больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатогепатита

Для выявления особенностей иммунных дисфункций в структурно-морфологическом звене СИ больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ исследовался субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови. В ходе проведенного исследования были выявлены различия показателей в зависимости от отсутствия или наличия фиброзных изменений печени, в связи с чем, пациенты с НАСГ были разделены на 2 подгруппы: больные НАСГ с F 0 по METAVIR и пациенты с НАСГ и FI-III по METAVIR (таблица 3.1.6.2.1). Больные на цирротической стадии заболевания (F IV по METAVIR) в сравнительный анализ не включались в виду немногочисленности данной подгруппы. Полученные данные представлены в таблице 3.6.2.1.

Таблица 3.6.2.1 – Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови больных МС и НАСГ на разных стадиях заболевания

Показатель	Контроль- ная группа, M±m	Больные НАСГ F 0 по METAVIR M±m	Больные НАСГ F I-III по METAVIR M±m	p		
				p _{1F0-FI-III*}	p _{2F0*-контроль}	p _{3FI-III*-контроль}
Лейкоциты	6,5±0,27	6,57±0,33	6,59±0,51	>0,05	>0,05	>0,05
Лимфоциты	1974,7±63,9	2126,9±148	2537,1±191	0,03	>0,05	0,001
CD 3+ Т- лимфоциты, /л	1446,3±47	1585±144,9	1974,6±130,7	0,01	>0,05	0,00006
TNK-клетки, /л	150,9±6,8	77,±32,5	139,9±34,2	>0,05	0,04	>0,05
CD3+CD4+ Т- хелперы, /л	822,6±25,7	1118,8±115	1302,4±120	>0,05	0,003	0,000001
CD 3+CD8+ Т- киллеры, /л	556,9±24,1	507 ±62,2	557,6±58,9	>0,05	>0,05	>0,05
CD 4+CD8+ дубль позитив- ные Т-клетки, /л	12,4±1,2	24±9,2	22,3±3,5	>0,05	0,01	0,02
CD3-CD8+ акти- вированные NK- клетки, /л	87,8±6,7	71±10,7	117,8±26,4	0,04	>0,05	>0,05
CD4/CD8	1,52±0,05	2,49±0,19	2,58±0,4	>0,05	0,0007	0,00002
CD 3- CD(16+56+) NK- клетки, /л	241,9±14,6	143,0±12,9	354,4±87,9	0,01	0,03	0,02
CD 19+ В- лимфоциты, /л	240,9±11,7	201±14,2	309,4±44,9	0,01	>0,05	0,02
CD 3+CD25+, /л	71,2±3, 8	63±11	88±4,4	0,02	>0,05	0,02
CD 25+, /л	147,9±10,5	122,3±26,4	188, 5±38,7	>0,05	>0,05	>0,05
HLA DR+, /л	318, 9±17,2	319±32,9	617,6±8	0,00006	>0,05	0,0000001
CD3+HLA DR+ активированные Т-клетки, /л	64,8±4,8	91,391±16,6	183,3±37,2	0,01	>0,05	0,002
CD(16+56+)HLA DR+ активиро- ванные NK- клетки, /л	19,6±1,4	10,1±2,9	41,13±7,4	0,0001	>0,05	0,001
CD 95+, /л	111,5±4,7	80,7±21,8	221,5±50,5	0,0003	>0,05	0,001
СОЭ, мм/ч	7,86±1,5	10,9±3,3	12,2±3,1	>0,05	>0,05	>0,05

У больных НАСГ и F0 по METAVIR были выявлены изменения по типу иммуноактивации, которые затрагивали субпопуляции Т-хелперов CD3+CD4+ и дубль позитивных клеток CD4+CD8+ (p=0,003 и p=0,01 соответственно), а также зафиксировано повышение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 (p=0,0007). Изменения по типу иммунодепрессии касались по-

пуляции натуральных киллеров NK-клеток CD3-CD(16+56+), абсолютное количество которых у больных данной категории достоверно снижалось ($p=0,03$).

У пациентов с НАСГ и FI-III по METAVIR иммунные нарушения были выражены в большей степени, чем у больных НАСГ и F0 по METAVIR. Так, у пациентов с НАСГ и FI-III по METAVIR наряду с увеличением численности Т-хелперов CD3+CD4+ ($p=0,000001$), дубль позитивных клеток CD4+CD8+ ($p=0,02$) и повышением иммунорегуляторного индекса ($p=0,00002$) в патологический процесс вовлекалось значительное количество новых популяций иммунокомпетентных клеток – зафиксировано повышение абсолютного количества лимфоцитов ($p=0,001$), Т-лимфоцитов CD3+ ($p<0,0001$), CD95+-лимфоцитов ($p=0,001$) и активированных популяций иммунокомпетентных клеток периферической крови: активированных Т-клеток CD3+HLA DR+ ($p=0,002$), активированных NK-клеток CD(16+56+)HLA DR+ ($p=0,001$) и лимфоцитов, несущих на своей поверхности маркер поздней активации HLA DR+ ($p=0,0001$). Уровень NK-клеток CD3-CD(16+56+) периферической крови, сниженный на стадии F0 по METAVIR, у больных НАСГ и F I–III по METAVIR возрастал до референсных значений.

Анализируя данные субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток больных MC и НАСГ, было выявлено, что численность популяций TNK-клеток, CD3-CD8+, CD19+, CD3+CD25+ периферической крови на разных стадиях заболевания отличались от показателей контрольной группы, однако соответствовала референсным интервалам, в связи с чем, данные изменения расценивались как клинически и лабораторно незначимые. Отличий между исследуемой и контрольной группами по уровню абсолютного количества CD25+-лимфоцитов периферической крови не выявлено.

Таким образом, полученные данные подтверждают развитие у больных MC и НАЖБП на стадии НАСГ субпопуляционного дисбаланса лимфоцитов периферической крови и свидетельствуют о формировании иммунных нарушений в структурно-морфологическом звене СИ. При наличии НАСГ с фиброзными изменениями печени (на стадии F I–III по METAVIR) наблюдается углубление имеющихся иммунных нарушений на стадии F 0 по METAVIR и вовлечение в патологический процесс значительного количества новых популяций иммунокомпетентных клеток.

По результатам проведенного исследования выявлено наличие прямых корреляционных связей между биохимическими показателями АЛТ, АСТ и численностью субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови с фенотипическим маркером активации HLA DR+. Наиболее значимые прямые корреляционные связи средней силы установлены между уровнем АЛТ и абсолютным количеством активированных NK-клеток CD(16+56)+HLA DR+ ($r=0,53$) периферической крови, а также уровнем АСТ и абсолютным количеством лимфоцитов, экспрессирующих на своей мембране маркер активации HLA DR+ ($r=0,55$). Полученные результаты представлены в таблице 3.6.2.2.

Таблица 3.6.2.2 – Корреляционные связи между уровнями АЛТ, АСТ и субпопуляциями лимфоцитов периферической крови больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ

Биохимический показатель	Субпопуляции лимфоцитов, степень корреляции (r), при $p < 0,05$		
	CD3+ HLA DR+	CD(16+56)+HLA DR+	HLA DR+
АЛТ	$r = 0,5$	$r = 0,53$	$r = 0,4$
АСТ	$r = 0,45$	$r = 0,44$	$r = 0,55$

Таким образом, полученные данные корреляционного анализа свидетельствуют о вкладе популяций иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих на своей поверхности маркер поздней активации HLA DR+, в развитие гепатоцеллюлярного повреждения.

3.6.3. Особенности гуморального звена системы иммунореактивности у больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатогепатита

По данным исследования гуморального звена СИ больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ, было выявлено, что у 45% обследуемых наблюдалось повышение уровня ЦИК периферической крови. Вместе с тем, снижение данного показателя зафиксировано у 15% больных исследуемой группы. Клинически значимого повышения в периферической крови уровня IgM, IgG и IgA у больных исследуемой группы выявлено не было. Полученные результаты представлены в таблице 3.6.2.3.

Таблица 3.6.2.3 – Показатели гуморального звена системы иммунореактивности исследуемых больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ

Показатель	Отклонение от референсных значений, %	Контрольная группа $M \pm m$	Больные НАСГ $M \pm m$	p
ЦИК, Ед.	$\uparrow 45\%$, $\downarrow 15\%$	$66,5 \pm 2,5$	$82,1 \pm 3,9$	0,02
IgG, г/л	$\uparrow 10$	$11,5 \pm 0,89$	$11,77 \pm 0,43$	$> 0,05$
IgM, г/л	$\uparrow 6$	$1,48 \pm 0,19$	$1,24 \pm 0,09$	$> 0,05$
IgA, г/л	$\uparrow 19$	$2,16 \pm 0,41$	$2,93 \pm 0,17$	$> 0,05$

Таким образом, по данным проведенного исследования у больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ выявлено наличие цитокинового дисбаланса, свидетельствующего о развитии иммунных нарушений регуляторного и функционального звена СИ, и определяемого по уровню повышения спонтанной продукции цитокинов различных классов (ФНО α , ИЛ-6, ИФН γ , ИЛ-4) на фоне снижения индуцированной продукции ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН γ , НСТ-теста и усиления индуцированного синтеза цитокинов ИЛ-2 и ИЛ-4. У исследуемых пациентов с МС и НАСГ на разных стадиях заболевания выявляется фенотипический (субпопуляционный) дис-

баланс лимфоцитов периферической крови, что свидетельствует о формировании иммунных нарушений в структурно-морфологическом звене СИ. При развитии фиброзных изменений печени (на стадии F I-III по METAVIR) у больных МС и НАСГ иммунные нарушения нарастают, что определяется по вовлечению в патологический процесс новых популяций лимфоцитов периферической крови. Активированные NK-клетки CD(16+56)+HLA DR+ и лимфоциты, экспрессирующие маркер поздней активации HLA DR+, вносят свой вклад в развитие гепатоцеллюлярного повреждения. О наличии иммунных расстройств гуморального звена СИ больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ свидетельствует повышение уровня ЦИК в периферической крови.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ, ОТЯГОЩЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV-ИНФЕКЦИЕЙ

4.1. Особенности клинического течения неалкогольной жировой болезни печени, отягощенной хронической HCV-инфекцией, у больных метаболическим синдромом

За период с 2011 по 2016 г в клинике внутренних болезней и нефрологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова под наблюдением находились 70 больных ХДЗП с наличием вируса гепатита С: у 31 больного – выявлена НАЖБП на фоне МС, отягощенная хронической HCV-инфекцией, и у 39 обследованных верифицирован ХГС без наличия критериев МС.

С целью выявления дифференциальных особенностей НАЖБП, отягощенной хронической HCV-инфекцией, проводилось сравнение клинических, лабораторных и инструментальных данных пациентов группы НАЖБП+ХГС и пациентов с ХГС без признаков МС. Основные клинические проявления, выявляемые у исследуемых больных ХДЗП, представлены в таблице 4.1.1.

Анализируя клиническую картину ХДЗП, было определено, что у больных обеих исследуемых групп преобладали жалобы астеновегетативного и диспептического характера. У пациентов группы НАЖБП+ХГС значительно чаще выявлялись признаки геморрагического синдрома, энцефалопатия и боли в правом подреберье ($p<0,05$). Абдоминальные боли другой локализации в большем проценте случаев определялись у больных с ХГС без критериев МС, чем у пациентов группы НАЖБП+ХГС (38% против 13%, $p=0,03$). Инфекционный синдром выявлялся у 21% больных ХГС и 26% пациентов с сочетанием НАЖБП на фоне МС и ХГС ($p>0,05$). Региональная лимфаденопатия (как проявление лимфопролиферативного синдрома) более часто выявлялась у больных группы НАЖБП+ХГС (в 16% против 3% случаев, $p=0,04$). Проявления аутоиммунного синдрома зафиксированы у 10% пациентов с ХГС и 16% больных НАЖБП, отягощенной хронической HCV-инфекцией ($p>0,05$). Полученные данные представлены в таблице 4.1.1.

Таблица 4.1.1 – Основные клинические проявления, выявляемые у больных НАЖБП, отягощенной хронической HCV-инфекцией, и пациентов с ХГС

Основные клинические симптомы и синдромы	НАЖБП+ХГС, (n=31) n, %	ХГС, (n=39) n, %	p
1	2	3	4
Астеновегетативный синдром	29 (94)	36 (92)	$>0,05$
Диспептический синдром:			
Тошнота	16 (52)	22 (56)	$>0,05$
Горечь во рту	4 (13)	3 (8)	$>0,05$
Метеоризм	5 (16)	7 (18)	$>0,05$
Послабление стула	5 (16)	8 (21)	$>0,05$
Запор	1 (3)	0 (0)	$>0,05$

Продолжение таблицы 4.1.1

1	2	3	4
Дискомфорт (тяжесть) в правом подреберье	17 (55)	18 (46)	>0,05
Боли в правом подреберье	20 (65)	15 (38)	0,03
Абдоминальные боли других локализаций	4 (13)	15 (38)	0,03
Кожный зуд	1 (3)	2 (5)	>0,05
Геморрагический синдром	16 (52)	11 (28)	0,04
Арталгии	4 (13)	2 (5)	>0,05
Миалгии	2 (7)	4 (10)	>0,05
Энцефалопатия	17 (55)	12 (31)	0,02
Клинические синдромы, свидетельствующие о развитии иммунных нарушений			
Инфекционный синдром	8 (26)	8 (21)	>0,05
Лимфопролиферативный синдром (региональная лимфаденопатия)	5 (16)	1 (3)	0,04
Аутоиммунный синдром:			
Наличие аутоантител	5 (16)	4 (10)	>0,05
Криоглобулинемия	2 (7)	2 (5)	>0,05

При проведении объективного обследования было выявлено, что у 100% пациентов группы НАЖБП+ХГС определялся центрипитальный тип ожирения. У больных МС и НАЖБП, отягощенной ХГС, гепатомегалия развивалась чаще, чем у пациентов с ХГС без критериев МС ($p<0,01$), что обуславливало более высокую частоту развития жалоб больных группы НАЖБП+ХГС на дискомфорт (тяжесть) в правом подреберье. Спленомегалия, пальмарная эритема и телеангиоэктазии также в большем проценте случаев выявлялись у больных МС и НАЖБП, отягощенной ХГС. Полученные данные представлены в таблице 4.1.2.

Таблица 4.1.2 – Данные объективного обследования пациентов с НАЖБП, отягощенной хронической HCV-инфекцией, и больных ХГС без критериев МС

Данные объективного осмотра больных ХГС	НАЖБП+ХГС, (n=31) n, %	ХГС, (n=39) n, %	p
Распределение жировой ткани по висцерально-абдоминальному типу	31(100)	0(0)	0,00001
Гепатомегалия	20 (65)	11 (28)	0,01
Болезненность в правом подреберье	16(52)	22 (56)	>0,05
Болезненность в проекции головки, тела или хвоста pancreas (пальпация по Гротту в трех проекциях)	13(42)	14(36)	>0,05
Спленомегалия	16 (52)	11 (28)	0,02
Телеангиоэктазии	16 (52)	10 (26)	0,02
Пальмарная эритема	18 (58)	12 (31)	0,02
Субиктеричность кожных покровов	1 (3)	2 (5)	>0,05

Таким образом, при анализе клинической картины было установлено, что более ½ больных группы НАЖБП+ХГС имели многочисленные жалобы: отмечали проявления астеновегетативного, диспептического, геморрагического синдромов, печеночной энцефалопатии, дискомфорта и болей в правом подреберье, в то время как у пациентов с ХГС без критериев МС преобладали явления астеновегетативного и диспептического характера. У больных МС и НАЖБП, отягощенной ХГС, зафиксировано наличие клинических синдромов, свидетельствующих о формировании системных иммунных нарушений. Частота развития инфекционного и аутоиммунного синдромов не отличалась от больных группы ХГС без признаков МС, в то время как региональная лимфаденопатия (как проявление лимфопролиферативного синдрома) в большинстве случаев определялась у пациентов с сочетанием НАЖБП на фоне МС и ХГС. По данным физического обследования у больных группы НАЖБП+ХГС гепато-, спленомегалия, телеангиоэктазии и пальмарная эритема выявлялись чаще, чем у пациентов с ХГС без признаков МС.

4.2. Особенности метаболического синдрома у больных неалкогольной жировой болезнью печени, отягощенной хронической HCV-инфекцией

В связи с тесной ассоциацией НАЖБП с компонентами МС, особенности МС у больных НАЖБП, отягощенной хронической HCV-инфекцией, рассмотрены отдельно.

Все пациенты с МС и НАЖБП в сочетании с ХГС имели избыточную массу или ожирение различной степени. Так, индекс массы тела у данной категории больных составил $31,8 \pm 0,85$ кг/м² (в контрольной группе – $22,8 \pm 0,5$ кг/м², $p < 0,01$). У 42% пациентов группы НАЖБП+ХГС выявлено ожирение I степени, ожирение II степени определялось в 23% случаев, избыточная масса тела диагностирована у 35% больных (рисунок 4.2.1).



Рисунок 4.2.1 – Распределение исследуемых больных МС и НАЖБП, отягощенной хронической HCV-инфекцией, по степени ожирения (в зависимости от ИМТ), в %

У всех (100%) исследуемых больных МС и НАЖБП, отягощенной хронической HCV-инфекцией, диагностирована артериальная гипертензия. Атерогенная дислипидемия определялась у 65% пациентов с НАЖБП в сочетании с ХГС, нарушения углеводного обмена – в 75%

случаев, при этом: НТГ диагностировано у 13% больных (4 человек), сахарный диабет 2 типа – у 61% (19 человек). Из них подавляющее число пациентов (13 человек) находились на сахароснижающей диете, 3 пациента принимали ПССП и 7 больных получали инсулинотерапию. Полученные данные представлены в таблице 4.2.1.

Таблица 4.2.1 – Частота выявления различных компонентов МС у больных НАЖБП, отягощенной ХГС

Компоненты метаболического синдрома	Количество пациентов, чел. (n=31)	Количество пациентов, %
Избыточная масса тела, ожирение	31	100
Нарушения углеводного обмена (НТГ, СД)	23	74
Артериальная гипертензия	31	100
Дислипидемия	20	65

Развернутая клиническая картина МС (ожирение/избыточная масса тела, артериальная гипертензия, нарушения углеводного и липидного обменов) встречалась у 39% исследуемых больных. У 35% группы пациентов с НАЖБП+ХГС диагностировано сочетание ожирения, артериальной гипертензии и нарушения углеводного обмена. Совокупность ожирения/ИМТ, артериальной гипертензии и дислипидемии выявлена у 26% больных данной категории. Полученные данные представлены на рисунке 4.2.2.

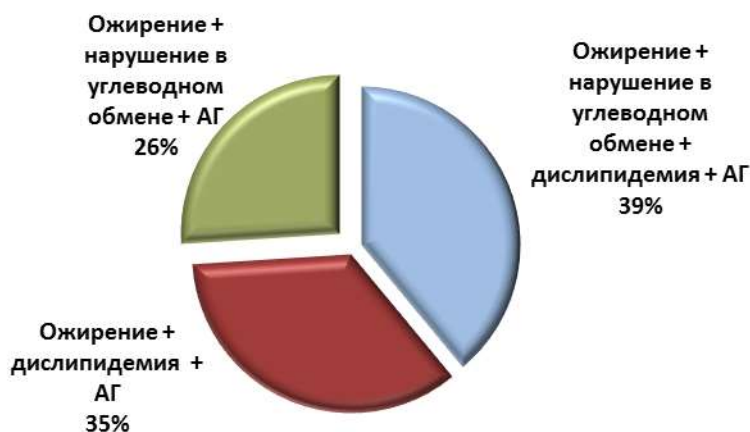


Рисунок 4.2.2 – Структура МС у больных НАЖБП, отягощенной ХГС, в %

Анализируя полученные данные липидного профиля исследуемых больных, определено, что частота выявления гипертриглицеридемии (29%), повышения уровня ЛПНП (29%) и снижение ЛПВП (55%) крови была выше у больных МС и НАЖБП, отягощенной хронической НСV-инфекцией, чем у пациентов с ХГС без критериев МС ($p=0,02$). Полученные результаты отражены в таблице 4.2.2.

Таблица 4.2.2 – Липидный спектр больных МС и НАЖБП, отягощенной хронической HCV-инфекцией, и пациентов с ХГС без критериев МС

Показатель	Количество больных группы НАЖБП+ХГС и дислипидемией n (%)	Количество больных ХГС и дислипидемией n (%)	p
Общий холестерин	↑5(16)	↑4(10)	>0,05
Триглицериды	↑9 (29)	↑3 (8)	0,02
ЛПНП	↑9 (29)	↑3 (8)	0,02
ЛПВП	↓17(55)	↓10(26)	0,02
к/а	↑10(32)	↑7 (18)	>0,05

Таблица 4.2.3 – Частота выявления различных вариантов дислипидемий у больных МС и НАЖБП, отягощенной хронической HCV-инфекцией, и пациентов с ХГС без критериев МС

Нарушения липидного обмена	Количество пациентов, чел. (n=20)	Количество пациентов (%)
Повышение ХС, ТГ, ЛПНП	0	0
Повышение ХС, ТГ, ЛПНП на фоне снижения ЛПВП	4	13
Повышение ХС и ЛПНП	1	3
Повышение ТГ и ЛПНП на фоне снижения ЛПВП	1	3
Изолированное снижение ЛПВП	7	23
Повышение ХС и ЛПНП на фоне снижения ЛПВП	0	0
Изолированное повышение ЛПНП	0	0
Повышение ЛПНП на фоне снижения ЛПВП	3	9
Повышение ХС и ТГ	0	0
Изолированное повышение ТГ	2	7
Повышение ТГ на фоне снижения ЛПВП	2	7
Изолированное повышение ХС	0	0

Таким образом, у больных МС и НАЖБП, отягощенной ХГС, в большинстве случаев (39%) имело место наличие всех компонентов МС. Вирус гепатита С вносит свой вклад в течение МС. Так, в группе НАЖБП+ХГС увеличивается количество пациентов с совокупностью таких компонентов МС, как ожирение, АГ и нарушения углеводного обмена. Наиболее распространенным вариантом дислипидемии у больных МС и НАЖБП, отягощенной ХГС, является снижение ЛПВП (выявлялось у 55% больных). Гипертриглицеридемия, повышение ЛПНП и снижение ЛПВП фиксировались чаще у больных МС и НАЖБП, отягощенной ХГС, в сравнении с больными ХГС без критериев МС.

4.3. Результаты обследования больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени, отягощенной хронической HCV-инфекцией с использованием инструментальных методов

У обследованных больных MC и НАЖБП, отягощенной хронической HCV-инфекцией, по результатам УЗИ и/или КТ органов брюшной полости признаки жировой дегенерации печени выявлялись в 100% случаев. По данным КТ органов брюшной полости у больных данной категории наблюдалось снижение плотности печени до $39,7 \pm 1,86$ HU (в группе ХГС – до $46,0 \pm 1,82$ HU, $p=0,04$).

С целью установления стадии фиброзирования исследуемым больным выполнялись эластометрия печени и/или чрескожная пункционная гепатобиопсия по Менгени. Гепатобиопсия была выполнена 8 (26%) больным MC и НАЖБП, отягощенной ХГС, и 10 (26%) пациентам с ХГС без признаков MC.

У 2 (6%) больных группы НАЖБП+ХГС и 12 (31%) пациентов группы ХГС заболевание печени выявлялось на стадии F 0 по METAVIR ($p=0,0006$). У 13 (42%) больных группы НАЖБП+ХГС и у 16 (41%) пациентов группы ХГС определялись фиброзные изменения печени (F I-III по METAVIR) ($p>0,05$). У 16 (52%) больных группы НАЖБП+ХГС и 11 (28%) пациентов группы ХГС диагностирован цирроз печени (F IV по METAVIR) ($p=0,03$). Распределение исследуемых больных по стадиям заболевания представлено на рисунке 4.3.1. 0 стадия фиброзирования печени чаще регистрировалась у пациентов с ХГС (5% против 31%, $p=0,007$), а в группе больных MC и сочетанием НАЖБП и ХГС F IV METAVIR встречался достоверно чаще (52% против 28%, $p=0,03$).

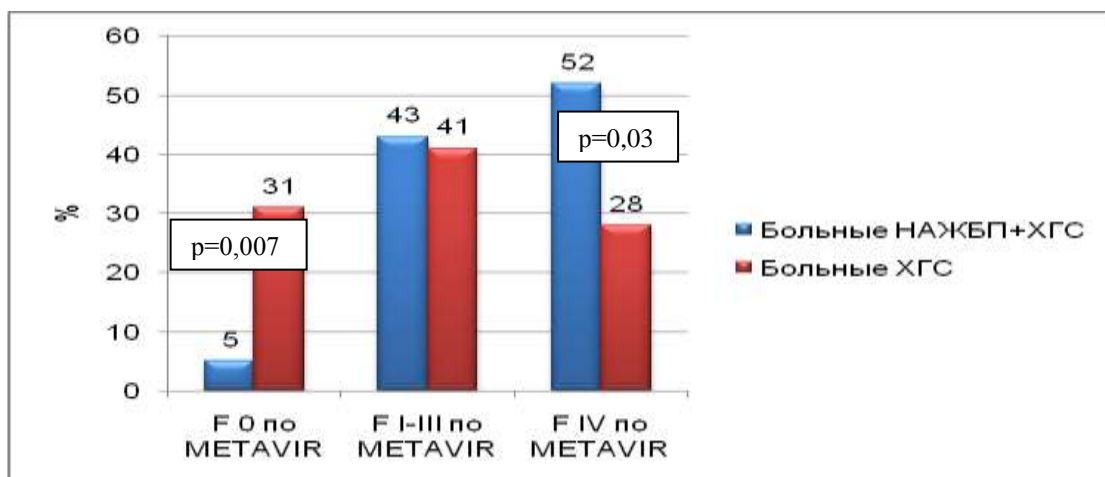


Рисунок 4.3.1 – Распределение по стадиям заболевания больных MC и НАЖБП, отягощенной хронической HCV-инфекцией, и пациентов с ХГС без признаков MC

При анализе данных морфологического исследования гепатобиоптатов, для оценки степени активности хронического гепатита определялся ИГА по Knodell.

Умеренная гистологическая активность заболевания (ИГА 9-12 баллов по Knodell) выявлена у 62% пациентов в группе НАЖБП+ХГС, слабовыраженная гистологическая активность (ИГА 4-8 баллов по Knodell) зафиксирована у 25% больных и минимальная гистологическая активность (ИГА 0-3 балла по Knodell) определялась у 13% пациентов. У пациентов с ХГС без признаков МС в 50% случаев выявлена слабовыраженная гистологическая активность патологического процесса (ИГА 4-8 баллов по Knodell), в 30% случаев зафиксирована минимальная гистологическая активность заболевания печени (ИГА 0-3 балла по Knodell), и в 20% случаев определялась умеренная гистологическая активность (ИГА 9-12 баллов по Knodell). Для больных, как группы НАЖБП+ХГС, так и ХГС, было характерно развитие мононуклеарной инфильтрации портальных трактов и интралобулярно, у части пациентов выявлялись лимфоидные фолликулы, имелись признаки пролиферации клеток билиарного эпителия желчных протоков. У больных МС и НАЖБП, отягощенной ХГС, мелко- и крупнокапельная жировая дистрофия выявлялась в 100% случаев, у пациентов группы ХГС – в 50% случаев, значительно реже определялись признаки зернистой и гидропической дистрофии.

У части больных МС и НАЖБП, отягощенной ХГС, и пациентов с ХГС без признаков МС проводилось иммуногистохимическое исследование гепатобиоптатов, по результатам которого наблюдалось интралобулярно и на уровне портальных полей преобладание клеток с фенотипическими маркерами CD8+, CD16+.

Таким образом, у больных МС и НАЖБП, отягощенной ХГС, признаки жировой дегенерации печени определялись в 100% случаев, преобладала умеренная степень гистологической активности (ИГА 9-12 баллов по Knodell), цирротическая стадия заболевания развивалась более чем у половины исследуемых пациентов данной категории.

4.4. Характеристика основных клинко-патогенетических синдромов больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени, отягощенной хронической HCV-инфекцией

По результатам молекулярно-генетического исследования вируса HCV установлено преобладание 1 генотипа вируса HCV, который выявлялся в 73% случаев у больных НАЖБП, отягощенной хронической HCV-инфекцией, и в 60% случаев у пациентов с ХГС ($p>0,05$). С меньшей частотой определялись другие генотипы вируса HCV: генотип 3a – у 27% больных НАЖБП в сочетании с ХГС, и у 34% пациентов с ХГС без критериев МС ($p>0,05$). У 3% больных ХГС диагностирован 2 генотип HCV и у 3% пациентов с ХГС – генотип HCV не типировался. Больные обеих исследуемых групп были сопоставимы между собой по уровню вирусной нагрузки в сыворотке крови. Так, для больных МС и НАЖБП, отягощенной хронической HCV-

инфекцией, данный показатель составил 360000 (500; 445400) МЕ/мл, для пациентов с ХГС без критериев МС – 421000 (28200;1350000) МЕ/мл ($p>0,05$).

Основные лабораторные показатели, характеризующие больных МС и НАЖБП, отягощенной ХГС, в сравнении с пациентами с ХГС без критериев МС представлены в таблице 4.4.1. У подавляющего большинства больных обеих исследуемых групп белок-синтетическая функция печени была сохранена. Таким образом, все пациенты, включенные в диссертационное исследование на цирротической стадии ХДЗП имели прогностический класс А по Child Pugh.

Биохимическая активность ХДЗП оценивалась по степени выраженности цитолитического синдрома. В 15 % случаев (6 человек) у пациентов с ХГС без критериев МС развитие синдрома цитолиза не наблюдалось, в то время как у больных МС и НАЖБП, отягощенной ХГС, гиперферментемия определялась в 100% случаев ($p<0,0001$). Более выраженное повышение активности АЛТ зафиксировано в группе больных МС и НАЖБП в сочетании с ХГС ($p=0,02$) (таблица 4.4.1).

Таблица 4.4.1 – Лабораторные показатели больных ХДЗП с наличием вируса HCV (пациенты с НАЖБП, отягощенной хронической HCV-инфекцией, и больные ХГС)

Биохимические показатели	Больные НАЖБП+ХГС n=31	Больные ХГС n=39	Контрольная группа n=20	p		
	(1)	(2)	(3)	p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃
Общий белок, г/л	73,0±1,95	73,9±1,49	71±1,16	>0,05	>0,05	>0,05
Альбумин, г/л	40,3±1,36	43,1±1,02	45,1±0,77	>0,05	>0,05	0,02
Протромбиновый индекс, %	95,6±6,4	101,4±2,94	93,5±8,97	>0,05	>0,05	>0,05
АЛТ, Е/л	139,5±18,24	92 ±12,33	19,7±1,49	0,02	<0,0001	<0,0001
АСТ, Е/л	96,2±11,8	82,7±12,8	20,4±1,12	>0,05	<0,0001	<0,0001
Общий билирубин, мкмоль/л	17,5±2,22	17,2±1,66	11,6±0,93	>0,05	0,04	0,03
ГГТП, Е/л	127,6±23,67	76 ±13,51	24,2±1,95	>0,05	<0,0001	<0,0001
ЩФ, Е/л	156,5±13,8	159,8±24,5	125,9±7,82	>0,05	>0,05	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	6,4±0,41	5,3±0,1	4,91±0,91	0,02	>0,05	<0,0001
Инсулин крови, мкЕ/мл	27,3±6,54	12,5±1,35	9,7±1,0	0,04	0,01	0,002
НОМА-IR	9,68±1,02	2,93±0,22	2,14±0,29	<0,0001	>0,05	<0,0001
Лептин, нг/мл	42,7±2,9	8,34±2	5,97±1,7	<0,0001	0,02	<0,0001
Общий холестерин, ммоль/л	4,19±0,29	4,11±0,24	4,63±0,1	>0,05	0,04	>0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,23±0,14	1,06±0,12	1,27±0,11	>0,05	>0,05	>0,05
ЛПНП, ммоль/л	2,4±0,22	2,36±0,24	2,48±0,18	>0,05	>0,05	>0,05
ЛПВП, ммоль/л	0,99±0,07	1,38±0,08	1,4±0,11	0,02	>0,05	0,02
Коэффициент атерогенности	2,6±0,35	2,59±0,26	2,24±0,38	>0,05	>0,05	>0,05

По данным проведенного двухфакторного дисперсионного анализа у пациентов с сочетанием НАЖБП+ХГС более часто определялась умеренная степень биохимической активности ($ALT \geq 3$ ВПН), в то время как у пациентов с ХГС без признаков МС при F 0 и IV по METAVIR в подавляющем большинстве наблюдалась минимальная степень биохимической активности (рисунок 4.4.1).

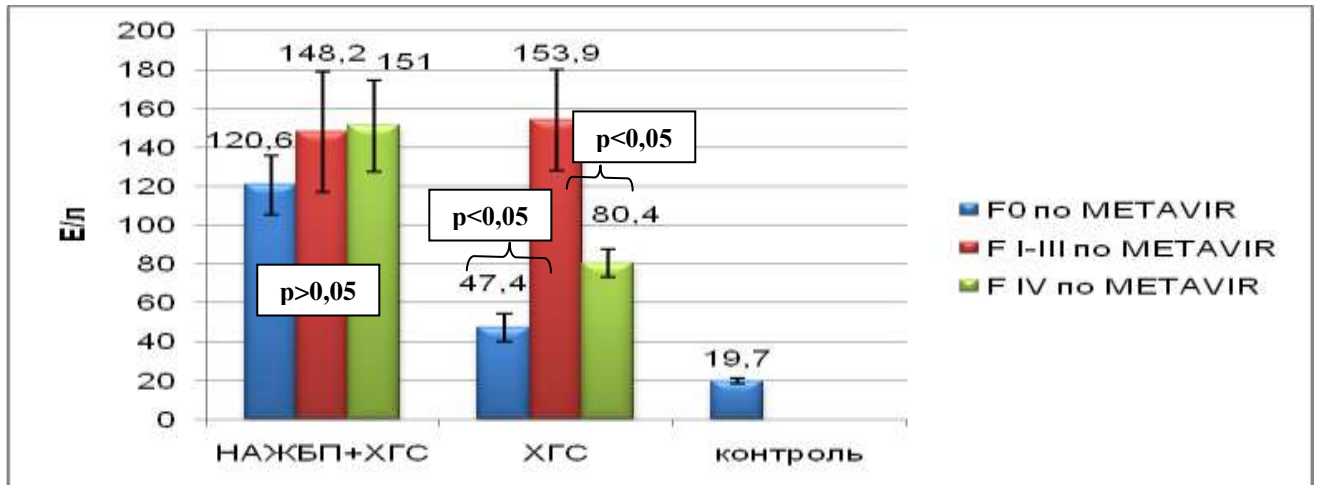


Рисунок 4.4.1 – Зависимость уровня АЛТ у больных ХДЗП от этиологии и стадии заболевания

По данным проведенного двухфакторного дисперсионного анализа у больных обеих исследуемых групп (НАЖБП+ХГС и ХГС) по мере прогрессирования фиброзных изменений печени наблюдалось нарастание фермента АСТ с достижением максимальных значений на цирротической стадии заболевания (F IV по METAVIR). Полученные данные отражены на рисунке 4.4.2.

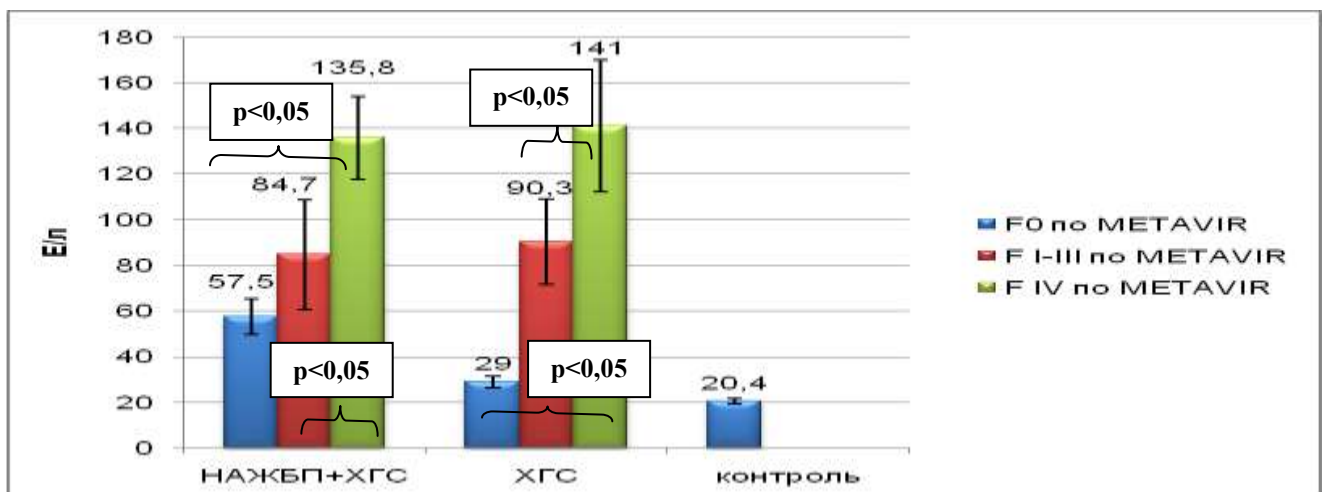


Рисунок 4.4.2 – Зависимость уровня биохимического фермента АСТ от этиологии и стадии заболевания у больных ХДЗП

У 65% больных МС и НАЖБП, отягощенной ХГС, и 47% пациентов с ХГС без признаков МС имелись проявления внутрипеченочного холестаза, определяемого преимущественно

за счет повышения биохимической активности ГГТП. Более значимое увеличение данного показателя зафиксировано в группе больных НАЖБП+ХГС (таблица 4.4.1).

По результатам двухфакторного дисперсионного анализа максимальный уровень ГГТП определялся у больных МС и НАЖБП, отягощенной ХГС, на цирротической стадии заболевания, а также у больных ХГС без признаков МС на стадиях F I-III и F IV по METAVIR (рисунок 4.4.3).

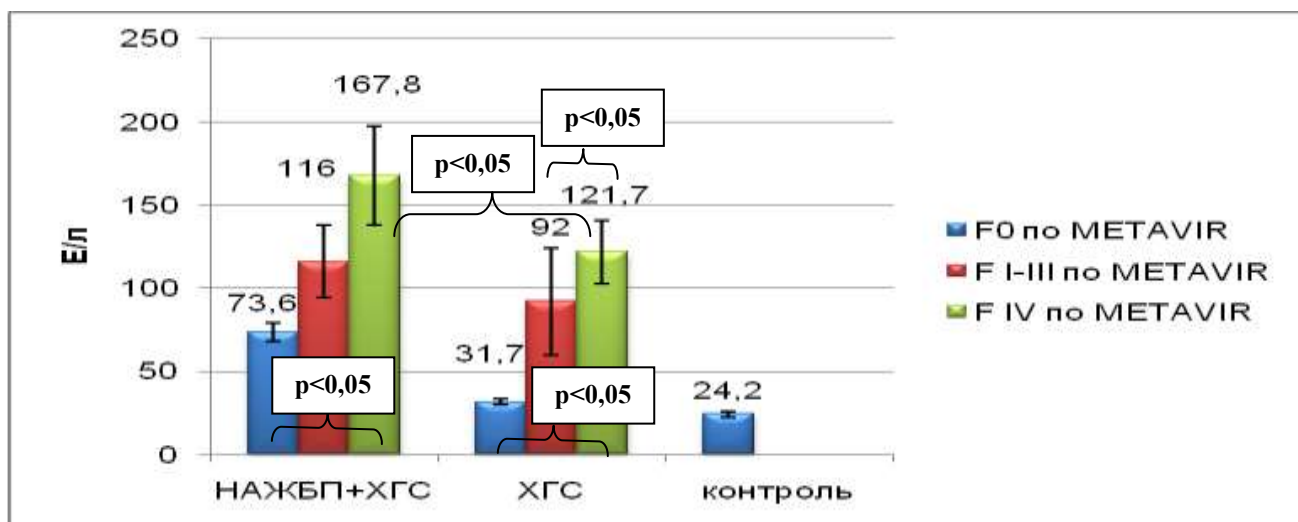


Рисунок 4.4.3 – Зависимость уровня ГГТП у больных ХДЗП от этиологии и стадии заболевания

По результатам исследования показателей углеводного обмена группа больных МС и НАЖБП, отягощенной ХГС, характеризовалась увеличением индекса НОМА-IR, уровня глюкозы сыворотки крови натощак, гиперинсулинемией (по сравнению с больными ХГС без признаков МС и контрольной группой). Полученные данные обусловлены наличием у пациентов МС и НАЖБП, отягощенной ХГС, состояния инсулинорезистентности и выявлением в 74% случаев нарушений углеводного обмена (таблица 4.4.1).

Липидный профиль больных групп НАЖБП+ХГС и ХГС представлен в таблицах 4.4.1, 4.2.2, 4.2.3. По данным исследования показателей липидного спектра было выявлено у пациентов с МС и НАЖБП, отягощенной ХГС, снижение средних значений ЛПВП крови по сравнению с больными ХГС без критериев МС ($p=0,02$), остальные показатели липидограммы соответствовали референсным значениям. Незначительный процент выявления гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии и повышения ЛПНП у больных МС и НАЖБП+ХГС обусловлен высокой частотой развития цирротической стадии заболевания, что сопровождается снижением процессов синтеза липидов печенью, а также вкладом вируса HCV в липидный обмен. Вместе с тем, повышение ТГ, ЛПНП и снижение ЛПВП у пациентов группы НАЖБП+ХГС встречалось достоверно чаще, чем у больных группы ХГС (29% против 8% ($p=0,02$), 29% против 8% ($p=0,02$) и 55% против 26% ($p=0,02$) соответственно).

