

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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2018

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней и нефрологии ФГБОУ ВО
«Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

кандидат медицинских наук, доцент **Стельмах Виктория Валерьевна**
доктор медицинских наук, профессор **Козлов Виктор Константинович**

Официальные оппоненты:

Сас Евгений Иванович – доктор медицинских наук, профессор второй кафедры терапии усовершенствования врачей Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Назаров Петр Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом иммунологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»

Ведущая организация:

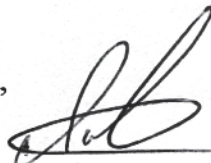
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России

Защита состоится « » _____ 20 г. в _____ часов на заседании совета Д 215.002.06 по защите кандидатских и докторских диссертаций при Федеральном государственном бюджетном военном образовательном учреждении высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации по адресу: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, дом 6.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке и на официальном сайте Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Автореферат разослан « » _____ 20 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук доцент



Яковлев Владимир Валерьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность 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. Так, по данным эпидемиологических исследований НАЖБП страдает 6,6–33% населения земного шара [Буеверов А.О., 2014, Ивашкин В.Т., 2016, Лазебник Л.Б., 2015]. Проведенные исследования доказали, что НАЖБП, включая неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), тесно ассоциирована с компонентами метаболического синдрома (МС) [Корнеева Е.В., 2012, Шифф Ю.Р., 2011], и в ряде случаев является его первым клиническим проявлением. Частота развития НАСГ у пациентов с МС составляет 37,5% случаев [Арапкина О.М., 2010]. Другой не менее актуальной проблемой здравоохранения является хронический вирусный гепатит С (ХГС) [Рахманова А.Г., 2016, Шифф Ю.Р., 2010, Ющук Н.Д., 2012, Pawlowsky J.-M., 2016], доля которого в структуре ХДЗП составляет около 70% [Шифф Ю.Р., 2010]. В мире насчитывается около 150 млн. человек, инфицированных вирусом гепатита С, в РФ численность больных ХГС составляет около 4 млн человек [Рахманова А.Г., 2016]. Ввиду значительной распространенности ХГС и растущей заболеваемости населения МС с органическими поражениями нередко данные патологические состояния встречаются совместно, утяжеляя течение ХДЗП [Антонова Т.В., 2010, Kralj D., 2016]. Так, по данным ряда авторов, наличие ХГС у больных НАЖБП и МС выявляется в 13-22% случаев [Антонова Т.В., 2011, Байжанова Ж.Ж., 2011]. Как известно, отсутствие патогенетической терапии ХДЗП неминуемо приводит к прогрессии заболевания до стадии цирроза, развитию портальной гипертензии, печеночно-клеточной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [Рахманова А.Г., 2016, Шапошников А.В., 2013, Ющук Н.Д., 2012]. Ежегодно от ХГС и его осложнений умирает около 500 тыс. человек [Рахманова А.Г., 2016]. Смертность, ассоциированная с циррозом печени в исходе НАЖБП и ее последствиями, составляет 5-25 % [Ивашкин В.Т., 2008]. 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 [Козлов В.К., 2004, 2009, Лазарева А.С., 2008, Стельмах В.В. 2003, Sutti S. 2015, 2016]. Однако их значение до конца не исследовано.

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 формирования хронического системного воспаления [Беспалова И.Д., 2015, Козлов В.К., 2014, Ray I., 2016]. С развитием оксидативного стресса и иммунных нарушений связывают прогрессирование фиброзных изменений печени с последующим развитием цирроза печени, в том числе при НАЖБП и ХГС [Скляр Л.Ф., 2006, Шифф Ю.Р., 2011, 2012, Czaja A.J., 2014, Ding X., 2005, Gabr S.A., 2014, Köroğlu E., 2016, Lo Iacono, 2007, Ratzu V., 2000].

Работы, посвященные особенностям патогенеза и способам лечения больных НАЖБП в сочетании или без ХГС, немногочисленны. У пациентов с двумя патогенетическими факторами ХДЗП – НАЖБП и ХГС, наблюдается быстрое прогрессирование заболевания, углубление нарушений углеводного обмена, снижение эффективности противовирусной терапии (ПВТ), увеличивается частота развития ГЦК [Антонова Т.В., 2011, Никитин И.Г., 2007, Шифф Ю.Р., 2010, Kralj D., 2016, Sakae P.N., 2013]. Вопросы терапии, направленной на коррекцию универсальных патогенетических механизмов формирования и прогрессии ХДЗП у данной категории пациентов, остаются без должного внимания.