Таким, образом, по результатам лабораторного обследования было выявлено, что группа больных МС и НАЖБП, отягощенной хронической HCV-инфекцией, характеризовалась наличием состояния инсулинорезистентности, гипергликемии натощак, гиперинсулинемии, умеренной биохимической активности заболевания на всех стадиях заболевания, развитием дислипидемии (в большинстве случаев за счет снижения ЛПВП). На цирротической стадии НАЖБП+ХГС у больных МС зафиксировано максимальные значения биохимического фермента АСТ, свидетельствующего о прогрессировании фиброза печени, и показателя внутрипеченочного холестаза – ГГТП.

4.5. Антиоксидантный профиль больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени, отягощенной хронической HCV-инфекцией

Результаты исследования показателей оксидативного стресса и антиоксидантной системы крови больных МС и НАЖБП, отягощенной ХГС, и пациентов с ХГС без критериев МС представлены в таблице 4.5.1 и на рисунках 4.5.1-4.5.3.

Таблица 4.5.1 – Показатели оксидативного стресса и антиоксидантной системы крови больных НАЖБП, отягощенной хронической HCV-инфекцией, и пациентов с ХГС без критериев МС

Показатель	Больные НАЖБП+ХГС М±m	Больные ХГС М±m	Группа контроля М±m	p		
	(1)	(2)	(3)	p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃
МДА сыворотки крови, мкмоль/л	4,98±0,19	4,12±0,19	2,64±0,15	0,003	<0,001	<0,001
МДА мононуклеаров, нмоль/л	0,211±0,03	0,215±0,02	0,09±0,008	>0,05	<0,003	0,001
КАТ, Е/л	4,78±0,14	5,2±0,17	6,54±0,14	0,04	<0,001	<0,001
СОД, е/л	170,2±12,4	199,3±21,4	210±7,8	>0,05	>0,05	>0,05
ГП, е/л	5899±978,9	7824,3±350,5	7986±854	>0,05	>0,05	>0,05
СОД/МДА сыворотки крови	35,7±3,4	59,2±5,4	80,9±6,7	0,03	<0,001	<0,001
ГП/МДА сыворотки крови	879,8±81,1	2057,3±225,1	3094±416	0,02	0,04	0,001
КАТ/МДА сыворотки крови	0,89±0,08	1,28±0,08	2,5±0,13	0,03	<0,001	<0,001
Глутатион восст., мкмоль/л	1,83±0,1	2,29±0,15	2,9±0,17	0,01	0,01	<0,001
Глутатион восст./МДА сыворотки крови	0,63±0,2	0,60±0,1	1,2±0,03	>0,05	0,04	0,03

У исследуемых больных групп НАЖБП+ХГС и ХГС было выявлено повышение содержания продуктов пероксидации (МДА) в сыворотке крови (в 97% и 92% случаев соответственно), а также в ПМК (в обеих группах – в 100% случаев). У больных МС и НАЖБП, отягощенной ХГС, оксидантные изменения были выражены в большей степени, чем у пациентов с ХГС без критериев МС. Так, уровень МДА сыворотки крови у больных МС и НАЖБП, отягощенной ХГС, составил $4,98 \pm 0,19$ мкмоль/л, в то время как у пациентов с ХГС без признаков МС – $4,12 \pm 0,19$ мкмоль/л ($p=0,003$).

По результатам двухфакторного дисперсионного анализа выявлено, что существенное увеличение уровня МДА сыворотки крови выявлено у больных групп НАЖБП+ХГС и ХГС на цирротических стадиях заболеваний (рисунок 4.5.1). При этом максимальные значения данного показателя зафиксированы для пациентов группы НАЖБП+ХГС и F IV по METAVIR.

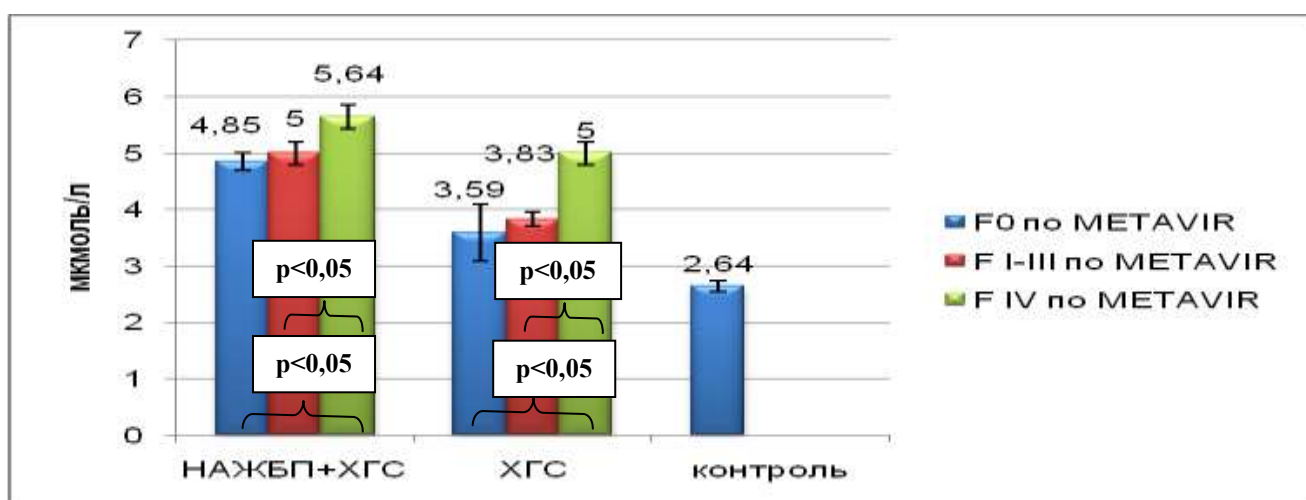


Рисунок 4.5.1 – Уровень МДА сыворотки крови исследуемых больных ХДЗП на разных стадиях заболевания

Изучение показателей АОС позволило установить наличие антиоксидантной недостаточности ферментного звена АОС, о чем свидетельствовало уменьшение активности КАТ как у больных МС и НАЖБП, отягощенной ХГС, так и у пациентов с ХГС без критериев МС. Ни у одного исследуемого больного групп НАЖБП+ХГС и ХГС не было зафиксировано компенсаторного увеличения активности КАТ, СОД или ГП в ответ на развитие оксидативного стресса. Более выраженные явления антиоксидантной недостаточности ферментного звена АОС, определяемые по уровню снижения активности КАТ, выявлены у больных группы НАЖБП+ХГС, чем у пациентов с ХГС без признаков МС ($p=0,04$).

По результатам двухфакторного дисперсионного анализа существенное снижение активности КАТ у больных группы НАЖБП+ХГС выявлено уже на стадии развития фиброза печени и сохранялось при формировании цирротических изменений. У пациентов группы ХГС значительное снижение данного показателя зафиксировано только на цирротической стадии

заболевания (F IV по METAVIR), в то время как на стадии фиброзных изменений печени активность КАТ значительно не снижалась и практически соответствовала больным ХГС без фиброза печени (F 0 по METAVIR) (рисунок 4.5.2).

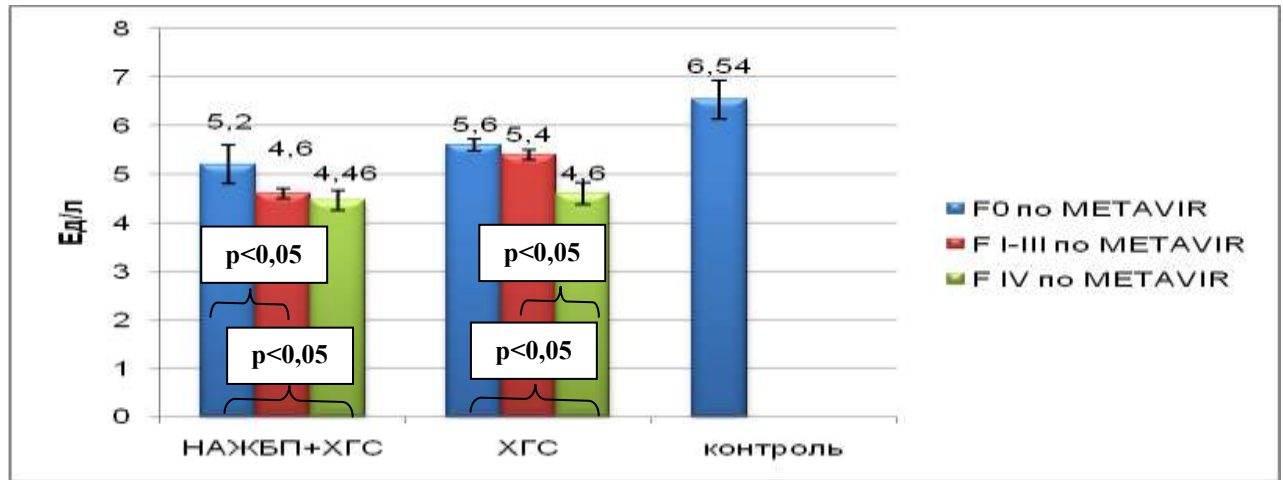


Рисунок 4.5.2 – Активность КАТ эритроцитов исследуемых больных ХДЗП на разных стадиях заболевания

По результатам исследования субстратного звена АОС, как у больных МС и НАЖБП,отягощенной хронической HCV-инфекцией, так и пациентов с ХГС без признаков МС, выявлено снижение уровня восстановленного глутатиона эритроцитов периферической крови по сравнению с группой контроля (табл. 4.5.1.). Ни у одного из исследуемых пациентов групп НАЖБП+ХГС и ХГС не наблюдалось повышения уровня восстановленного глутатиона эритроцитов.

По данным проведенного двухфакторного дисперсионного анализа наиболее существенное снижение уровня восстановленного глутатиона эритроцитов до $1,83 \pm 0,1$ мкмоль/л определялось в группе НАЖБП+ХГС ($p=0,01$). С помощью двухфакторного дисперсионного анализа выявлено, что минимальное значение восстановленного глутатиона эритроцитов наблюдалось у пациентов на цирротических стадиях НАЖБП+ХГС и ХГС по сравнению с больными на доцирротических стадиях заболевания (рисунок 4.5.3).

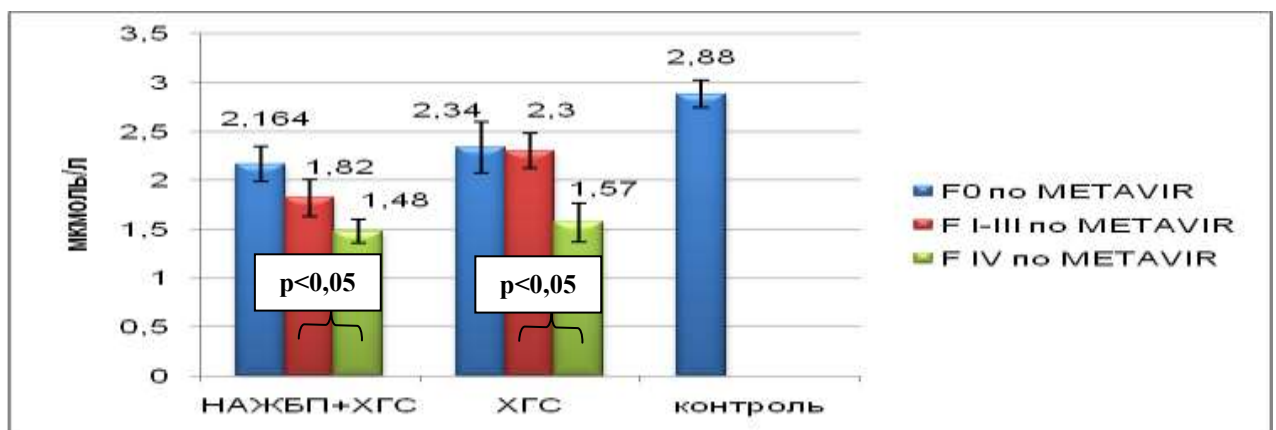


Рисунок 4.5.3 – Уровень восстановленного глутатиона эритроцитов исследуемых больных ХДЗП на разных стадиях заболевания

У больных МС и НАЖБП, отягощенной ХГС, определялось наиболее значимое уменьшение антиоксидантной емкости крови, определяемой по соотношению активности СОД, КАТ, ГП, восстановленного глутатиона эритроцитов к МДА сыворотки крови, и указывающей на компенсаторную активацию антиоксидантных систем организма в условиях оксидативного стресса (табл. 4.5.1.).

Таким образом, полученные результаты исследования антиоксидантного профиля больных групп НАЖБП+ХГС и ХГС свидетельствуют о развитии окислительного стресса (по критерию повышения уровня МДА в сыворотке крови и ПМК, уменьшению антиоксидантной емкости крови) и антиоксидантной недостаточности, затрагивающей как ферментное (по критерию снижения активности КАТ и соотношения КАТ, СОД, ГП к МДА сыворотки крови), так и субстратное (по критерию снижения уровня восстановленного глутатиона и соотношения восстановленного глутатиона к МДА сыворотки крови) звенья АОС. Компенсаторного повышения активности СОД, КАТ, ГП и уровня восстановленного глутатиона эритроцитов на фоне развития оксидативного стресса ни у одного из обследованных больных выявлено не было, что, вероятно, обусловлено истощением адаптационно-компенсаторных механизмов АОС. Активность процессов пероксидации и степень антиоксидантной недостаточности в обеих исследуемых группах зависели от стадии заболевания. Максимально выраженные оксидантные изменения, определяемые по повышению уровня МДА сыворотки крови на фоне существенного снижения активности КАТ, антиоксидантной емкости крови и содержания восстановленного глутатиона, выявлены у больных МС и НАЖБП, отягощенной ХГС.

4.6. Иммунный статус и его особенности у больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени, отягощенной хронической HCV-инфекцией

4.6.1. Цитокиновый статус больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени, отягощенной хронической HCV-инфекцией

Результаты исследования цитокинового статуса больных НАЖБП, отягощенной хронической HCV-инфекцией, и пациентов с ХГС представлены в таблице 4.6.1.1.

По данным проведенного исследования, как у больных МС и НАЖБП, отягощенной ХГС, так и у пациентов с ХГС без признаков МС, выявлены признаки цитокинового дисбаланса, затрагивающего различные классы цитокинов. У пациентов групп НАЖБП+ХГС и ХГС исходно выявлялось повышение спонтанной продукции провоспалительного цитокина ИЛ-6 ($p=0,01$ и $p=0,002$ соответственно), интеграционно-регуляторного цитокина ИФН γ ($p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно) при уменьшении индуцированной продукции ФНО α ($p=0,01$ и $p=0,04$ соответственно), ИЛ-1 β ($p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно), ИЛ-6 ($p=0,004$ и

$p=0,01$ соответственно), ИФН γ ($p=0,01$ и $p=0,001$ соответственно) и увеличении индуцированной продукции ИЛ-2 ($p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно). А также у исследуемых пациентов зафиксировано снижение индуцированного НСТ-теста ($p=0,02$ для группы НАЖБП+ХГС и $p=0,01$ – для группы ХГС) (таблица 4.6.1.2).

Таблица 4.6.1.1 – Цитокиновый статус больных НАЖБП, отягощенной хронической HCV-инфекцией, и пациентов с ХГС, Me (Q1;Q2)

Показатель		Больные НАЖБП+ХГС Me(Q1;Q2) (1)	Больные мо- ноинфекцией ХГС Me(Q1;Q2) (2)	Группа контроля Me(Q1;Q2) (3)	p		
					p1-2	p 2-3	p1-3
ИЛ-1 β	Спонт. продукция	44(7;117)	28(2;68)	10 (5;14)	>0,05	>0,05	>0,05
	Индук. продукция	584 (363;685)	342(274;741)	2512(2131;3462)	>0,05	<0,001	<0,001
	Сыворотка крови	4(2;4,5)	2(2;37)	16(8;24)	>0,05	<0,05	>0,05
ИЛ-10	Спонт. продукция	17(5;19)	16(2;52)	8(5;13)	>0,05	<0,05	0,02
	Индук. продукция	268(187;294)	183(42;368)	199 (162;276)	>0,05	>0,05	>0,05
	Сыворотка крови	6(4;14)	5(2;11)	5(5;12)	>0,05	>0,05	>0,05
ФНО α	Спонт. продукция	45(2;92)	31(3;82)	14(5;24)	>0,05	>0,05	>0,05
	Индук. продукция	250(145;446)	253(209;582)	601(484;745)	>0,05	0,04	0,01
	Сыворотка крови	9(2;25)	5(2;17)	17(10;20)	>0,05	0,03	>0,05
ИФН γ	Спонт. продукция	108(15;150)	77(21;148)	13(10;23)	>0,05	<0,001	<0,001
	Индук. продукция	683(364;1675)	558(382;1448)	2000 (1900;2500)	>0,05	0,001	0,01
	Сыворотка крови	19(10;45)	30(15;35)	15(6;24)	>0,05	>0,05	>0,05
ИФН α	Спонт. продукция	8(3;22)	4(2;15)	6(4;11)	>0,05	>0,05	>0,05
	Индук. продукция	160(102;258)	159(90;280)	121(110;155)	>0,05	>0,05	>0,05
	Сыворотка крови	5(2;18)	4(2;21)	5(4;10)	>0,05	>0,05	>0,05
ИЛ-2	Спонт. продукция	4(2;7)	3(1;5)	3(2;6)	>0,05	>0,05	>0,05
	Индук. продукция	110(58;175)	70(32;154)	17(10;30)	>0,05	<0,001	<0,001
ИЛ-6	Спонт. продукция	77(61;93)	77(56;118)	12(6;18)	>0,05	0,002	0,01
	Индук. продукция	904(538;1230)	988(872;1017)	1603(1293;2671)	>0,05	0,01	0,004
	Сыворотка крови	5(5;10)	2(2;11)	12(6;14)	>0,05	>0,05	>0,05
ИЛ-4	Спонт. продукция	94(75;143)	2(2;31)	11(9;14)	<0,0001	>0,05	<0,0001
	Индук. продукция	479(405;573)	262(164;399)	121(99;208)	0,001	>0,05	<0,0001
	Сыворотка крови	25(15;50)	25(2;47)	8(5;13)	>0,05	0,02	0,02
ИЛ-8	Спонт. продукция	76(37;146)	32(16;100)	66(50;80)	>0,05	>0,05	>0,05
	Индук. продукция	1543(1329;3056)	1396 (1109;1493)	1416(1200;2389)	>0,05	>0,05	>0,05
	Сыворотка крови	24(13,5;47)	31(24;53)	44 (18;53)	>0,05	>0,05	>0,05

Таблица 4.6.1.2 – Данные НСТ-теста больных НАЖБП, отягощенной хронической HCV-инфекцией, и пациентов с ХГС

Показатель	Больные НАЖБП+ХГС М±m (1)	Больные ХГС М±m (2)	Группа контроля М±m (3)	p		
				p1-2	p 2-3	p1-3
Спонт., ед/млн кл	81,3±7,19	89,7±7,9	89,73±4,97	>0,05	>0,05	>0,05
Индук., ед/млн кл	127,9±13,8	129,8±7,9	161,72±3,27	>0,05	0,01	0,02
Инд. стимуляции	1,7±0,2	1,5±0,08	1,55±0,07	>0,05	>0,05	>0,05

Отличительной особенностью цитокинового статуса больных МС и НАЖБП, отягощенной ХГС, по сравнению с пациентами группы ХГС, явилось повышение спонтанной и индуцированной продукции ИЛ-4 ($p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно).

Различия в цитокиновом статусе пациентов с НАЖБП+ХГС, больных ХГС и контрольной группы считались лабораторно и клинически незначимыми, если медиана показателя соответствовала референсному интервалу.

Существенных отличий цитокинового статуса пациентов исследуемых групп на разных стадиях ХДЗП, определяемых по степени фиброзных изменений печени, не зафиксировано.

Таким образом, у больных НАЖБП+ХГС и пациентов с ХГС наблюдалось развитие цитокинового дисбаланса, особенности которого зависели от наличия МС. Иммунные нарушения в регуляторном звене СИ, несмотря на повышение спонтанной продукции ИЛ-6 и ИФН γ , носили признаки иммунодепрессии, что обусловлено отсутствием ожидаемого увеличения уровня спонтанной продукции ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-2 в условиях вирусной инфекции. О развитии иммунодепрессии функционального звена СИ и снижении активности ПМК у пациентов исследуемых групп свидетельствовало снижение индуцированной продукции ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИФН γ и НСТ-теста. Наиболее выраженные признаки цитокинового дисбаланса были зафиксированы у больных группы НАЖБП+ХГС, что обусловлено вовлечением в патологический процесс, наряду с выше перечисленными изменениями, противовоспалительного цитокина ИЛ-4, спонтанная и индуцированная продукция которого повышалась у пациентов данной категории.

4.6.2. Особенности субпопуляционного состава иммунных клеток периферической крови больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени, отягощенной хронической HCV-инфекцией

По результатам проведенного исследования субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови больных МС и НАЖБП, отягощенной хронической HCV-инфекцией, и пациентов с ХГС без критериев МС были выявлены признаки субпопуляционного дисбаланса

лимфоцитов, характер и выраженность которого зависели от этиологии и стадии заболевания (таблица 4.6.2.1 и рисунок 4.6.2.1).

Проведенный двухфакторный дисперсионный статистический анализ не выявил существенных достоверных отличий в показателях субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови больных МС и НАЖБП, отягощенной ХГС, и больных ХГС, кроме популяции лимфоцитов CD25+ (рисунок 4.6.2.1), численность которой была снижена в группе больных НАЖБП+ХГС независимо от стадии заболевания.

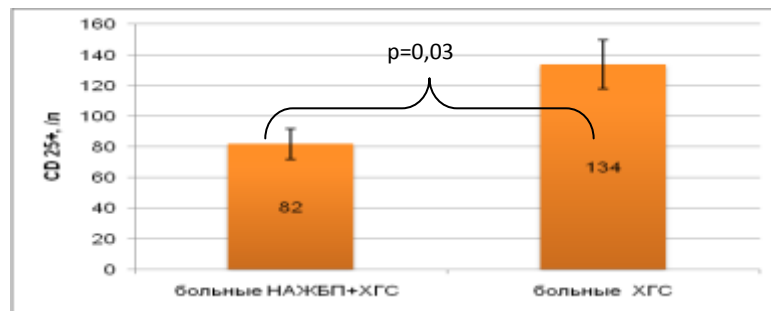


Рисунок 4.6.2.1 – Абсолютное количество лимфоцитов CD25+ периферической крови у больных групп НАЖБП+ХГС и ХГС на доцирротических стадиях заболевания (F 0-III по METAVIR)

Таблица 4.6.2.1 – Особенности субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови больных с наличием вируса HCV (группы НАЖБП+ХГС и ХГС) в зависимости от стадии заболевания

Клетки, /л	Контроль M±m	F0 по METAVIR M±m	F1-III по METAVIR M±m	FIV по METAVIR M±m	p					
					p ₁	p ₂	p ₃	p ₄	p ₅	p ₆
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Лейкоциты	6,5±0,27	6,1±0,6	6,3±0,4	3,9±0,21	>0,05	0,003	0,0005	>0,05	>0,05	0,0001
Лимфоциты	1974,7±63,9	2061±195,9	2228,5±138	1028±152	>0,05	0,002	0,0002	>0,05	>0,05	0,001
CD3+	1446,3±47	1498,5±134,7	1632±110,6	893,7±109	>0,05	0,003	0,0002	>0,05	0,03	<0,00
CD3+CD (16+56+)	150,9±6,8	60±7,1	97,5±26,6	40±9,2	>0,05	>0,05	0,04	0,003	0,02	0,001
CD3+CD4+	822,6±25,7	945,4±93,5	1036,8±96,7	552±108	>0,05	0,03	0,004	>0,05	0,004	0,02
CD3+CD8+	556,6±24,1	528,7±71,7	444,57±27	229±23	0,04	0,008	0,02	>0,05	0,04	0,001
CD4+CD8+	12,4±1,2	11,4±1,8	14,9±3,2	6,9±1,5	>0,05	>0,05	0,04	>0,05	>0,05	>0,05
CD3-CD8+	87,8±6,7	63,9±21	109,5±21	49,3±8,9	0,04	>0,05	0,007	>0,05	>0,05	0,04
CD4/CD8	1,52±0,05	2,0±0,2	2,28±0,2	2,36±0,3	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	0,002	0,002

Продолжение таблицы 4.6.2.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
CD3-CD (16+56+)	241,9±14,6	181±28	277,3±40,5	122±27,1	>0,05	0,04	0,007	>0,05	>0,05	0,003
CD 19+	240,9±11,7	321,1±74	292,8±54	213,3±40	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
CD3+ CD25+	71,2±3,8	75,8±13,8	69,1±8,1	31,5±19	>0,05	0,008	0,01	>0,05	>0,05	0,002
CD 25+	147,9±10,5	130,3±23,3	117,5±15,5	64,4±33,4	>0,05	0,02	0,04	>0,05	>0,05	0,0003
HLA DR+	318,9±17,2	526,9±80,8	579,9±73,1	267,8±49,3	>0,05	0,04	0,01	0,0002	0,01	>0,05
CD3+ HLA DR+	64,8±4,8	134±25	144±28	70,2±23,3	>0,05	0,05	0,01	0,04	0,02	>0,05
CD (16+56+) HLA DR+	19,6±1,4	19,8±3,3	34±9	16±3,4	>0,05	>0,05	0,04	>0,05	0,04	>0,05
CD 95+	111,5±4,7	204±13,9	100,7±17,7	30±16	0,01	<0,01	<0,01	0,0000 1	>0,05	0,007

p_1 - значимость отличий между больными с наличием вируса HCV на стадии F 0 по METAVIR и F I-III по METAVIR

p_2 - значимость отличий между больными с наличием вируса HCV на стадии F 0 по METAVIR и F IV по METAVIR

p_3 - значимость отличий между больными с наличием вируса HCV на стадии F I-III по METAVIR и F IV по METAVIR

p_4 - значимость отличий между группой контроля и больными с наличием вируса HCV на стадии F 0 по METAVIR

p_5 - значимость отличий между группой контроля и больными с наличием вируса HCV на стадии F I-III по METAVIR

p_6 - значимость отличий между группой контроля и больными с наличием вируса HCV на стадии F IV по METAVIR

У больных ХДЗП с наличием вируса HCV (группы пациентов НАЖБП+ХГС и ХГС) на стадии заболевания F0 по METAVIR наблюдались изменения по типу иммуноактивации, которые проявлялись в увеличении абсолютного количества активированных Т-клеток CD3+HLA DR+ ($p=0,04$) и HLA DR+лимфоцитов ($p=0,0002$). Иммунодепрессивные изменения были обусловлены повышением численности лимфоцитов, экспрессирующих на своей мембране маркер готовности к апоптозу CD95+ ($p<0,001$).

У пациентов групп НАЖБП+ХГС и ХГС на стадии заболевания FI-III по METAVIR иммунные нарушения были выражены в большей степени – наряду с повышением абсолютного количества активированных Т-клеток CD3+HLA DR+ ($p=0,02$), HLA DR+позитивных лимфоцитов ($p=0,01$) периферической крови наблюдалось существенное увеличение численности активированных NK-клеток CD(16+56+)HLA DR+ ($p=0,04$) и повышение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 ($p=0,002$). На данной стадии заболевания абсолютное количество CD95+позитивных лимфоцитов возвращалось к референсным значениям. Нарушения по типу

иммунодепрессии затрагивали популяцию Т-киллеров CD3+CD8+ периферической крови, численность которой снижалась ($p=0,04$).

У больных исследуемых групп (НАЖБП+ХГС и ХГС) на цирротической стадии заболевания (F IV по METAVIR) диагностированы проявления вторичной иммунной недостаточности, о чем свидетельствовало снижение общего количества лейкоцитов периферической крови ($p=0,0001$), а также абсолютное количество отдельных популяций иммунокомпетентных клеток: лимфоцитов ($p=0,001$), Т-лимфоцитов CD3+ ($p<0,001$), Т-хелперов CD3+CD4+ ($p=0,02$), Т-киллеров CD3+CD8+ ($p=0,001$), NK-клеток CD3-CD(16+56+) ($p=0,003$), CD25+лимфоцитов ($p=0,0003$), CD95+ лимфоцитов ($p=0,007$). При этом численность популяций активированных иммунных клеток, повышенных на стадии заболевания F I-III по METAVIR (CD (16+56+)HLA DR+, CD3+HLA DR+, HLA DR+), возвращалась к референсным значениям. Изменений по типу иммуноактивации на данной стадии заболевания выявлено не было; сохранялось значимое повышение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 ($p=0,002$).

В ходе проведенного исследования была установлена прямая корреляционная связь средней силы между абсолютным количеством активированных NK-клеток (CD3-CD8+) периферической крови больных с наличием вируса HCV (группы пациентов НАЖБП+ХГС и ХГС) и уровнем активности фермента ГГТП – основного биохимического маркера внутрипеченочного холестаза ($r=0,55$). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о вероятном вкладе данной популяции иммунокомпетентных клеток в формирование синдрома внутрипеченочного холестаза у больных МС и НАЖБП, отягощенной хронической HCV-инфекцией, и пациентов с ХГС без признаков МС.

Таким образом, результаты проведенного исследования субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови больных исследуемых групп (НАЖБП+ХГС и ХГС) свидетельствуют о наличии фенотипического (структурно-морфологического) дисбаланса в СИ, особенности которого зависят от стадии заболевания и наличия МС. В большинстве случаев при отсутствии фиброзных изменений печени у больных НАЖБП+ХГС и пациентов с ХГС иммунные нарушения развивались по активационному типу. При наличии фиброзных изменений печени (на стадии F I-III по METAVIR) наблюдалось вовлечение в патологический процесс большего количества популяций иммунокомпетентных клеток. У 67% больных НАЖБП+ХГС и 71% пациентов с ХГС на доцирротических стадиях исследуемых ХДЗП имели место иммунные расстройства активационного характера. При прогрессировании ХДЗП до цирротической стадии зафиксировано углубление иммунных нарушений с формированием вторичной иммунной недостаточности. Наиболее выраженные признаки субпопуляционного дисбаланса лимфоцитов периферической крови выявлены у больных МС и НАЖБП, отягощенной хронической HCV-инфекцией, так как наряду с общими нарушениями, характерными для больных с ХГС, у пациентов с сочетанием двух

патогенетических факторов дополнительно наблюдалось снижение численности CD25+лимфоцитов периферической крови независимо от стадии заболевания. Полученные данные корреляционного анализа свидетельствуют о вкладе популяций активированных НК-клеток (CD3-CD8+) в развитие внутрипеченочного холестаза у больных групп НАЖБП+ХГС и ХГС.

4.6.2.1. Иммунологический критерий как неинвазивный способ диагностики цирротической стадии хронических диффузных заболеваний печени

Определение абсолютного количества Т-киллеров CD3+CD8+ периферической крови, как основной популяции лимфоцитов, обеспечивающей элиминацию и ограничение распространения HCV-инфекции в организме, является важным этапом диагностики иммунных нарушений больных с ХГС в сочетании или без МС и НАЖБП. Исследование параметров субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови больных с наличием вируса HCV (группы пациентов НАЖБП+ХГС и ХГС) выявило снижение абсолютного количества Т-киллеров CD3+CD8+ по мере прогрессирования фиброзных изменений печени (рисунок 4.6.2.1.1). На стадии заболевания F0 по METAVIR среднее значение Т-киллеров периферической крови соответствовало референсному интервалу и составило $528,71 \pm 71,68/\text{л}$. На стадии фиброзных изменений печени (F I-III по METAVIR) наблюдалось снижение данного показателя до $444,47 \pm 27,03/\text{л}$ ($p < 0,05$), при формировании цирроза печени (F IV по METAVIR) – до $229,42 \pm 23,12/\text{л}$ ($p < 0,01$).

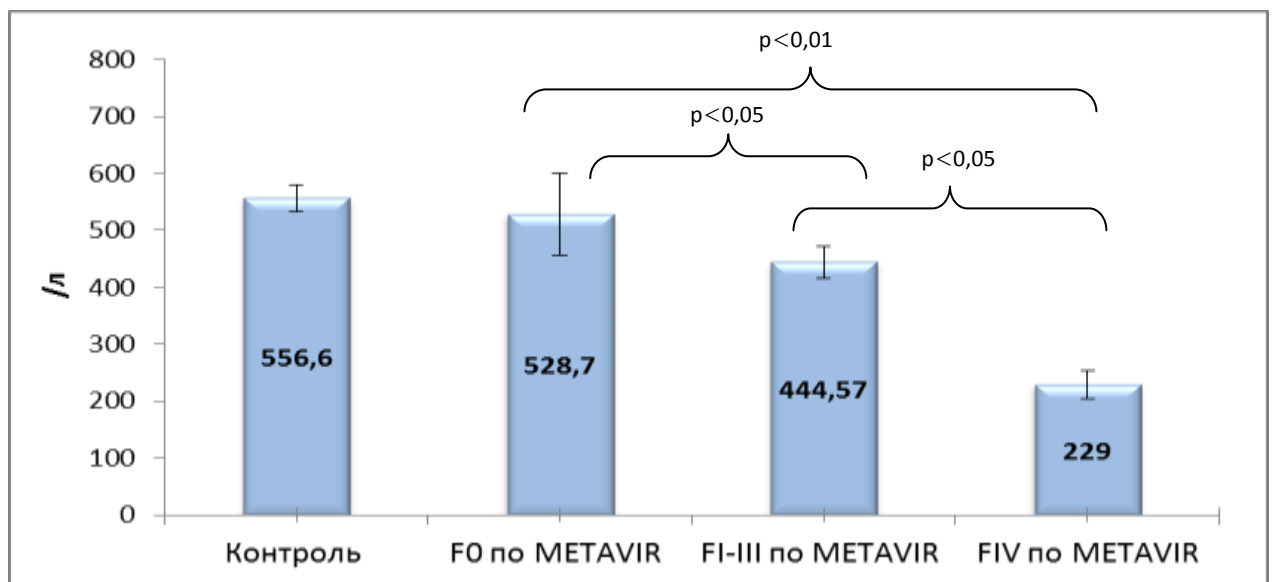


Рисунок 4.6.2.1.1 – Абсолютное количество Т-киллеров периферической крови больных ХДЗП с наличием вируса HCV (группы пациентов НАЖБП+ХГС и ХГС) в зависимости от стадии заболевания

Анализируя полученные данные, было определено, что у исследуемых больных с наличием вируса HCV (группы НАЖБП+ХГС и ХГС) на стадии фиброзных изменений печени (F I-

III по METAVIR) минимальное значение Т-киллеров CD3+CD8+ периферической крови составило 313/л, в то время как у больных на стадии цирроза печени (F IV по METAVIR) данный показатель не превышал 295/л. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что снижение абсолютного количества Т-киллеров CD3+CD8+ периферической крови равного или менее 295/л характерно для цирротической стадии ХГС независимо от наличия или отсутствия НАЖБП и МС. Полученные данные представлены в таблице 4.6.2.1.1.

Таблица 4.6.2.1.1 – Максимальные и минимальные значения Т-киллеров CD3+CD8+ периферической крови больных ХДЗП с наличием вируса HCV (группы больных НАЖБП+ХГС и ХГС) на разных стадиях заболевания

Исследуемые группы	Ср. знач. CD3+CD8+, /л	Мин. знач. CD3+CD8+, /л	Макс. знач. CD3+CD8+, /л	Ошибка среднего
Доноры	558,4	363	798	22,84
F I-III по METAVIR	444,5	313	664	27,03
F IV по METAVIR	229,4	92	295	23,12

Выявленные отличия между абсолютными значениями Т-киллеров CD3+CD8+ периферической крови больных с наличием вируса HCV на разных стадиях заболевания, позволяют дифференцировать пациентов с цирротической стадией ХГС. Таким образом, снижение абсолютного количества Т-киллеров CD3+CD8+ периферической крови ≤ 295 /л является перспективным дополнительным иммунологическим критерием верификации цирротической стадии хронической HCV-инфекции, в том числе у пациентов, имеющих ограничения по выполнению гепатобиопсии печени и/или неинвазивных методов определения цирроза печени [патент № 2563 129].

В ходе настоящего исследования определялась чувствительность заявляемого способа диагностики цирротической стадии ХГС. В качестве прототипа был выбран неинвазивный способ определения стадии фиброза печени с помощью ультразвуковой эластографии печени аппаратом фиброскан (Echosens, Франция), чувствительность которого при циррозе печени составляет 87%. Чувствительность заявляемого способа была рассчитана по формуле: $Ч = \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО}) \times 100\% = 15 / (15 + 1) \times 100 = 15 / 16 = 93,7\%$, где Ч – чувствительность способа; ИП – истинно-положительные результаты; ЛО – ложноотрицательные результаты. Таким образом, чувствительность способа определения цирротической стадии ХДЗП с наличием вирусного агента HCV по уровню Т-киллеров периферической крови составила 93,7%, что на 6,7% превышает данный показатель эластографии печени, описанный по данным литературы [186].

4.6.3. Особенности гуморального звена системы иммунореактивности у больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатогепатита

Анализируя результаты исследования гуморального звена иммунитета больных МС и НАЖБП, отягощенной ХГС, и пациентов с ХГС без признаков МС, выявлено повышение уровня ЦИК периферической крови ($p=0,02$) (таблица 4.6.2.3). Значимых различий данных показателей между группами НАЖБП+ХГС и ХГС выявлено не было.

Таблица 4.6.2.3 – Показатели гуморального звена иммунитета больных МС и НАЖБП, отягощенной хронической HCV-инфекцией, и пациентов с ХГС

Показатель	Больные НАЖБП+ ХГС M±m	Больные ХГС M±m	Контрольная группа M±m	p		
	(1)	(2)	(3)	p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃
ЦИК, Ед.	95,4±13,2	91,3±7,1	66,5±2,5	>0,05	0,02	0,02
IgG, г/л	16,7±1,09	14,1±1,02	11,5±0,89	>0,05	0,01	0,001
IgM, г/л	1,3±0,15	1,3±0,11	1,48±0,19	>0,05	>0,05	>0,05
IgA, г/л	3,3±0,49	2,3±0,30	2,16±0,41	>0,05	>0,05	>0,05

Таким образом, по данным проведенного исследования у больных с наличием вируса HCV (группы НАЖБП+ХГС и ХГС) определялись признаки цитокинового дисбаланса, свидетельствующие о формировании иммунных нарушений в регуляторном и функциональном звеньях СИ, что определялось по повышению уровня спонтанной продукции цитокинов ИЛ-6 и ИФН γ на фоне снижения активационной секреции ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИФН γ , НСТ-теста и усиления индуцированной продукции ИЛ-2. У пациентов группы НАЖБП+ХГС, наряду с данными изменениями, также зафиксировано повышение спонтанной и индуцированной продукции ИЛ-4. Фенотипический (субпопуляционный) дисбаланс лимфоцитов периферической крови, выявляемый у больных исследуемых групп НАЖБП+ХГС и ХГС, свидетельствовал об иммунных нарушениях в структурно-морфологическом звене СИ и зависел от стадии заболевания, а также наличия МС. На доцирротических стадиях ХДЗП преимущественно формировались иммунные расстройства по типу иммуноактивации, в то время как при F IV по METAVIR – развивалась вторичная иммунная недостаточность. О нарушениях в гуморальном звене СИ больных НАЖБП+ХГС и пациентов с ХГС свидетельствовало повышение ЦИК периферической крови.

ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТЕРАПИИ СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ДИФфуЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

5.1. Используемые способы комплексной терапии больных хроническими диффузными заболеваниями печени

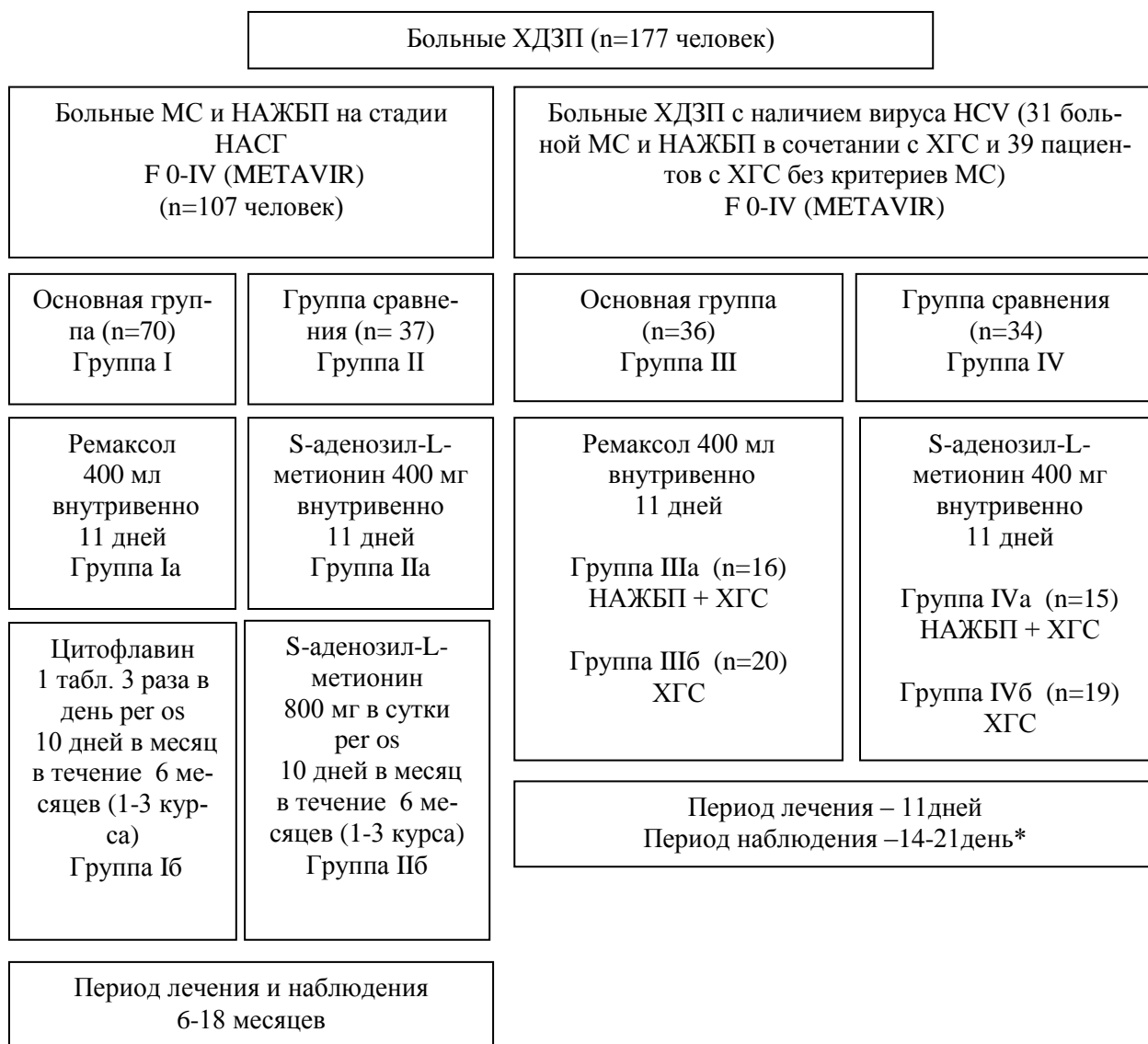
Способ и длительность патогенетической терапии исследуемых больных ХДЗП определялся в зависимости от этиологического фактора заболевания. Так, наличие вируса HCV у больных групп НАЖБП+ХГС и пациентов с ХГС ограничивало длительность проведения патогенетической терапии до 11 дней, в связи с необходимостью начала ПВТ по индивидуальным схемам (с учетом особенностей вируса HCV, стадии заболевания и предикторов эффективности предстоящего лечения). Средняя продолжительность наблюдения и лечения пациентов с МС и НАЖБП на стадии НАСГ составила 6-18 месяцев.

Все больные МС и НАЖБП, неотягощенной и отягощенной хронической HCV-инфекцией, вели пищевые дневники. Исследуемым пациентам были даны диетические рекомендации (соблюдение диеты №5, модифицированной с учетом имеющихся нарушений липидного и углеводного обменов, и заменой продуктов с высоким содержанием жиров и калорий на низкокалорийные), выполнение аэробных физических нагрузок (ходьба ≥ 20 минут в день 5 раз в неделю) [38].

Больные МС и НАЖБП на стадии НАСГ, сопоставимые по полу, возрасту, наличию сопутствующей патологии, выраженности основных биохимических синдромов, и в зависимости от критериев МС были разделены на 2 группы (I и II). Пациенты с НАСГ основной группы I (n=70) получали сукцинатсодержащий инфузионный корректор с гепатопротективной активностью ремаксол по 400 мл внутривенно капельно в течение 11 дней (группа Ia). Далее больным группы Ia после применения ремаксоло назначался пероральный сукцинатсодержащий цитопротектор цитофлавин по 1 таблетки 3 раза в день 10 дней в месяц на протяжении 6 месяцев. Пациенты НАСГ, продолжившие после курса ремаксоло терапию цитофлавином, составили группу Ib. Проводилось от 1 до 3 курсов комбинированного лечения ремаксолом и цитофлавином, в зависимости от достижения биохимической ремиссии заболевания (нормализации ферментов АЛТ, АСТ, общего билирубина, ГГТП и ЩФ). Больные НАСГ, которые составили группу сравнения – II (n=37), получали гепатопротектор S-аденозил-L-метионин по 400 мг внутривенно капельно в течение 11 дней (группа IIa). По окончании инфузионного курса пациенты группы IIa продолжили прием адеметионина перорально – по 400 мг 2 раза в день 10 дней в месяц на протяжении 6 месяцев и составили группу IIб. Проводилось от 1 до 3 курсов комбинированной терапии инфузионного и перорального адеметионина. При сохранении у исследуе-

мых больных НАЖБП на стадии НАСГ гиперферментемии после 3 курсов лечения (т.е. через 18 месяцев) предложенную терапию прекращали. Лечение больных групп I и II осуществлялось в составе комплексной терапии с включением 11-дневного инфузионного курса растворами кристаллоидов и витаминов группы В, чередования приема растительных лекарственных препаратов на основе расторопши и эссенциальных фосфолипидов. Каждые 3-6 месяцев больным МС и НАЖБП на стадии НАСГ проводился лабораторно-инструментальный контроль с последующей интерпретацией полученных данных. Терапевтический эффект считался достигнутым в случае уменьшения частоты выявления клинических синдромов ХДЗП, достижения биохимической ремиссии, положительной динамики данных объективного осмотра и лабораторно-инструментального обследования больных НАСГ.

Пациенты с ХДЗП и наличием вируса HCV были также разделены на 2 клинические группы, сопоставимые по полу и возрасту. Основную группу составили 36 пациентов (группа III): 16 больных МС и НАЖБП+ХГС (группа IIIа) и 20 пациентов с ХГС без признаков МС (группа IIIб), получавших сукцинатсодержащий метаболический корректор с гепатопротективной активностью ремаксол по 400 мл внутривенно капельно в течение 11 дней в составе комплексной инфузионной терапии (растворы кристаллоидов, витамины группы В). В группу сравнения вошли 34 пациента (группа IV): 15 больных МС и НАЖБП+ХГС (группа IVа) и 19 пациентов с ХГС без признаков МС (группа IVб), получавшие гепатопротектор адеметионин по 400 мг ежедневно капельно в течение 11 дней в составе комплексной инфузионной терапии. Исходно биохимическая активность заболевания в III группе больных была выше, чем у больных IV группы. На фоне проводимого лечения оценивалась динамика жалоб исследуемых пациентов, скорость снижения биохимических показателей наличие гипополипидемического, антиоксидантного и иммунокорригирующего эффектов. Сравнение проводилось между группами III и IV, а также между подгруппами IIIа и IIIб, IVа и IVб. После окончания курса инфузионной терапии всем исследуемым пациентам III и IV групп была подобрана ПВТ с учетом особенностей вируса HCV, стадии заболевания и предикторов эффективности предстоящего лечения. На этом этапе больные завершали участие в данном исследовании. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, средний возраст которых составил $32 \pm 5,3$ лет. Схема применяемых способов лечения у исследуемых больных изображена на рисунке 5.1.1.



*— период наблюдения соответствует времени нахождения больного в стационаре.

Рисунок 5.1.1 – Схема применяемых способов лечения у исследуемых больных ХДЗП

5.2. Использование сукцинатсодержащих лекарственных препаратов в составе патогенетически ориентированной терапии у больных неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатогепатита при метаболическом синдроме

На фоне проводимой терапии (см. п. 5.1) больные МС и НАЖБП на стадии НАСГ обеих исследуемых групп отмечали улучшение самочувствия, о чем свидетельствовало снижение частоты выявления ранее предъявляемых жалоб. Динамика основных клинических проявлений заболевания на фоне проводимой терапии больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ представлена в таблицах 5.2.1. – 5.2.3. Однако более выраженная положительная клиническая динамика, как в короткосрочном, так и долгосрочном периоде лечения отмечалась в группе пациентов с МС и НАЖБП на стадии НАСГ, получавших в составе комплексной терапии сукцинатсодер-

жающие лекарственные препараты (ремаксол и цитофлавин). Так, у больных группы I в коротко-срочном и долгосрочном периодах лечения наблюдалась более частая регрессия астеновегетативного и диспептического синдромов (92% против 76% и 60% против 43% соответственно), тяжести в правом подреберье (64% против 30%). В долгосрочном периоде лечения более существенное снижение частоты выявления инфекционного синдрома зафиксировано также в группе больных, получавших комбинированную терапию сукцинатсодержащими лекарственными препаратами (11% против 3%). Оба исследуемых способа лечения одинаково эффективно купировали проявления холестатического синдрома (кожный зуд) и боли в правом подреберье (7% и 2%, 45% и 38% соответственно).

Таблица 5.2.1 – Динамика жалоб и основных клинических синдромов больных МС и НАСГ на фоне лечения сукцинатсодержащими лекарственными препаратами

Клинический синдром	До лечения n (%)	Группа Ia n (%)	Группа Ib n (%)	p	
	(1)	(2)	(3)	p1-2*	p2-3*
Астеновегетативный синдром	67 (96%)	24 (34%)	3 (4%)	<0,0001	0,01
Диспептический синдром	43 (61%)	2 (3%)	1 (1%)	0,04	>0,05
Кожный зуд	5 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0,04	>0,05
Дискомфорт в правом подреберье	47 (67%)	10 (14%)	2 (3%)	0,006	0,03
Боль в правом подреберье	32 (46%)	7 (10%)	1 (1%)	0,02	0,04
Инфекционный синдром	8 (11%)	8 (11%)	0 (0%)	>0,05	0,007

* – по критерию Макнемара.

Таблица 5.2.2 – Динамика жалоб и основных клинических синдромов больных МС и НАСГ на фоне лечения S-аденозил-L-метионином

Клинический синдром	До лечения n (%)	Группа IIa n (%)	Группа IIб n (%)	p	
	(1)	(2)	(3)	p1-2*	p2-3*
Астеновегетативный синдром	34 (92%)	23 (62%)	6 (16%)	<0,0001	0,0001
Диспептический синдром	20 (54%)	5 (14%)	4(11%)	<0,0001	>0,05
Кожный зуд	2 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	>0,05	>0,05
Дискомфорт (тяжесть) в правом подреберье	17 (46%)	10 (27%)	7 (19%)	0,008	>0,05
Боль в правом подреберье	16 (43%)	4 (11%)	2 (5%)	<0,0001	>0,05
Инфекционный синдром	4 (11%)	4 (11%)	3 (8%)	>0,05	>0,05

* – по критерию Макнемара.

Таблица 5.2.3 – Частота регрессии исходно предъявляемых жалоб больными МС и НАСГ на фоне проводимой терапии в короткосрочном и долгосрочном периоде наблюдения

Клинический синдром	Основная группа, %		Группа сравнения, %		p	
	Группа Ia	Группа Ib	Группа IIa	Группа IIб	p1-2*	p3-4*
	(1)	(3)	(2)	(4)		
Астеновегетативный синдром	62	92	30	76	0,002	0,03
Диспептический синдром	58	60	40	43	0,02	0,03
Кожный зуд	7	0	2	0	>0,05	>0,05
Тяжесть в правом подреберье	53	64	19	30	0,04	0,003
Боль в правом подреберье	36	45	32	38	>0,05	>0,05
Инфекционный синдром	0	11	0	3	>0,05	0,01

* – по критерию Макнемара.

По результатам объективного осмотра было выявлено, что в конце курса лечения у исследуемых больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ обеих групп (I и II) вес тела снижался на 3-7% по сравнению с исходными значениями. При этом группы I и II оставались сопоставимыми между собой по данному показателю ($p>0,05$). На фоне проводимой терапии более существенная положительная динамика результатов объективного обследования была зафиксирована в долгосрочном периоде лечения у больных, получавших комбинированную терапию сукцинатсодержащими лекарственными препаратами. Так, у исследуемых больных группы I в 63% случаев наблюдалось исчезновение болезненности при пальпации в правом подреберье, в то время как у пациентов группы II – в 54% ($p=0,04$). У больных группы I регрессия гепатомегалии отмечалась в 23% случаев, в то время как у пациентов группы II – в 3% ($p=0,04$) (таблицы 5.2.4– 5.2.6). Частота выявления субиктеричности кожных покровов снижалась одинаково в группах I и II ($p>0,05$). В 3% случаев у пациентов обеих исследуемых групп нормализовались размеры селезенки ($p>0,05$).

Таблица 5.2.4 – Динамика данных объективного обследования больных МС и НАСГ на фоне лечения сукцинатсодержащими лекарственными препаратами

Данные объективного осмотра	До начала лечения n (%)	Группа Ia n (%)	Группа Ib n (%)	p	
	(1)	(2)	(3)	p1-2*	p2-3*
Болезненность при пальпации в правом подреберье	46 (66%)	8 (11%)	2 (3%)	<0,0001	0,04
Гепатомегалия	38 (54%)	38 (54%)	22 (31%)	>0,05	0,002
Спленомегалия	4 (6%)	4 (6%)	2 (3%)	>0,05	>0,05
Субиктеричность кожных покровов	5 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0,04	>0,05

* – по критерию Макнемара.

Таблица 5.2.5 – Динамика данных объективного обследования больных МС и НАСГ на фоне лечения S-аденозил-L-метионином

Данные объективного осмотра	До начала лечения n (%)	Группа IIa n (%)	Группа IIб n (%)	p	
	(1)	(2)	(3)	p1-2*	p2-3*
Болезненность при пальпации в брюшной полости	25 (68%)	10 (27%)	5 (14%)	0,008	0,01
Гепатомегалия	11 (30%)	11 (30%)	10 (27%)	>0,05	>0,05
Спленомегалия	3 (8%)	3 (8%)	2 (5%)	>0,05	>0,05
Субиктеричность кожных покровов	2 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	>0,05	>0,05

* – по критерию Макнемара.

Таблица 5.2.6 – Частота регрессии патологических изменений, выявленных по данным объективного обследования больных МС и НАСГ, на фоне проводимой терапии в короткосрочном и долгосрочном периодах лечения

Данные объективного обследования	Основная группа, %		Группа сравнения, %		p	
	Группа Ia	Группа Ib	Группа IIa	Группа IIб	p1-2*	p3-4*
	(1)	(3)	(2)	(4)		
Болезненность при пальпации в брюшной полости	55	63	41	54	0,03	0,04
Гепатомегалия	0	23	0	3	>0,05	0,04
Спленомегалия	0	3	0	3	>0,05	>0,05
Субиктеричность кожных покровов	7	0	5	0	>0,05	>0,05

* – по критерию Макнемара.

Оценка гепатопротективного эффекта применяемых лекарственных препаратов осуществлялась по динамике основных биохимических синдромов на фоне проводимого лечения. Так, 11-дневный курс инфузионной терапии ремаксолом способствовал не только снижению выраженности синдромов цитолиза, холестаза, но и оказывал благоприятное влияние на показатели липидного и углеводного обменов (таблица 5.2.7).

Положительное влияние ремаксолола на атерогенную дислипидемию заключалось в снижении концентрации общего холестерина, ТГ, ЛПНП, коэффициента атерогенности в сыворотке крови ($p=0,03$, $p=0,01$, $p=0,03$ соответственно). Кроме того, у больных группы Ia после курса инфузионной терапии ремаксолом наблюдалось уменьшение уровня глюкозы плазмы натощак ($p=0,02$), что свидетельствовало о благоприятном влиянии данного лекарственного препарата на показатели углеводного обмена. Динамика основных биохимических показателей больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ на фоне лечения сукцинатсодержащими лекарственными препаратами приведена в таблице 5.2.7 (группа I).

Таблица 5.2.7 – Динамика основных биохимических показателей больных МС и НАСГ на фоне комбинированной терапии сукцинатсодержащими лекарственными препаратами

Биохимический показатель	До начала лечения М ± m	Группа Ia М ± m	Группа Ib М ± m	p	
	(1)	(2)	(3)	p ₁₋₂	p ₂₋₃
АЛТ, Ед/л	83,2±5,17	62,9±4,1	30,6±2,11	<0,0001	<0,0001
АСТ, Ед/л	50,4±3,73	39,3±2,2	24,9±1,43	0,0004	0,0003
Общий билирубин, ммоль/л	15,1±0,93	12,6±0,73	11,9±0,86	0,01	0,03
ГГТП, Ед/л	118,9±13,12	81,6±8,93	52,6±9,05	<0,0001	<0,0001
Щелочная фосфатаза, Ед/л	165,9±8,66	149±6,19	129,6±8,32	0,002	0,0008
Холестерин, ммоль/л	6,55±0,16	5,8±0,15	5,5±0,25	0,0001	0,03
Триглицериды, ммоль/л	2,04±0,14	1,88±0,14	1,56±0,13	0,03	0,008
ЛПВП, ммоль/л	1,09±0,07	1,1±0,06	1,22±0,06	>0,05	>0,05
ЛПНП, ммоль/л	4,0±0,18	3,65±0,19	3,41±0,17	0,01	0,03
Коэффициент атерогенности	4,68±0,35	4,27±0,36	3,78±0,27	0,03	0,04
Глюкоза, ммоль/л	6,61±0,2	6,05±0,15	5,61±0,17	0,02	0,02

На фоне применения 11-дневной инфузионной терапии адеметионином у больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ также выявлена положительная динамика, определяемая по уровню снижения биохимических показателей: АЛТ, АСТ и ГГТП (p=0,004, p=0,007, p=0,01 соответственно). Влияния адеметионина на атерогенную дислипидемию и гипергликемию как в короткосрочном, так и в долгосрочном периодах лечения не наблюдалось (таблица 5.2.8).

Таблица 5.2.8 – Динамика основных биохимических показателей больных МС и НАСГ на фоне лечения S-аденозил-L-метионином в короткосрочном и долгосрочном периодах лечения

Биохимический показатель	До начала лечения М ± m	Группа IIa М ± m	Группа IIб М ± m	p	
	(1)	(2)	(3)	p ₁₋₂	p ₂₋₃
АЛТ, Ед/л	69,1±5,42	58,4±4,5	46,6±4,65	0,004	0,01
АСТ, Ед/л	44,0±3,86	38,4±3,49	32,4±3,31	0,007	0,02
Общий билирубин, ммоль/л	13,6±1,22	11,4±1,17	12,6±1,59	0,04	0,02
ГГТП, Ед/л	113,5±21,43	102,9±21,1	79,4±28,74	0,01	0,01
Щелочная фосфатаза, Ед/л	184,2±11,34	176,1±10,37	140,8±13,14	0,03	0,04
Холестерин, ммоль/л	5,8±0,23	5,56±0,21	5,85±0,67	>0,05	>0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,94±0,23	2,86±0,63	2,79±0,68	>0,05	>0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,13±0,10	1,13±0,08	1,19±0,13	>0,05	>0,05
ЛПНП, ммоль/л	3,07±0,21	3,03±0,2	3,1±0,36	>0,05	>0,05
Коэффициент атерогенности	4,15±0,5	4,2±0,4	3,93±0,98	>0,05	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	6,68±0,36	6,35±0,31	6,45±0,49	>0,05	>0,05

При проведении сравнительного анализа (двухфакторный дисперсионный анализ для связанных групп) было установлено, что более выраженным положительным влиянием на уровень снижения биохимических показателей АСТ и ГГТП больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ обладает ремаксол, в то время как степень уменьшения активности АЛТ на фоне проводимой терапии была сопоставима в обеих группах I и II (таблица 5.2.9).

Таблица 5.2.9 – Сравнительная характеристика эффективности терапии ремаксолом и S-аденозил-L-метионином больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ в короткосрочном периоде лечения

Показатель	Группа Ia		Группа IIa		p**
	% снижения показателя на фоне терапии	p*	% снижения показателя на фоне терапии	p*	
АЛТ	20	<0,01	16	0,01	>0,05
АСТ	37	<0,01	13	<0,05	<0,05
ГГТП	30	<0,01	11	0,01	<0,05

p* – значимость различий по сравнению с показателями до начала терапии.

p** – значимость различий показателей между группами больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ, получающими терапию сукцинатсодержащими лекарственными препаратами и S-аденозил-L-метионином.

В долгосрочном периоде лечения у больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ группы I, продолживших комбинированную терапию сукцинатсодержащими лекарственными препаратами, в конце курса лечения в 75% случаев наблюдалась нормализация показателей синдромов цитолиза и холестаза, в то время как в группе больных II, получавших препарат сравнения адеметионин – только в 38% (p=0,03). Регрессия цитолитического синдрома на фоне сохраняющегося повышенного уровня ГГТП (в пределах 1,5 ВПЛН), зафиксирована в 15 % случаев в обеих исследуемых группах. Наряду со снижением биохимической активности заболевания у больных группы I отмечено уменьшение выраженности атерогенной дислипидемии, о чем свидетельствовала нормализация у 41% пациентов уровня ТГ (в группе II – у 7% больных, p=0,04) (рисунок 5.2.1), снижение общего холестерина, ЛПНП сыворотки крови и коэффициента атерогенности (p<0,05). Также у больных группы Iб наблюдалось повышение уровня ЛПВП крови по сравнению с исходными значениями (p=0,04).



Рисунок 5.2.1 – Динамика основных биохимических синдромов и атерогенной дислипидемии (гипертриглицеридемии) на фоне проводимой терапии больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ в долгосрочном периоде наблюдения

Таким образом, включение комбинированной терапии сукцинатсодержащими лекарственными препаратами (ремаксолом и цитофлавином) в состав комплексной терапии больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ существенно снижает выраженность основных клинических проявлений заболевания, оказывает положительное влияние на функциональное состояние печени, атерогенную дислипидемию и гипергликемию.

У больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ исследуемых групп, как в короткосрочном, так и в долгосрочном периодах лечения, наряду со снижением уровня гепатоспецифических ферментов, наблюдалось уменьшение проявлений оксидативного стресса и антиоксидантной недостаточности ферментного и субстратного звеньев АОС. Так, к концу курса лечения в обеих исследуемых группах больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ было зафиксировано значимое снижение уровня МДА сыворотки крови и ПМК на фоне увеличения активности КАТ и концентрации восстановленного глутатиона эритроцитов. Достигнутая положительная динамика сохранялась и в долгосрочном периоде лечения. Более выраженное благоприятное влияние проводимого лечения на уровень МДА сыворотки крови и ПМК, а также активность КАТ и значения восстановленного глутатиона зафиксировано в группе I, получавших комбинированную терапию сукцинатсодержащими лекарственными препаратами ($p < 0,0001$ против $p = 0,02$, $p = 0,002$ против $0,04$, $p = 0,006$ против $p = 0,03$, $p = 0,0003$ против $p = 0,001$ соответственно). Так, темп снижения среднегруппового показателя МДА сыворотки крови в группе I составил 36% (в группе II – 21%), МДА ПМК – 34% (в группе II – 25%), в то время как прирост среднегруппового показателя активности КАТ в группе I составил 16% (в группе II – 10%), восстановленного глутатиона – 23% (в группе II – 7%). Полученные данные представлены в таблицах 5.2.10–5.2.11, на рисунке 5.2.2.

Таблица 5.2.10 – Динамика показателей антиоксидантного статуса больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ в короткосрочном и долгосрочном периодах лечения, получавших комбинированную терапию сукцинатсодержащими лекарственными препаратами (ремаксол и цитофлавин)

Биохимический показатель	До начала лечения М ± m	Группа Ia М ± m	Группа Ib М ± m	p		
	(1)	(2)	(3)	p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃
Спонтанная продукция МДА сыворотки крови, ммоль/л	4,23±0,3	3,65±0,1	2,81±0,21	0,01	0,02	0,00007
МДА мононуклеаров, нмоль/л	0,159±0,01	0,134±0,01	0,105±0,005	0,01	0,04	0,002
Каталаза, Ед/л	5,02±0,26	5,64±0,29	5,81±0,25	0,01	>0,05	0,006
Глутатион восстановленный, мкмоль/л	1,55±0,18	1,74±0,16	1,91±0,17	0,007	0,007	0,0003

Таблица 5.2.11 – Динамика показателей антиоксидантного профиля больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ в короткосрочном и долгосрочном периодах лечения, получавших терапию S-аденозил-L-метионином

Биохимический показатель	До начала лечения М ± m	Группа IIa М ± m	Группа IIб М ± m	p		
	(1)	(2)	(3)	p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃
Спонтанная продукция МДА сыворотки крови, ммоль/л	4,41±0,31	3,91±0,15	3,49±0,09	0,04	0,02	0,02
МДА мононуклеаров, нмоль/л	0,155±0,01	0,134±0,01	0,117±0,006	0,04	>0,05	0,04
Каталаза, Ед/л	5,13±0,21	5,52±0,27	5,62±0,19	0,04	>0,05	0,03
Глутатион восстановленный, мкмоль/л	1,62±0,19	1,66±0,19	1,74±0,18	0,04	0,02	0,001

Учитывая значимую роль гиперлептинемии в патогенезе НАЖБП, у больных исследуемых групп оценивалось влияние проводимой терапии на уровень лептина крови. Включение в комплексную терапию, как сукцинатсодержащих лекарственных препаратов, так и адеметионина, оказывало положительное влияние на уровень гиперлептинемии исследуемых больных НАЖБП на стадии НАСГ и МС: в группе I наблюдалось снижение концентрации лептина сыворотки крови с 59,5±19,53 до 45,38±17,63 нг/мл (p=0,04), в группе II – с 58,5±15,83 до 45,5±15,03 нг/мл (p=0,02).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии значимого положительного влияния комбинированной терапии сукцинатсодержащими лекарственными препаратами ремаксолом и цитофлавином на клиническую картину, объективные данные, основные

биохимические синдромы, антиоксидантную систему и проявления оксидативного стресса у больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ.

Динамика показателей цитокинового статуса и индуцированного НСТ-теста больных МС и НАСГ на фоне лечения сукцинатсодержащими лекарственными препаратами и адеметионина представлена в таблицах 5.2.12–5.2.13. После курса проведенной терапии в группе I наблюдалось снижение спонтанной продукции провоспалительных цитокинов ФНО α ($p=0,02$), ИЛ-6 ($p=0,02$), интеграционно-регуляторного цитокина ИФН γ ($p=0,04$), противовоспалительного цитокина ИЛ-4 ($p=0,02$). Кроме того, комбинированная терапия сукцинатсодержащими лекарственными препаратами способствовала улучшению функциональной активности иммунных клеток, о чем свидетельствовало увеличение индуцированной продукции ФНО α ($p=0,04$), ИЛ-6 ($p=0,04$), ИФН γ ($p=0,02$), ИЛ-8 ($p=0,02$), ИЛ-1 β (у пациентов с исходно сниженной индуцированной продукцией данного цитокина) ($p=0,02$), а также снижение ранее повышенной индуцированной продукции ИЛ-4 ($p=0,02$). Выявлено положительное влияние препаратов янтарной кислоты на уровень индуцированного НСТ-теста ($p=0,04$). У больных МС и НАСГ на фоне терапии адеметионином также отмечено снижение спонтанной продукции ФНО α ($p=0,02$) и ИЛ-6 ($p=0,04$). Влияния препарата сравнения на индуцированную продукцию цитокинов и НСТ-тест не выявлено.

Таблица 5.2.12 – Динамика показателей цитокинового статуса больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ на фоне проводимой терапии*

Показатель	Группа I Ремаксол+Цитофлавин			Группа II S-аденозил-L-метионин		
	До лечения Me(Q1;Q2)	После лечения Me(Q1;Q2)	p_{1-2}	До лечения Me(Q1;Q2)	После лечения Me(Q1;Q2)	p_{3-4}
	(1)	(2)		(3)	(4)	
1	2	3	4	5	6	7
ФНО α спонтанная продукция, пг/мл	72(61;94)	20(6;35)	0,02	77(49;125)	48(43;53)	0,02
ФНО α индуцированная продукция, пг/мл	215 (184;253)	415 (391;489)	0,04	377(254;411)	443(276;490)	>0,05
ИЛ-1 β индуцированная продукция**, пг/мл	278(142;658)	754(352;976)	0,02	235(145;732)	496(350;800)	>0,05
ИФН γ спонтанная продукция, пг/мл	85 (70;106)	18 (15;44)	0,04	78(63;109)	75(50;108)	>0,05
ИФН γ индуцированная продукция, пг/мл	387(322;655)	800(554;997)	0,02	672(398;899)	752(452;920)	>0,05
ИЛ-4 спонтанная продукция, пг/мл	72 (62;200)	53(23;125)	0,02	62,5(58;202)	58,5(54;193)	>0,05

Продолжение таблицы 5.2.12

1	2	3	4	5	6	7
ИЛ-4 индуцированная продукция, пг/мл	531(481;643)	268 (120;497)	0,02	499(401;515)	382(340;481)	>0,05
ИЛ-6 спонтанная продукция, пг/мл	99(54;120)	61(49;82)	0,02	82(64;153)	53(45;145)	0,04
ИЛ-6 индуцированная продукция, пг/мл	588(475;978)	991(745;1040)	0,04	615(465;835)	900(745;965)	>0,05
ИЛ-2 индуцированная продукция, пг/мл	142(134;211)	119(98;149)	0,04	127(120;165)	105(100;150)	>0,05
ИЛ-8 индуцированная продукция, пг/мл	449(211;534)	845(634;956)	0,02	234(135;342)	764(330;783)	>0,05

* – в таблице представлены только показатели, имеющие значимые различия с исходными значениями. ** – для пациентов с исходно повышенным уровнем индуцированной продукции ИЛ-1 β .

Таблица 5.2.13 – Динамика НСТ-теста больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ на фоне проводимой терапии

Показатель	Группа I Ремаксол+Цитофлавин			Группа II S-аденозил-L-метионин		
	До лечения M \pm m	После лечения M \pm m	p ₁₋₂	До лечения M \pm m	После лечения M \pm m	p ₃₋₄
	(1)	(2)		(3)	(4)	
НСТ-тест индуцированный ед/млн кл	121,86 \pm 6,95	137,3 \pm 6,34	0,04	138 \pm 3,91	141 \pm 4,34	>0,05

Таким образом, применение комбинированной терапии сукцинатсодержащими лекарственными препаратами ремаксолом и цитофлавином способствовало уменьшению цитокинового дисбаланса у больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ.

Иммуномодулирующий эффект проводимой терапии также определялся по уменьшению признаков фенотипического дисбаланса лимфоцитов периферической крови. Наиболее значимый иммунокорригирующий эффект зафиксирован для больных МС и НАСГ на стадии F I-III по METAVIR. Полученные данные представлены в таблице 5.2.14. Комбинированная терапия сукцинатсодержащими лекарственными препаратами в группе I способствовала снижению численности активированных Т-клеток CD3+HLA DR+ (p=0,03), активированных НК-клеток CD(16+56+)HLA DR+ (p=0,01), HLA DR+ позитивных лимфоцитов (p=0,01) и Т-хелперов CD3+CD4+ (p=0,02) периферической крови (у больных с повышенными данными показателями до начала лечения). Кроме того, у пациентов группы I с исходно сниженным абсолютным количеством НК-клеток CD(16+56+) на фоне проводимой терапии наблюдалось уве-

личение численности данной популяции лимфоцитов периферической крови с $151,6 \pm 7,3$ до $180,3 \pm 8,7/\text{л}$ ($p=0,001$).

В группе II на фоне применения адеметионина также наблюдалось снижение исходно повышенного абсолютного количества активированных NK-клеток CD(16+56+)HLA DR+ ($p=0,02$) и HLA DR+ позитивных лимфоцитов ($p=0,02$) периферической крови. Однако более существенная положительная динамика, направленная на нормализацию численности данных популяций лимфоцитов зафиксирована в группе больных MC и НАЖБП на стадии НАСГ, получавших сукцинатсодержащие лекарственные препараты ($p=0,04$ против $p=0,008$). Так, у пациентов группы I темп снижения среднегруппового показателя численности HLA DR+ лимфоцитов составил 21% (в группе II – 4%), активированных NK-клеток CD(16+56+)HLA DR+ – 34% (в группе II – 20%). Влияния препарата адеметионина на остальные показатели субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови больных MC и НАЖБП на стадии НАСГ выявлено не было.

Таблица 5.2.14 – Динамика субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови больных MC и НАЖБП на стадии НАСГ на фоне проводимой терапии*

Показатель	Группа I Ремаксол+Цитофлавин			Группа II S-аденозил-L-метионин		
	До лечения M±m	После лечения M±m	P ₁₋₂	До лечения M±m	После лечения M±m	P ₃₋₄
	(1)	(2)		(3)	(4)	
Лимфоциты, /л	2755,6±160,4	2333,7±136,2	0,0003	2580±124,1	2444,8±259	>0,05
CD 3+ Т-лимфоциты, /л	2097,3±56	1764,8±80,1	0,04	1910±101,8	1893,7±100,3	>0,05
Т-хелперы CD3+CD4+, /л	1313,2±45,7	1177,9±59	0,02	1273,1±66,1	1253,6±65,7	>0,05
CD4+/CD8+	2,39±0,11	2,18±0,14	>0,05	2,24±0,11	2,1±0,1	>0,05
HLA DR+, /л	603,5±42,3	475,2±28,6	0,008	558,7±42,6	530,3±39,8	0,04
CD3+HLA DR+ активированные Т-клетки, /л	151,1±14,9	118,6±10,8	0,03	133±11,1	127±12,4	>0,05
CD(16+56+)HLA DR+ активированные NK-клетки	45,3±5,2	29,7±4,7	0,01	34,3±4,8	27,4±3,8	0,02

* – в таблице представлены только показатели, имеющие значимые различия с исходными значениями.

По результатам проведенного исследования гуморального звена иммунитета больных MC и НАЖБП на стадии НАСГ, было выявлено, что у больных группы I с исходно повышенным уровнем ЦИК периферической крови на фоне проводимой терапии наблюдалось снижение данного показателя с $110,3 \pm 7,1$ до $86,0 \pm 5,9$ ед. ($p=0,04$). Значимого влияния на уровень ЦИК пре-

парата сравнения адеметионина группы II выявлено не было. Полученные данные представлены на рисунке 5.2.2.

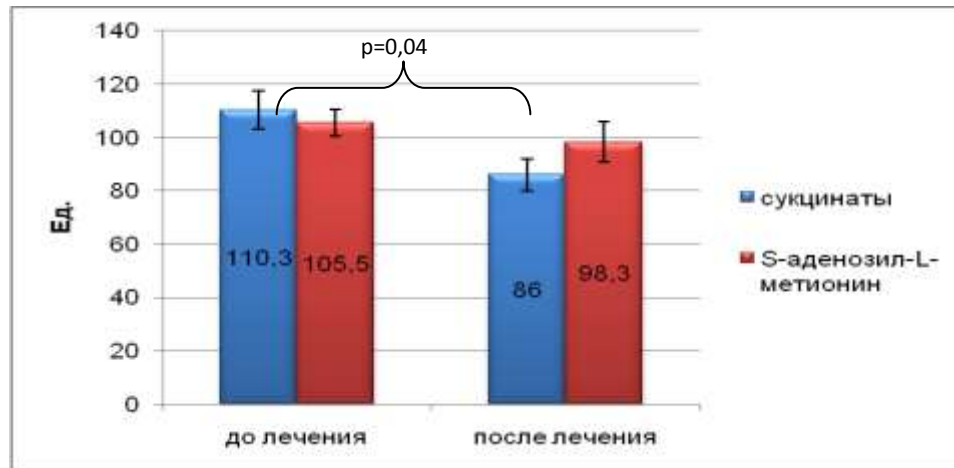


Рисунок 5.2.2 – Динамика ЦИК крови больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ на фоне проводимой терапии

Таким образом, последовательное применение ремаксола и цитофлавина в составе комплексной терапии больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ способствует улучшению клинического течения заболевания, данных объективного обследования (по критерию снижения частоты выявления астеновегетативного, диспептического, холестатического, инфекционного синдромов, гепатомегалии, тяжести и болей в правом подреберье), регрессии основных клиничко-биохимических синдромов (цитоллиза и холестаза), снижению атерогенной дислипидемии и гипергликемии. На фоне применения сукцинатсодержащих лекарственных препаратов наблюдалось уменьшение интенсивности процессов ПОЛ (что определялось по критерию снижения МДА сыворотки крови и ПМК), антиоксидантной недостаточности субстратного и ферментного звеньев АОС (о чем свидетельствовало повышение активности КАТ и уровня восстановленного глутатиона эритроцитов), гиперлептинемии и системных иммунных нарушений. Результаты иммунологического обследования больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ, получавших комбинированную терапию сукцинатсодержащими лекарственными препаратами, свидетельствуют об улучшении регуляторных взаимоотношений между элементами СИ (по критерию снижения спонтанной продукции цитокинов ФНО α , ИЛ-6, ИФН γ , ИЛ-4) и восстановлении функциональной активности иммунокомпетентных клеток (по критерию повышения индуцированной продукции цитокинов ФНО α , ИЛ-6, ИФН γ , ИЛ-8, ИЛ-1 β , индуцированного НСТ-теста, снижения индуцированной продукции ИЛ-4 и ИЛ-2), что сопровождалось уменьшением признаков фенотипического дисбаланса лимфоцитов периферической крови (по критерию снижения исходно повышенных активированных Т-клеток CD3+HLA DR+, активированных NK-клеток CD(16+56+)HLA DR+, HLA DR+ позитивных лимфоцитов, Т-хелперов CD3+CD4+, увеличению численности ранее сниженной популяции NK-клеток CD(16+56+) периферической крови).

5.3. Использование сукцинатсодержащих лекарственных препаратов в составе патогенетически ориентированной терапии у больных неалкогольной жировой болезнью печени, отягощенной хронической HCV-инфекцией, при метаболическом синдроме

Включение в комплексную терапию исследуемых препаратов (ремаксол, адеметионин) способствовало улучшению самочувствия пациентов с наличием вируса HCV (группы III и IV), способствуя регрессии астеновегетативного, диспептического, холестатического, болевого абдоминального синдромов и тяжести в правом подреберье (таблица 5.3.1). Исследуемые группы больных III и IV до начала лечения были сопоставимы по частоте выявления указанных синдромов. После курса терапии у пациентов группы III астеновегетативный синдром выявлялся в 14% случаев, у пациентов группы IV – в 47% случаев ($p=0,003$); диспептический синдром определялся в 50% случаев, в группе IV – в 24% случаев ($p=0,04$); боли в правом подреберье фиксировались в 8% случаев, в группе IV – 21%, ($p=0,03$). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о более существенном благоприятном влиянии ремаксолола на клиническое течение ХДЗП, чем препарата сравнения – адеметионин.

Таблица 5.3.1 – Динамика клинических проявлений у исследуемых больных с наличием вируса HCV на фоне 11-дневной инфузионной терапии

Клинический синдром	Группа III, n=36 (Ремаксол) n (%)		Группа IV, n=34 (S-аденозил-L-метионин) n (%)		p	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения		
	(1)	(2)	(3)	(4)	p_{1-3}^*	p_{2-4}^*
Астеновегетативный синдром	35(97)	5 (14)	30 (88)	16(47)	$>0,05$	0,003
Диспептический синдром	18 (50)	2 (6)	16 (47)	8 (24)	$>0,05$	0,04
Боль в правом подреберье	16 (53)	3 (8)	14 (41)	7 (21)	$>0,05$	0,03
Тяжесть в правом подреберье	18 (50)	3 (11)	17 (50)	2 (6)	$>0,05$	$>0,05$
Кожный зуд	3 (8)	0 (0)	1(3)	0(0)	$>0,05$	$>0,05$

* – значимость различий по точному критерию Фишера.

После курса инфузионной терапии по данным объективного обследования больных групп III и IV наблюдалось снижение частоты выявления таких объективных признаков, как болезненность в правом подреберье, субиктеричность кожных покровов и видимых слизистых, а также уменьшение гепатомегалии. Пациенты групп III и IV до начала лечения были сопоставимы по частоте выявления гепатомегалии, спленомегалии, болезненности в правом подреберье, субиктеричности кожных покровов. После курса терапии у больных группы III наблюдалась более существенная положительная динамика, чем в группе IV, определяемая по уровню регрессии болезненности в правом подреберье (53% против 18%, $p=0,02$) и уменьшению гепатомегалии (33% против 6%, $p=0,03$). Полученные результаты отражены в таблице 5.3.2. Эффективность препара-

тов, определяемая по влиянию проводимой терапии на клинические проявления и объективные данные, была одинакова между группами больных IIIа и IIIб, а также IVа и IVб.

Таблица 5.3.2 – Динамика данных объективного исследования пациентов с наличием вируса HCV на фоне 11-дневной инфузионной терапии

Объективный признак	Группа III, n=36 (Ремаксол) n (%)		Группа IV, n=34 (S-аденозил-L-метионин) n (%)		p	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения		
	(1)	(2)	(3)	(4)	p ₁₋₃ *	p ₂₋₄ *
Уменьшение гепатомегалии	17(47)	5(14)	14(41)	12(35)	>0,05	0,03
Спленомегалия	14(39)	14(39)	11(32)	11(32)	>0,05	>0,05
Болезненность в правом подреберье	23(64)	4(11)	17(50)	11(32)	>0,05	0,02
Субиктеричность кожных покровов	3(8)	0(0)	1(3)	0(0)	>0,05	>0,05

* – значимость различий по точному критерию Фишера.

Анализируя результаты исследования биохимических показателей крови больных групп III и IV в динамике, с помощью двухфакторного дисперсионного анализа для связанных групп выявлено более значимое положительное влияние ремаксоло на такие показатели как АЛТ, общий билирубин и ГГТП, чем препарата сравнения – адеметионина (табл. 5.3.3.). Так, в группе III значимость различий АЛТ до и после лечения ремаксолом составила 0,007 (темп снижения среднегруппового показателя – 37%), в то время как для группы IV данный показатель не превышал 0,02 (темп снижения среднегруппового показателя – 23%). В отношении общего билирубина в группе III значимость различий до и после терапии составила 0,001 (темп снижения среднегруппового показателя – 41%), а в группе IV – 0,04 (темп снижения среднегруппового показателя – 21%). Для биохимического фермента ГГТП в группе III данный показатель составил 0,001 (темп снижения среднегруппового показателя – 21%), в то время как в группе IV – 0,03 (темп снижения среднегруппового показателя – 12%).