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 при данной патологии. Исследование при ХДЗП иммунных нарушений на разных уровнях организации системы иммунореактивности (СИ), показателей оксидативного стресса и антиоксидантной системы (АОС), выявление взаимосвязи иммунных расстройств с основными

клинико-биохимическими синдромами позволит не только дополнить имеющиеся данные о патогенезе НАЖБП, отягощенной и неотягощенной ХГС, но и даст возможность скорректировать подходы к диагностике и лечению пациентов данных категорий.

Существующая взаимосвязь при ХДЗП, включая НАЖБП и ХГС, между проявлениями гипоксии, оксидативного стресса, иммунными нарушениями и основными клинико-биохимическими синдромами позволяет предположить возможность их коррекции посредством включения в комплексную терапию больных ХДЗП сукцинатсодержащих лекарственных препаратов, эффекты которых направлены на коррекцию митохондриальной дисфункции, восстановление энергетического и метаболического гомеостаза клеток организма, включая клетки иммунореактивности.

Цель исследования. 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.

Задачи исследования:

1. Сопоставить компоненты метаболического синдрома с основными клинико-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 исследования. 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 недоста-

точности в патогенезе субпопуляционной и общей лимфопении, а также в генезе фенотипического дисбаланса лейкоцитов и анергии лимфоцитов.

Установлено, что при сочетанном воздействии на печень компонентов МС и вируса гепатита С потенцируется прогрессия заболевания, интенсифицируются процессы воспаления и фиброзирование печеночной паренхимы с участием факторов иммунной природы. При этом на разных стадиях ХДЗП оксидативный стресс выступает как универсальный механизм альтерации различных клеток, включая моноклеары 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 НАЖБП, отягощенной и неотягощенной 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, иммунокорректирующему эффекту) [патент № 2595815, решение о выдаче патента от 19.05.2016 г.].

Методология и дизайн исследования. Проведенное исследование основано на методологии научного познания с последовательным использованием принципов доказательной медицины. Работа выполнена в дизайне открытого проспективного исследования с применением современных клинических, лабораторных, инструментальных, статистических методов обследования больных МС и НАЖБП, неотягощенной и отягощенной хронической HCV-инфекцией, на разных стадиях заболевания.

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 НАЖБП, неотягощенной и отягощенной ХГС, 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 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 менее или равного 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 клинико-патогенетических синдромов и иммунных нарушений. Патогенетическая терапия сук-

цинатсодержащими лекарственными препаратами клинически более эффективна, чем терапия препаратами S-аденозил-L-метионина.

Степень достоверности и апробация результатов. Степень достоверности результатов, полученных в ходе проведения диссертационного исследования, определяется достаточным объемом и репрезентативностью выборок пациентов, включенных в исследование (177 пациентов с ХДЗП), использованием современных клинических и лабораторно-инструментальных методов диагностики и статистической обработки полученных данных. Дизайн исследования, положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам диссертационного исследования и вытекают из полученных результатов.

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 НОГР 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 Научного общества гастроэнтерологов России, «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 № 1 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 4 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 предложенный 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.).

Личный вклад автора. Автор лично принимала участие на всех этапах организации и проведения диссертационного исследования: разрабатывала дизайн и протокол исследо-

вания, 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.

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы. В основу диссертационного исследования положены результаты обследования и лечения 177 больных ХДЗП, находившихся на лечении в клинике внутренних болезней и нефрологии СЗГМУ им.И.И. Мечникова в период с 2011г. по 2016 г. Из них у 107 пациентов верифицированы МС и НАЖБП на стадии НАСГ без признаков ХГС, у 31 больного – выявлены МС и НАЖБП в сочетании с ХГС, и у 39 обследованных верифицирован ХГС без критериев МС.