Таблица 5.3.3 Влияние проводимой инфузионной терапии на основные биохимические показатели пациентов с наличием вируса HCV (больных групп НАЖБП+ХГС и ХГС)

Показатель	Группа III, n=36 (Ремаксол) M ± m		Группа IV, n=34 (S-аденозил-L-метионин) M ± m		p			
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения				
	(1)	(2)	(3)	(4)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₃₋₄	p ₂₋₄
1	2	3	4	5	6	7	8	9
АЛТ, Ед/л	151,7±18,6	95,9±11,9	85,2±10,7	65,4±7,2	0,007	0,006	0,02	0,05
АСТ, Ед/л	114,5±14,4	86,3±14,3	72,1±11,9	60,4±9,7	0,01	>0,05	0,04	>0,05

Продолжение таблицы 5.3.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Общ. билирубин, мкмоль/л	19,6±1,47	11,6±1,54	19±2,36	15±1,8	0,001	>0,05	0,04	>0,05
ГГТП, Ед/л	126±19,8	100±13,8	102,5±19,7	90,6±22,7	0,001	>0,05	0,03	>0,05
ЩФ, Ед/л	163,7±9,9	161,1±11,7	160,2±14,8	151,5±13,6	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	7,4±0,5	6,3±0,4	6,8±0,3	6,2±0,4	0,01	>0,05	>0,05	>0,05

Анализируя влияние терапии ремаксолом на течение ХДЗП выявлено, что более существенная динамика снижения биохимических показателей АЛТ и ГГТП регистрировалась у больных группы IIIa (у пациентов с сочетанием НАЖБП на фоне МС и ХГС) по сравнению с группой IIIб (больные с ХГС без признаков МС) (таблица 5.3.4). Так, темп снижения среднего группового показателя АЛТ у пациентов группы IIIa составил 42% (в группе IIIб – 15%), ГГТП – 32% (в группе IIIб – 21%).

Таблица 5.3.4 Динамика биохимических показателей АЛТ и ГГТП у больных групп IIIa и IIIб на фоне 11-дневного инфузионного курса терапии ремаксолом

Показатель	Группа IIIa		Группа IIIб		p			
	До лечения (1)	После лечения (2)	До лечения (3)	После лечения (4)				
	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₄	p ₃₋₄
АЛТ, Е/л	165,3±20,2	96,7±14,4	106,3±15,9	90,5±10,1	0,0006	0,04	>0,05	0,02
ГГТП, Е/л	139,7±30,1	94,7±20,6	81,7±20,6	64,4±12	0,0008	0,03	>0,05	0,02

Уровень снижения биохимических показателей АЛТ и ГГТП в группах IVa и IVб на фоне применения препарата сравнения адеметионина был одинаковым (значимость различий АЛТ до и после лечения составила p=0,02 и p=0,03 соответственно, ГГТП – p=0,03 и p=0,02 соответственно) (таблица 5.3.5). Темп снижения среднего группового показателя АЛТ у пациентов группы IVa составил 22% (в группе IVб – 19%), ГГТП – 27% (в группе IVб – 21%).

Таблица 5.3.5 – Динамика биохимических показателей АЛТ и ГГТП у больных групп IVa и IVб на фоне 11-дневного инфузионного курса терапии S-аденозил-L-метионином

Показатель	Группа IVa		Группа IVб		Достоверность отличий p			
	До лечения (1)	После лечения (2)	До лечения (3)	После лечения (4)				
	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	p ₁₋₂	p ₂₋₄	p ₃₋₄	p ₁₋₃
АЛТ, Е/л	67,3±9	52,8±8,2	102,3±13,1	83,4±11	0,02	0,04	0,03	0,04
ГГТП, Е/л	74,6±17,9	53,9±16	151,8±31,4	120±23,9	0,03	0,03	0,02	0,04

Анализируя результаты лечения больных групп IIIa и IVa более выраженная положительная динамика, определяемая по уровню снижения ферментов АЛТ и ГГТП, зафиксирована

в группе пациентов IIIa (значимость различий АЛТ до и после лечения ремаксолом составила – 0,0006, адеметионином – 0,02, значимость различий ГГТП до и после лечения ремаксолом – $p=0,0008$, адеметионином – 0,03).

После курса инфузионной терапии ремаксолом у пациентов группы III с исходной гипергликемией отмечено снижение уровня глюкозы сыворотки крови ($p=0,01$), в то время как у пациентов группы IV на фоне лечения адеметионином данного эффекта не зафиксировано ($p>0,05$) (таблица 5.3.3).

На фоне терапии ремаксолом у больных МС и НАЖБП, отягощенной ХГС (группа IIIa), наблюдалось уменьшение проявлений атерогенной дислипидемии, определяемой по уровню снижения ТГ с $1,96\pm 0,06$ до $1,72\pm 0,05$ ммоль/л ($p=0,04$), ЛПНП с $3,23\pm 0,05$ до $2,96\pm 0,04$ ЛПНП ммоль/л ($p=0,04$). Гиполипидемического эффекта у препарата сравнения выявлено не было.

По данным проведенного исследования выявлено, что в исследуемых группах пациентов НАЖБП+ХГС (IIIa и IVa) после курса инфузионной терапии наблюдалось значимое снижение лептина крови. Так, в группе IIIa данный показатель снизился с $39,4\pm 2,7$ нг/мл до $27,3\pm 2,1$ нг/мл ($p=0,03$), в группе IVa – с $39,3\pm 2,8$ нг/мл до $35,1\pm 2,5$ нг/мл ($p=0,03$).

Наряду со снижением биохимической активности заболевания, на фоне проводимой инфузионной терапии, в обеих исследуемых группах наблюдалось уменьшение проявлений оксидативного стресса (таблица 5.3.6). Больные группы III до начала лечения имели более существенное повышение уровня МДА сыворотки крови в сравнении с пациентами группы IV ($p=0,03$). После курса проведенного лечения в группе III зафиксирована более значимая положительная динамика, чем в группе IV, определяемая по снижению МДА сыворотки крови ($p=0,005$ против $p=0,02$ соответственно) и ПМК ($p=0,002$ против $p=0,03$ соответственно) на фоне увеличения активности КАТ ($p=0,0004$ против $p=0,01$ соответственно) и восстановленного глутатиона эритроцитов ($p=0,002$ против 0,02 соответственно) (таблица 5.3.6). Темп снижения среднегруппового показателя МДА сыворотки крови у больных группы III составил 23% (в группе IV – 4%), МДА ПМК – 27% (в группе IV – 21%), в то время как темп прироста среднегруппового показателя активности КАТ был равен 12% (в группе IV – 3%), восстановленного глутатиона – 15% (в группе IV – 4%).

Таблица 5.3.6 – Динамика показателей оксидативного стресса и АОС пациентов с наличием вируса HCV на фоне инфузионной терапии

Показатель	Группа III, n=36 (Ремаксол) M ± m		Группа IV, n=34 (S-аденозил-L-метионин) M ± m		Достоверность отличий p	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения		
	(1)	(2)	(3)	(4)	p ₁₋₂	p ₃₋₄
Сп. продукция МДА сыво- ротки крови, мкмоль/л	4,66±0,21	3,61±0,10	3,9±0,18	3,75±0,11	0,005	0,02
МДА ПМК, нмоль/л	0,196±0,02	0,144±0,01	0,181±0,02	0,143±0,01	0,002	0,03
КАТ, Ед/л	4,55±0,13	5,11±0,14	4,94±0,12	5,07±0,1	0,0004	0,03
Глутатион восст., мкмоль/л	1,78±0,10	2,09±0,12	1,88±0,22	1,96±0,21	0,002	0,02

Анализируя результаты обследования больных группы III (таблица 5.3.7), было выявлено, что исходно у пациентов группы IIIа (больные МС и НАЖБП, отягощенной хронической HCV-инфекцией) определялось более значимое повышение уровня МДА сыворотки крови и снижение показателей АОС (активности КАТ и восстановленной формы глутатиона), чем у пациентов группы IIIб (больные ХГС без признаков МС). С помощью двухфакторного дисперсионного анализа для повторных измерений было показано, что после курса инфузионной терапии ремаксолом в группе IIIа наблюдалась более выраженная положительная динамика по сравнению с группой IIIб, о чем свидетельствовало более существенное снижение уровня МДА сыворотки крови, увеличения активности КАТ и восстановленного глутатиона у данной категории пациентов. Так, значимость различий уровня МДА сыворотки крови между группами IIIа и IIIб до начала лечения составила 0,002, активности КАТ – 0,01, уровня восстановленного глутатиона – 0,03, в то время как после курса терапии обе исследуемые группы стали сопоставимы между собой по указанным показателям ($p > 0,05$). Темп снижения среднегрупповых значений МДА сыворотки крови у пациентов группы IIIа составил 27% (в группе IIIб – 4%), в то время как темп прироста среднегрупповых значений активности КАТ был равен 14% (в группе IIIб – 5%), восстановленного глутатиона – 18% (в группе IIIб – 4%).

Таблица 5.3.7 – Динамика МДА сыворотки крови, активности КАТ и уровня восстановленного глутатиона у больных НАЖБП, отягощенной хронической HCV-инфекцией, и больных ХГС на фоне лечения ремаксолом

Показатель	Группа IIIа, n=34 M ± m		Группа IIIб, n=36 M ± m		p			
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения				
	(1)	(2)	(3)	(4)	p ₁₋₂	p ₃₋₄	p ₁₋₃	p ₂₋₄
1	2	3	4	5	6	7	8	9

Продолжение таблицы 5.3.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9
МДА сыворотки крови, ммоль/л	4,92±0,19	3,6±0,2	3,88±0,1	3,71±0,1	0,002	0,04	0,002	>0,05
КАТ, Е/л	4,48±0,11	5,22±0,1	4,91±0,11	5,17±0,1	0,004	0,01	0,01	>0,05
Глутатион восст., мкмоль/л	1,77±0,08	2,08±0,03	1,99±0,03	2,07±0,03	0,02	0,04	0,03	>0,05

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии значимого положительного влияния 11-дневного инфузионного курса сукцинатсодержащим лекарственным препаратом ремаксолом на клиническую картину, объективные данные, основные биохимические синдромы, антиоксидантную систему и проявления оксидативного стресса, как у больных МС и НАЖБП, отягощенной хронической НСV-инфекцией, так и у пациентов с ХГС без признаков МС. Наиболее выраженная положительная динамика отмечена в группе больных с наличием двух патогенетических факторов – НАЖБП на фоне МС и ХГС.

Благоприятное влияние исследуемых препаратов на показатели цитокинового статуса больных с наличием вируса НСV было выявлено как в группе III, так и в группе IV (таблица 5.3.8). Однако в группе III, получавшей ремаксол, зафиксирован более выраженный иммуномодулирующий эффект, о чем свидетельствовало наряду с уменьшением уровня спонтанной продукции провоспалительных цитокинов ФНО α ($p=0,02$), ИЛ-1 β ($p=0,04$) (у пациентов с исходно повышенными данными показателями) и ИЛ-6 ($p=0,02$), увеличение индуцированной продукции указанных цитокинов ($p=0,01$, $p=0,04$, $p=0,02$ соответственно), а также индуцированного НСТ-теста ($p=0,01$).

В ходе проведенного исследования выявлено положительное влияние ремаксолом на показатели интерферонового статуса. Так, после 11-дневного курса применения ремаксолом у исследуемых пациентов группы III наблюдалось снижение спонтанной продукции ИФН γ ($p=0,01$) на фоне увеличения индуцированной продукции данного цитокина ($p=0,007$).

Различий по влиянию ремаксолом на показатели цитокинового статуса пациентов групп IIIа и IIIб выявлено не было, однако у больных группы IIIа на фоне терапии ремаксолом дополнительно наблюдалось значимое снижение спонтанной и индуцированной продукции противовоспалительного цитокина ИЛ-4 ($p=0,04$ и $p=0,04$ соответственно).

О наличии иммуномодулирующего эффекта на фоне терапии адеметионином в группе IV свидетельствует снижение исходно повышенной спонтанной продукции ФНО α ($p=0,04$) и ИЛ-1 β ($p=0,04$), а также ИЛ-6 ($p=0,04$). Влияния препарата сравнения адеметионина на показатели индуцированной продукции цитокинов, интерфероновый статус и индуцированный НСТ-тест не выявлено. Значимых различий по влиянию адеметионина на показатели цитокинового статуса пациентов групп IVа и IVб выявлено не было.

Таблица 5.3.8 – Динамика показателей цитокинового профиля пациентов с наличием вируса HCV (больные групп НАЖБП+ХГС и ХГС) на фоне проводимой инфузионной терапии***

Показатель	Группа III, n=36 (Ремаксол)		Группа IV, n=34 (S-аденозил-L-метионин)		p	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения		
	(1)	(2)	(3)	(4)	p ₁₋₂	p ₃₋₄
ФНОα сп. продукция*, пг/мл	89(31;141)	59(25;75)	89(78;175)	52(33;55)	0,02	0,04
ФНОα инд. продукция, пг/мл	305(168;870)	385(264,5;664)	396(353;733)	440(407;686)	0,01	>0,05
ИЛ-1β сп. продукция*, пг/мл	99(68;160)	60(53;99)	94(84;174)	65(53;67)	0,04	0,04
ИЛ-1β инд. продукция, пг/мл	625(363;3400)	790(593;942)	685(275;865)	700(300;790)	0,04	>0,05
ИФНγ сп. продукция, пг/мл	120(84;200)	93(69;116)	42(13;113)	80(39;208)	0,01	>0,05
ИФНγ инд. продукция, пг/мл	425(364;489)	765(475;842)	683(259;3725)	728(444;2353)	0,007	>0,05
ИЛ-6 сп. продукция, пг/мл	77(27;88)	53(20;67)	82(73;93)	62(46;70)	0,02	0,04
ИЛ-6 инд. продукция, пг/мл	992(593;1489)	1043(834;1254)	967(842;988)	888(750;990)	0,02	>0,05
ИЛ-4 сп. продукция, пг/мл**	100(75;143)	73(58;89)	88(59;143)	79(59;140)	0,04	>0,05
ИЛ-4 инд. продукция, пг/мл **	479(400;623)	313(256;374)	418(399;501)	356(275;422)	0,04	>0,05
НСТ-тест инд., ед/млн кл	125±9,28	133,37±8,99	131±10,26	133,17±9,73	0,01	>0,05

*-для исследуемых больных с исходно повышенным уровнем указанных цитокинов. **– для исследуемых больных НАЖБП в сочетании с ХГС. ***– в таблице представлены только показатели, имеющие значимые различия с исходными значениями.

Таким образом, применение инфузионной терапии метаболитическим корректором ремаксолом способствовало уменьшению цитокинового дисбаланса СИ у больных ХДЗП с наличием вируса HCV – как у пациентов с МС и НАЖБП, отягощенной хронической HCV-инфекцией, так и больных ХГС без признаков МС.

Исследуя влияние проводимой терапии на субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови больных с наличием вируса HCV, выявлено, что 11-дневный курс ремаксолом оказывал благоприятное влияние на структурно-морфологическое звено СИ, у пациентов с наличием вторичной иммунной недостаточности, способствуя уменьшению проявлений данного синдрома (рисунок 5.3.1.). Так, у больных группы III с ранее выявленной лейкопенией на фоне проводимой терапии отмечено увеличение численности лейкоцитов с $3,16 \pm 0,16 \times 10^9/\text{л}$ до $4,0 \pm 0,21 \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,008$), абсолютного количества лимфоцитов с $1056,71 \pm 155,5/\text{л}$ до

1271,43±134,01/л ($p=0,004$), на фоне терапии ремаксолом наблюдалось увеличение численности Т-лимфоцитов CD3+ с 878±125/л до 1081±144/л ($p=0,001$), Т-хелперов CD3+CD4+ с 510±43/л до 571±27/л ($p=0,003$), Т-киллеров CD3+CD8+ с 321±52/л до 394±47/л ($p=0,005$), NK клеток CD3-CD(16+56+) с 114±24/л до 129±23/л ($p=0,001$), CD25+-позитивных лимфоцитов с 56±8/л до 70±7/л ($p=0,001$) периферической крови. Различий по влиянию ремаксолола на показатели субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови пациентов групп IIIа и IIIб не зафиксировано. Влияния гепатопротектора адеметионина на структурно-морфологическое звено СИ не выявлено.

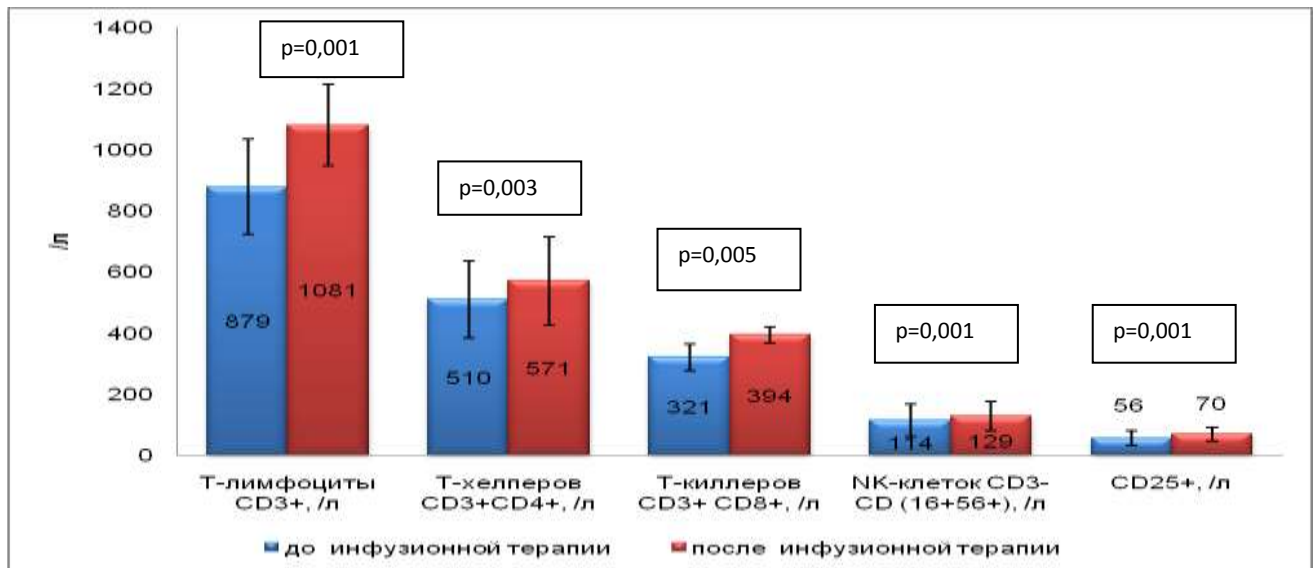


Рисунок 5.3.1 – Динамика субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови пациентов с наличием вируса HCV (группы больных НАЖБП+ ХГС и ХГС) на фоне инфузионной терапии ремаксолом

Таким образом, применение сукцинатсодержащего метаболического корректора ремаксолола в составе комплексной терапии больных MC и НАЖБП, отягощенной ХГС, а также пациентов с ХГС без признаков MC способствует улучшению клинического течения ХДЗП, данных объективного обследования (по критерию снижения частоты выявления астеновегетативного, диспептического, холестатического синдромов, болей и тяжести в правом подреберье, уменьшения гепатомегалии), регрессии основных клинико-патогенетических синдромов, гипергликемии. На фоне применения ремаксолола наблюдалось уменьшение интенсивности процессов ПОЛ (что определялось по критерию снижения уровня МДА сыворотки крови и ПМК), гиперлептинемии, антиоксидантной недостаточности субстратного и ферментного звеньев АОС (о чем свидетельствовало повышение активности КАТ и восстановленного глутатиона эритроцитов) и системных иммунных нарушений. Наиболее значимое благоприятное влияние ремаксолола на течение ХДЗП зафиксировано у больных MC и НАЖБП, отягощенной ХГС, что определя-

лось по критерию снижения гиперферментемии, атерогенной дислипидемии и уменьшения проявлений оксидативного стресса. Результаты иммунологического обследования больных с наличием вируса HCV, получавших терапию ремаксолом, свидетельствуют об уменьшении системной воспалительной реакции, что обуславливало снижение спонтанной продукции цитокинов ФНО α , ИЛ-6, ИФН γ . У больных MC и НАЖБП, отягощенной ХГС, дополнительно зафиксировано уменьшение спонтанной и индуцированной продукции ИЛ-4. Также у пациентов с MC и НАЖБП, отягощенной ХГС, а также пациентов с ХГС без признаков MC наблюдалось улучшение функциональной активности иммунокомпетентных клеток (по критерию повышения индуцированной продукции цитокинов ФНО α , ИЛ-6, ИФН γ , ИЛ-1 β , индуцированного НСТ-теста). У больных ХДЗП с наличием вируса HCV и вторичной иммунной недостаточностью на фоне терапии ремаксолом отмечено увеличение численности лейкоцитов, лимфоцитов и большинства субпопуляций лимфоцитов периферической крови, что свидетельствовало об уменьшении иммунодепрессии структурно-морфологического звена СИ и выраженном иммуномодулирующем эффекте ремаксола.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время иммунным расстройствам уделяют большое значение в патогенезе ХДЗП [3, 20, 50, 54, 63, 77, 108, 109, 112, 115, 119, 139, 142, 143]. В частности, с ними связывают ряд клинико-биохимических проявлений, таких как цитолиз, внутрипеченочный холестаз, мезенхимально-воспалительный синдром. Широко обсуждается роль цитокинов в возникновении, поддержании и усугублении проявлений системной воспалительной реакции [15, 28, 95]. Существует взаимосвязь между клинико-биохимическими нарушениями, проявлениями оксидативного стресса и иммунными нарушениями [54, 60, 95, 115, 119].

Первостепенную роль в развитии патологических изменений при ХДЗП играет этиологический фактор, определяя особенности патогенеза заболевания [5, 59, 80]. Так, у больных первичной НАЖБП нарушения ключевых видов обмена (углеводного, липидного) служат одной из значимых причин формирования данной патологии [3]. У пациентов с МС и НАЖБП при инфицировании вирусом гепатита С изменяется течение ХДЗП вследствие наличия двух этиологических факторов развития ХДЗП, оказывающих взаимное влияние [5, 80], что обуславливает клинические, биохимические и иммунные особенности данной патологии.

Известно, что формирование гепатоцеллюлярного повреждения и прогрессирование хронических заболеваний печени, как вирусной, так и метаболической этиологии, обусловлено развитием оксидативного стресса [19, 160, 222] как универсального механизма патогенеза ХДЗП. Оксидативный стресс оказывает влияние на функциональную активность АОС организма и СИ, инициируя и поддерживая антиоксидантную недостаточность и иммунные нарушения.

В настоящее время одним из основных подходов к изучению иммунопатогенеза различных заболеваний внутренних органов является исследование на системном и/или региональном уровнях организации СИ фенотипического состава иммунных клеток и их функционального состояния. Результаты комплексного иммунологического обследования показателей периферической крови позволяют косвенно судить о тяжести и течении заболевания, а регрессия выявленных иммунных нарушений на фоне лечения способна отражать эффективность проводимой терапии. Сохранение патологически измененного иммунного статуса, даже в случае клинического выздоровления, может явиться предиктором обострения заболевания [48].

Как известно, свойствами иммуномодуляторов обладают лекарственные препараты, исходно не являющиеся иммунотропными лекарственными средствами: витамины, антиоксиданты, лекарственные препараты, нормализующие обменные нарушения [48, 106]. Взаимосвязь между основными клинико-биохимическими синдромами, антиоксидантной недостаточностью и иммунными нарушениями предполагает возможность эффективного применения при ХДЗП,

в том числе НАЖБП в сочетании или без ХГС, лекарственных препаратов, оказывающих комплексное положительное воздействие на данные состояния [10, 119-124]. Поэтому перспективной является применение в составе терапии ХДЗП сукцинатсодержащих лекарственных препаратов, эффекты которых направлены на восстановление нормального метаболизма и функциональной активности клеток организма [106].

В связи с выше изложенным целью работы явилось на основе изучения вклада метаболических и иммунных расстройств в патогенез ХДЗП обосновать необходимость включения в комплексное лечение больных НАЖБП и ХГС на фоне МС лекарственных препаратов патогенетической направленности на основе сукцинатов.

Для достижения поставленной цели было проведено комплексное обследование и лечение 177 пациентов с ХДЗП. Из них – 107 больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ, 31 пациента с МС и НАЖБП, отягощенной ХГС, и 39 человек с ХГС без признаков МС.

По результатам проведенного исследования выявлено, что клиническая картина и данные объективного осмотра больных ХДЗП зависели от этиологического фактора, и имели как общие черты, так и значимые различия. Анализируя клиническую картину ХДЗП, выявлено, что в большинстве случаев у пациентов всех исследуемых групп (НАСГ, НАЖБП+ХГС и ХГС) преобладали проявления астеновегетативного синдрома, которые выявлялись у 94%, 94% и 92% больных соответственно, что не противоречит данным других авторов [31, 63, 96, 115, 119]. Наибольшая частота развития болевого синдрома в правом подреберье (65%) наблюдалась у пациентов группы НАЖБП+ХГС, в то время как для больных НАСГ данный показатель составлял 45% ($p=0,04$), а для пациентов с ХГС – 38% ($p=0,01$). Вероятно, что полученные результаты обусловлены более частым выявлением ЖКБ и гепатомегалии у пациентов с НАЖБП+ХГС по сравнению с больными ХГС ($p=0,008$ и $p=0,01$ соответственно), а также хронического некалькулезного холецистита по сравнению с пациентами группы НАСГ ($p=0,002$). Абдоминальные боли других локализаций чаще выявлялись у больных ХГС без критериев МС (38%), чем у пациентов групп НАЖБП+ХГС (13%) и НАСГ (21%) ($p<0,05$). Тяжесть в правом подреберье больше беспокоила больных группы НАСГ (78%), чем пациентов с НАЖБП+ХГС (55%) и ХГС (46%) ($p<0,05$). С одинаковой частотой больные ХДЗП предъявляли жалобы на кожный зуд и проявления диспептического синдрома ($p>0,05$).

Геморрагический синдром чаще определялся у пациентов группы НАЖБП+ХГС (52%), чем у больных ХГС (28%) и пациентов с НАСГ (4%), что обусловлено высоким процентом развития цирротической стадии заболевания у пациентов с двумя патогенетическими факторами – НАЖБП на фоне МС и ХГС ($p<0,05$). Признаки ПЭ выявлялись у больных ХДЗП во всех исследуемых группах. При этом ПЭ чаще развивалась у пациентов с МС и НАЖБП, отягощенной

ХГС, чем у больных ХГС без признаков МС (55% против 31%, $p=0,02$), что также обусловлено большей частотой развития цирроза печени в группе НАЖБП+ХГС.

Наряду с общеклиническими проявлениями, характерными для ХДЗП различной этиологии, у пациентов исследуемых групп определялись синдромы, ассоциированные с системными иммунными нарушениями. Так, частота выявления инфекционного и аутоиммунного синдромов у больных группы НАЖБП+ХГС составила 26% и 16% соответственно, для больных ХГС – 21% и 10% соответственно, что значимо превышало данные показатели группы пациентов с НАСГ (11% и 5% соответственно, $p<0,05$). Развитие лимфопролиферативного синдрома (о чем свидетельствовало выявление абдоминальной лимфаденопатии по данным МСКТ и/или УЗИ органов брюшной полости) наблюдалось только у пациентов с наличием вируса HCV (группы больных НАЖБП+ХГС и ХГС). При этом данное патологическое состояние чаще выявлялось у пациентов группы НАЖБП+ХГС, чем у больных с ХГС без признаков МС (16% против 3%, $p=0,04$). В группе больных НАСГ лимфопролиферативного синдрома выявлено не было. Полученные результаты согласуются с ранее проведенными исследованиями, свидетельствующими о возможном поражении лимфатических узлов при хронической HCV-инфекции [4], как проявлении внепеченочной репликации вируса HCV [231] и признака формирования иммунных нарушений [52].

Анализируя результаты объективного обследования, у 100% пациентов с НАЖБП (группы больных НАСГ и НАЖБП+ХГС) определялась избыточная масса тела или ожирение по центрипитальному типу (окружность талии у женщин превышала 80 см, у мужчин – 94 см). Абдоминального ожирения в группе больных ХГС выявлено не было. Гепатомегалия чаще выявлялась у пациентов с НАЖБП+ХГС и НАСГ, чем у больных ХГС (в 65% и 46% случаев против 28% случаев, $p<0,05$). Болезненность при пальпации в проекции поджелудочной железы по Гротту чаще определялась у пациентов с наличием вируса HCV (группы НАЖБП+ХГС и ХГС) по сравнению с больными НАСГ (42% и 36% соответственно против 11%, $p<0,05$), что, вероятно, обусловлено поражением поджелудочной железы на фоне хронической HCV-инфекции [20, 85]. Пальмарная эритема, телеангиоэктазии, спленомегалия наиболее часто фиксировались у пациентов группы НАЖБП+ХГС (в 58%, 52% и 52% случаев соответственно) по сравнению с больными НАСГ (в 9%, 5% и 7% случаев соответственно) и ХГС (в 12%, 10%, 11% случаев соответственно) ($p<0,05$), что обусловлено значительным процентом выявления цирротической стадии заболевания у пациентов с наличием двух патогенетических факторов – НАЖБП и ХГС. Болезненность при пальпации в правом подреберье определялась с одинаковой частотой во всех исследуемых группах: у пациентов с НАСГ – в 66% случаев, у больных НАЖБП+ХГС – в 52% случаев и пациентов с ХГС – 56% случаев ($p>0,05$), что может быть обусловлено наличием сопутствующей патологии ЖКТ и гепатомегалией. Исследуемые группы больных ХДЗП также не различались между собой по выявле-

нию субиктеричности кожных покровов, видимых слизистых и склер, как объективного признака синдрома холестаза.

По данным проведенного исследования определено, что во всех группах пациентов с ХДЗП, независимо от этиологического фактора, наиболее часто выявлялась другая патология желудочно-кишечного тракта, а именно хронический гастродуоденит и панкреатит (у больных НАСГ – в 81 и 70% случаев, у пациентов НАЖБП+ХГС – в 77 и 71% случаев, у пациентов ХГС – в 72% и 62% случаев соответственно). Однако в ряде случаев частота выявления сопутствующих заболеваний зависела от этиологического фактора ХДЗП, и существенно различалась в исследуемых группах. У больных НАЖБП+ХГС сопутствующая патология выявлялась, как характерная для пациентов с НАЖБП, так и для больных ХГС. Так, ЖКБ чаще встречалась у пациентов групп НАСГ и НАЖБП+ХГС, чем при ХГС (в 18% и 29% случаев против 8% случаев соответственно, $p<0,05$), что, вероятно, обусловлено вкладом метаболических нарушений, в том числе дислипидемии, в изменение реологических свойств желчи [77]. Значительный процент выявления хронического некалькулезного холецистита в группах НАЖБП+ХГС и ХГС по сравнению с больными НАСГ (39% и 26% против 12%, $p<0,05$), вероятно, обусловлен наличием системной иммунодепрессии, нарушением функции печени и бактерицидных свойств желчи, что является предрасполагающими факторами к развитию данной патологии [102].

Из сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы ИБС чаще выявлялась у больных групп НАЖБП+ХГС и НАСГ, чем у пациентов с ХГС (в 19% и 36% случаев против 13% случаев соответственно, $p<0,05$). Полученные результаты согласуются с имеющимися данными об увеличении частоты развития сердечно-сосудистых заболеваний при наличии МС и НАЖБП [2, 56].

Проявления астено-невротического/ипохондрического синдрома чаще фиксировались у больных с наличием вируса HCV (в группах НАЖБП+ХГС и ХГС), чем у пациентов с НАСГ (25% и 26% против 11%, $p<0,05$), что согласуется с данными других авторов, и обусловлено нейротропностью вируса HCV [101, 147, 149].

Закономерно, что ожирение/избыточная масса тела, АГ и нарушения углеводного обмена, являясь компонентами МС, в большинстве случаев определялись у больных групп НАСГ и НАЖБП+ХГС. Диабетическая нефропатия чаще выявлялась у больных НАСГ и НАЖБП+ХГС, чем у пациентов с ХГС (14% и 13% против 0%, $p<0,05$), что обусловлено высоким процентом выявления нарушений углеводного обмена у больных данных категорий.

В ходе проведенной работы анализировались особенности МС у пациентов с НАЖБП, неотягощенной и отягощенной ХГС. Обе группы больных были сопоставимы по частоте выявления избыточной массы тела и ожирения различной степени. Так, у 30% больных НАСГ и 35% пациентов группы НАЖБП+ХГС выявлялась избыточная масса тела ($p>0,05$). Ожирение I степени было

диагностировано у 48% больных НАСГ и 42% НАЖБП+ХГС ($p>0,05$), ожирение II степени – у 13% больных НАСГ и 23% пациентов НАЖБП+ХГС ($p>0,05$), ожирение III степени выявлено у 9% больных НАСГ и ни у одного пациента с НАЖБП+ХГС ($p>0,05$).

При исследовании липидного профиля у больных НАСГ в большинстве случаев (65%) выявлялась дислипидемия, которая соответствовала IIb типу гиперлипидотемий по Фредриксону, в то время как в группе НАЖБП+ХГС, нарушения липидного обмена были представлены различными вариантами, среди которых наиболее часто диагностировано снижение ЛПВП (в 55% случаев, $p=0,02$). У пациентов с НАЖБП+ХГС гипертриглицеридемия, повышение ЛПНП и снижение ЛПВП крови выявлялись чаще, чем у больных группы ХГС (в 29%, 29% и 55% случаев против 8%, 8% и 26% случаев соответственно, $p<0,05$), что обусловлено наличием МС.

В ходе проведенной работы было установлено влияние вируса HCV на течение МС. Так, у 74% пациентов с НАСГ наблюдалось наличие всех компонентов МС (ожирения/избыточной массы тела, АГ, нарушений в углеводном и липидном обменах), в то время как у больных группы НАЖБП+ХГС развернутая картина МС выявлялась лишь в 39% случаев ($p<0,05$). При этом существенно увеличивалась доля пациентов с совокупностью таких компонентов МС, как ожирение/избыточная масса тела, АГ и нарушения углеводного обмена (26% против 2%, $p<0,05$). Кроме того, в группе больных НАЖБП+ХГС частота развития сахарного диабета 2 типа была выше, чем у пациентов с НАСГ (61% против 41%, $p<0,05$).

По данным гепатобиопсии и/или эластометрии печени во всех исследуемых группах больных зафиксировано прогрессирующее течение ХДЗП с возможным исходом в цирроз печени, что соответствует данным литературы [3, 19, 20, 38, 138, 142]. Наибольшая частота выявления цирротической стадии заболевания (в 52% случаев) наблюдалась в группе НАЖБП+ХГС ($p<0,05$), по сравнению с больными НАСГ (4%) и ХГС (28%), в то время как F 0 по METAVIR чаще выявлялся у пациентов с НАСГ (55%) по сравнению с больными НАЖБП+ХГС (5%) и ХГС (31%) ($p<0,05$).

По данным гистологического исследования гепатобиоптатов больных ХДЗП, в группе НАЖБП+ХГС наблюдалась более выраженная гистологическая активность заболевания, чем у больных других групп. Так, у 62% пациентов данной категории ИГА по Knodell составил 9-12 баллов (умеренная гистологическая активность), в 13% случаев – 0-3 баллов (минимальная гистологическая активность), в 25% случаев 4-8 баллов (слабо выраженная гистологическая активность). У пациентов с ХГС без критериев МС в 50% случаев ИГА по Knodell соответствовал 4-8 баллам, в 30% случаев – 0-3 балла и в 20% случаев – 9-12 баллов. Гистологическая активность патологического процесса в группе больных НАСГ (без учета стеатоза печени и баллонной дистрофии) в 60% случаев была минимальной (ИГА по Knodell – 0-3 балла), и в 40% случаев – слабовыраженной (ИГА по Knodell – 4-8 баллов). Согласно классификации Е.М.

Brunt (1999; 2001) у пациентов с НАСГ в 32% случаев выявлена 1 (мягкая) степень активности НАСГ, в 52% случаев определена 2 (умеренная) степень активности НАСГ и в 16% случаев диагностирована 3 степень активности (тяжелая степень) НАСГ.

По данным проведенного исследования установлено, что больные группы НАСГ с прогрессирующим течением заболевания (развитием фиброзных или цирротических изменений печени) относились к более старшей возрастной категории (средний возраст – $56,7 \pm 2,57$ лет), чем пациенты с F 0 по METAVIR (средний возраст – $45,9 \pm 2,36$ лет, $p < 0,05$), характеризовались наличием развернутой клинической картины МС ($p < 0,05$), гиперлиппротеидемии Пб по Фредриксону ($p < 0,05$), ИМТ – $32,7 \pm 1,09$ кг/м² (при F 0 по METAVIR – $29,9 \pm 0,61$ кг/м², $p < 0,05$), снижением ЛПВП до $1,09 \pm 0,07$ ммоль/л (при F 0 по METAVIR – $1,45 \pm 0,11$ ммоль/л, $p < 0,05$), повышением уровня гликированного гемоглобина до $7,65 \pm 1,59\%$ (при F 0 по METAVIR – $6,12 \pm 0,19$ ммоль/л, $p < 0,05$). Прогрессирующее течение НАЖБП у пациентов с бóльшим ИМТ вероятно обусловлено увеличением объема висцеральной жировой ткани и усилением продукции адипоцитокинов (лептин, ИЛ-6, ФНОα и др.), обладающих как прямыми (лептин, ИЛ-6), так и опосредованными (интенсификация процессов ПОЛ) профибротическими эффектами [3, 57]. Прогрессирование НАЖБП при повышении уровня гликированного гемоглобина до $7,65 \pm 1,59\%$, вероятно, обусловлено длительным существованием некомпенсированными гиперинсулинемии и гипергликемии, что не противоречит ранее полученным данным о нарастании воспалительных и фиброзных изменений в печени по мере углубления нарушений углеводного обмена [110]. Прогрессирование НАСГ на фоне Пб типа гиперлиппротеидемий и снижения содержания ЛПВП крови до $1,09 \pm 0,07$ ммоль/л возможно связано с усилением жировой дегенерации печени при данном типе атерогенной дислипидемии, увеличением патологического субстрата (СЖК и ТГ) в печени для дополнительной интенсификации ПОЛ с последующей активацией процессов фиброгенеза. Наличие всех компонентов МС у больных НАСГ можно рассматривать не только как параметр прогрессирования НАЖБП, но и как фактор тяжелого течения МС, о чем свидетельствует бóльшая частота выявления у данной категории пациентов перенесенных в анамнезе сердечнососудистых осложнений (ОИМ, ОНМК) и/или аритмий, а также диабетической нефропатии III–IV стадии, чем у пациентов с НАСГ и неполным МС.

Известно, что такие компоненты МС, как висцеральное ожирение, нарушения углеводного обмена, дислипидемия и АГ играют значимую роль в формировании феномена ИР [3, 57]. Так, исследуемые пациенты с НАЖБП (группы больных НАЖБП+ХГС и НАСГ) характеризовались наличием состояния ИР, о чем свидетельствовало повышение индекса НОМА-ИР более 2,77. Полученные данные соответствуют ранее проведенным исследованиям, доказывающим развитие ИР у пациентов с НАЖБП [3, 38]. Максимальные значения данного показателя – $9,68 \pm 1,02$, выявлены у больных НАЖБП, отягощенной ХГС (у пациентов группы НАСГ – $6,14 \pm 0,63$, $p < 0,05$), что свиде-

тельствует о дополнительном вкладе вируса HCV в генез ИР. Более высокая частота гиперинсулинемии в группе пациентов с НАЖБП+ХГС по сравнению с больными НАСГ (50% против 25%, ($p=0,001$)) также доказывает значимую роль вируса HCV в формировании ИР. Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований, свидетельствующих о наличии ИР у пациентов с ХГС как в сочетании с МС, так и, в ряде случаев, без критериев МС [156, 198, 226, 240].

Значимый вклад в формирование ИР и жировой дистрофии печени вносит гиперлептинемия. Так, пациенты с НАЖБП, отягощенной и неотягощенной хронической HCV-инфекцией, характеризовались увеличением уровня лептина периферической крови. Так, в группе НАСГ данный показатель составил $39,6 \pm 6,8$ нг/мл, в группе НАЖБП+ХГС – $42,7 \pm 2,9$ нг/мл (в группе контроля – $5,97 \pm 1,7$ нг/мл, $p < 0,05$).

Известно, что ИР рассматривается как важный фактор, способствующий избыточному накоплению СЖК в паренхиме печени с последующим формированием жировой дегенерации [259]. О развитии стеатоза печени у пациентов с МС и НАЖБП, отягощенной и неотягощенной хронической HCV-инфекцией, свидетельствовали данные инструментальных исследований (гепатобиопсий, МСКТ и/или УЗИ органов брюшной полости). Более выраженная жировая дегенерация печени выявлена у больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ. Так, для пациентов данной категории плотность печени по данным МСКТ составила $29,8 \pm 2,53$ HU, в то время как у больных группы НАЖБП+ХГС – $39,7 \pm 1,86$ HU ($p < 0,01$), что возможно обусловлено высоким процентом выявления у пациентов с НАСГ IIb типа гиперлипидемии по Фредриксону (1967 г.).

Как известно, при МС избыточное поступление СЖК, цитокинов и других биологически активных веществ из висцеральной жировой клетчатки через портальный кровоток в печень приводит к формированию митохондриальной дисфункции с последующей чрезмерной продукцией АФК, развитием тканевой гипоксии и оксидативного стресса [181, 241, 242]. При ХГС чрезмерная генерация АФК осуществляется активированными моноклеарными клетками под влиянием вируса HCV, что также сопровождается развитием митохондриальной дисфункции, нарастанием проявлений тканевой гипоксии и оксидативного стресса [119]. У больных с наличием двух факторов – НАЖБП на фоне МС и ХГС, в формировании окислительного стресса принимают участие оба указанных патогенетических механизма.

О развитии оксидативного стресса у исследуемых больных с ХДЗП свидетельствовало увеличение уровня продуктов ПОЛ (МДА) в сыворотке крови и внутри ПМК. Наиболее значимые проявления окислительного стресса зафиксированы в группе НАЖБП+ХГС, МДА сыворотки крови которой составило $4,98 \pm 0,19$ ммоль/л (при ХГС – $4,12 \pm 0,19$ ммоль/л, при НАСГ – $4,35 \pm 0,21$, $p < 0,05$). При исследовании данного показателя в зависимости от стадии ХДЗП выявлено, что максимальное повышение МДА сыворотки крови наблюдалось на цирротических ста-

диях НАЖБП+ХГС ($M=5,64\pm0,22$ ммоль/л) и ХГС ($M=5,0\pm0,2$ ммоль/л), в то время как при отсутствии цирроза печени определялись более низкие показатели МДА ($p<0,05$).

Уровень МДА ПМК был повышен во всех исследуемых группах больных ХДЗП (при НАСГ – до $0,16\pm0,01$ нмоль/л, при НАЖБП+ХГС – до $0,211\pm0,03$ нмоль/л, при ХГС – до $0,215\pm0,02$ нмоль/л) по сравнению с группой контроля ($M=0,09\pm0,008$ нмоль/л, $p<0,05$). Однако, у пациентов с наличием вируса HCV (группы НАЖБП+ХГС и ХГС) увеличение уровня МДА внутри ПМК зафиксировано в 100% случаев, в то время как у больных НАСГ – только в 94% случаев ($p<0,05$), что свидетельствует о формировании более выраженных проявлений оксидативного стресса у пациентов с наличием вируса HCV.

В настоящее время оксидативный стресс рассматривают как нарушение баланса между прооксидантными и антиоксидантными процессами в организме [95]. Сочетанное функционирование ферментов АОС и низкомолекулярных антиоксидантов препятствует развитию оксидативного стресса, в патогенезе которого существенное значение уделяют антиоксидантной недостаточности [54, 60, 61, 100, 119]. О развитии антиоксидантной недостаточности ферментного звена АОС у больных ХДЗП свидетельствовало снижение активности КАТ эритроцитов во всех исследуемых группах (при НАСГ – до $5,0\pm0,17$ Е/л, при НАЖБП+ХГС – до $4,78\pm0,14$ Е/л и при ХГС – до $5,2\pm0,17$ Е/л, в контрольной группе – $6,54\pm0,14$, $p<0,05$), а также уменьшение антиоксидантной емкости крови, определяемой по снижению соотношения СОД, КАТ и ГП к МДА сыворотки крови (при НАСГ до $45,4\pm4$, $1,2\pm0,1$ и 1776 ± 214 соответственно, при НАЖБП+ХГС – до $35,7\pm3,4$, $0,89\pm0,08$, $879,8\pm81,1$ соответственно, при ХГС – до $59,2\pm5,5$, $1,28\pm0,08$, $2057,3\pm225,1$ соответственно, в контрольной группе – $80,9\pm6,7$, $2,5\pm0,13$, 3094 ± 416 , $p<0,05$). У пациентов с НАЖБП+ХГС зафиксировано наиболее значимое снижение активности КАТ по сравнению с больными групп НАСГ и НАЖБП+ХГС ($p<0,05$). При изучении данного показателя в зависимости от стадии заболевания выявлено, что минимальные значения КАТ определялись на цирротических стадиях НАЖБП+ХГС ($M=4,46\pm0,2$ ммоль/л) и ХГС ($M=4,6\pm0,23$ ммоль/л) по сравнению с F 0 и F I-III по METAVIR ($p<0,05$).

Наряду с формированием антиоксидантной недостаточности ферментного звена АОС, у больных ХДЗП исследуемых групп в патологический процесс вовлекалось и субстратное звено АОС. Выраженная антиоксидантная недостаточность субстратного звена АОС была зафиксирована в группах НАЖБП+ХГС и ХГС, о чем свидетельствовало снижение уровня восстановленного глутатиона эритроцитов до $1,83\pm0,1$ ммоль/л и до $2,29\pm0,15$ ммоль/л соответственно (в контрольной группе – $M=2,9\pm0,17$ ммоль/л, $p<0,05$). При этом более значимые изменения определялись в группе пациентов НАЖБП+ХГС ($p<0,05$).

При исследовании уровня восстановленного глутатиона в зависимости от стадии заболевания выявлено, что максимальное снижение данного показателя наблюдалось у больных с циррозом

печени в исходе НАЖБП+ХГС ($M=1,48\pm0,12$ мкмоль/л) и ХГС ($M=1,57\pm0,2$ мкмоль/л) по сравнению с пациентами на доцирротических стадиях заболевания ($p<0,05$). В группе больных НАСГ также выявлялись признаки антиоксидантной недостаточности субстратного звена АОС. Так, у 38% больных НАСГ наблюдалось снижение уровня восстановленного глутатиона эритроцитов. Однако у 45% пациентов с НАСГ зафиксировано повышение данного показателя, что расценивается, как тенденция к активации субстратного звена АОС в условиях оксидативного стресса. Подобных изменений ни у одного из исследуемых больных групп НАЖБП+ХГС и ХГС выявлено не было, что обусловлено более существенным угнетением субстратного звена АОС у пациентов с наличием вируса HCV. Несмотря на повышение у части больных НАСГ уровня восстановленного глутатиона, у пациентов данной категории, как и у больных НАЖБП+ХГС и ХГС, выявлены признаки антиоксидантной недостаточности субстратного звена АОС, о чем свидетельствовало снижение антиоксидантной емкости крови (определяемой по соотношению восстановленной формы глутатиона к МДА сыворотки крови). Так, при НАСГ данный показатель составил $0,61\pm0,05$, при НАЖБП+ХГС – до $0,63\pm0,2$, при ХГС – до $0,6\pm0,1$ (в контрольной группе – $1,2\pm0,03$, $p<0,05$).

Снижение антиоксидантной емкости крови (коэффициентов СОД/МДА, КАТ/МДА, ГП/МДА, восстановленный глутатион/МДА сыворотки крови) у больных ХДЗП свидетельствовало о нарушении адаптационно-компенсаторных возможностей АОС [17] и о недостаточной активации ферментного и субстратного звеньев АОС в условиях оксидативного стресса. Особенностью антиоксидантного профиля больных с наличием вируса HCV (группы пациентов с НАЖБП+ХГС и ХГС) являлось отсутствие ожидаемого повышения ферментов АОС и уровня восстановленного глутатиона, в то время, как в 40% случаев у больных группы НАСГ отмечено увеличение активности СОД, в 13% случаев – ГП и в 45% случаев – уровня восстановленного глутатиона. Полученные результаты согласуются с ранее проведенными исследованиями, свидетельствующими о развитии антиоксидантной недостаточности ферментного и субстратного звеньев АОС у больных НАСГ и пациентов с ХГС [54, 119]. Формирование антиоксидантной недостаточности ферментного и субстратного звена АОС в условиях оксидативного стресса, вероятно, обусловлено нарушением третичной структуры антиоксидантов пептидной природы [60] под влиянием избыточных концентраций АФК и последующим снижением активности ферментных систем клеток [196], а также снижением процессов синтеза антиоксидантов.

При ХДЗП одним из ведущих факторов патогенеза гепатоцеллюлярного повреждения и развития внутрипеченочного холестаза рассматривают оксидативный стресс и активацию процессов ПОЛ клеточных мембран [17, 19, 36, 98]. Анализируя данные биохимического исследования крови больных ХДЗП, было выявлено, что в исследуемых группах больных ХДЗП наблюдалось развитие таких клиничко-патогенетических синдромов, как цитолиз и холестаз. Учитывая определяющую роль активации процессов ПОЛ клеточных мембран в развитии син-

дрома цитолиза, закономерно, что наиболее существенный уровень гиперферментемии наблюдался в группах больных с максимально выраженной антиоксидантной недостаточностью АОС и повышением уровня МДА сыворотки крови. Так, у больных с сочетанием двух патогенетических факторов – НАЖБП на фоне МС и ХГС, зафиксировано существенное повышение гепатоспецифического фермента АЛТ ($M=139,5 \pm 18,24$ Е/л) в сравнении с больными групп НАСГ ($M=74,5 \pm 3,64$ Е/л), ХГС ($M=92 \pm 12,33$ Е/л) и контроля ($M=19,7 \pm 1,49$ Е/л, $p < 0,05$). Значительное увеличение фермента АСТ наблюдалось у исследуемых больных на цирротической стадии ХДЗП. Так, у пациентов группы НАЖБП+ХГС и F IV по METAVIR данный показатель составил $135,8 \pm 18,2$ Е/л, у больных группы ХГС и F IV по METAVIR – $141 \pm 29,1$ Е/л, что значимо превышает уровень АСТ на доцирротических стадиях заболевания ($p < 0,05$) и согласуется с данными ранее проведенных исследований, свидетельствующих об увеличении данного показателя по мере прогрессирования ХДЗП до стадии цирроза печени [20]. Кроме того, развитие синдрома цитолиза наблюдалось у 100% больных группы НАЖБП+ХГС, в то время как у пациентов с НАСГ, а также больных ХГС без признаков МС – лишь у 90% и 85% больных соответственно ($p < 0,05$). Максимальный процент выявления данного клинко-патогенетического синдрома в группе пациентов с наличием двух патогенетических факторов – НАЖБП и ХГС, косвенно свидетельствует о большей частоте выявления значимого гепатоцеллюлярном повреждении у больных данной категории. Отсутствие синдрома цитолиза у 10% пациентов с НАСГ и 15% больных ХГС не противоречит результатам ранее проведенных исследований, свидетельствующих о возможном течении НАСГ и ХГС при нормальной активности аминотрансфераз [223, 236, 248].

Известно, что в условиях оксидативного стресса продукты пероксидации способны вызывать гибель гепатоцитов, инициировать гепатоцеллюлярное повреждение и активировать иммунные механизмы альтерации паренхимы печени с вовлечением в патологический процесс значительного количества иммунокомпетентных клеток. Так, в ходе проведенного исследования в группе пациентов с НАСГ были установлены прямые корреляционные связи средней силы между основными биохимическими маркерами гепатоцеллюлярного повреждения (АЛТ и АСТ) и численностью HLADR+позитивных лимфоцитов периферической крови, что позволило предположить вклад данных популяций иммунокомпетентных клеток в процессы альтерации печени. Прямые корреляционные связи средней силы были установлены между гепатоспецифическим ферментом АЛТ и абсолютным количеством активированных НК-клеток CD(16+56)+HLA DR+ ($r = 0,53$), АЛТ и абсолютным количеством активированных Т-клеток CD3+ HLA DR+ ($r = 0,5$) а также ферментом АСТ и абсолютным количеством лимфоцитов с активационным маркером HLA DR+ ($r = 0,55$). Полученные данные свидетельствуют о вероятной роле данных популяций лимфоцитов в гепатоцеллюлярном повреждении при НАСГ.

Наряду с цитолитическим синдромом у 66% больных группы НАСГ, 65% пациентов группы НАЖБП+ХГС, и 47% больных ХГС наблюдалось развитие синдрома холестаза, в большинстве случаев – легкой степени тяжести, что соответствует данным литературы [27, 138, 236]. Только у 7% больных ХГС, а также 5% пациентов с НАСГ, наряду с увеличением показателя ГГТП, наблюдалось повышение уровня ЩФ и общего билирубина сыворотки крови, что сопровождалось развитием клинических проявлений (кожного зуда, субиктеричности кожных покровов и видимых склер). Повышения ЩФ у больных группы НАЖБП+ХГС выявлено не было. Полученные данные соответствуют ранее проведенным исследованиям, свидетельствующим о возможном развитии у пациентов с ХДЗП синдрома внутрипеченочного холестаза [236].

Как известно, патогенез синдрома холестаза при ХДЗП является многофакторным [85]. О вкладе оксидативного стресса и чрезмерной активации процессов ПОЛ в развитие данного состояния свидетельствует выраженное повышение биохимического показателя внутрипеченочного холестаза – ГГТП, в группе исследуемых больных ХДЗП с наиболее существенной антиоксидантной недостаточностью и значительным повышением уровня МДА сыворотки крови. Так, у больных группы НАЖБП+ХГС на цирротической стадии заболевания данный показатель составил $167,8 \pm 29,9$ Е/л, в то время как на стадиях F 0 и F I-III по METAVIR не превышал $73,6 \pm 5,81$ Е/л и 116 ± 22 Е/л соответственно ($p < 0,05$). У больных с вирусом HCV (группы НАЖБП+ХГС и ХГС) установлена прямая корреляционная связь средней силы ($r = 0,56$) между показателем ГГТП и численностью активированных НК-клеток CD3-CD8⁺ периферической крови, что свидетельствует о вкладе данной популяции лимфоцитов в развитие синдрома внутрипеченочного холестаза.

Как известно, наряду с оксидативным стрессом и активацией процессов ПОЛ значимую роль в патогенезе ХДЗП играет гиперсекреция цитокинов различных классов. У исследуемых больных ХДЗП, в условиях антиоксидантной недостаточности и оксидативного стресса, накопление МДА в сыворотке крови и внутри иммунных клеток (ПМК) способствовало изменению секреторной активности мононуклеаров и сопровождалось развитием цитокинового дисбаланса. Изменение продукции цитокинов, выполняющих регуляторную функцию и обеспечивающих межклеточные взаимодействия в организме, свидетельствует о формировании иммунных нарушений в регуляторном звене СИ. Так, у пациентов с НАСГ наблюдалось достоверное усиление спонтанной продукции провоспалительных цитокинов ФНО α до 62(51;106) пг/мл (в группе контроля – 14(5;24) пг/мл, $p < 0,05$) и ИЛ-6 – до 162(90;279) пг/мл (в группе контроля – 12(6;18) пг/мл, $p < 0,05$), интеграционно-регуляторного цитокина ИФН γ – до 87(42;134) пг/мл (в группе контроля – 13(10;23) пг/мл, $p < 0,05$), противовоспалительного цитокина ИЛ-4 – до 56(50;225) пг/мл (в группе контроля – 11(9;14) пг/мл, $p < 0,05$). У больных групп НАЖБП+ХГС

и ХГС определялось достоверное повышение спонтанной продукции провоспалительного цитокина ИЛ-6 до 77(61;93) пг/мл и 77(56;118) пг/мл соответственно и интеграционно-регуляторного цитокина ИФН γ – до 108(15;150) пг/мл и 77(21;148) пг/мл соответственно по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$). Отсутствие усиления спонтанной продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ФНО α и ИЛ-2 при ХГС в ответ на инфекционный агент (вирус HCV) можно расценивать как проявления иммунодепрессии регуляторного звена СИ. У больных группы НАЖБП+ХГС зафиксированы изменения цитокинового профиля, характерные как для хронической HCV-инфекции, так и для НАЖБП на фоне МС – наряду с вышеописанными признаками цитокинового дисбаланса пациентов с ХГС, у больных НАЖБП+ХГС отмечено повышение спонтанной и индуцированной продукции ИЛ-4 до 94(75;143) пг/мл и 479(405;573) пг/мл соответственно ($p<0,05$). Кроме того, у больных МС и НАЖБП, отягощенной и неотягощенной ХГС, также наблюдалось повышение индуцированной продукции интеграционно-регуляторного цитокина ИЛ-2, по сравнению с группой контроля ($p<0,05$).

По данным проведенного исследования у больных ХДЗП исследуемых групп наблюдалось угнетение индуцированной продукции большинства провоспалительных цитокинов, интеграционно-регуляторного цитокина ИФН γ и НСТ-теста (вероятно, вследствие внутриклеточного накопления МДА в мононуклеарах), что свидетельствует о снижении функциональной активности иммунокомпетентных клеток, развитии состояния клеточной анергии [52] и значимой иммунодепрессии функционального звена СИ. Так, в группе пациентов с НАСГ зафиксировано достоверное снижение индуцированной продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β до 986(198;5445) пг/мл (в группе контроля – 2512(2131;3462) пг/мл, $p<0,05$), ФНО α – до 264,5(156;619) пг/мл (в группе контроля – 601(484;745) пг/мл, $p<0,05$), ИЛ-6 – до 981(349;1374) пг/мл (в группе контроля – 1603(1293;2671) пг/мл, $p<0,05$), ИЛ-8 – до 330(155;765) пг/мл (в группе контроля – 1416(1200;2389) пг/мл, $p<0,05$), ИФН γ – до 637(338;1971) пг/мл (в группе контроля – 2000(1900;2500) пг/мл, $p<0,05$), стимулированного НСТ-теста до – $130\pm 6,2$ ед/млн кл (в группе контроля – $161,72\pm 3,27$ ед/млн кл, $p<0,05$). В группах больных НАЖБП+ХГС и ХГС также выявлено значимое снижение индуцированной продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β до 584(363;685) пг/мл и 342(274;741) пг/мл соответственно, ФНО α – до 250(145;446) пг/мл и 253(209;582) пг/мл соответственно, ИЛ-6 – до 904(538;1230) пг/мл и 988(872;1017) пг/мл соответственно, ИФН γ – до 683(364;1675) пг/мл и 558(382;1448) пг/мл соответственно, стимулированного НСТ-теста до – $127,9\pm 13,8$ ед/млн кл. и $129,8\pm 7,9$ ед/млн кл. соответственно, по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$).

Снижение индуцированной продукции ФНО α в ответ на активационные стимулы при ХГС, выявляемое у больных исследуемых групп с наличием вируса HCV, способствует сохранению жизнеспособности инфицированных клеток и персистенции вируса в организме. Кроме

того, ФНО α принимает участие в реализации цитотоксического эффекта НК-клеток и является кофактором ростовых цитокинов (ИЛ-2), обеспечивающих пролиферацию Т- и В-лимфоцитов [140, 153], поэтому снижение продукции ФНО α будет препятствовать формированию адекватного иммунного ответа на вирус гепатита С. Одним из факторов, активирующих продукцию ФНО α , является провоспалительный цитокин ИЛ-1 β . ИЛ-1 β участвует в индукции значительного количества местных и общих проявлений воспалительной реакции, способствует активации клеток в очаге воспаления, усиливает продукцию ими других цитокинов, стимулирует фагоцитоз [153], поэтому наряду с ФНО α снижение индуцированной продукции ИЛ-1 β , наблюдаемой у больных с наличием вируса HCV также предрасполагает к персистенции вируса гепатита С в организме.

Анализируя данные интерферонового статуса исследуемых групп больных ХДЗП, вне зависимости от этиологии ХДЗП, было выявлено повышение спонтанной продукции интеграционно-регуляторного цитокина ИФН γ ($p < 0,05$) на фоне снижения его индуцированной продукции ($p < 0,05$). Как известно, ИФН γ наряду с формированием противоинфекционного иммунитета принимает участие в развитии иммунного воспаления [52]. Уменьшение индуцированной продукции ИФН γ свидетельствует о подавлении Т-клеточного звена иммунитета (наиболее эффективного в отношении вирусной инфекции), что способствует сохранению жизнеспособности инфицированных клеток и персистенции вируса HCV в организме. Полученные результаты согласуются с ранее проведенными исследованиями, свидетельствующими о снижении индуцированной продукции ИФН γ у пациентов с ХГС на фоне повышения концентрации сывороточного ИФН γ , что отражало репликативный статус вируса HCV [52, 119]. Таким образом, выявленные изменения в интерфероновом статусе больных ХДЗП с одной стороны способствуют поддержанию иммунного воспаления за счет повышения спонтанной продукции ИФН γ , с другой – играют значимую роль в развитии инфекционного синдрома и персистенции вируса HCV за счет снижения индуцированной продукции ИФН γ .

Помимо нарушений интерферонового статуса в развитии инфекционного синдрома у больных с ХДЗП большое значение имеет уменьшение индуцированной продукции провоспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, играющих важную роль в формировании противоинфекционного иммунитета, а также подавление фагоцитарной активности мононуклеаров, определяемой по уровню снижения индуцированного НСТ-теста. В условиях уменьшения индуцированной продукции выше перечисленных цитокинов и снижения способности мононуклеаров к фагоцитозу наблюдается угнетение реакций местного и общего иммунного ответа при контакте с различными вирусными и бактериальными агентами, что приводит не только к персистенции вируса HCV (при наличии вируса HCV), но и предрасполагает к развитию другой инфекционной патологии. Так, развитие инфекционного синдрома наблюдалось у

больных ХДЗП всех исследуемых групп – у 26% больных группы НАЖБП+ХГС, 21% пациентов с ХГС и 11% больных НАСГ.

Повышение спонтанной и индуцированной продукции противовоспалительного цитокина ИЛ-4 свидетельствует о развитии регуляторного иммунного дисбаланса, определяемого по нарушению соотношения между Th1/Th2-хелперами с преобладанием продукции цитокинов Th2 профиля [52]. Так, у больных НАЖБП, неотягощенной и отягощенной хронической HCV-инфекцией, определялось значимое повышение спонтанной продукции ИЛ-4 до 56(50;225) пг/мл и до 94(75;143) пг/мл соответственно, а также индуцированной продукции данного цитокина до 480 (143;883) пг/мл и 479(405;573) пг/мл соответственно (по сравнению с группой контроля $p<0,05$). У больных ХГС без признаков МС повышения спонтанной и индуцированной продукции ИЛ-4 выявлено не было. Таким образом, у больных группы НАЖБП+ХГС зафиксированы признаки цитокинового дисбаланса, характерного не только для ХГС, но и для НАЖБП на фоне МС.

У больных ХДЗП исследуемых групп, вне зависимости от этиологического фактора, наблюдалось достоверное увеличение индуцированной продукции интеграционно-регуляторного цитокина ИЛ-2 (у больных НАСГ – до 134(29;205) пг/мл, у пациентов с НАЖБП+ХГС – до 110(58;175) пг/мл, у больных ХГС – 70(32;154) пг/мл) по сравнению с группой контроля ($Me=17(10;30)$ пг/мл, $p<0,05$). Избыточная секреция ИЛ-2, наряду с провоспалительными цитокинами и ИФН γ принимает участие в развитии и поддержании иммунного воспаления при ХДЗП [52]. Оказывая влияние на моноклеарные клетки, ИЛ-2 усиливает генерацию ими АФК и перекисей, потенцируя явления окислительного стресса. Кроме того, ИЛ-2, являясь фактором роста лимфоцитов, вносит значимый вклад в регуляцию численности иммунных клеток [153].

Нарушения функциональной активности иммунокомпетентных клеток и дисбаланс цитокиновой регуляции при ХДЗП приводят к трансформации взаимоотношений элементов СИ, в том числе на ее структурно-морфологическом уровне организации, что отражается на субпопуляционном составе лимфоцитов периферической крови. В ходе проведенного иммунологического исследования больных НАСГ были выявлены отличия субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови пациентов с НАСГ на стадии F 0 по METAVIR (без фиброзных изменений печени) и на стадии F I-III по METAVIR (с фиброзом печени). Так у больных НАСГ и F 0 по METAVIR наблюдалось развитие субпопуляционного дисбаланса лимфоцитов периферической крови по типу иммуноактивации, о чем свидетельствовало повышение абсолютного количества Т-хелперов CD3+CD4+ до $1118,8\pm115/\text{л}$ (группе контроля – $822,6\pm25,7/\text{л}$, $p<0,05$), CD4+CD8+ дубль позитивных Т-клеток $24,2\pm9,2/\text{л}$ до (в группе контроля – $12,4\pm1,2/\text{л}$, $p<0,05$) и иммунорегуляторного индекса до $2,49\pm0,19$ CD4/CD8 (в группе контроля – $1,52\pm0,05$,

$p < 0,05$). Иммунодепрессивные нарушения в структурном звене СИ больных НАСГ проявлялись снижением численности субпопуляции NK-клеток CD3-CD(16+56+), что вероятно, обусловлено их селективным присутствием в зоне моноклеарных инфильтратов печени при НАСГ на фоне МС [54].

При прогрессировании НАСГ до стадии фиброза печени (F I-III по METAVIR) наблюдалось углубление субпопуляционного дисбаланса иммунокомпетентных клеток, что сопровождалось вовлечением в патологический процесс новых популяций лимфоцитов периферической крови. Так, у пациентов с НАСГ на стадии F I-III по METAVIR наряду с увеличением численности Т-хелперов CD3+CD4+ до $1302,4 \pm 120$ /л (по сравнению с группой контроля $p < 0,05$), дубль позитивных клеток CD4+CD8+ до $22,5 \pm 3,5$ /л (по сравнению с группой контроля $p < 0,05$) и иммунорегуляторного индекса до $2,58 \pm 0,4$ (по сравнению с группой контроля $p < 0,05$), повышенных у больных НАСГ на стадии F 0 по METAVIR, определялось увеличение абсолютного количества лимфоцитов до $2537,1 \pm 191$ /л (в группе контроля – $1974,7 \pm 63,9$ /л, $p < 0,05$), Т-лимфоцитов CD3+ до $1974,6 \pm 130,7$ /л (в группе контроля – $1446, \pm 47$ /л, $p < 0,05$), активированных Т-клеток CD3+HLA DR+ до $183,3 \pm 37,2$ /л (в группе контроля – $64,8 \pm 4,8$ /л, $p < 0,05$), активированных NK-клеток CD(16+56+)HLA DR+ до $41,13 \pm 7,4$ /л (в группе контроля – $19,6 \pm 1,4$ /л, $p < 0,05$) и HLADR+положительных лимфоцитов до $617,6 \pm 8$ /л (в группе контроля – $318,9 \pm 17,2$ /л, $p < 0,05$) периферической крови. Иммунодепрессивные нарушения на данной стадии НАСГ определялись по критерию увеличения численности лимфоцитов, экспрессирующих рецептор CD95+ до $221,5 \pm 50,5$ /л (в группе контроля – $111,5 \pm 4,7$ /л, $p < 0,05$), наличие которого обуславливает готовность лимфоцитов периферической крови к реализации программы апоптоза [48], и может быть связано с повышением уровня продуктов пероксидации (МДА) как внутри иммунокомпетентных клеток, так и в сыворотке крови.

У пациентов с НАЖБП+ХГС и больных ХГС изменения в состав иммунокомпетентных клеток периферической крови вносит непосредственно сам вирус HCV. По данным проведенного иммунологического исследования у больных указанных групп выявлены признаки субпопуляционного дисбаланса лимфоцитов периферической крови, выраженность которого зависела от стадии заболевания, а также наличия МС. Так, у пациентов с НАЖБП+ХГС, в отличие от больных ХГС без признаков МС, независимо от стадии заболевания наблюдалось снижение численности CD25+позитивных лимфоцитов. Данный показатель для пациентов с сочетанием двух этиологических факторов – НАЖБП и ХГС, составил 82 ± 10 /л, в то время как для пациентов группы ХГС – 134 ± 16 /л ($p < 0,05$). Значимых различий по остальным популяциям лимфоцитов периферической крови между больными групп НАЖБП+ХГС и ХГС выявлено не было. У 67% пациентов группы НАЖБП+ХГС и 71% больных ХГС на доцирротических стадиях заболевания развивались иммунные нарушения активационного характера. Так, у пациентов с

наличием вируса HCV (группы больных НАЖБП+ХГС и пациентов с ХГС) на стадии F 0 по METAVIR наблюдалось увеличение численности активированных Т-клеток CD3+HLA DR+ до $134 \pm 25/\text{л}$, HLA DR+позитивных лимфоцитов до $526,9 \pm 80,8/\text{л}$ и лимфоцитов, экспрессирующих на своей мембране рецептор CD95+ до $204 \pm 13,9/\text{л}$ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Повышение абсолютного количества активированных Т-клеток CD3+HLA DR+ периферической крови при хронической HCV-инфекции, вероятно, обусловлено активацией Т-клеточного звена иммунитета в ответ на присутствие вируса гепатита С. Увеличение численности лимфоцитов с экспрессией CD95+, вероятно, связано с активацией программы апоптоза иммунокомпетентных клеток вследствие способности вируса HCV к репликации во всех типах лимфоцитов [52], а также внутриклеточным накоплением МДА. С другой стороны, увеличение абсолютного количества лимфоцитов с экспрессией маркера готовности к апоптозу CD95+ можно рассматривать как патогенетический механизм ограничения инфекционного процесса при ХГС посредством гибели инфицированных вирусом HCV клеток [32].

На стадии F I-III по METAVIR наряду с увеличением абсолютного количества активированных Т-клеток CD3+HLA DR+ до $144 \pm 28/\text{л}$ ($p < 0,05$) и HLA DR+позитивных лимфоцитов до $579,9 \pm 73,1/\text{л}$ ($p < 0,05$) периферической крови у больных с наличием вируса HCV (группы пациентов м НАЖБП+ХГС и больных ХГС), в патологический процесс вовлекались активированные НК-клетки CD(16+56+)HLA DR+ ($M = 34 \pm 9/\text{л}$), наблюдалось увеличение иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+ до $2,28 \pm 0,2$ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Признаки иммунодепрессии на данной стадии заболевания определялись по уровню снижения абсолютного количества Т-киллеров CD3+CD8+ ($M = 444,57 \pm 27$) в сравнении с контрольной группой ($M = 556,6 \pm 24,1/\text{л}$, $p < 0,05$).

У пациентов с наличием вируса HCV (группы больных НАЖБП+ХГС и ХГС) наиболее выраженные иммунные нарушения в субпопуляционном составе лимфоцитов, свидетельствующие о формировании вторичной иммунной недостаточности, наблюдались на цирротической стадии заболевания. Так, при F IV по METAVIR у пациентов данной категории наблюдалось снижение численности не только большинства исследуемых субпопуляций лимфоцитов: Т-лимфоцитов CD3+ до $893,7 \pm 109/\text{л}$ (в контрольной группе – $1446,3 \pm 47/\text{л}$, $p < 0,05$), Т-хелперов CD3+CD4+ до $552 \pm 108/\text{л}$ (в контрольной группе – $822,6 \pm 25,7/\text{л}$, $p < 0,05$), Т-киллеров CD3+CD8+ до $229 \pm 23/\text{л}$ (в контрольной группе – $556,6 \pm 24,1/\text{л}$, $p < 0,05$), НК-клеток CD3-CD(16+56+) до $122 \pm 27,1/\text{л}$ (в контрольной группе – $241,9 \pm 14,6/\text{л}$, $p < 0,05$), CD25+позитивных лимфоцитов до $64,4 \pm 33,4/\text{л}$ (в контрольной группе – $147,9 \pm 10,5/\text{л}$, $p < 0,05$), CD95+лимфоцитов до $30 \pm 16/\text{л}$ (в контрольной группе – $111,5 \pm 4,7/\text{л}$, $p < 0,05$), но и абсолютного количества лимфоцитов до $1028 \pm 152/\text{л}$ (в контрольной группе – $1974,7 \pm 63,9/\text{л}$, $p < 0,05$) и лейкоцитов до $3,9 \pm 0,21/\text{л}$ (в контрольной группе – $6,5 \pm 0,27 \cdot 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$) периферической крови. Полученные данные

согласуются с ранее проведенными исследованиями, свидетельствующими о снижении субпопуляций CD4+, CD16+, CD25+лимфоцитов периферической крови у больных на цирротической стадии хронических вирусных гепатитов [50]. Как известно, вирус HCV, обладая иммунотропностью, способен к размножению во всех типах лимфоцитов с последующей активизацией процессов апоптоза иммунокомпетентных клеток [52] и развитием лимфопении. Кроме того, по данным проведенного исследования у пациентов с наличием вируса HCV на цирротической стадии заболевания, наряду с повышением МДА внутри ПМК, была выявлена максимальная концентрация данного вещества в сыворотке крови, что также вносит свой вклад в общей и субпопуляционной лейкопении.

Как известно, рецептор CD95+ определяет готовность клетки к апоптозу. Снижение экспрессии CD95+ способствует сохранению жизнеспособности инфицированных иммунных клеток и дальнейшему размножению вируса HCV, что приводит к распространению инфекционного процесса в организме и прогрессии ХГС. Так, у больных с наличием вируса HCV на цирротической стадии заболевания выявлено снижение численности популяций лимфоцитов периферической крови, экспрессирующих CD95+. Полученные результаты согласуются с данными ранее проведенных исследований об угнетении при ХГС апоптоза лимфоцитов периферической крови [97] и рассматривающих одним из факторов персистенции вируса HCV в организме подавление процессов запрограммированной гибели инфицированных клеток [32].

Значимым фактором прогрессии ХГС является снижение абсолютного количества НК-клеток периферической крови ($p < 0,05$), что было зафиксировано у больных с наличием вируса HCV на цирротической стадии заболевания [52]. Известно, что НК-клетки участвуют в распознавании и лизисе инфицированных вирусом HCV клеток, в том числе внепеченочной локализации, являются продуцентами цитокинов ФНО α и ИФН γ , необходимых для индукции и поддержания полноценного иммунного ответа [153]. Поэтому снижение численности НК-клеток CD3-CD(16+56+) периферической крови, наблюдаемой на стадии F IV по METAVIR заболевания у больных групп НАЖБП+ХГС и ХГС, способствует персистенции вируса HCV в организме и прогрессии заболевания.

Как известно, важное значение в осуществлении иммунологической защиты организма от HCV играет эффективный Т-клеточный ответ, в формировании которого основную роль отводят специфическим Т-киллерам CD3+CD8+, принимающим участие в уничтожении инфицированных вирусом HCV клеток. Распознавая вирусные антигены в комплексе с продуктами главного комплекса гистосовместимости I класса на мембране зараженных клеток, Т-киллеры инициируют процессы апоптоза в инфицированных клетках-мишенях, препятствуя тем самым дальнейшему размножению вируса и высвобождению дочерних вирусных копий из пораженных клеток. В связи с чем уменьшение данной субпопуляции лимфоцитов можно рассматривать в качестве

возможных причин прогрессирования ХГС до стадии цирроза печени. По данным проведенного исследования установлено, что на цирротической стадии заболевания у больных ХДЗП с наличием вируса HCV (группы пациентов с НАЖБП+ХГС и больных ХГС) абсолютное количество Т-киллеров CD3+CD8+ периферической крови не превышало 295/л, в то время как на доцирротических стадиях ХГС – не снижалось менее 313/л. Полученные данные позволяют использовать критерий снижения численности Т-киллеров CD3+CD8+ периферической крови $\leq 295/\text{л}$ в качестве дополнительного иммунологического параметра для определения цирротической стадии ХГС в сочетании или без НАЖБП и МС (патент на изобретение № 2563129).

По результатам исследования гуморального звена СИ у исследуемых групп больных ХДЗП выявлено повышение уровня ЦИК крови при НАСГ – до $82,1 \pm 3,9$ ед., в группе НАЖБП+ХГС – до $95,4 \pm 13,2$ ед., при ХГС – до $91,3 \pm 7,1$ ед., в то время как в контрольной группе данный показатель составил $66,5 \pm 2,5/\text{л}$ ($p < 0,05$). Как известно, элиминация ЦИК осуществляется посредством их фагоцитоза системой мононуклеарных фагоцитов [153], поэтому увеличение уровня ЦИК периферической крови у больных ХДЗП свидетельствует о снижении функциональной активности мононуклеаров. Полученные данные согласуются с ранее проведенными исследованиями [119, 136].

Таким образом, данные комплексного обследования пациентов с ХДЗП свидетельствуют о развитии в условиях оксидативного стресса и антиоксидантной недостаточности иммунных нарушений, выявляемых на регуляторном, функциональном и структурно-морфологическом уровнях организации СИ, характер и выраженность которых зависит от этиологического фактора и стадии ХДЗП. У больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ иммунные нарушения выявлялись в 94% случаев, у пациентов с МС и НАЖБП, отягощенной ХГС, – в 100% случаев, у больных ХГС без признаков МС – в 97% случаев.

Как известно, значимую роль в патогенезе развития и прогрессии оксидативного стресса при ХДЗП играет митохондриальная дисфункция [3, 19]. С целью коррекции митохондриальной дисфункции, нормализации энергетического обмена клетки, уменьшения выраженности оксидативного стресса и восстановления функциональной активности соматических и иммунокомпетентных клеток в составе комплексной терапии больных ХДЗП применялись сукцинатсодержащие лекарственные препараты: ремаксол (для парентерального введения) и в группе больных НАСГ – цитофлавин (для приема внутрь). В качестве препарата сравнения был выбран гепатопротектор S-аденозил-L-метионин (см. главу 1.6).

Сукцинатсодержащий лекарственный препарат ремаксол представляет собой многокомпонентное лекарственное средство, эффекты которого обусловлены входящими в его состав янтарной кислотой, метионином, инозином и никотинамидом. Известно, что янтарная кислота обладает прямым модифицирующим действием на клеточный метаболизм посредством активации

FAD-зависимого сукцинатоксидазного звена цикла Кребса (более резистентного к гипоксии по сравнению с НАД-зависимыми оксидазами), усиления окислительных процессов в цикле Кребса, увеличения внутриклеточного фонда макроэргических соединений (АТФ и креатинфосфата), интенсификации перехода глюкозы в гликоген [34, 43, 106], что способствует восстановлению энергетического гомеостаза и внутриклеточного метаболизма. Благодаря содержанию метионина в комбинации с другими активными веществами в составе ремаксола, под влиянием фермента метионаденозилтрансферазы в присутствии АТФ происходит синтез эндогенного S-аденозил-L-метионина [84]. Потенцирующие эффекты других биологически активных компонентов ремаксола способствуют восстановлению дыхательной цепи митохондрий (никотинамид), усилению синтеза макроэргических молекул (инозин).

Другим комплексным сукцинатсодержащим лекарственным препаратом является цитопротектор цитофлавин, особенности фармакологического действия которого, также обусловлены входящими в его состав активными веществами и обладающими синергичным влиянием на разные энергосинтезирующие системы организма (янтарная кислота, никотинамид, рибоксин (инозин) и рибофлавин) [106].

На фоне проводимой терапии у больных ХДЗП всех исследуемых групп наблюдалось улучшение самочувствия и клинического течения заболевания, определяемое по частоте регрессии жалоб, предъявляемых пациентами, и патологических синдромов, выявленных по данным объективного осмотра. Более существенная положительная динамика отмечена в группах больных ХДЗП, получавших в составе комплексной терапии сукцинатсодержащие препараты (группы I и III). Так, у больных НАСГ (группа I) на фоне проводимого комбинированного лечения препаратами янтарной кислоты (ремаксолом и цитофлавином) регрессия астеновегетативного синдрома наблюдалась в 92% случаев (в группе II – 76% случаев, $p < 0,05$), тяжести в правом подреберье в 64% случаев (в группе II – в 30% случаев, $p < 0,05$), диспептического синдрома – в 60% случаев (в группе II – в 43% случаев, $p < 0,05$) и инфекционного синдрома – в 11% случаев (в группе II – в 3% случаев, $p < 0,05$). У 83% пациентов с наличием вируса HCV после курса терапии инфузионным сукцинатсодержащим лекарственным препаратом ремаксолом (группа III) зафиксирована регрессия жалоб астеновегетативного характера (в группе IV – у 41% больных, $p < 0,05$), у 44% пациентов – диспептического синдрома (в группе IV – у 23% больных, $p < 0,05$), у 45% больных – болей в правом подреберье (в группе IV – у 20% больных, $p < 0,05$).

По результатам объективного осмотра пациентов группы I после курса комбинированного лечения препаратами янтарной кислоты (ремаксолом и цитофлавин) гепатомегалия и болезненность в правом подреберье при пальпации органов брюшной полости регрессировала чаще – в 31% и 63% случаев соответственно, чем в группе II (в 3% и 54% случаев соответственно, $p < 0,05$). У пациентов групп I и II на фоне проводимой терапии в долгосрочном перио-

де лечения зафиксировано снижение веса тела на 3-7%, обе исследуемые группы оставались сопоставимыми между собой по данному показателю. У больных с наличием вируса HCV, получавших инфузионную терапию ремаксолом (группа III), также отмечено более значимое снижение частоты выявления болевого синдрома в правом подреберье (в 33% случаев) и выраженности гепатомегалии (в 53% случаев), чем в группе IV (в 6% и 18% случаев соответственно, $p < 0,05$). Объективных признаков холестатического синдрома после курса терапии ни в одной исследуемой группе не было выявлено.

У больных MC и НАЖБП на стадии НАСГ гепатотропный эффект проводимой терапии оценивался не только по уровню снижения гепатоспецифических ферментов АЛТ и АСТ, но и по количеству больных, достигших нормализации основных биохимических показателей (АЛТ, АСТ, общего билирубина и ГГТП) в конце курса лечения. Помимо влияния на синдром цитолиза, проводимая терапия сукцинатсодержащими лекарственными препаратами и S-аденозил-L-метионином, как в долгосрочном, так и в короткосрочном периодах лечения, оказывала значимый антихолестатический эффект.

Как известно, развитие холестатического синдрома при ХДЗП приводит к ухудшению течения заболевания, поэтому коррекция проявлений синдрома холестаза является важной задачей лечения. Наряду с уменьшением биохимических проявлений холестатического синдрома у больных ХДЗП вне зависимости от этиологического фактора после окончания инфузионного курса терапии также отмечалась регрессия кожного зуда, по данным объективного осмотра – субиктеричности кожных покровов, видимых слизистых и склер.

У пациентов с MC и НАЖБП на стадии НАСГ, получавших комбинированную терапию сукцинатсодержащими лекарственными препаратами (группа I), в конце курса лечения нормализация показателей синдрома цитолиза и холестаза наблюдалась в 75,7%, в то время как у больных, применявших в составе комплексной терапии S-аденозил-L-метионин (группа II) – в 37,8% случаев ($p < 0,05$). У больных ХДЗП с наличием вируса HCV после 11-дневного курса инфузионной терапии также наблюдалось значимое снижение синдрома цитолиза (определяемого по уровню уменьшения биохимических показателей АЛТ, АСТ) и холестаза (определяемого по уровню снижения биохимических показателей общего билирубина и ГГТП) ($p < 0,05$). Наиболее существенная положительная динамика зафиксирована после 11-дневного инфузионного курса ремаксолом в группе III. Так, у больных данной категории отмечено снижение АЛТ с $151,7 \pm 18,6$ Е/л до $95,9 \pm 11,9$ Е/л, $p < 0,01$ (в группе IV – с $85,2 \pm 10,7$ до $65,4 \pm 7,2$ Е/л, $p < 0,05$), ГГТП – с $126 \pm 19,8$ Е/л до $100 \pm 13,8$ Е/л, $p < 0,01$ (в группе IV – с $102,5 \pm 19,7$ Е/л до $90,6 \pm 22,7$ Е/л, $p < 0,05$), общего билирубина с $19,6 \pm 1,46$ мкмоль/л до $11,6 \pm 1,54$ мкмоль/л, $p < 0,01$ (в группе IV – с $19 \pm 2,36$ мкмоль/л до $15 \pm 1,8$ мкмоль/л, $p < 0,05$). При этом максимальный уровень снижения биохимических показателей АЛТ и ГГТП наблюдался у больных группы IIIа

(пациенты с МС и НАЖБП, отягощенной хронической HCV-инфекцией, получавшие терапию ремаксолом) по сравнению с пациентами групп Шб, IVa, IVб ($p<0,05$).

Установлено, что НАЖБП, включая НАСГ, играет значимую роль в инициации и усугублении атерогенной дислипидемии, способствуя увеличению риска развития ИБС и таких сердечно-сосудистых осложнений как ОИМ и ОНМК [2, 56]. Поэтому коррекция нарушений липидного профиля у больных данной категории является одной из приоритетных задач проводимой терапии. Однако широкое применение наиболее часто используемого класса гиполипидемических препаратов – статинов, у пациентов с МС и НАЖБП на стадии НАСГ ограничено в виду возможного развития гепатотоксичности [18, 64, 67, 89, 118, 155, 165, 193, 253]. С другой стороны, длительно существующая гиперлипидемия способствует формированию и прогрессии НАСГ [3].

У пациентов с МС и НАЖБП на стадии НАСГ, получавших в составе комплексной терапии сукцинатсодержащие лекарственные препараты (группа I), отмечено благоприятное влияние препаратов янтарной кислоты на атерогенную дислипидемию. В короткосрочном периоде лечения больных НАСГ сукцинатсодержащими лекарственными препаратами (группа Ia) зафиксирован гиполипидемический эффект, определяемый по уровню снижения общего холестерина с $6,55\pm 0,16$ ммоль/л до $5,8\pm 0,15$ ммоль/л ($p<0,05$), триглицеридов с $2,04\pm 0,14$ ммоль/л до $1,88\pm 0,14$ ммоль/л ($p<0,05$), ЛПНП с $4,0\pm 0,18$ ммоль/л до $3,65\pm 0,19$ ммоль/л ($p<0,05$), коэффициента атерогенности – с $4,68\pm 0,35$ ммоль/л до $4,27\pm 0,36$ ммоль/л ($p<0,05$), в то время как в группе сравнения данного эффекта выявлено не было.

В долгосрочном периоде лечения на фоне комбинированной терапии препаратами янтарной кислоты у 41% пациентов группы I регистрировалась нормализация гипертриглицеридемии, у больных группы II – только в 8% случаев ($p<0,05$). Наряду с регрессией гипертриглицеридемии у больных группы I в долгосрочном периоде лечения наблюдалось снижение уровня общего холестерина сыворотки крови до $5,5\pm 0,25$ ммоль/л ($p<0,05$), ЛПНП до $3,41\pm 0,17$ ммоль/л ($p<0,05$), коэффициента атерогенности до $3,78\pm 0,27$ ммоль/л ($p<0,05$). У больных НАЖБП, отягощенной ХГС, на фоне терапии ремаксолом (группа IIIa) также зафиксировано уменьшение проявлений атерогенной дислипидемии, определяемой по уровню снижения ТГ с $1,96\pm 0,06$ до $1,72\pm 0,05$ ммоль/л ($p<0,05$), ЛПНП с $3,23\pm 0,05$ до $2,96\pm 0,04$ ммоль/л ($p<0,05$). Влияние на атерогенную дислипидемию является важным фармакологическим свойством сукцинатсодержащих лекарственных препаратов в условиях полиорганного поражения при НАЖБП и МС, наличия повышенных рисков кардиоваскулярных осложнений и ограничения возможности применения гиполипидемических препаратов.

Наряду с дислипидемией другим важным метаболическим нарушением при НАЖБП и МС является гипергликемия. Так, у больных ХДЗП, после 11-дневного инфузионного курса ремаксола (группы Ia и IIIa), наблюдалось снижение исходно повышенного уровня глюкозы

сыворотки крови ($p < 0,05$). Гипогликемический эффект сукцинатсодержащих лекарственных препаратов обусловлен существенным увеличением активности сукцинатдегидрогеназы. Доказано, что синтез инсулина под влиянием янтарной кислоты связан с усилением метаболических процессов в островковой ткани поджелудочной железы [43]. Влияния на гликемию препарата группы сравнения (S-аденозил-L-метионина) у исследуемых больных ХДЗП выявлено не было.

Существенный гепатотропный эффект, наблюдаемый в группах I и III, обусловлен более значимым снижением интенсивности процессов ПОЛ клеточных мембран на фоне применения сукцинатсодержащих лекарственных препаратов, чем в группах II и IV, получавших терапию препаратом сравнения S-аденозил-L-метионином. Так, у больных группы I после курса комбинированной терапии сукцинатсодержащими лекарственными препаратами МДА сыворотки крови снизилось с $4,23 \pm 0,3$ мкмоль/л до $2,81 \pm 0,21$ мкмоль/л, $p < 0,01$ (в группе II – с $4,41 \pm 0,31$ мкмоль/л до $3,49 \pm 0,1$ мкмоль/л, $p < 0,05$). У пациентов с наличием вируса HCV (группа III) на фоне терапии ремаксолом уровень МДА сыворотки крови также уменьшился – с $4,66 \pm 0,21$ мкмоль/л до $3,61 \pm 0,1$ мкмоль/л, $p < 0,01$ (в группе II – с $3,9 \pm 0,18$ мкмоль/л до $3,75 \pm 0,11$ мкмоль/л, $p < 0,05$). Максимальный эффект снижения МДА сыворотки крови был достигнут на фоне лечения ремаксолом у больных MC и НАЖБП, отягощенной хронической HCV-инфекцией (группа IIIa) по сравнению с пациентами групп IIIб, IVa, IVб ($p < 0,05$).

Снижение уровня МДА сыворотки крови больных ХДЗП обусловлено восстановлением функционирования ферментного и субстратного звеньев АОС. На фоне проводимой терапии у пациентов во всех исследуемых группах наблюдалось уменьшение признаков антиоксидантной недостаточности субстратного звена АОС, о чем свидетельствовало нарастание уровня восстановленного глутатиона эритроцитов. Так, в группе I, у больных с исходно сниженным уровнем восстановленного глутатиона эритроцитов, при использовании сукцинатсодержащих лекарственных препаратов выявлено более существенное повышение концентрации восстановленного глутатиона (с $1,55 \pm 0,18$ до $1,91 \pm 0,17$ мкмоль/л, $p < 0,001$), чем в группе II (с $1,62 \pm 0,19$ мкмоль/л до $1,74 \pm 0,18$ мкмоль/л, $p = 0,001$). У пациентов с наличием вируса HCV (группа III) на фоне 11-дневного инфузионного курса ремаксола также наблюдалось более значимое повышение содержания восстановленной формы глутатиона (с $1,78 \pm 0,1$ мкмоль/л до $2,09 \pm 0,12$ мкмоль/л, $p < 0,01$), чем в группе IV – $1,88 \pm 0,22$ мкмоль/л до $1,96 \pm 0,21$ ($p < 0,05$). Максимальный среднегрупповой прирост уровня глутатиона был зафиксирован после применения ремаксола у больных MC и НАЖБП, отягощенной хронической HCV-инфекцией (группа IIIa), и составил 18% (против 4% в группе больных ХГС без признаков MC (группа IIIб), $p < 0,05$).

Повышение концентрации восстановленной формы глутатиона в группах больных ХДЗП, получавших сукцинатсодержащие лекарственные препараты, вероятно, обусловлено активацией

FAD-зависимой сукцинатоксидазы, способствующей в условиях гипоксии нормализации энергосинтезирующей функции митохондрий, что обеспечивает увеличение внутриклеточного фонда макроэргических соединений (АТФ и креатинфосфата) и интенсификацию метаболических процессов в клетке, в том числе эндогенное образование низкомолекулярного антиоксиданта глутатиона [34, 43, 106]. Другие биологически активные компоненты, входящие в состав ремаксола и цитофлавина, потенцируют эффекты янтарной кислоты, способствуя восстановлению аэробного гликолиза за счет активации NAD-зависимых ферментных дегидрогеназ цикла Кребса (никотинамид), ресинтеза АТФ и ГТФ, а также вторичных мессенджеров цАМФ и цГМФ (инозин, рибофлавин) [82-84, 106]. В условиях нормализации энергосинтезирующей функции митохондрий, из АТФ и метионина образуется эндогенный S-аденозил-L-метионин, принимающий участие в реакциях трансметилирования и, тем самым, обеспечивающий продукцию глутатиона [127-133]. Таким, образом, сочетанное действие активных компонентов, входящих в состав ремаксола и цитофлавина, обуславливают выраженный антигипоксический и антиоксидантный эффекты данных лекарственных препаратов.

На фоне применения экзогенного S-аденозил-L-метионина антиоксидантный эффект был выражен в меньшей степени. Принимая участие в синтезе глутатиона, S-аденозил-L-метионин проявляет существенный антиоксидантный эффект. Однако, в связи с отсутствием трансмембранного переносчика для экзогенного S-аденозил-L-метионина, проникновение в клетку данного вещества возможно при достаточном энергообеспечении в результате перехода в гомоцистеин с меньшей молекулярной массой и последующим восстановлением своей химической структуры при внутриклеточном реметилировании [129]. Однако при ХДЗП в условиях гипоксии и дефицита АТФ активность данных химических процессов может быть снижена, что обуславливает менее значимое нарастание уровня восстановленного глутатиона у больных ХДЗП, получавших S-аденозил-L-метионин, по сравнению с пациентами, применявшими сукцинатсодержащие лекарственные препараты.

Наряду с уменьшением признаков антиоксидантной недостаточности субстратного звена АОС у больных ХДЗП на фоне проводимой терапии наблюдалось повышение активности КАТ, что свидетельствовало о снижении антиоксидантной недостаточности ферментного звена АОС. Так, у больных НАСГ (группа I), получавших в составе комплексной терапии сукцинатсодержащие лекарственные препараты, отмечено нарастание данного показателя с $5,02 \pm 0,26$ Е/л до $5,81 \pm 0,25$ Е/л ($p < 0,01$). В группе II также регистрировалось увеличение активности КАТ с $5,13 \pm 0,21$ до $5,52 \pm 0,27$ Е/л ($p < 0,05$), однако этот эффект был выражен в меньшей степени. У больных с наличием вируса HCV (группа III) на фоне проводимой терапии ремаксолом также наблюдалось более существенное увеличение активности фермента КАТ (с $4,55 \pm 0,13$ Е/л по $5,11 \pm 0,14$ Е/л, $p < 0,001$, чем в группе IV (с $4,94 \pm 0,12$ Е/л до $5,07 \pm 0,1$ Е/л, $p < 0,05$). Максималь-

ный среднегрупповой прирост активности КАТ был зафиксирован после инфузионного курса ремаксола у больных НАЖБП+ХГС (группа IIIa), и составил 14% (против 5% в группе больных ХГС без признаков МС (группа IIIб), $p<0,05$).

Существенное увеличение активности КАТ на фоне применения сукцинатсодержащих лекарственных препаратов, вероятно, обусловлено коррекцией митохондриальной дисфункции, что сопровождается сопряжением окислительного фосфорилирования, восстановлением энергопродукции клетки, снижением синтеза АФК митохондриями, уменьшением оксидативного повреждения белковых соединений и нормализацией их функциональной активности, включая антиоксидантные ферменты [49, 127]. Менее значимое повышение активности КАТ на фоне применения S-аденозил-L-метионина, вероятно, обусловлено отсутствием влияния данного лекарственного препарата на проявления тканевой гипоксии и энергетический обмен клетки. Основные эффекты S-аденозил-L-метионина связаны со снижением проявлений оксидативного стресса и уменьшением повреждающего воздействия свободных радикалов на структуру и функциональную активность ферментов АОС за счет повышения синтеза глутатиона. Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований, свидетельствующих о положительном влиянии исследуемых лекарственных препаратов – S-аденозил-L-метионина [11] и ремаксола [34] на основные показатели АОС. Учитывая определяющую роль процессов ПОЛ в развитии синдрома цитолиза, наряду с уменьшением признаков антиоксидантной недостаточности и содержания продуктов ПОЛ в сыворотке крови, у пациентов с ХДЗП наблюдалось закономерное снижение биохимической активности заболевания, что было описано выше.

В условиях улучшения функциональной активности АОС у исследуемых пациентов с ХДЗП наблюдалось снижение концентрации продуктов ПОЛ не только в сыворотке крови, но и в ПМК. Так, у больных групп I и III на фоне проводимого лечения сукцинатсодержащими лекарственными препаратами отмечено более выраженное снижение уровня МДА ПМК, чем у пациентов групп II и IV ($p<0,05$). Избыточное образование продуктов пероксидации, свободных радикалов и АФК способствует изменению секреторной активности иммунных клеток [153]. Поэтому наряду со снижением уровня МДА в ПМК и сыворотки крови у исследуемых больных ХДЗП наблюдалось уменьшение признаков иммунных нарушений в регуляторном и функциональном звеньях СИ. Так, у пациентов ХДЗП на фоне проводимой терапии регистрировалось снижение спонтанной продукции провоспалительных цитокинов. У больных НАСГ, в группе I, наблюдалось уменьшение спонтанной продукции ФНО α (с 72(61;94) пг/мл до 20(6;35) пг/мл, $p<0,05$) и ИЛ-6 (с 99(54;120) пг/мл до 61(49;82) пг/мл, $p<0,05$), в группе II – ФНО α – с 77(49;125) пг/мл до 48(43;53) пг/мл, $p<0,05$; ИЛ-6 – с 82(64;153) пг/мл до 53(45;145) пг/мл, $p<0,05$). У больных с наличием вируса HCV также зафиксировано уменьшение спонтанной

продукции провоспалительного цитокина ИЛ-6: в группе III – с 77(27;88) пг/мл до 53(20;67) пг/мл ($p<0,05$), в группе IV – с 82(73;93) пг/мл до 62(46;70) пг/мл ($p<0,05$). У пациентов с исходно повышенными значениями спонтанной продукции ФНО α и ИЛ-1 β наблюдалось снижение данных показателей на фоне терапии: в группе III ФНО α – с 89(31;141) пг/мл до 59(25;75) пг/мл ($p<0,05$) (в группе IV – с 89(78;175) пг/мл до 52(33;55) пг/мл, $p<0,05$), ИЛ-1 β – с 99(68;160) пг/мл до 60(53;99) пг/мл ($p<0,05$) (в группе IV – с 94(84;174) пг/мл, $p<0,05$).

Снижение содержания МДА в ПМК у больных ХДЗП на фоне проводимой терапии способствовало усилению функциональной активности иммунокомпетентных клеток и уменьшению проявлений клеточной анергии, что определялось по уровню нарастания индуцированной продукции цитокинов и НСТ-теста. Так, у больных НАСГ (группа I) после курса лечения регистрировалось увеличение активационной продукции провоспалительного цитокина ФНО α с 215(184;253) пг/мл ($p<0,05$), ИЛ-1 β – с 278(142;658) пг/мл ($p<0,05$), ИЛ-6 – с 588(475;978) пг/мл ($p<0,05$), ИЛ-8 – с 449(211;534) пг/мл до 845(634;956) пг/мл ($p<0,05$) и индуцированного НСТ-теста – с $121,86\pm 6,95$ ед млн кл до $137,3\pm 6,34$ ед млн кл ($p<0,05$). Кроме того, в группе I после курса комбинированной терапии сукцинатсодержащими лекарственными препаратами наблюдалось уменьшение спонтанной и индуцированной продукции противовоспалительного цитокина ИЛ-4 с 72(62;200) пг/мл до 53(23;125) пг/мл ($p<0,05$) и с 531(481;643) пг/мл до 268(120;497) пг/мл ($p<0,05$) соответственно, а также снижение активационной продукции ИЛ-2 с 142(134;211) пг/мл до 119(98;149) пг/мл ($p<0,05$).

В группе III, получавшей 11-дневную инфузионную терапию ремаксолом, также наблюдалось повышение индуцированной продукции провоспалительных цитокинов ФНО α с 305(168;870) пг/мл до 385(264;664) пг/мл ($p<0,05$), ИЛ-1 β – с 625(363;3400) пг/мл до 790(593;942) пг/мл ($p<0,05$), ИЛ-6 – с 992(593;1489) пг/мл до 1043(834;1254) пг/мл ($p<0,05$), НСТ-теста – с $125\pm 9,28$ ед млн кл до $133,37\pm 8,99$ ед млн кл ($p<0,05$). У больных группы IIIа также регистрировалось снижение спонтанной и индуцированной продукции противовоспалительного цитокина ИЛ-4 с 100(75;143) пг/мл до 73(58;89) пг/мл ($p<0,05$) и с 479(400;623) пг/мл до 313(256;374) пг/мл ($p<0,05$) соответственно. Препарат сравнения S-аденозил-L-метионин не оказывал значимого влияния на функциональную активность иммунных клеток, определяемую по уровню снижения индуцированной (активационной) продукции основных групп цитокинов и НСТ-теста.

Положительная динамика после курса терапии сукцинатсодержащими лекарственными препаратами отмечена и по показателям интерферонового статуса. Так, у больных НАСГ I наблюдалось увеличение индуцированной продукции ИФН γ с 387(322;655) пг/мл до 800(554;997) пг/мл ($p<0,05$) на фоне снижения спонтанной продукции данного цитокина с 85(70;106) пг/мл до 18(15;44) пг/мл ($p<0,05$). Улучшение показателей интерферонового статуса

и функциональной активности периферических мононуклеаров при использовании сукцинатсодержащих лекарственных препаратов способствовало восстановлению противoinфекционного иммунитета больных НАСГ группы I, о чем свидетельствовало снижение частоты выявления инфекционного синдрома в долгосрочном периоде наблюдения с 11% до 0%.

У больных ХДЗП с наличием вируса HCV в группе III после 11-дневного инфузионного курса ремаксола также отмечено нарастание активационной продукции ИФН γ с 425(364;489) пг/мл до 765(475;842) пг/мл ($p<0,05$) на фоне снижения спонтанной продукции данного цитокина с 120(84;200) до 93(69;116) пг/мл ($p<0,05$). Влияния препарата сравнения S-аденозил-L-метионина на показатели индуцированной продукции цитокинов, НСТ-теста, показателей интерферонового статуса больных ХДЗП выявлено не было, что свидетельствовало об отсутствии воздействия данного лекарственного средства на функциональное состояние иммунокомпетентных клеток.

Снижение спонтанной и индуцированной продукции противовоспалительного цитокина ИЛ-4 у больных НАЖБП в сочетании или без ХГС после курса терапии сукцинатсодержащими лекарственными препаратами свидетельствовало об уменьшении признаков регуляторного дисбаланса Т-хелперных клеток Th1/Th2 в сторону Th1, в сравнении с исходным уровнем. Подобного влияния S-аденозил-L-метионина на секрецию ИЛ-4 выявлено не было.

Уменьшение цитокинового дисбаланса у больных ХДЗП на фоне применения сукцинатсодержащих лекарственных препаратов обусловлено восстановлением энергетического гомеостаза иммунных клеток с последующей нормализацией метаболических процессов, включая внутриклеточный синтез антиоксидантов ферментного и субстратного звена АОС. Активация антиоксидантных систем приводит к существенному снижению уровня МДА внутри ПМК и в сыворотке крови, что сопровождается улучшением функционирования иммунокомпетентных клеток, в том числе их цитокинпродуцирующей активности.

Как известно, цитокины играют значимую роль в регуляции численности иммунокомпетентных клеток. Так, наряду с уменьшением цитокинового дисбаланса у больных ХДЗП сукцинатсодержащие лекарственные препараты оказывали благоприятное иммуномодулирующее влияние на структурно-морфологическое звено СИ. Так, на фоне комбинированной терапии сукцинатсодержащими лекарственными препаратами у больных НАСГ и F I-III по METAVIR наблюдалось уменьшение признаков фенотипического дисбаланса лимфоцитов периферической крови, определяемой по тенденции к нормализации численности лимфоцитов с $2755,6\pm160,4/\text{л}$ до $2333,7\pm136,2/\text{л}$ ($p<0,05$), Т-лимфоцитов с $2097,3\pm56/\text{л}$ до $1764,8\pm80,1/\text{л}$ ($p<0,05$), Т-хелперов CD3+CD4+ с $1313,2\pm45,7/\text{л}$ до $1177,9\pm59/\text{л}$ ($p<0,05$), активированных Т-клеток CD3+HLA DR+ с $151,1\pm14,9/\text{л}$ до $118,6\pm10,8/\text{л}$ ($p<0,05$), активированных NK-клеток CD (16+56+)HLA DR+ с $45,3\pm5,2/\text{л}$ до $29,7\pm4,7/\text{л}$ ($p<0,05$) и HLADR+-лимфоцитов с $603,5\pm42,3/\text{л}$ до

475,2±28,6/л ($p<0,05$) периферической крови. Включение в состав комплексной терапии больных НАСГ S-аденозил-L-метионина также оказывало благоприятное влияние на абсолютное количество активированных NK-клеток CD(16+56+)HLADR+ ($p<0,05$) и лимфоцитов периферической крови, экспрессирующих на своей мембране рецептор HLA DR+ ($p<0,05$). Значимое уменьшение проявлений субпопуляционного дисбаланса периферической крови больных, получавших терапию сукцинатами, по сравнению с пациентами, применявшими S-аденозил-L-метионин, обусловлено более существенным влиянием препаратов янтарной кислоты на цитокинпродуцирующую функцию иммунных клеток.

В группе III, у больных с наличием вторичной иммунной недостаточности, на фоне 11-дневной инфузионной терапии ремаксолом также наблюдалось увеличение исходно сниженной численности лейкоцитов, лимфоцитов и отдельных субпопуляций иммунокомпетентных клеток (Т-лимфоцитов CD 3+ ($p<0,05$), Т-хелперов CD3+CD4+ ($p<0,05$), Т-киллеров CD3+ CD8+ ($p<0,01$), NK-клеток CD3-CD(16+56+) ($p<0,05$) периферической крови. Увеличение абсолютного количества иммунокомпетентных клеток периферической крови на фоне проводимой инфузионной терапии сукцинатсодержащим лекарственным препаратом ремаксолом также может быть обусловлено снижением уровня МДА в сыворотке крови и в ПМК, с последующим восстановлением функциональной активности и жизнеспособности иммунокомпетентных клеток. Влияния препарата сравнения S-аденозил-L-метионина на показатели структурно-морфологического звена СИ у исследуемых больных ХДЗП не наблюдалось.

Таким образом, развитие оксидативного стресса и антиоксидантной недостаточности ферментного и субстратного звеньев АОС у больных ХДЗП исследуемых групп приводят не только к гепатоцеллюлярному повреждению, но и способствуют формированию иммунных нарушений на регуляторном, функциональном и структурно-морфологическом уровнях СИ, что вносит свой вклад в процессы альтерации и активации процессов фиброгенеза печени с последующей прогрессией ХДЗП. Особенности иммунных нарушений зависят от этиологического фактора и стадии заболевания. При сочетании НАЖБП и ХГС усугубляются процессы воспаления и фиброзирования в печеночной паренхиме. Применение терапии сукцинатсодержащими лекарственными препаратами позволяет системно воздействовать на основные звенья патогенеза ХДЗП – оксидативный стресс, интенсивность процессов ПОЛ, антиоксидантную недостаточность субстратного и ферментного звеньев АОС, гиперлептемию, системные иммунные нарушения. Включение в состав комплексной терапии больных ХДЗП сукцинатсодержащих лекарственных препаратов повышает эффективность лечения и способствует улучшению клинического течения заболевания, данных объективного обследования больных ХДЗП, регрессии основных клинко-биохимических синдромов, при НАСГ – снижению атерогенной дислипидемии и гипергликемии, ассоциированных с данной патологией и МС. По результатам

проведенного исследования показана возможность применения сукцинатсодержащих лекарственных препаратов как при хронической HCV-инфекции, так и при метаболических нарушениях, что обуславливает выявленный существенный положительный эффект в группе больных с сочетанием двух патогенетических факторов – НАЖБП и ХГС. Применение сукцинатсодержащих лекарственных препаратов является патогенетически обоснованным и может быть включено в состав комплексной терапии ХДЗП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное диссертационное исследование посвящено изучению патогенеза НАЖБП и ХГС на фоне МС, определению роли оксидативного стресса и иммунных нарушений в развитии и прогрессировании хронической диффузной патологии печени, а также возможным способам их коррекции.

По результатам проведенного исследования установлено, что НАЖБП, неотягощенная и отягощенная хронической HCV-инфекцией, характеризуется прогрессирующим течением с формированием фиброзных и/или цирротических изменений печени, развитием основных клинико-патогенетических синдромов, окислительного стресса, антиоксидантной недостаточности и иммунных нарушений в регуляторном, функциональном и структурно-морфологическом звене СИ.

Особенности клинического течения НАЖБП и МС зависят от наличия ХГС. В структуре жалоб больных исследуемыми ХДЗП, независимо от этиологического фактора, преобладали проявления астеновегетативного синдрома. Тяжесть в правом подреберье чаще беспокоила пациентов с НАСГ. При НАЖБП, отягощенной ХГС, увеличивалась частота возникновения болей в правом подреберье, геморрагического синдрома, спленомегалии, пальмарной эритемы, телеангиоэктазий и проявлений печеночной энцефалопатии. Наряду с общеклиническими проявлениями, характерными для ХДЗП различной этиологии, у пациентов исследуемых групп выявлялись синдромы, ассоциированные с иммунными нарушениями (инфекционный, аутоиммунный и лимфопролиферативный синдромы). Частота развития инфекционного и аутоиммунного синдромов была выше при сочетании НАЖБП и ХГС, чем у больных НАСГ. Кроме того, у пациентов группы НАЖБП+ХГС, в отличие от больных НАСГ, наблюдалось развитие лимфопролиферативного синдрома, о чем свидетельствовало наличие абдоминальной лимфаденопатии, выявляемой по данным УЗИ и/или КТ.

Анализ полученных данных показал, что в группе больных НАЖБП+ХГС выявлялась сопутствующая патология, характерная как для пациентов с НАСГ (ожирение, АГ, нарушения углеводного обмена, ИБС, ЖКБ, дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника), так и для больных ХГС (хронический некалькулезный холецистит и астено-невротический/ипохондрический синдром).

В ходе проведенного исследования установлено, что для пациентов с неблагоприятным течением НАСГ (с развитием фиброза и/или цирроза печени) характерно наличие всей совокупности компонентов МС (ожирение, АГ, нарушения углеводного и липидного обменов), снижение уровня ЛПВП сыворотки крови до $1,09 \pm 0,07$ ммоль/л и повышение гликированного гемоглобина до $7,65 \pm 0,19$ %.

Как известно, наличие гепатоцеллюлярного повреждения при ХДЗП связывают с развитием оксидативного стресса, активацией процессов ПОЛ и антиоксидантной недостаточностью. Основными факторами, инициирующими оксидативный стресс при МС и НАЖБП, принято рассматривать митохондриальную дисфункцию и тканевую гипоксию, которые формируются на фоне секреторной активности висцеральной жировой ткани. С другой стороны, окислительный стресс представляет собой нарушение баланса между прооксидантными и антиоксидантными процессами в организме. Так, в ходе проведенного исследования получены данные о формировании при МС и НАЖБП, неотягощенной и отягощенной ХГС, антиоксидантной недостаточности ферментного звена АОС (по критериям снижения активности КАТ и соотношений КАТ, СОД, ГП к МДА сыворотки крови) и субстратного звена АОС (по критерию уменьшения соотношения глутатион восстановленный к МДА сыворотки крови и у больных группы НАЖБП+ХГС – уровня восстановленного глутатиона).

Сочетание таких факторов, как секреторная активность висцеральной жировой ткани, вирус HCV (у больных МС и НАЖБП, отягощенной ХГС), гиперлептинемия, антиоксидантная недостаточность способствуют развитию окислительного стресса, кумуляции токсичных продуктов ПОЛ (МДА) в сыворотке крови и внутри ПМК, что приводит к изменению функционирования иммуннокомпетентных клеток и развитию иммунных нарушений. В условиях оксидативного стресса, под влиянием продуктов ПОЛ (МДА) сыворотки крови увеличивается секреция цитокинов иммунными клетками, о чем свидетельствует повышение спонтанной продукции ПМК цитокинов различных классов. Так, у больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ зафиксированы изменения по типу иммуноактивации, что определялось по критерию повышения спонтанной продукции ФНО α , ИЛ-6 и ИФН γ . У пациентов с МС и НАЖБП, отягощенной ХГС, иммунные нарушения в регуляторном звене СИ были представлены усилением спонтанной продукции ИЛ-6 и ИФН γ . У больных МС и НАЖБП, отягощенной и неотягощенной ХГС, также наблюдалось повышение спонтанной и индуцированной продукции противовоспалительного цитокина ИЛ-4, усиление индуцированной продукции интеграционно-регуляторного цитокина ИЛ-2. Учитывая регуляторную роль цитокинов в обеспечении межклеточных взаимодействий, развитие цитокинового дисбаланса свидетельствует о наличии иммунных нарушений в регуляторном звене СИ. С другой стороны, в условиях внутриклеточного накопления МДА в ПМК у исследуемых больных ХДЗП наблюдалось снижение функциональной активности иммунных клеток в ответ на стимуляцию, о чем свидетельствовало снижение индуцированной продукции цитокинов. Так, у больных группы НАСГ наличие иммунодепрессии функционального звена СИ обуславливало снижение индуцированной продукции цитокинов ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН γ и НСТ-теста, у пациентов с МС и НАЖБП, отягощенной ХГС, – ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИФН γ и НСТ-теста.

На фоне цитокиновой дисрегуляции у исследуемых больных ХДЗП зафиксировано изменение численности различных популяций иммунокомпетентных клеток, что свидетельствовало о формировании иммунных нарушений в структурно-морфологическом звене СИ. Так, в ходе проведенного исследования у больных ХДЗП выявлено развитие субпопуляционного (фенотипического) дисбаланса лимфоцитов периферической крови, особенности которого зависели от этиологического фактора и стадии заболевания. Так, у больных МС и НАСГ без фиброзных изменений печени (на стадии F0 по METAVIR) наблюдалось увеличение численности Т-хелперов CD3+CD4+, дубль-позитивных клеток CD4+CD8+ периферической крови, повышение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8. При развитии фиброзных изменений печени (на стадии F I-III по METAVIR) иммунные нарушения усугублялись – наряду с имеющимися признаками фенотипического дисбаланса лимфоцитов на стадии F 0 по METAVIR, в патологический процесс вовлекались новые популяции иммунокомпетентных клеток – увеличивалась численность активированных Т-клеток CD3+HLA DR+, активированных NK-клеток CD(16+56+)HLA DR+, и HLA DR+ и CD95+позитивных лимфоцитов периферической крови. У больных МС и НАЖБП, отягощенной ХГС, на стадии F 0 по METAVIR зафиксировано повышение абсолютного количества активированных Т-клеток CD3+HLA DR+ и HLA DR+-позитивных лимфоцитов периферической крови, в то время как на стадии F I-III по METAVIR – дополнительно наблюдалось существенное увеличение численности активированных NK-клеток CD(16+56+)HLA DR+ периферической крови и иммунорегуляторного индекса CD4/CD8. На цирротической стадии НАЖБП, отягощенной ХГС, в 44% случаев зафиксировано развитие вторичной иммунной недостаточности, о чем свидетельствовало наличие лейкопении, абсолютной лимфопении и снижение численности большинства субпопуляций лимфоцитов периферической крови (Т-лимфоцитов CD3+, Т-хелперов CD3+CD4+, Т-киллеров CD3+CD8+, NK-клеток CD3-CD(16+56+), CD95+ лимфоцитов). У больных с сочетанием НАЖБП и ХГС независимо от стадии заболевания зафиксировано снижение популяции CD25+-лимфоцитов периферической крови.

При ХГС уменьшение численности Т-киллеров CD3+CD8+ имеет важное патогенетическое значение и является одной из возможных причин прогрессии хронической HCV-инфекции до стадии цирроза печени. По данным проведенного исследования установлено, что у больных с наличием вируса HCV (группы НАЖБП+ХГС и ХГС) на цирротической стадии заболевания абсолютное количество Т-киллеров CD3+CD8+ периферической крови не превышало 295 клеток/л, что позволяет рассматривать данный критерий в качестве дополнительного иммунологического параметра для верификации цирротической стадии ХГС (независимо от наличия МС и НАЖБП).

Анализируя полученные данные, выявлено, что иммунные нарушения при МС и НАЖБП на стадии НАСГ способствуют развитию и углублению гепатоцеллюлярного повреждения, о чем свидетельствуют прямые корреляционные связи средней силы между популяциями лимфоцитов с активационным маркером HLA DR+ и биохимическими маркерами АЛТ и АСТ крови. У больных с наличием вируса HCV (группы НАЖБП+ХГС и ХГС) прямые корреляционные связи средней силы определены между биохимическим показателем внутрипеченочного холестаза ГГТП и численностью активированных NK-клеток CD3-CD8+ периферической крови.

Сочетание двух этиопатогенетических факторов ХДЗП – НАЖБП на фоне МС и вируса HCV, способствует усугублению проявлений оксидативного стресса, антиоксидантной недостаточности и иммунных нарушений, что приводит к формированию агрессивного течения ХДЗП и сопровождается более существенным повышением активности гепатоспецифического фермента АЛТ, чем у больных НАСГ и пациентов группы ХГС, усилением процессов воспаления и фиброзирования в печеночной паренхиме и прогрессией заболевания в 52% случаев до цирротической стадии.

Лечение больных МС и НАЖБП, неотягощенной и отягощенной ХГС, должно включать использование лекарственных средств, направленных на коррекцию ключевых звеньев патогенеза ХДЗП – оксидативного стресса и иммунных нарушений. Терапевтический эффект сукцинатсодержащих лекарственных препаратов обусловлен комплексным воздействием на такие механизмы ХДЗП, как митохондриальная дисфункция, тканевая гипоксия, интенсивность процессов ПОЛ клеточных мембран, антиоксидантная недостаточность субстратного и ферментного звеньев АОС, гиперлептинемия, системные иммунные расстройства. В ходе проведенной работы предложен новый патогенетический подход к терапии больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ путем последовательного применения сукцинатсодержащих лекарственных препаратов – инфузионного метаболического корректора ремаксола и перорального цитопротектора цитофлавина. Доказано положительное влияние ремаксола у больных МС на течение НАЖБП, отягощенную ХГС. По данным выполненного исследования установлено, что включение в состав комплексной терапии пациентов с ХДЗП сукцинатсодержащих лекарственных препаратов повышает эффективность лечения и способствует улучшению клинического течения заболевания, регрессии или уменьшению выраженности основных клинико-биохимических синдромов, снижению атерогенной дислипидемии. Иммунокорригирующее влияние сукцинатсодержащих лекарственных препаратов у больных МС и НАЖБП, неотягощенной и отягощенной ХГС, определялось на системном уровне и затрагивало регуляторное, функциональное и структурно-морфологическое звенья СИ. Применение сукцинатсодержащих лекарственных препаратов яв-

ляется патогенетически обоснованным и может быть включено в состав комплексной терапии больных ХДЗП.

ВЫВОДЫ

1. При НАЖБП на фоне МС, как неотягощенной, так и отягощенной ХГС, формируется и усугубляется недостаточность субстратного и ферментного звеньев антиоксидантной защиты, накапливаются продукты ПОЛ в сыворотке крови и периферических мононуклеарах, что приводит к снижению функциональной активности и инициации апоптоза мононуклеаров, формированию системной иммунной дисфункции (у 94% больных НАСГ и 100% больных НАЖБП в сочетании с ХГС).

2. Наличие у пациентов совокупности признаков МС (ожирение, артериальная гипертензия, нарушение в липидном и углеводном обменах) в 74% клинических случаев приводит к прогрессии НАЖБП до стадии стеатогепатита и у 4% пациентов осложняется формированием цирроза печени. При сочетании НАЖБП на фоне МС и хронической HCV-инфекции наблюдается более тяжелое поражение печени – у 52% пациентов диагностирована цирротическая стадия заболевания.

3. Больные МС с прогрессирующим течением НАСГ характеризуются наличием совокупности всех компонентов МС, повышением уровня гликированного гемоглобина до $7,65 \pm 1,59\%$, снижением ЛПВП сыворотки крови до $1,09 \pm 0,07$ ммоль/л. С целью неинвазивной диагностики цирротической стадии ХГС необходимо дополнительно исследовать абсолютные значения Т-киллеров CD3+CD8+ периферической крови.

4. Системные иммунные нарушения при НАЖБП на фоне МС, неотягощенной и отягощенной ХГС, разнонаправлены, их характер и выраженность зависят от этиологического фактора и стадии заболевания.

5. При НАЖБП на стадии НАСГ иммунные нарушения носят активационный характер и затрагивают структурно-морфологический уровень иммунной системы (формирование субпопуляционного дисбаланса лимфоцитов периферической крови с увеличением численности Т-хелперов CD3+CD4+, дубль-позитивных клеток CD4+CD8+, при развитии фиброзных изменениях печени – с вовлечением в патологический процесс активированных Т-клеток CD3+HLA DR+, активированных NK-клеток CD(16+56+)HLA DR+, и HLA DR+позитивных лимфоцитов) и регуляторный уровень иммунной системы (повышение спонтанной продукции цитокинов ФНО α , ИЛ-6, ИФН γ). Признаки иммунодепрессии выявлены на функциональном уровне иммунной системы (по уменьшению индуцированной продукции цитокинов ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН γ и НСТ-теста).

6. При НАЖБП в сочетании с ХГС иммунные нарушения имеют признаки системной иммунодепрессии: независимо от стадии заболевания наблюдается уменьшение функциональной активности мононуклеаров (снижение индуцированной продукции цитокинов ФНО α , ИЛ-

1 β , ИЛ-6, ИФН γ и НСТ-теста), а на цирротической стадии у 44% пациентов формируется вторичная иммунная недостаточность (абсолютная лимфопения, снижение численности большинства субпопуляций лимфоцитов периферической крови). Однако на доцирротических стадиях фиброзирования печени иммунные нарушения активационного характера имеют место у 67% пациентов.

7. Установлена эффективность различных схем патогенетической терапии сукцинатсодержащими препаратами у пациентов с НАЖБП на фоне МС, отягощенной и неотягощенной ХГС, по критериям: улучшения клинического течения заболевания и функционального состояния печени, липидного спектра, коррекции недостаточности субстратного и ферментного звеньев АОС, иммунных нарушений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с совокупностью всех признаков МС необходимо проведение скрининговых лабораторно-инструментальных методов исследования, исключающих наличие ХДЗП.
2. С целью профилактики прогрессии НАЖБП у пациентов с МС целесообразно поддержание целевых уровней гликированного гемоглобина менее 7,65% и ЛПВП сыворотки крови более 1,09 ммоль/л.
3. Снижение абсолютных значений Т-киллеров (CD3+CD8+) периферической крови менее 295/л следует рассматривать в качестве дополнительного неинвазивного иммунологического критерия диагностики цирротической стадии ХГС.
4. Пациентам с НАЖБП, неотягощенной и отягощенной хронической HCV-инфекцией, для выбора средств патогенетической терапии и контроля адекватности проводимого лечения показано исследование интенсивности процессов ПОЛ (МДА сыворотки крови и ПМК), ферментного (СОД, КАТ) и субстратного (восстановленный глутатион) звеньев антиоксидантной системы, а также комплексное иммунологическое обследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови и параметров цитокинового статуса.
5. Больным НАЖБП, неотягощенной и отягощенной хронической HCV-инфекцией, показано включение в патогенетическую терапию сукцинатсодержащих лекарственных препаратов: ремаксола и цитофлавина.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АОС – антиоксидантная система
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АТФ – аденозинтрифосфат
АФК – активные формы кислорода
ВПЛН – верхний предел лабораторной нормы
ГГТП – гаммаглутамилтранспептидаза
ГП – глутатионпероксидаза
ГТФ – гуанозинтрифосфат
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКБ – желчнокаменная болезнь
ЗКП – звездчатые клетки печени
ИГА – индекс гистологической активности
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
ИФН α – интерферон альфа
ИФН γ – интерферон гамма
КАТ – каталаза
КТ – компьютерная томография
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ЛПЭ – латентная печеночная энцефалопатия
МАТ – метионаденозилтрансфераза
МДА – малоновый диальдегид
МС – метаболический синдром
НАДН – никотинамидадениндинуклеотид
НАДФН – никотинамидадениндинуклеотидфосфат
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НСТ-тест – тест восстановления нитросинего тетразолия
ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПВТ – противовирусная терапия

ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ПТИ – протромбиновый индекс

ПМК – периферические мононуклеарные клетки

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЭ – печеночная энцефалопатия

СЖК – свободные жирные кислоты

СИ – система иммунореактивности

СОД – супероксиддисмутаза

ТБК – тиобарбитуровая кислота

ТГ – триглицериды

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФАДН₂ – флавинадениндинуклеотид

ФГДС – фиброгастродуоденоскопия

ФНО α – фактор некроза опухоли альфа

ХГС – хронический вирусный гепатит С

ХДЗП – хронические диффузные заболевания печени

ХС – холестерин

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

цГМФ – циклический гуазинмонофосфат

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭФЛ – эссенциальные фосфолипиды

ЯК – янтарная кислота

АМА – антимитохондриальные антитела

АНА – антинуклеарные антитела

antiHCV – антитела к вирусу гепатита С

N – норма

CD – кластеры дифференцировки

CD3⁺ – Т-лимфоциты

CD3⁺CD(16+56)⁺ – TNK-клетки

CD3⁺CD4⁺ – Т-хелперы

CD3⁺CD8⁺ – Т-киллеры

CD4+CD8+ – дубль-позитивные Т-клетки
CD3-CD8+ – активированные натуральные киллеры
CD3-CD(16+56)+ – натуральные киллеры
CD19+ – В-лимфоциты
CD25+ – рецептор к интерлейкину 2
CD3+HLA DR+ – активированные Т-клетки
CD(16+56)+HLA DR+ – активированные натуральные киллеры
CD95+ – рецептор готовности к апоптозу
CD4/CD8 – иммунорегуляторный индекс
TGFβ – фактор роста фибробластов
HCV – вирус гепатита С
PCR – полимеразноцепная реакция
RNA HCV – рибонуклеиновая кислота вируса гепатита С
HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В
НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности
HLA – человеческий лейкоцитарный антиген
Ig – иммуноглобулин
METAVIR – система оценки степени фиброза печени
МНС – антигены главного комплекса гистосовместимости
NK – натуральный киллер
NS – неструктурные белки вируса гепатита С
Th1, Th2 – Т-хелперы 1 и 2 типа

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аджимусаева, Л.Р. Субпопуляционный состав лимфоцитов у больных неалкогольным стеатогепатитом / Л.Р. Аджимусаева, З.А. Халимова, С.Н. Маммаев [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2012. – № 3. – С. 87-88.
2. Азизов, В.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и кардиоваскулярные осложнения – в чем взаимосвязь? // В.А. Азизов, А.К. Алекперова, А.С. Рагимова [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2013. – №1. – С. 63-69.
3. Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания / Ю.Р. Шифф, Ф.С. Майкл, У.С. Мэддрей; пер. с англ. под ред. Н.А. Мухина, Д.Т. Абдурахманова, Э.З. Бурневича [и др.]. – М. : ГЕОТАР-Медиа, 2011. – 480 с.
4. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 656 с.
5. Антонова, Т.В. Хронический гепатит С у больных с метаболическим синдромом / Т.В. Антонова, М.А. Романова, Е.Г. Сергеева // Журнал инфектологии. – 2011. – Т. 3, № 3. – С. 91-96.
6. Арапкина, О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром О.М. Арапкина // Медицинский альманах. – 2010. – № 1. – С. 162-163.
7. Аришева, О.С. Методы диагностики фиброза печени / О.С. Аришева, И.В. Гармаш, Ж.Д. Кобалава, В.С. Моисеев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 7. – С. 49-55.
8. Афанасьев, В.В. Особенности применения цитофлавина в современной клинической практике / И.Ю. Лукьянова, В.В. Афанасьев, И.Ю. Лукьянова. – СПб. : Тактик-Студио, 2010. – 80 с.
9. Байжанова, Ж.Ж. Метаболический синдром и инсулинорезистентность у больных хроническим гепатитом С, обусловленным 1 генотипом вируса : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Байжанова Жазира Жанбулатовна. – М., 2011. – 21 с.
10. Баранова, И.П. Ремаксол в коррекции нежелательных явлений противовирусной терапии хронического гепатита С / И.П. Баранова, О.А. Зыкова, Л.И. Краснова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т. 76. – № 11. – С. 44-46.
11. Барановский, А.Ю. Применение S-аденозилметионина (Гептрала) в терапии неалкогольным стеатогепатитом / А.Ю. Барановский, К.Л. Райхельсон, Н.В. Марченко // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2010. – № 1. – С. 3-10.
12. Барышникова, Н.В. Эффективность метадоксина в комплексном лечении неалкогольной жировой болезни печени / Н.В. Барышникова, Л.Н. Белоусова // Фарматека. – 2013. – №18 (271). – С. 79-83.

13. Бацких, С.Н. Вирус гепатита С 3-го генотипа: такой «простой», такой «сложный» / С.Н. Бацких, С.В. Морозов, В.П. Чуланов [и др.] / Терапевтический архив. – 2012. – Т. 84, № 11. – С. 4-10.
14. Белоконь, В.В. Нарушение цитокинпродуцирующей функции мононуклеаров крови : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.16 / Белоконь Валентина Владимировна. – Томск, 2005. – 28 с.
15. Беспалова, И.Д. Воспалительный процесс в патогенезе метаболического синдрома : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / Беспалова Инна Давидовна. – Томск, 2015. – 28 с.
16. Буеверов, А. О. Хронические заболевания печени: краткое руководство для практикующих врачей. – 2-е изд., испр. / А. О. Буеверов. – М. : Медицинское информационное агентство, 2014. – 144 с.
17. Булатова, И.А. Супероксиддисмутаза и глутатионредуктаза при хроническом гепатите С и неалкогольной жировой болезни печени / И.А. Булатова, А.П. Щёктова, К.Н.Суздальцева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7. – С. 455-459.
18. Буторова, Л.И. Возможности использования легалона при неалкогольной жировой болезни печени / Л.И. Буторова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – №5. — С. 69-75.
19. Введение в гепатологию / Ю.Р. Шифф, М.Ф. Соррел, У.С. Мэддрей; пер. с англ. под ред. В.Т. Ивашкина, А. О. Буеверова, М.В.Маевской. – М. : ГЕОТАР-Медиа, 2011. – 704 с.
20. Вирусные гепатиты и холестатические заболевания / Ю.Р. Шифф, М.Ф. Соррел, У.С. Мэддрей; пер. с англ. под ред. В.Т. Ивашкина, Е.А. Климовой, И.Г. Никитина [и др.]. – М. : ГЕОТАР-Медиа, 2010. – 408 с.
21. Гаврилов, В.Б. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой / В.Б. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Л.М. Мажуль // Вопросы медицинской химии. – 1987. – Т. 33, № 1. – С. 118-122.
22. Гастроэнтерология. Национальное руководство / под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 758 с.
23. Гельман В.Я. STATISTICA для аспирантов : учебное пособие в двух частях / В.Я. Гельман. – СПб. : ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Министерства здравоохранения РФ. – 2012. – 159 с.
24. Голованова, Е.В. Диагностика и лечение внутripеченочного холестаза при хронических заболеваниях печени : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук : 14.00.47 / Е.В. Голованова. – Москва, 2008. – 44 с.
25. Гридчик, И.Е. Опыт применения гепатопротектора Ремаксол в лечении цирроза печени / И.Е. Гридчик, А.В. Курдяков, А.И. Матвеев // Экспериментальная и клиническая фарма-

кология. – 2015. – Т. 78, № 12. – С. 11-14.

26. Долгушина, А.И. Иммунный статус пациентов пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения в сочетании с атеросклерозом в бассейне брюшной аорты / А.И. Долгушина // Атеросклероз и дислипидемии. – 2014. – № 3. – С. 21-27.

27. Драпкина, О.М. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечнососудистого риска / О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т.12. – № 4. – С. 424-429.

28. Елисеева, А.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени при ожирении и сердечно-сосудистые факторы риска : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.02 / Елисеева Александра Юрьевна. – Москва, 2012. – 26 с.

29. Ермолова, Т.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: современный взгляд на проблему / Т.В. Ермолова, С.Ю. Ермолов, Е.Л. Беляева // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. Спецвыпуск. – 2016. – № 5. – С. 26-35.

30. Жаворонок, Т.В. Изменение содержания ионов кальция и экспрессии белков-регуляторов апоптоза при тканевой гипоксии / Т.В. Жаворонок, Н.В. Рязанцева, Е.А. Степовая [и др.] // Международный журнал экспериментального образования. – 2013. – №4. – С. 152-153.

31. Жилина, А.А. Клинические и патогенетические особенности различных форм неалкогольной жировой болезни печени : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Жилина Альбина Александровна. – Чита, 2012. – 22 с.

32. Жукова, О.Б. Модуляция апоптоза лимфоцитов в крови как способ выживания вируса гепатита С / О. Б. Жукова, Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий [и др.] // Иммунология. – 2005. – № 2. – С. 79 – 83.

33. Журавлева, М.В. Оценка гепатопротекторов на основе силимарина при проведении фармакотерапии неалкогольной жировой болезни печени с позиций доказательной медицины / М.В. Журавлева, С.Ю. Сереброва, Т.Р. Каменева // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2014. – № 2. – С. 34-39.

34. Заплутанов, В.А. Сборник экспериментальных и клинических научных работ, процитированных в Pubmed (база данных медицинских и биологических публикаций) / В.А. Заплутанов, А.Л. Коваленко, Т.Ю. Дельвиг-Каменская [и др.]; под ред. Н.А. Пересадына. – СПб., 2014. – 144 с.

35. Заривчацкий, М.Ф. Оценка эффективности применения ремаксола у больных циррозом печени / М.Ф. Заривчацкий, Е.Д. Каменских, И.Н. Мугатаров // Хирургия. – 2013. – № 3. – С. 79-82.

36. Звенигородская, Л.А. Перекисное окисление липидов и активность липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 в сыворотке крови у больных неалкогольной жировой бо-

лезнью печени / Л.А. Звенигородская, Т.В. Нилова, А.В. Петраков // Поликлиника. – 2015. – № 5(1). – С. 48-52.

37. Зыбина, Н.Н. Модификация метода выделения лейкоцитов из периферической крови. / Н.Н. Зыбина, Н.Н. Лавинская // Усовершенствование методов и аппаратуры, применяемых в учебном процессе, медико-лабораторных исследованиях и клинической практике. – СПб. : ВМедА, 1994. – С. 40.

38. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – № 2. – 2016. – С. 24-42.

39. Ивницкий, Ю.Ю. Интенсивность клеточного дыхания и радиорезистентность организма: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / Ивницкий Юрий Юрьевич. – СПб., 1994. – 56 с.

40. Ильченко, Л.Ю. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике / Л.Ю. Ильченко, С.В. Оковитый // Архив внутренней медицины. – 2016. – № 3(29). – С. 8-18.

41. Иммунология : учебник / Р.М. Хаитов. – 3-е издание, перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 496 с.

42. Инфекционные болезни. Национальное руководство. Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1056 с.

43. Исаков, В.А. Реамберин в терапии критических состояний: руководство для врачей / В. А. Исаков, Т.В. Сологуб, А.Л. Коваленко [и др.]. – 3 изд., доп. – СПб. : ГОУВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2001. – 172 с.

44. Карелов, А.Е. Эффективность ремаксолола у онкологических пациентов с послеоперационной дисфункцией печени / А.Е. Карелов, И.В. Пышная, М.В. Митрохина [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – № 7. – С. 19-23.

45. Каримова, А.М. Состояние некоторых компонентов воспалительного статуса у больных метаболическим синдромом : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Каримова Аминат Магомедовна. – Махачкала, 2008. – 19 с.

46. Керученко, А.Л. Сравнительная характеристика клинико-биохимических, сонографических, эластографических показателей, цитокинового профиля и результаты терапии больных неалкогольным стеатогепатитом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Керученко Александр Леонидович. – Красноярск, 2012. – 20 с.

47. Кипиани, В.А. Митохондриальная свободнорадикальная индукция апоптоза гепатоцитов при гепатитах / В.А. Кипиани, Н.В. Кипиани, М.Л. Топуридзе [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 238-240.

48. Клиническая иммунопатология. Руководство. / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков. – М. : Медицинская литература, 2009. – 464 с.
49. Коваленко, Л.И. Ремаксол – препарат для восстановления системы антиоксидантной защиты при поражении печени циклофосфаном в эксперименте / Л.И. Коваленко, А.Ю. Петров, Д.С. Суханов [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – № 1. – С. 32-35.
50. Козакова, С.А. Субпопуляционный состав и функциональная метаболическая активность моноклеарных клеток периферической крови при хронических вирусных заболеваниях печени : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Козакова Светлана Александровна. – Ставрополь, 2009. – 21 с.
51. Козлов, В.К. Оксидативный стресс в патогенезе иммунных дисфункций. Модификаторы энергетического обмена клеток как средства патогенетической иммуноориентированной терапии / В.К. Козлов, В.В. Стельмах, Г.А. Баскович // Russian Journal of Immunology. – 2004. – Vol. 9, suppl.1. – P. 248.
52. Козлов, В.К. Хронический гепатит С: иммунопатогенез, аспекты диагностики и современная стратегия комплексного лечения. Руководство для врачей / В.К. Козлов, В.В. Стельмах, В.Г. Радченко. – СПб. : Альтер Эго, 2009. – 172 с.
53. Козлов, В.К. Цитокилотерапия: патогенетическая направленность и клиническая эффективность при инфекционных заболеваниях / В.К. Козлов. – СПб. : Альтер Эго, 2010. – 148 с.
54. Козлов, В.К. Метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, стадийная трансформация, синдромальные проявления / В.К. Козлов, В.В. Стельмах // Жировое перерождение печени и ишемическая болезнь сердца. Гериатрические аспекты: монография / под ред. Л.П. Хорошиной. – М. : Концепт Дизайн, 2014. – С. 97-153.
55. Козлов, В.К. Системные патологические процессы, сопутствующие хроническим заболеваниям в старости // Жировое перерождение печени и ишемическая болезнь сердца. Гериатрические аспекты: монография / под ред. Л.П. Хорошиной. – М. : Концепт Дизайн, 2014. – С. 50-96.
56. Комиссаренко, И.А. Коррекция дислипидемии в практике терапевта: метод. руководство / И.А. Комиссаренко, С.В. Левченко. – М. : Прима Принт, 2014. – 64 с.
57. Корнеева, Е.В. Патофизиология метаболического синдрома. Коллективная монография / Е.В. Корнеева, Л.Д. Белоцерковцева, Л.В. Коваленко [и др.] – М. : Высшее образование и Наука, 2012. – 136 с.
58. Костюкевич, О.И. Дислипидемия у кардиологических пациентов с сочетанным поражением ЖКТ: новое в патогенезе и современные возможности терапии / О.И. Костюкевич // Русский медицинский журнал. – 2011. – № 14. – С. 870.

59. Кравчук, Ю.А. Клинико-морфологические особенности стеатогепатита алкогольной и метаболической этиологии : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук : 14.01.04 / Кравчук Юрий Алексеевич. – СПб., 2016. – 33 с.
60. Кулинский, В.И. Активные формы кислорода и оксидативная модификация макромолекул: польза, вред, защита / В.И. Кулинский // Соросовский образовательный журнал. – № 1. – 1999. – С. 2-7.
61. Кулинский, В.И. Система глутатиона в эритроцитах и плазме крови при вирусных гепатитах / В.И. Кулинский, З.И. Леонова, Л.С. Колесниченко [и др.] // Биомедицинская химия. – Т. 53, № 1. – 2007. – С. 91-98.
62. Кучерявый, Ю.А. Гепатопротекторы: рациональные аспекты применения : учебное пособие для врачей / Ю.А. Кучерявый, С.В. Морозов. – М. : Форте Принт, 2012. – 36 с.
63. Лазарева, А.С. Уровень цитокинов и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови в сопоставлении с морфологическими изменениями печени у больных хроническими вирусными гепатитами В и С : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.10 / Лазарева Анна Светославовна. – М., 2008. – 24 с.
64. Лазебник, Л.Б. Метаболический синдром и органы пищеварения / Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская. – М. : Анахарсис, 2009. – 184 с.
65. Лазебник, Л.Б. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации НОГР / Л.Б. Лазебник, В.Г. Радченко, Е.В. Голованова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 7(119). – С. 85-96.
66. Ларионова, В.Б. Возможности Гептрала в коррекции нарушений механизмов антиоксидантной защиты у онкологических больных : методические рекомендации / В.Б. Ларионова, Э.Г. Горожанская. – М. : ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, 2010. – 49 с.
67. Лекарственные поражения печени : учебное пособие для врачей / С.Г. Хомерики, Н.М. Хомерики. – М. : Форте Принт, 2012. – 40 с.
68. Ливанов, Г.А. Сравнительная оценка влияния ремаксола и адеметионина на клиническое течение и динамику показателей углеводного и белкового обмена у больных с острыми отравлениями этанолом на фоне алкогольного поражения печени / Г.А. Ливанов, И.А. Шикалов, А.Н. Лодягин [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – № 4. – С. 25-28.
69. Маев, И.В. Применение фосфоглива в лечении больных неалкогольным стеатогепатитом / И.В. Маев, Е.С. Вьючнова, С.М. Бабина // Российские медицинские вести. – 2009. – Т. 14, № 4. – С. 20-28.
70. Мавлитова, Л.А. Структурно-функциональное состояние печени при стеатогепати-

тах различного генеза и возможности его коррекции гепатотропными препаратами : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.01.04 / Мавлитова Лариса Ахнафиевна. – Пермь, 2015. – 21 с.

71. Мажидов, А.И. Клиническое и патогенетическое значение системы перекисного окисления липидов и цитокинов у больных неалкогольным стеатогепатитом : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.00.05 / Мажидов Али Ибрагимович. – Махачкала, 2008. – 20 с.

72. Мазина, Н.К. Клиническая эффективность сукцинатсодержащего инфузионного препарата при фармакотерапии поражений печени разного генеза: результаты метаанализа / Н.К. Мазина, П.В. Мазин, Д.С. Суханов // Терапевтический архив. – 2013. – № 1. – С. 56-61.

73. Маколкин, В.И. Метаболический синдром / В.И. Маколкин. – М. : Медицинское информационное агентство, 2010. – 144 с.

74. Марри, Р. Биохимия человека : в 2-х томах : пер. с англ. / Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес [и др.]. – М. : МИР, 1993. – Т. 1. – 384 с.

75. Матвеев, А.В. Использование силимарина при токсических и вирусных поражениях печени / А.В. Матвеев, Е.И. Коняева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 5. – С. 84-90.

76. Маянский, Д.Н. Лекции по клинической патологии: руководство для врачей / Д.Н. Маянский. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 464 с.

77. Мехтиев, С.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени в вопросах и ответах (этиология, современная концепция патогенеза, особенности клиники, принципы диагностики и лечения) / С.Н. Мехтиев, О.А. Мехтиева, Е.Н. Зиновьева. – СПб. : ГОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 2011. – 53 с.

78. Мехтиев, С.Н. Желчнокаменная болезнь и неалкогольная жировая болезнь печени: сочетание и прогноз / С.Н. Мехтиев, О.А. Мехтиева // Лечащий врач. – 2017. – № 3. – С. 77.

79. Московцева, О.М. Влияние янтарной кислоты и ее производных на состояние свободнорадикальных процессов экспериментальных животных : автореф. ... дис. канд. биол. наук : 03.00.02 / Московцева Ольга Михайловна. – Нижний Новгород, 2006. – 23 с.

80. Никитин, И.Г. Инсулинорезистентность и гепатит С: могут ли наши новые представления изменить подходы к лечению? / И.Г. Никитин, П.О. Богомоллов // Фарматека. – 2007. – № 2(137). — С. 15-19.

81. Оковитый, С.В. Гепатопротекторы / С.В. Оковитый, Н.Н. Безбородкина, С.Г. Улейчик [и др.]. – М. : ГЕОТАР-Медиа, 2010. – 112 с.

82. Оковитый, С.В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе различных поражений печени / С.В. Оковитый, С.В. Радбко // Доктор Ру. Гастроэнтерология. – 2015. – № 12(113). – С. 30-33.

83. Оковитый, С.В. Антигипоксанта в современной клинической практике / С.В. Око-

витый, Д.С. Суханов, В.А. Заплутанов // Клиническая медицина. – 2012. – № 9. – С. 63-68.

84. Оковитый, С.В. Гепатотропные средства – от фармакологического эффекта к применению // Поликлиника. – 2013. – № 4. – С. 100-103.

85. Основы практической гепатологии / Н.Б. Губергриц. – М. : Форте принт, 2015. – 364 с.

86. Павелкина, В.Ф. Сравнительная эффективность дезинтоксикационной активности ремаксола и эссенциале Н при хронических вирусных гепатитах / В.Ф. Павелкина, Ю.Г. Ускова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78, № 10. – С. 21-36.

87. Пат. 2309406 РФ. МПК G 01 N33/53. Способ мониторинга фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С / Л.Ф. Скляр, Е.В. Маркелова, Р.Г. Полушин [и др.] // Бюл. – 2007. – № 30. – 8 с.

88. Пат. 2381800 РФ. МПК А 61 К31/7076. Гепатопротекторная и антигепатотоксическая фармацевтическая композиция и способ лечения заболеваний печени, включающий введение указанной композиции / Т. Г. Кожока, С.Я. Ясинский // Бюл. – 2010. – № 5. – 12 с.

89. Пат. 2398572 РФ. МПК А61 К31/175. Способ лечения больных сахарным диабетом 2 типа / М.Е. Владимирова, С.М. Котова // Бюл. – 2010. – № 25. – 12 с.

90. Пат. 2416794 МПК G 01 N33/48. Способ оценки фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С / Н.Д. Ющук, И.П. Балмасова, О.О. Знойко // Бюл. – 2011. – № 11. – 16 с.

91. Пат. 2473342 РФ. МПК А 61 К31/22. Способ лечения неалкогольной жировой болезни печени / Л.А. Звенигородская, Т.В. Нилова, Е.А. Черкашова // Бюл. – 2013. – № 3. – 15 с.

92. Пат. 2498795 РФ. МПК А 61 К31/095. Способы лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH) с применением цистеаминовых продуктов / Р. Дохил, Д. Шнайдер // Бюл. – 2013. – № 32. – 37 с.

93. Пат. 2537229 РФ. МПК А61 К31/22. Способ лечения неалкогольной жировой болезни печени / Л.А. Звенигородская, Т.В. Нилова, А.В. Петраков [и др.] // Бюл. – 2014. – № 36. – 13 с.

94. Патент 2592371 РФ. МПК G 01 N33/50. Способ диагностики стадии фиброза печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С / А.П. Щекотова, И.А. Булатова, В.В. Щекотов [и др.] // Бюл. – 2016. – № 20. – 6 с.

95. Патологическая биохимия / А.Д. Таганович, Э.И. Олецкий, И.Л. Котович ; под ред. А.Д. Тагановича. – М. : БИНОМ, 2015. – 448 с.

96. Петрова, Ю.Н. Клинико-лабораторная характеристика неалкогольной жировой болезни печени у больных с метаболическим синдромом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05, 14.00.03 / Петрова Юлия Нимколаевна. – СПб., 2007. – 21 с.

97. Пигузова, Е.А. Система фактора некроза опухоли альфа и его рецепторов в иммуно-

патогенезе персистентных вирусных инфекций : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.16 / Пигузова Елена Анатольевна. – Томск, 2006. – 23 с.

98. Плахтий, Л.Я. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных хроническим вирусным гепатитом С / Л.Я. Плахтий, Б.С. Нагоев, Б.И.Отараева [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2010. – № 9. – С.141-143.

99. Подымова, С.Д. Эффективность применения α -липоевой кислоты (берлитиона) у больных неалкогольным стеатогепатитом / С.Д. Подымова, И.В. Давлетшина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 5. – С. 77-84.

100.Променашева, Т.Е. Роль оксидативного стресса и системы глутатиона в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени / Т.Е. Променашева, Л.С. Колесниченко, Н.М. Козлова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2014. – № 5(99). – С.80-83.

101. Радута, О.И. Психологические нарушения у больных вирусными гепатитами / О.И. Радута // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2014. – № 3. – С. 61-67.

102. Радченко, В. Г. Профилактика заболеваний внутренних органов / В.Г. Радченко [и др.] – СПб. : ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, 2016. – 400 с.

103. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2006. – 312 с.

104. Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр) / И.Е. Чазова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 6. – Приложение 2. – С.1-29.

105. Романцов, М.Г. Современный подход к адекватной терапии хронических гепатитов / М.Г. Романцов, Т.В. Сологуб. – СПб. : Семакс, 2011. – 28 с.

106. Румянцева, С.А. Второй шанс (современные представления об энергокоррекции) / С.А. Румянцева, В.А. Ступин, В.В. Афанасьев [и др.] – М. : Медицинская книга, 2011. – 176 с.

107. Русских, А.В. Применение тиоктовой кислоты при неалкогольном стеатогепатите / А.В. Русских // Фарматека. – 2011. – № 12(225). – С. 87-92.

108. Салихова, А.Ф. Клинико-иммунологические ассоциации при метаболическом синдроме / А.Ф. Салихова, Г.Г. Байбурина, Л.М. Фархутдинова [и др.] // Архив внутренней медицины. – 2014. – № 4 (18). – С. 44-46.

109. Салихова, А.Ф. Иммунологические особенности ожирения и их взаимосвязь с нарушениями углеводного и липидного обмена / А.Ф. Салихова, Л.М. Фахрутдинова // Медицинская иммунология. – 2013. – Т.15. – № 5. – С. 465-470.

110. Сас, Е.И. Состояние и коррекция углеводного обмена у больных неалкогольным стеатогепатозом и стеатогепатитом : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.05 / Сас Евгений Иванов

вич. – СПб., 2007. – 37 с.

111. Серикова, С.Н. Применение препарата «Гептор» (адеметионин) у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом / С.Н. Серикова // Практическая медицина. – 2012. – № 3. – С. 171-175.

112. Сивкова, А.А. Роль цитокинов и белков теплового шока в формировании различных клинических форм неалкогольной жировой болезни печени // А.А. Сивкова, Н.В. Ларева, Е.В. Лузина [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2011. – № 2. – С. 79-85.

113. Симаненков, В.И. Гепатопротекторы. Учебное пособие / В.И. Симаненков, Е.Г. Порошина. – СПб. : Фарм проект, 2013. – 22 с.

114. Симбирцев, А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека / А.С. Симбирцев // Медицинский академический журнал. – 2013. – Т. 13, № 3. – С. 18-41.

115. Скляр, Л.Ф. Система цитокинов и показатели оксидативного стресса при хроническом гепатите С с учетом иммунокорригирующей терапии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Скляр Лидия Федоровна. – Владивосток, 2006. – 50 с.

116. Сологуб, Т.В. Гепатопротективная активность ремаксола при хронических поражениях печени (материалы многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования) / Т.В. Сологуб, Л.Г. Горячева, Д.С. Суханов [и др.] // Клиническая медицина. – 2010. – № 1. – С. 62-66.

117. Сологуб, Т.В. Возможности использования препарата «Метадоксил» в комплексной терапии хронического гепатита С // Т.В. Сологуб, О.Ю. Осиновец, И.И. Токин // Terra Medica. – 2011. – № 2. – С. 13-18.

118. Статины в гепатологии: добро или зло? / Н.Б. Губергриц, Н.В. Ларева, А.Е. Клочков. – М. : Форте принт, 2014. – 36 с.

119. Стельмах, В.В. Морфофункциональное состояние системы мононуклеарных фагоцитов у больных хроническими вирусным гепатитом В и С при проведении этиопатогенетической терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Стельмах Виктория Валерьевна. – СПб., 2003. – 24 с.

120. Стельмах, В.В. Эффективность метаболического корректора Ремаксола при неалкогольном стеатогепатите / В.В. Стельмах, В.Г. Радченко, В.К. Козлов // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 3-4 (36-37). – С. 143-148.

121. Стельмах, В.В. Метаболические корректоры на основе янтарной кислоты как средства патогенетической терапии при хронических вирусных гепатитах // В.В. Стельмах, В.Г. Радченко, В.К. Козлов // Терапевтический архив. – 2011. — Т. 82, № 2. – С. 1-4.

122. Стельмах, В.В. Метаболическая коррекция дислипидемии у больных с неалко-

гольной жировой болезнью печени как новая стратегия терапии / В.В. Стельмах, В.К. Козлов // Терапевтический архив. – 2013. – № 1. – С. 40-46.

123. Стельмах, В.В. Метаболическая коррекция при дислипидемии у больных с неалкогольной жировой болезнью печени / В.В. Стельмах, В.К. Козлов // Поликлиника. – 2014. – № 5-1. – С. 71-72.

124. Стельмах, В.В. Лечение больных с жировым перерождением печени: основные терапевтические стратегии и точки приложения лекарственной терапии / В.В. Стельмах, В.К. Козлов // Жировое перерождение печени и ишемическая болезнь сердца. Гериатрические аспекты: монография / под ред. Л.П. Хорошиной. – М. : ООО «Концепт Дизайн», 2014. – С. 310-345.

125. Ступин, В.А. Коррекция печеночной недостаточности у пациентов с механической желтухой доброкачественного генеза / В.А. Ступин, Ж.В. Басарболиева, Т.В. Гахраманов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2015. – № 11-12. – С. 30-34.

126. Сундукова, А.Н. Характер аутоиммунных нарушений и уровень цитокинов воспаления при хроническом вирусном гепатите С : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.10 / Сундукова Анна Николаевна. – М., 2005. – 26 с.

127. Суханов, Д.С., Цитопротекторная активность сукцинатсодержащих препаратов на функциональную активность печени в эксперименте / Д.С. Суханов, А.Л. Коваленко, М.Г. Романцов [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – № 8. – С. 35-38.

128. Суханов, Д.С. Влияние сукцинатсодержащих препаратов на процессы репаративной регенерации в эксперименте / Д.С. Суханов, Т.И. Виноградова, Н.В. Заболотных [и др.] // Хирургия. – 2011. – № 1. – С. 56-60.

129. Суханов, Д.С., Индукция S-аденозил-L-метионина в гепатоцитах при фармакотерапии токсических и лекарственных поражений печени в эксперименте / Д.С. Суханов, А.Ю. Петров, А.Л. Коваленко [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – № 10. – С. 34-38.

130. Суханов, Д.С. Сравнительное изучение гепатопротективного действия ремаксола, реамберина и адеметионина при повреждении печени противотуберкулезными препаратами (экспериментальное исследование) / Д.С. Суханов, Т.И. Виноградова, Н.В. Заболотных [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2011. – № 1. – С. 13-17.

131. Суханов, Д.С. Гепатотропная терапия в лечении поражений печени / Д.С. Суханов, С.В. Оковитый, П.К. Яблонский [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2012. – № 5-6. – С. 41-52.

132. Суханов, Д.С. Антиоксидантные свойства ремаксола, реамберина и адеметионина при лекарственных поражениях печени у больных на фоне противотуберкулезной терапии /

Д.С. Суханов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – № 4. – С. 45-48.

133. Суханов, Д.С., Клиническая эффективность инфузионных растворов на основе янтарной кислоты в терапии поражений печени, вызванных противотуберкулезными препаратами / Д.С. Суханов, М.В. Павлова, Т.И. Виноградова // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 8. – С. 50-56.

134. Телегина, И.В. Клинико-экономический анализ применения препарата гептрал при алкогольном поражении печени и инфекционном гепатите / И.В. Телегина, О.В. Борисенко, П.А. Воробьев // Клиническая фармакология и фармакоэкономика. – 2011. – № 1. – С. 9-15.

135. Терапевтическое действие янтарной кислоты / под ред. М.Н. Кондрашовой. – Пушкино : Институт Биофизики АН СССР, 1976. – 234 с.

136. Терешин, В.А. Влияние цитофлавина на показатели синдрома эндогенной интоксикации и иммунотоксикоза у больных неалкогольным стеатогепатитом // В.А. Терешин, Я.А. Соцкая, О.В. Круглова // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2014. – 1(121). – С. 166-174.

137. Ткач, С.М. Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит: распространенность, естественное течение, современные подходы к диагностике и лечению / С.М. Ткач // Здоровье Украины. – 2012. – № 4 : Тематический номер. – С.4-6.

138. Топильская, Н.В. Критерии диагностики, клиническое течение и терапия неалкогольной жировой болезни печени : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Топильская Наталья Владимировна. – М., 2011. – 22 с.

139. Фалеева, О.В. Клинико-патогенетическое и прогностическое значение нарушений гормонов жировой ткани при хронических заболеваниях печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Фалеева Оксана Владимировна. – Ставрополь, 2013. – 22 с.

140. Хаитов, Р.М. Иммунология / Р. М. Хаитов, Г.А. Игнатъева, И.Г. Сидорович. – М. : Медицина, 2000. – 432 с.

141. Хронический вирусный гепатит С и цирроз печени: руководство для врачей / под ред. А.Г. Рахмановой. – СПб. : Спецлит, 2016. – 380 с.

142. Цирроз печени и его осложнения. Трансплантация печени / Ю.Р. Шифф, М.Ф. Соррел, У.С. Мэддрей ; пер. с англ. под ред. В.Т. Ивашкина, С.В. Готье, Я.Г. Мойсюка [и др.]. – М. : ГЕОТАР-Медиа, 2012. – 592 с.

143. Черняева, А.А. Активность фактора некроза опухоли- α у больных сахарным диабетом 2-ого типа в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени / А.А. Черняева, Н.А. Кравчун // Практическая медицина. – 2013. – № 7(73). – С. 103-107.

144. Чеснокова, Н.П. Общая характеристика источников образования свободных радикалов и антиоксидантных систем / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, М.Н. Бизенкова // Меди-

цинские науки. – 2006. – № 7. – С. 37-41.

145. Шапошников, А.В. Гепатоонкопревенция. Концепция и принципы реализации: пособие для врачей / А.В. Шапошников. – М. : Форте принт, 2013. – 80 с.

146. Шевырева, Е.В. Гепатопротекторная терапия ремаксолом у больных туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией в дневном стационаре противотуберкулезного диспансера / Е.В. Шевырева, А.К. Иванов, Д.С. Суханов [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2012. – № 7-8 – С. 31-37.

147. Шепелева, Е.Г. Психологический профиль пациентов с различными маркерами вирусных гепатитов / Е.Г. Шепелева, Н.В. Варвянская, М.И. Рачковский [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6-0. – С. 2.

148. Шилов, В.В. Особенности фармакологической коррекции токсических поражений печени у больных с синдромом зависимости от алкоголя и тяжелыми формами острых отравлений этанолом / В.В. Шилов, И.А. Шикалова, С.А. Васильев [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. – № 1. – С. 45-48.

149. Шульган, А.Е. Психологические особенности у пациентов с диффузными заболеваниями печени / А.Е. Шульган, В.И. Есаулов, А.В. Барсуков // Theoretical and applied science. – 2016. – № 4(36). – С. 184-189.

150. Ющук, Н.Д. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение / Н.Д. Ющук, Е.А. Климова, О.О. Знойко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 160 с.

151. Якимчук, Г.Н. Изучение клинической эффективности сочетания эссенциальных фосфолипидов и силимарина при неалкогольном и алкогольном стеатогепатите / Г.Н. Якимчук, Л.Н. Гендриксон // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 7. – С. 64-69.

152. Яковлев, А.Ю. Коррекция печеночной дисфункции при подготовке к системной лекарственной терапии больных со злокачественными новообразованиями желчевыводящих путей / А.Ю. Яковлев, А.С. Чичканова, Д.Н. Улитин [и др.] // Вопросы онкологии. – 2012. – № 4. – С. 555-558.

153. Ярилин, А.А. Иммунология : учебник / А.А. Ярилин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

154. Ярославцев, М.Ю. Роль некоторых метаболических и морфофункциональных изменений в развитии неалкогольного стеатогепатита (клинико-экспериментальное исследование) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Ярославцев Михаил Юрьевич. – СПб., 2006. – 21 с.

155. Abdoli, N. Mechanisms of the statins cytotoxicity in freshly isolated rat hepatocytes / N. Abdoli, R. Heidari, Y. Azarmi [et al.] // Journal of Biochemical and Molecular Toxicology. – 2013. – Vol. 27(Iss. 6). – P. 287-294.

156. Adinolfi, L.E. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis

C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity / L.E. Adinolfi // *Journal of Hepatology*. – 2001. – Vol. 33, № 6. – P. 1358–1364.

157. Adinolfi, L.E. NAFLD and NASH in HCV Infection: Prevalence and Significance in Hepatic and Extrahepatic Manifestations / L.E. Adinolfi, L. Rinaldi, B. Guerrera [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2016. – Vol. 17(6). – P. 803.

158. Aebi, H. Catalase in vitro / H. Aebi // *Methods in Enzymology*. – 1984. – Vol. 2, № 9. – P. 673-684.

159. Aronsohn, A. Разработка препаратов против гепатита С: верный ли курс? / A. Aronsohn, A.J. Muir, T. Swan [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Русское издание. – 2013. – Т. 6, № 3. – С. 115-118.

160. Ashraf, N.U. Endoplasmic reticulum stress and Oxidative stress in the pathogenesis of Non-alcoholic fatty liver disease / N.U. Ashraf, T.A. Sheikh // *Free Radical Research*. – 2015. – Vol. 49(12). – P. 1405-1418.

161. Azzi, A. The rise, the fall and the renaissance of vitamin E / A. Azzi, S.N. Meydani, M. Meydani [et al.] // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 2016. – Vol. 595. – P. 100-108.

162. Barchetta, I. Vitamin D Supplementation and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Present and Future / I. Barchetta, F.A. Cimini, M.G. Cavallo // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9(9). – P. 1015.

163. Bastard, J. P. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucosae uptake both in vivo and in vitro / J.P. Bastard, M. Maachi, J.T. Van Nhieu [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2002. – Vol. 87. – P. 2084-2089.

164. Begriche, K. Mitochondrial adaptations and dysfunctions in nonalcoholic fatty liver disease / K. Begriche, J. Massart, M.A. Robin [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2013. – Vol. 58(4). – P. 1497-1507.

165. Björnsson, E.S. Hepatotoxicity of statins and other lipid-lowering agents / E.S. Björnsson // *Liver International*. – 2017. – Vol. 37(2). – P. 173-178.

166. Boursier, J. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease / J. Boursier, J. Vergniol, A. Guillet [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2016. – Vol. 65(3). – P. 570-578.

167. Brunt, E.M. Nonalcoholic steatohepatitis: A proposal for grading and staging the histological lesions / E.M. Brunt, C.G. Janney, A.M. Di Bisceglie [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology*. – 1999. – № 94. – P. 2467-2477.

168. Bunchorntavakul, C. Effects of vitamin E on chronic hepatitis C genotype 3: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / C. Bunchorntavakul, T. Wootthanant, A. Atsawarungruangkit // *Journal of the Medical Association of Thailand*. – 2014. – Vol. 97(suppl. 11). – S 31-40.

169. Chen, G. Micronutrient Antioxidants and Nonalcoholic Fatty Liver Disease / G. Chen,

Y. Ni, N. Nagata [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2016. – Vol. 17(9). – P. 1379.

170. Chen, P. Hepatic cytochrom P450 regulation in disease state/ P. Chen, E. Morgan // *Current Drug Metabolism*. – 2001. – Vol. 2. – P. 165-183.

171. Czaja, A.J. Hepatic inflammation and progressive liver fibrosis in chronic liver disease / A.J. Czaja // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 20(10). – P. 2515-2532.

172. Dallmeier, D. Metabolic Syndrome and Inflammatory Biomarkers: a community-based cross-sectional Study at the Framingham Heart Study / D. Dallmeier, M. Larson, R. Vasan [et al.] // *Diabetology and Metabolic Syndrome*. – 2012. – № 4 (1). – P. 28.

173. Diehl, A.M. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis / A.M. Diehl, Z.P. Li, H.Z. Lin [et al.] // *Gut*. – 2005. – Vol. 54. – P. 303-306.

174. Ding, X. The roles of leptin and adiponectin: a novel paradigm in adipocytokine regulation of liver fibrosis and stellate cell biology // X. Ding, N.K. Saxena, S. Lin [et al.] // *The American Journal of Pathology*. – 2005. – Vol. 166, № 6. – P. 1655-1669.

175. Drapkina, O.M., Ivashkin V.T. S-adenosylmethionine (SAME) and simvastatin in patients with nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome / O.M. Drapkina, V.T. Ivashkin // *Journal of Hepatology*. – 2012. – Vol. 56. – S 507.

176. Dyal, H.K. Diabetes Mellitus Increases Risk of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis C Virus Patients : A Systematic Review / H.K. Dyal, M. Aguilar, G. Bartos [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2016. – Vol. 61(2). – 636-645.

177. EASL Clinical Practical Guidelines : Management of Alcoholic Liver Disease / P. Mathurin, A. Hadengue, R. Bataller // *Journal of Hepatology*. – 2012. – Vol. 57. – P. 399-420.

178. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016 / J.M. Pawlotsky [et al.] // *Journal of Hepatology*. – Vol. 66, Iss. 1. – P. 153-194.

179. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease / Marchesini G. [et al.] // *Obes facts*. – 2016. – № 9(2). – P. 65-90.

180. Esperance, A. Препараты для лечения гепатита С в стадии разработки // A. Esperance, K. Schaefer, T. Raymond [et al.] // *Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание*. – 2013. – Т. 6, № 3. – С. 136-146.

181. Fromenty, B. Microvesicular steatosis and steatohepatitis: role of mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation / B. Fromenty, A. Berson, D. Pessayre // *Journal of Hepatology*. – 1997. – Vol. 26 (suppl. 1). – P.13-22.

182. Fu, N. Role of oxidative stress in Hepatitis C Virus induced hepatocellular carcinoma / N. Fu, H. Yao, Y. Nan [et al.] // *Current Cancer Drug Targets*. – 2017. – Vol. 17(6). – P. 498-504.

183. Gabr, S.A. Prediction of fibrosis in hepatitis C patients: assessment using hydroxyproline and oxidative stress biomarkers / S.A. Gabr, A.H. Alghadir // *Virus disease*. – 2014. – Vol. 25(1). –

P. 91-100.

184. Ganesh, S. Current Pharmacologic Therapy for Nonalcoholic Fatty Liver Disease / S. Ganesh, V.K. Rustgi // *Clinical Liver Disease*. – 2016. – Vol. 20(2). – P. 351-364.

185. Gara, N. Несоответствие между данными ультразвуковой эластографии, индексом APRI и результатами гистологической оценки фиброза печени у больных хроническим гепатитом С / N. Gara, X. Zhao, D.E. Kleiner [et al.] // *Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание*. – 2013. – Т. 6, № 3. – С. 119-125.

186. Goodpaster, B.H. Thigh adipose tissue distribution is associated with insulin resistance in obesity and in type 2 diabetes mellitus / B.H. Goodpaster, F.L. Thaete, D.E. Kelley // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2000. – Vol. 71. – P. 885-892.

187. Gressner, A.M. Roles of TGF-Beta in hepatic fibrosis / A.M. Gressner, R. Weiskirchen, K. Breitkopf [et al.] // *Frontiers in Bioscience*. – 2002. – Vol. 7. – P. D793-D807.

188. Guo, Q.Y. Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia with membrano-proliferative glomerulonephritis treated with prednisolone and interferon: A case report / Q.Y. Guo, M. Wu, Y.W. Wang [et al.] // *Experimental and therapeutic medicine*. – 2017. – Vol. 14(2). – P. 1395-1398.

189. Gutteridge, J.M.C. The characterization of thiobarbituric acid reactivity in human plasma and urine / J.M.C. Gutteridge, T.R. Tickner // *Analytical Biochemistry*. – 1978. – Vol. 91. – P. 250-257.

190. Hino, K. Mitochondrial reactive oxygen species as a mystery voice in hepatitis C / K. Hino, Y. Hara, S. Nishina // *Hepatology Research*. – 2014. – Vol. 44(2). – P. 123-132.

191. Hourigan, L.F. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis / L.F. Hourigan, G.A. McDonald, D. Purdie [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 1999. – Vol. 29. – P. 1215–1219.

192. Hui, J.M. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C and fibrosis progression / J.M. Hui, A. Sud, G.C. Farrell [et al.] // *Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 125. – P. 1695–1704.

193. Hwang, N.K. Hepatotoxicity Associated with a Short Course of Rosuvastatin // N.K. Hwang J.S. Park, K.S. Cha and [et al.] // *Chinese Medical Journal*. – 2015. – Vol. 128(12). – P. 1693-1694.

194. Jacobs, J.E. Diagnostic criteria for fatty infiltration of the liver on contrast-enhanced helical CT // *American Journal of Roentgenology*. – 1998. – Vol. 171. – P. 659-664.

195. Ji, H.F. Effect of vitamin E supplementation on aminotransferase levels in patients with NAFLD, NASH, and CHC: results from a meta-analysis / H.F. Ji, Y. Sun, L. Shen // *Nutrition*. – 2014. – Vol. 30(9). – P. 986-991.

196. Kalhan, S.C. Methionine and protein metabolism in non-alcoholic steatohepatitis: evidence for lower rate of transmethylation of methionine / S.C. Kalhan, J. Edmison, S. Marczewski [et al.] // *Clinical Science*. – 2011. – Vol. 121(4). – P. 179-189.

197. Katsiki, N. Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: An update // N. Katsiki, D.P. Mikhailidis, C.S. Mantzoros // *Metabolism*. – 2016. – Vol. 65(8). – P. 1109-1123.
198. Kawaguchi, T. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3 / T. Kawaguchi // *The American Journal of Pathology*. – 2004. – Vol. 165. – P. 1499–1508.
199. Kawaguchi, Y. Interaction between hepatitis C virus and metabolic factors // Y. Kawaguchi, T. Mizuta // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 20(11). – P. 2888-2901.
200. Khadem, A.M.H. Oxidative stress response in patients infected by diverse hepatitis C virus genotypes // A.M.H. Khadem, M.D. Omrani, F. Kheradmand // *Hepatitis Monthly*. – 2015. – Vol. 15(2). – P. e22069.
201. Kim, H.B. Efficacy of vitamin D supplementation in combination with conventional antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C infection: a meta-analysis of randomised controlled trials [Электронный ресурс] / H.B. Kim, S.K. Myung, Y.J. Lee [et al.] // *Journal of Human Nutrition Dietetics*. – 2017. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28833855>.
202. Komolmit, P. Vitamin D supplementation improves serum markers associated with hepatic fibrogenesis in chronic hepatitis C patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled study [Электронный ресурс] / P. Komolmit, S. Kimtrakool, S. Suksawatamnuay // *Scientific Reports*. – 2017. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28827788>.
203. Koroğlu, E. Role of oxidative stress and insulin resistance in disease severity of non-alcoholic fatty liver disease / Koroğlu E., Canbakan B., Atay K. [et al.] // *The Turkish Journal of Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 27(4). – P. 361-366.
204. Kralj, D. Hepatitis C Virus, Insulin Resistance, and Steatosis // D. Kralj, J.L. Virović, S. Stojšavljević [et al.] // *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. – 2016. – 4(1). – P. 66-75.
205. Kumar, A. Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) have Higher Oxidative Stress in Comparison to Chronic Viral Hepatitis // A. Kumar, A. Sharma, A. Duseja [et al.] // *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. – 2013. – Vol. 3(1). – P. 12-18.
206. Leclercq, I.A. Curcumin inhibits NF-kappaB activation and reduces the severity of experimental steatohepatitis in mice / I.A. Leclercq, G.C. Farrel, C. Sempoux [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2004. – Vol.51. – P. 926-934.
207. Lee, K.-T. A new colorimetric method for the determination of glutathione in erythrocytes / Lee K.-T., Tan I.-K. // *Clinica Chimica Acta*. – 1974. – Vol. 53, № 2. – P. 153-161.
208. Leite, N.C. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: from physiopathological interplay to diagnosis and treatment / N.C. Leite, C.A. Villela-Nogueira, C.R.L. Cardoso [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 20(26). – P. 8377-8392.
209. Liangpunsakul, S. Treatment of Nonalcoholic Fatty Disease // S. Liangpunsakul, N. Cha-

lasani // *Current Treatment Options in Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 6, № 6. – P. 455-463.

210. Lin, Z.H. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis / Z.H. Lin, Y.N. Xin, Q.L. Dong [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2011. – Vol. 53. – P. 726-736.

211. Liu, C.H. Highly bioavailable silibinin nanoparticles inhibit HCV infection // C.H. Liu, C.C. Lin, W.C. Hsu [et al.] // *Gut*. – 2017. – Vol. 66(10). – P. 1853-1861.

212. Liu, W. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis / W. Liu, R.D. Baker, T. Bhatia [et al.] // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2016. – Vol. 73(10). – P. 1969-1987.

213. Lo Iacono, O. The impact of insulin resistance, serum adipocytokines and visceral obesity on steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C / O. Lo Iacono // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2007. – Vol. 25. – P. 1181-1191.

214. Lozano-Sepulveda, S.A. S-adenosyl-L-methionine modifies antioxidant-enzymes, glutathione-biosynthesis and methionine adenosyltransferases-1/2 in hepatitis C virus-expressing cells / S.A. Lozano-Sepulveda, E. Bautista-Osorio, J.A. Merino-Mascorro [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 22(14). – P. 3746-3757.

215. Lozano-Sepulveda, S.A. Oxidative stress modulation in hepatitis C virus infected cells / S.A. Lozano-Sepulveda, O.L. Bryan-Marrugo, C. Cordova-Fletes [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 7(29). – P. 2880-2889.

216. Lumeng, C.N. Innate immune activation in obesity / C.N. Lumeng // *Molecular Aspects of Medicine*. – 2013. – Vol. 34(1). – P. 12-29.

217. Magee, N. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: Interactions between Liver Parenchymal and Nonparenchymal Cells [Электронный ресурс] / N. Magee, A. Zou, Y. Zhang // *BioMed Research International*. – 2016. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5086374/>

218. Manns, M.P. The European SNMC Study Group Glycyrrhizin in patients who failed previous interferon alpha-based therapies: biochemical and histological effects after 52 weeks // M.P. Manns, H. Wedemeyer, A. Singer [et al.] // *Journal of Viral Hepatitis*. – 2012. – Vol. 19(8). – P. 537-546.

219. Martinez-Chanfar, M.L. Importance of a deficiency in S-adenosyl-L-methionine synthesis in the pathogenesis of the liver injury / M.L. Martinez-Chanfar, E.R. Garsia-Trevijano, M.U. Latasa [et al.] // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2002. – Vol. 76. – P. 1177S-1182S.

220. Mato, J.M. S-adenosyl-L-methionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial / J.M. Mato, J. Camara, J. Fernandes de Paz [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 1999. – Vol. 30. – P. 1081-1089.

221. McMeera, M. Neuropsychological characterization and detection of subclinical hepatic encephalopathy / M. McMeera, J. Cordoba // *Archives of Neurology*. – 1996. – Vol. 53. – P. 758-763.

222. Medvedev, R. HCV and Oxidative Stress: Implications for HCV Life Cycle and HCV-Associated Pathogenesis [Электронный ресурс] / R. Medvedev, D. Ploen, E. Hildt // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2016. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4756209/>
223. Mofrad P. Clinical and histological spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values // P. Mofrad, M.J. Contos, M. Haque [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2003. – Vol. 37. – P. 1286-1292.
224. Mohanty, P. Both lipid and protein intakes stimulate increased generation of reactive oxygen species by polymorphonuclear leukocytes and mononuclear cells / P. Mohanty, H. Ghanim, W. Hamouda [et al.] // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2002. – Vol. 75. – P. 767–772.
225. Monteiro, R. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome / R. Monteiro, I. Azevedo // *Mediators of Inflammation*. – 2010. – Vol. 1155. – P. 1-10.
226. Monto A. Steatosis in chronic hepatitis C: relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol / A. Monto // *Journal of Hepatology*. – 2002. – V. 36. – P. 729–736.
227. Morris, E.M. Mitochondria and redox signaling in steatohepatitis / E.M. Morris, R.S. Rector, J.P. Thyfault [et al.] // *Antioxidants and Redox Signaling*. – 2011. – Vol. 15(2). – P. 485-504.
228. Muzzi, A. Insulin resistance is associated with liver fibrosis in non-diabetic chronic hepatitis C patients / A. Muzzi, L. Rubbia-Brandt, G. Leandro [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2005. – Vol. 42. – P. 39–44.
229. Nassir, F. Pathogenesis and Prevention of Hepatic Steatosis / F. Nassir, R.S. Rector, G.M. Hammoud [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2015. – 11(3). – P. 167-175.
230. Ostojic, P. Managing refractory cryoglobulinemic vasculitis: challenges and solutions / P. Ostojic, I.R. Jeremic // *Journal of Inflammation Research*. – 2017. – 10. – P. 49-54.
231. Pawełczyk, A. Consequences of extrahepatic manifestations of hepatitis C viral infection (HCV) / A. Pawełczyk // *Postepy Higieny I Medycyny Doswiadczalnej*. – 2016. – T. 70. – P. 349-359.
232. Persighn, G. The role of non-alcoholic fatty liver disease in cardiovascular disease // In: *Falk Liver Conference/Falk Symposium 171: Liver and Metabolic Syndrome* / Eds.: C.P. Day, A.M. Diehl, H. Lehnert, M.P. Manns, F. Negro – Basel: S. Karger A.G. – 2010. – P. 210-213.
233. Pessayre, D. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. Mitochondrial dysfunction in steatohepatitis / D. Pessayre, A. Mansouri, B. Fromenty // *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. – 2002. – Vol. 282. – P. 193-199.
234. Quinn, S.F. Characteristic sonographic signs of hepatic fatty infiltration / S.F. Quinn, B.B. Gosink // *American Journal of Roentgenology*. – 1985. – Vol. 145. – P. 753-755.
235. Raszeja-Wyszomirska, J. Nonalcoholic fatty liver disease-new view / J. Raszeja-Wyszomirska, M. Lawniczak, W. Marlicz [et al.] // *Pol Merkur Lekarski*. – 2008. – Vol. 24, № 144. –

P. 568-571.

236. Ratziu, V. Liver fibrosis in overweight patients / V. Ratziu, P. Giral, F. Charlotte [et al.]. – Gastroenterology. – 2000. – Vol. 118. – P. 1117-1123.

237. Ray, I. Obesity: An Immunometabolic Perspective / I. Ray, S.K. Mahata, R.K. De // Frontiers in Endocrinology. – 2016. – Vol. 7. – P. 157.

238. Rebbani, K. HCV-Induced Oxidative Stress: Battlefield-Winning Strategy [Электронный ресурс] / K. Rebbani, K. Tsukiyama-Kohara // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2016. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4880679/>

239. Ricci, R. Requirement of JNK2 for scavenger receptor A-mediated foam cell formation in atherogenesis / R. Ricci, G. Sumara, I. Sumara // Science. – 2004. – Vol. 306. – P. 1558–1561.

240. Sakae, P.N. Insulin resistance is associated with DNA damage in peripheral blood cells in non-diabetic patients with genotype 1 chronic hepatitis C / P.N. Sakae, S.S. Ihara, D.A. Ribeiro [et al.] // Free Radical Research. – 2013. – Vol. 47(9). – P. 750-756.

241. Sanyal, A.J. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities // A.J. Sanyal, C. Campbell-Sargent, F. Mirshahi [et al.] // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 120. – P. 1183-1192.

242. Seki, K. Performance of transient elastography in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease / K. Seki, T. Shima, H. Oya [et al.] // Hepatology Research. – 2017. – Vol. 47, Iss. 9. – P. 882-889.

243. Seki, S. In situ detection of lipid peroxidation and oxidative DNA damage in non-alcoholic fatty liver disease / S. Seki, T. Kitada, H. Sakaguchi [et al.] // Journal of Hepatology. – 2002. – Vol. 37. – P. 56-62.

244. Senn, J.J. Suppressor of cytokine signaling (SOCS-3), a potential mediator of interleukine-6-dependent insulin resistance in hepocytes / J.J. Senn, P.J. Klover, I.A. Novark [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 2003. – Vol. 278. – P. 13740-13746.

245. Sharifi, N. Vitamin D Supplementation and Non-alcoholic fatty liver disease: A Critical and Systematic Review of Clinical Trials / N. Sharifi, R. Amani // Critical Reviews in Food Science and Nutrition. – 2017. – 16. – P. 1-11.

246. Song, Z. S-adenosylmethionine (AdoMet) modulates endotoxin stimulated interleukin-10 production in monocytes / Z. Song, S. Barve, T. Chen [et al.] // American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. – 2003. – Vol. 284. – P. G949-G955.

247. Sopasakis, V.R. High local concentrations and effects on differentiation implicate interleukine-6 as a paracrine regulator / V.R. Sopasakis, M. Sandqvist, B. Gustafson [et al.] // Obesity Research. – 2004. – Vol. 12. – P. 454-460.

248. Sorrentino, P. Silent non-alcoholic fatty liver disease- a clinical histological study //

P. Sorrentino, G. Tarantino, P. Conca [et. al.] // Journal of Hepatology. – 2004. – Vol. 41. – P. 751-757.

249. Stulnig, T.M. Inflammation as a Trigger for Insulin Resistance and Cardiometabolic Disease / T.M. Stulnig // Morbid Obesity in Adolescents. – 2015. – № 1. – P.15-20.

250. Sutti, S. The role of immune mechanisms in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis: a 2015 update / S. Sutti, S. Bruzzi, E. Albano // Expert Review of Gastroenterology and Hepatology. – 2016. – Vol. 10(2). – P. 243-253.

251. Sutti, S. Is there a role for adaptive immunity in nonalcoholic steatohepatitis? / S. Sutti, A. Jindal, S. Bruzzi [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2015. – Vol. 7(13). – P. 1725-1729.

252. Tilg, H. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis / H. Tilg, A.M. Diehl // The New England Journal of Medicine. – 2000. – Vol. 343. – P. 1467-1476.

253. Tolosa, L. High-content screening of drug-induced mitochondrial impairment in hepatic cells: effects of statins / L. Tolosa, A. Carmona, J.V. Castell [et al.] // Archives of Toxicology. – 2015. – Vol. 89(10). – P. 1847-1860.

254. Valle, A.B. / A.B. Valle, A.D. Panek, J.R. Mattoon // Analytical Biochemistry. – 1978. – Vol. 9L, № 2. – P. 583-599.

255. Virucalpattigopalratnam, M.P. Heptral (ademetionin) in patients with intrahepatic cholestasis in chronic liver disease due to non-alcoholic liver disease: results of a multicenter observational study in India / M.P. Virucalpattigopalratnam, T. Singh, A.C. Ravishankar // Journal of the Indian Medical Association. – 2013. – № 111. – P. 856-859.

256. Watanabe, S. Liver disease and metabolic syndrome / S. Watanabe, R. Yaginuma, K. Ikejima [et al.] // Journal of Gastroenterology. – 2008. – Vol.43. – P. 509-518.

257. Wei, Y. Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction / Y. Wei, R.S. Rector, J.P. Thyfault [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2008. – Vol. 14(2). – P. 193-199.

258. Weisberg, S. P. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue// S.P. Weisberg // The Journal of Clinical Investigation. – 2003. – Vol. 112. – P. 1796-1808.

259. Yki-Jarvinen, H. The fatty liver disease and insulin resistance / H. Yki-Jarvinen, J. Westerbacka // Current Molecular Medicine. – 2005. – Vol. 5. – P. 287-295.

260. Zhao, J. Oxidative stress in chronic hepatitis C patients / J. Zhao, Y.C. Fan, F. Zhang [et al.] // Chinese journal of experimental and clinical virology. – 2013. – Vol. 27(1). – P. 47-49.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Клинический пример, иллюстрирующий возможности сочетанного применения сукцинатсодержащих лекарственных препаратов (ремаксол и цитофлавина) в составе комплексной терапии больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ.

История болезни № 17739/5, 4769/5. Пациентка Ф., 60 лет.

Диагноз:

Основной: Неалкогольная жировая болезнь печени. Стеатогепатит минимальной степени активности, F I по METAVIR, Brunt – II, ИГА по Knodell 7 баллов (гепатобиопсия, эластография печени 2013, 2014).

Фоновое: Метаболический синдром: Избыточная масса тела. Гипертоническая болезнь II ст, АГ 1 ст, риск ССО 4. Нарушение толерантности к глюкозе. Дислипидемия.

Сопутствующий: НЭРБ, вне обострения. Хронический гастродуоденит, вне обострения. Хронический билиарнозависимый панкреатит, вне обострения. Липоматоз поджелудочной железы.

Пациентка предъявляла жалобы на общую слабость, утомляемость, сниженную работоспособность, периодическую горечь во рту, тошноту, ноющие боли в правом подреберье, возникающие через 10-15 минут после приема пищи, периодическое повышение АД максимально до 160/110 мм рт ст. и сердцебиение, кожный зуд, частые ОРЗ, повышенную тревожность.

Из анамнеза заболевания известно, что с 2008 г при амбулаторном обследовании по поводу возникновения болевого синдрома в брюшной полости и диспептического синдрома по данным УЗИ органов брюшной полости выявлены диффузные изменения паренхимы печени по типу стеатоза, липоматоз поджелудочной железы, по данным ФГДС - хронический гастродуоденит, вне обострения, по данным биохимического исследования крови выявлен синдром цитолиза (АЛТ – 85, АСТ – 65 ед/л), холестаза (ЩФ – 298 е/л, ГГТП – 260 е/л). Исключалась инфекционная природа ХДЗП: вирусные маркеры (antiHCV, HBsAg, antiHBcor) – отрицательные. Употребление алкоголя отрицает. Состояние расценивалось как НАЖБП, хронический стеатогепатит, эпизодически назначались растительные гепатопротекторы с незначительным улучшением. Кроме того, в течение 10 лет знает о повышении АД. АД максимальное – 160/110 мм рт ст., АД рабочее – 110/70 мм рт ст. Постоянно принимает гипотензивные лекарственные препараты. С целью верификации диагноза и установления стадии фиброзирования печени пациентка в 2013 г. обратилась в клинику внутренних болезней и нефрологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

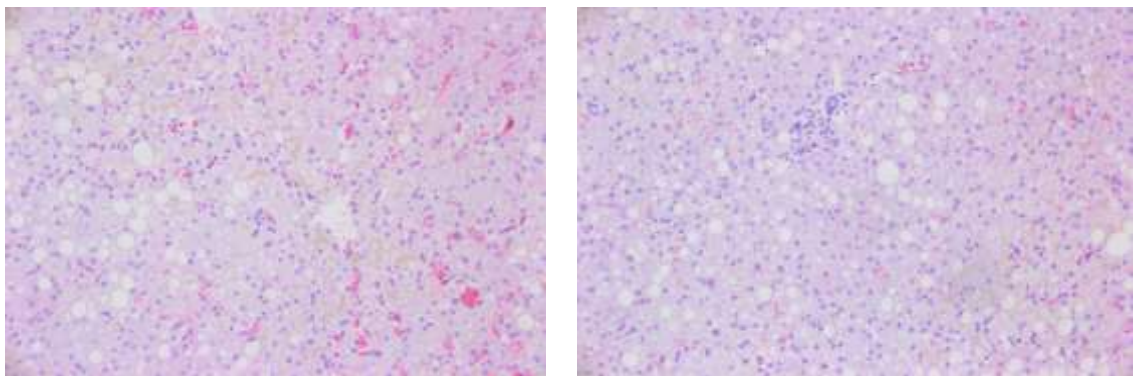
Данные объективного обследования: состояние удовлетворительное, сознание ясное. ИМТ – 28,1 кг/м². Объем талии – 91 см. Кожные покровы и видимые слизистые субиктеричные. АД – 160/80 мм.рт.ст. Пульс – 72 удара в мин, ритмичный. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Дыхание жесткое, хрипов нет. Язык обложен белым налетом. Живот мягкий, увеличен в объеме за счет ПЖК, умеренно болезненный при пальпации в эпигастральной области, в проекции поджелудочной железы. Гепатомегалия (ординаты по Курлову: 12х11х10 см). Селезенка не увеличена. Диурез – достаточный. Стул – ежедневный, без патологических примесей, оформлен. Периферических отеков нет. Время выполнения теста связи чисел – 16 секунд.

Результаты лабораторного обследования: в клиническом анализе крови: эритроциты – $4,83 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 150 г/л, лейкоциты – $6,6 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 280×10^9 /л, СОЭ – 5 мм/ч. По данным биохимического анализа крови: общий белок – 68 г/л, альбумин – 45 г/л), выявлен синдром цитолиза (АЛТ – 87 Е/л, АСТ – 47 Е/л), синдром холестаза (ГГТП – 216 Е/л), атерогенная дислипидемия (общий холестерин – 5,8 ммоль/л, триглицериды – 1,77 ммоль/л, ЛПНП – 3,98 ммоль/л). ПТИ – 108%. Уровень глюкозы плазмы крови натощак повышен до 6,4 ммоль/л, инсулин крови – 11,3 мкЕ/мл. Установлено наличие инсулинорезистентности (индекс НОМА-IR составил 3,21). Выявлена гиперлептинемия (лептин сыворотки крови – 32,5 нг/мл). Пациентка проходила дополнительные методы обследования, позволившие исключить наличие аутоиммунного поражения печени, нарушения обмена железа, меди. Показатели тиреоидного статуса соответствовали референсным значениям. Вирусологический скрининг (antiHCV и HBsAg) – отрицательный. Выполнен глюкозотолерантный тест с последующей консультацией эндокринолога. Состояние расценено как нарушение толерантности к глюкозе.

Показатели ферментного и субстратного звена АОС крови свидетельствовали о наличии антиоксидантной недостаточности ферментного (снижение активности КАТ до 4,4 е/л), и субстратного (уменьшение уровня восстановленного глутатиона до 1,6 мкмоль/л) звеньев АОС. Повышение ПОЛ (МДА) сыворотки крови до 4,73 ммоль/л, МДА мононуклеаров периферической крови – до 0,142 нмоль/л свидетельствовали о развитии оксидативного стресса. Изменения субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови (увеличение абсолютного количества лимфоцитов до 2732/л, Т-лимфоцитов (CD3+) до 2217/л, Т-хелперов (CD3+CD4+) до 1583/л, дубль-позитивных клеток (CD4+CD8+) до 62/л, иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8) до 2,69, активированных Т-клеток (CD3+HLA DR+) до 174/л, активированных НК-клеток (CD(16+56+)HLA DR+) до 41/л, HLA DR+-лимфоцитов до 569/л, CD95+ до 194/л) свидетельствовали о наличии иммунных нарушений в структурно-морфологическом звене СИ. Повышение спонтанной продукции ФНО α до 77 пг/мл, ИФН γ до 86 пг/мл, ИЛ-6 до 114 пг/мл, ИЛ-4 до 65 пг/мл свидетельствовали о формировании иммунных нарушений регуляторного звена СИ. Снижение индуцированного НСТ-теста до 131 ед/млн.кл., индуцированной продук-

ции ФНО α до 116 пг/мл, ИФН γ до 436 пг/мл, ИЛ-6 до 349 пг/мл, ИЛ-8 до 449 пг/мл, повышение индуцированной продукции ИЛ-4 до 481 пг/мл свидетельствовали о формировании иммунных нарушений функционального звена СИ.

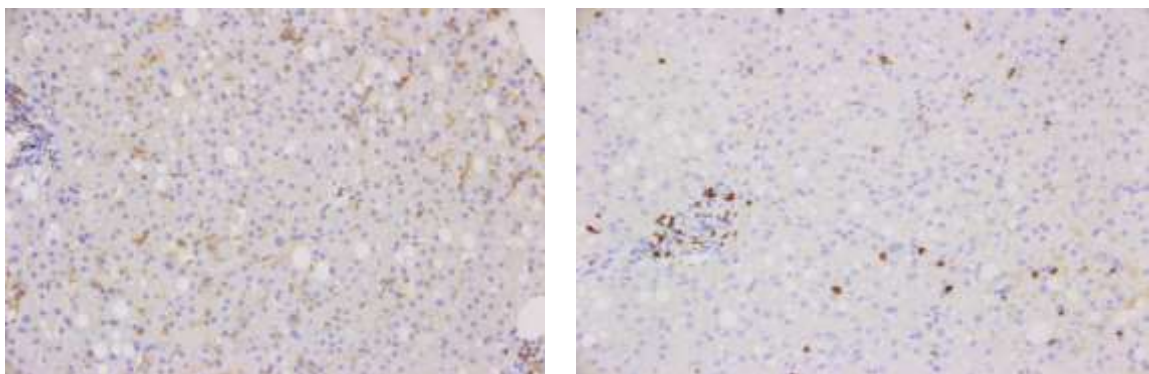
Результаты инструментального обследования: по данным УЗИ органов брюшной полости – выраженные диффузные изменения печени по типу стеатоза, диффузные изменения поджелудочной железы. Пациентке была выполнена гепатобиопсия и эластометрия печени (Fibroscan, ECHOSENS S. A.) в 2013, 2014. По данным чрескожной гепатобиопсии определен НАСГ со слабо выраженным фиброзом. Гистологическая картина соответствовала хроническому стеатогепатиту 2 степени (умеренный), стеатозу 2 степени, с умеренной баллонной дистрофией, умеренным портальным и лобулярным воспалением, стадия II по Brunt, стадия фиброза I по Desmet, ИГА по Knodell 7 баллов. Также проводилось иммуногистохимическое исследование гепатобиоптатов больной Ф. Полученные результаты представлены на рисунках 1 – 3.



А)

Б)

Рисунок 1. А и Б – Морфологические изменения печени у больной Ф., 60 лет, с хроническим стеатогепатитом 2 степени (умеренный), стеатозом 2 степени, умеренной баллонной дистрофией, умеренным портальным и лобулярным воспалением. Гистологическая активность II, (E. Brunt. 1999, 2002), стадия фиброза I (по Desmet), ИГА по Knodell 7 баллов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$.



А)

Б)

Рисунок 2. А) Иммуногистохимическое исследование гепатобиоптатов больной Ф., 60 лет (CD4+). Б) Иммуногистохимическое исследование гепатобиоптатов больной Ф., 60 лет (CD8+)

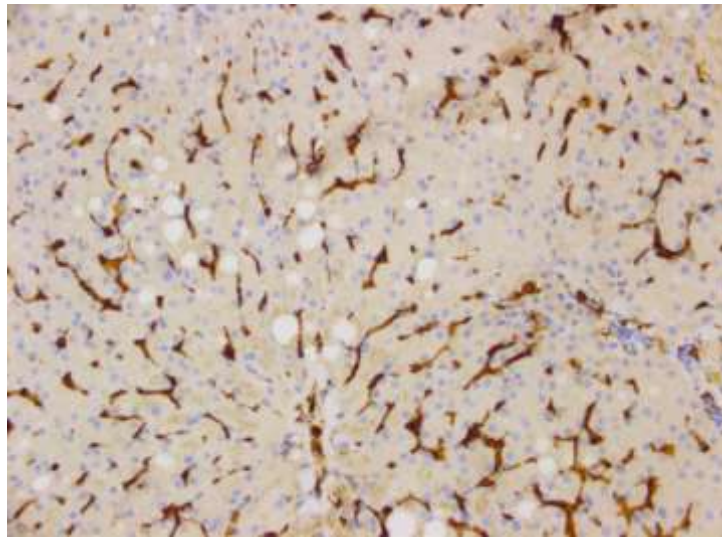


Рисунок 3. Иммуногистохимическое исследование гепатобиоптатов больной М., 60 лет (CD16+)

Проводимое лечение: в составе комплексной терапии больной НАСГ и МС проводилось парентеральное введение растворов электролитов, витаминов группы В. Пациентка принимала гипотензивные препараты (в-блокаторы). В инфузионную терапию включен метаболический корректор с гепатопротективной активностью Ремаксол по 400 мл внутривенно ежедневно в течение 11 дней с дальнейшим переходом на пероральный прием сукцинатсодержащего цитопротектора цитофлавина по 1 табл. 3 раза в день 10 дней каждого месяца на протяжении 6 месяцев. В связи с наличием у больной синдрома холестаза, отягощающего течение основного заболевания, и отсутствием положительного эффекта от ранее проводимой терапии пациентке было выполнено 2 курса комбинированной терапии сукцинатсодержащими лекарственными препаратами (применения ремаксола с последующим переходом на цитофлавин в течение 6 месяцев).

На фоне проведенной терапии отмечалось улучшение общего состояния больной, уменьшились жалобы астеновегетативного характера, болевой синдром в брюшной полости, диспептический синдром и кожный зуд не беспокоили. Значительно снизилась частота переносимых ОРЗ в течение года. При поверхностной и глубокой пальпации органов брюшной полости болезненности в эпигастральной области, а также в проекции поджелудочной железы выявлено не было. Гепатомегалия регрессировала (ординаты по Курлову: 9х8х7 см), что подтверждалось данными контрольного ультразвукового исследования органов брюшной полости.

Результаты лабораторного обследования: наблюдалась регрессия синдрома цитолиза (АЛТ – 40 Ед/л, АСТ – 36 Ед/л), уменьшился синдром холестаза (ГГТП – 36 Ед/л), нормализовался уровень ХС (5,3 ммоль/л) и ТГ (0,88 ммоль/л). Отмечено уменьшение антиоксидантной недостаточности АОС и проявлений оксидативного стресса, о чем свидетельствовало нормализация содержания МДА сыворотки крови (3,32 мкмоль/л) и мононуклеаров (0,110 нмоль/л) на

фоне повышения активности КАТ до 5,3 е/л, уровня восстановленного глутатиона до 2,04 мкмоль/л. По результатам иммунологического обследования выявлялось снижение абсолютного количества Т-лимфоцитов (CD3+) до 1982/л, Т-хелперов (CD3+CD4+) до 1538/л, дубль-позитивных клеток (CD4+CD8+) до 60/л, иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8) до 1,91, активированных Т-клеток (CD3+HLA DR+) до 132/л, активированных NK-клеток (CD(16+56+)HLA DR+) до 35/л, HLA DR+-лимфоцитов до 547/л, CD95+ до 165/л, снижение спонтанной продукции ФНО α до 40 пг/мл, ИФН γ до 13 пг/мл, ИЛ-6 до 82 пг/мл, ИЛ-4 до 30 пг/мл, индуцированной продукции ИЛ-4 до 291 пг/мл, повышение индуцированного НСТ-теста до 144 ед/млн.кл., индуцированной продукции ФНО α до 384 пг/мл, ИФН γ до 493 пг/мл, ИЛ-6 до 649 пг/мл, ИЛ-8 до 551 пг/мл, что свидетельствовало об уменьшении иммунных нарушений в структурно-морфологическом, регуляторном и функциональном звеньях СИ.

Полученные данные свидетельствуют о том, что включение в комплексную терапию больной Ф., 60 лет, последовательного применения сукцинатсодержащих лекарственных препаратов ремаксола и цитофлавина способствовало уменьшению антиоксидантной недостаточности, проявлений оксидативного стресса и иммунных нарушений, что сопровождалось регрессией жалоб больной, улучшением данных объективного осмотра, нормализацией основных биохимических показателей, отражающих функциональное состояние печени, а также уменьшением проявлений атерогенной дислипидемии.

Приложение 2

Клинический пример, иллюстрирующий возможности

применения сукцинатсодержащего метаболического корректора с гепатопротективной активностью ремаксолола в составе комплексной терапии больных МС и НАЖБП, отягощенной хронической HCV-инфекцией.

№ истории болезни 6734/5. Пациент Г., 54 лет.

Диагноз: Хронический вирусный гепатит С (генотип 1в) умеренной степени биохимической активности, ИГА по Knodell 12 баллов, АЗ по METAVIR, стеатоз печени, F IV по METAVIR (гепатобиопсия, эластография печени от 2012, 2014). Состояние после противовирусной терапии (ПЕГ-ИФН + Рибавирин) 2008, 2012 г.

Сопутствующий:

Ожирение I ст. Нарушение толерантности к глюкозе. Гипертоническая болезнь III ст. 2 ст, Риск ССО 4. Радиочастотная абляция по поводу пароксизмальной реципроктной атриовентрикулярной-узловой тахикардии 2012 г. ИБС. Атеросклеротический кардиосклероз. Продольная диссоциация АВ соединения на каналы.

Хронический, НР-ассоциированный, гастродуоденит. Хиатальная грыжа. ЖКБ I ст.: холестероз желчного пузыря. Деформация желчного пузыря. Хронический панкреатит, вне обострения. Постгерпетическая невралгия Th 9,10 справа.

Осложнения: СН I по NYHA. Пароксизмальная реципроктная атриовентрикулярная-узловая тахикардия. Латентная печеночная энцефалопатия.

Пациент предъявлял жалобы на общую слабость, повышенную утомляемость, снижение работоспособности, дискомфорт в правом подреберье, не связанный с приемом пищи, изжогу при погрешностях в диете, периодическое повышение АД максимально до 180/90 мм рт ст, рецидивирующие герпетические высыпания, ранее беспокоил кожный зуд.

Из анамнеза заболевания известно, что в 2002 году при обследовании по поводу впервые возникшего кожного зуда выявлены положительные HCVab. По данным биохимического исследования крови зафиксирован синдром цитолиза (АЛТ - 500 ед\л; АСТ - 200 ед\л). По данным молекулярно-генетического исследования диагностирован 1в генотип вируса HCV. Колебания вирусной нагрузки в сыворотке крови за время наблюдения: $2 \times 10^4 - 9 \times 10^6$ МЕ/мл. Больному проведено 2 курса ПВТ (в 2008 и 2012 г - пегилированными интерферонами- α и нуклеозидными аналогами в течение 48 недель) без достижения вирусологической и биохимической ремиссии. В 2012 году выполнена пункционная гепатобиопсия печени, по данным которой морфологическая картина соответствовала хроническому гепатиту с высокой гистологической активностью (ИГА по Knodell 12 баллов, по METAVIR АЗ), выраженными явлениями тяжелого фиб-

роза (степень выраженности фиброза по Knodell 3 балла по METAVIR F3), умеренного выраженного средне- и крупнокапельного стеатоза. Кроме того, в анамнезе у больного имеются частые герпесвирусные инфекции, гипертоническая болезнь. В 2012 г. выполнена радиочастотная катетерная абляция медленных путей атриовентрикулярного соединения в связи с пароксизмальной реципроктной атриовентрикулярной узловой тахикардией. В 2014 г. для уточнения стадии фиброза проводилась эластометрия печени, по данным которой наблюдалась прогрессия фиброза до F 4 по METAVIR.

Результаты объективного обследования: состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Кожные покровы чистые, обычного цвета. Периферические лимфоузлы не пальпируются. ИМТ – 31 кг/м². Пульс 66 ударов в минуту, ритмичный. АД=120/80 мм рт.ст. Тоны сердца приглушены ритмичны. Дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет. Язык обложен беловатым налетом. Живот мягкий, умеренно болезненный в правом подреберье, эпигастриальной области, увеличен в объеме за счет подкожно-жировой клетчатки. В правом подреберье пальпируется край печени плотно-эластической консистенции. Гепатоспленомегалии нет. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Со слов – физиологические отправления в норме. Периферических отеков нет. Время выполнения теста связи чисел – 37 секунд.

Результаты лабораторного обследования: по данным клинического анализа крови: эритроциты – $4,93 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 145 г/л, лейкоциты – $5,1 \times 10^9/л$, тромбоциты – $195 \times 10^9/л$, СОЭ – 11 мм/ч. По данным биохимического анализа крови белок-синтетическая функция печени сохранена (общий белок – 77 г/л, альбумин – 45 г/л, ПТИ – 96%), выявлен синдром цитолиза (АЛТ – 222 Е/л, АСТ – 109 Е/л), гипергликемия (уровень глюкозы плазмы крови натощак составил 6,6 ммоль/л), гиперинсулинемия (22,7 мкЕ/мл), дислипидемия (ЛПВП – 1,06 ммоль/л, ЛПНП – 3,33 ммоль/л). Установлено наличие инсулинорезистентности: повышение расчетного индекса НОМА-IR до 6,65. Определено снижение показателей ферментного и субстратного звена АОС крови: снижение активности КАТ до 4,2 е/л, снижение уровня восстановленного глутатиона до 1,9 мкмоль/л, повышение МДА сыворотки крови до 5,23 ммоль/л, МДА мононуклеаров периферической крови – до 0,330 нмоль/л. Состояние структурно-морфологического звена СИ по показателям периферической крови: снижение Т-киллеров (CD3+CD8+) периферической крови до 248/л, повышение иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8) до 3,07. Состояние функционального и регуляторного звена системы иммунореактивности: снижение индуцированного НСТ-теста до 134 ед/млн.кл., повышение спонтанной продукции ИФН γ до 131 пг/мл, ИЛ-6 до 77 пг/мл, ИЛ-4 до 125 пг/мл, снижение индуцированной продукции ИФН γ до 233 пг/мл, индуцированной продукции ИЛ-1 β до 786 пг/мл, ФНО α до 423 пг/мл, ИЛ-6 до 483 пг/мл, повышение индуцированной продукции ИЛ-4 до 1368 пг/мл, ИЛ-2 до 221,9 пг/мл.

Результаты инструментального обследования: по данным УЗИ органов брюшной полости – диффузные изменения печени, поджелудочной железы, деформации желчного пузыря, холестероза желчного пузыря. По данным эластографии (Fibroscan, ECHOSENS S. A.) общий результат эластичности печени составил 17,5 кПа, что соответствует F IV по METAVIR. ФГДС – хиатальная грыжа, гастродуоденит.

Проводимое лечение: в составе комплексной терапии больному проводилось парентеральное введение растворов электролитов, витаминов группы В, спазмолитиков, назначались гипотензивные препараты (ингибиторы АПФ), дезагреганты. В терапию включен метаболический корректор с гепатопротективной активностью Ремаксол по 400 мл внутривенно ежедневно в течение 11 дней.

На фоне проведенной терапии состояние пациента улучшилось: жалобы астеновегетативного характера, болевой синдром в брюшной полости, диспептический синдром не беспокоили. При поверхностной и глубокой пальпации органов брюшной полости болезненности не наблюдалось. Уменьшилось время выполнения теста связи чисел до 20 секунд.

Результаты лабораторного обследования: По данным биохимического исследования крови наблюдалась положительная динамика, определяемая по уровню снижения ферментов АЛТ до 144 Ед/л, АСТ до 77 Ед/л), уменьшения дислипидемии (повышение ЛПВП до 1,23 ммоль/л, снижение ЛПНП до 2,98 ммоль/л). Состояние ферментного и субстратного звена АОС крови: отмечено повышение активности КАТ до 5,3 е/л, уровня восстановленного глутатиона до 2,21 мкмоль/л, снижение концентрации МДА сыворотки крови до 2,13 ммоль/л и МДА мононуклеаров периферической крови до 0,113 нмоль/л. Состояние структурно-морфологического звена СИ по показателям периферической крови: снижение иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8) до 2,5, повышение Т-киллеров (CD3+ CD8+) до 274/л. Состояние функционального и регуляторного звена СИ: наблюдалось повышение индуцированного НСТ-теста до 142 ед/млн.кл., индуцированной продукции ИЛ-1 β до 843 пг/мл, ФНО α до 467 пг/мл, ИЛ-6 до 964 пг/мл, нормализация индуцированной продукции ИЛ-4 (216 пг/мл), снижение спонтанной продукции ИЛ-6 до 0,17 пг/мл, ИЛ-4 до 100 пг/мл по данным интерферонового статуса определялось снижение спонтанной продукции ИФН γ до 64 пг/мл на фоне увеличения индуцированной продукции ИФН γ до 481 пг/мл.

Таким образом, 11-дневный курс инфузионного сукцинатсодержащего метаболического корректора ремаксол в составе комплексной терапии больных МС и НАЖБП, отягощенной ХГС, позитивно влияет на течение заболевания: наблюдается регрессия жалоб пациентов, уменьшение проявлений антиоксидантной недостаточности и окислительного стресса, улучшение функционального состояния печени, оказывает липидрегулирующий и значимый иммунокорректирующий эффекты.