Критериями включения явились наличие подписанного пациентом информированного согласия, возраст 18-70 лет, подтвержденный диагноз ХДЗП (НАЖБП в сочетании или без ХГС, ХГС без признаков МС). Критерии невключения: 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, индивидуальная непереносимость препаратов янтарной кислоты и S-аденозил-L-метионина, декомпенсированный цирроз печени (прогностический класс В и С по Child Pugh). Всем пациентам с ХДЗП проводилось комплексное лабораторно-инструментальное обследование. У пациентов исключались аутоиммунные, обменно-метаболические, генетические, лекарственные, алкогольные поражения печени. Клиническая картина заболевания оценивалась на основании жалоб больного, уточнялись анамнезы жизни, заболевания (в т.ч. лекарственный, алкогольный, эпидемиологический анамнезы), проводился объективный осмотр по системам органов. Всем пациентам выполнялись стандартные лабораторные исследования. Дополнительно определялись показатели обмена железа и меди, антитела к митохондриям (АМА), антинуклеарные антитела (ANA), антитела к микросомам печени и почек (LKM-1), антитела к гладким мышцам (ASMA), антитела к растворимому печеночному антигену (SLA). Проводился вирусологический скрининг. У больных с ХГС определяли ПЦР РНК HCV в сыворотке крови и генотип вируса HCV. Исследовались следующие показатели антиоксидантной системы крови и ПОЛ клеточных мембран: активность каталазы (КАТ), супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГП) эритроцитов, малонового диальдегида (МДА) сыворотки крови и периферических мононуклеаров (ПМК). Определялись основные субпопуляции лимфоцитов периферической крови методом лазерной проточной цитофлуориметрии: Т-лимфоцитов - $CD3^{+}$, Т-хелперов - $CD3^{+}4^{+}$, Т-киллеров - $CD3^{+}8^{+}$, TNK-клеток - $CD3^{+}CD16^{+}56^{+}$, естественных киллеров (NK-клеток) - $CD3^{-}CD16^{+}56^{+}$, активированных естественных киллеров - $CD16^{+}56^{+}HLA-DR^{+}$ и активированных естественных киллеров, позитивных по молекуле CD8 - $CD3^{-}CD8^{+}$, активированных Т-хелперов - $CD3^{+}HLA-DR^{+}$, лимфоцитов, экспрессирующих рецептор $CD95^{+}$ (готовность лимфоцитов к апоптозу), $CD25^{+}$ (рецептор к фактору роста лимфоцитов - IL-2, готовность лимфоцитов к пролиферации), $CD3^{+}25^{+}$. Исследовалась функциональная активность фагоцитов крови с помощью НСТ-теста. Оценивался цитокиновый статус по уровню спонтанной и индуцированной (активационной) продукции мононуклеарными клетками периферической крови «провоспалительных» цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО α , ИЛ-6,

ИЛ-8, ИФН α); «противовоспалительных» цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10); интеграционно-регуляторных цитокинов (ИЛ-2, ИФН γ), а также по их содержанию в сыворотке крови. Гуморальное звено иммунной системы исследовалось по уровню иммуноглобулинов классов М, G и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) крови. Анализ полученных иммунограмм выполняли в комплексе с оценкой клинической картины, данных объективного статуса и результатов других лабораторно-инструментальных исследований. Из инструментальных методов обследования проводились ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и/или компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости, фиброгастроудоденоскопия (ФГДС), эластометрия и/или пункционная гепатобиопсия.

Диагноз первичного НАСГ основывался на сочетании данных морфологического исследования гепатобиоптатов и/или развитии гиперферментемии у больных ХДЗП при отсутствии других известных причин поражения печени и наличии признаков стеатоза печени и критериев МС [Лазебник Л.Б., 2015, Шифф Ю.Р., 2011]. Для верификации МС использовались критерии, принятые Всероссийским научным обществом кардиологов (ВНОК) в 2007 году и уточненные в 2009 году [Чазова И.Е., 2009]. Диагноз ХГС верифицировался на основании общепринятых критериев [Рахманова А.Г., 2016]. Стадия ХДЗП устанавливалась по результатам гепатобиопсии и/или эластометрии печени.

Всем больным МС и НАЖБП, отягощенной и неотягощенной хронической HCV-инфекцией, было рекомендовано ведение пищевых дневников, 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) [Ивашкин В.Т., 2016].

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 основной группы I (n=70) в составе комплексной терапии (растворы кристаллоидов, витамины группы В, чередование приема растительных лекарственных препаратов на основе расторопши и эссенциальных фосфолипидов) получали 11-дневный инфузионный курс сукцинатсодержащего метаболического корректора с гепатопротективной активностью ремаксола по 400 мл внутривенно капельно (группа Ia) с последующим переходом на пероральный прием сукцинатсодержащего цитопротектора цитофлавина (группа Ib). Количество курсов комбинированной терапии ремаксолом и цитофлавином составило от 1 до 3 в зависимости от достижения биохимической ремиссии заболевания. Группу сравнения составили 37 больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ (группа II), получавшие в составе комплексной терапии гепатопротектор адеметионин (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. Каждые 3-6 месяцев осуществлялся лабораторно-инструментальный контроль и интерпретация полученных данных.

Пациенты с наличием вируса HCV были также разделены на 2 группы. Основную группу III составили 36 пациентов (из них 16 больных МС и НАЖБП+ХГС (группа IIIa) и 20 пациентов с ХГС без признаков МС (группа IIIб)), получавших ремаксол в составе комплексной терапии (растворы кристаллоидов, витамины группы В). Группу сравнения IV составили 34 пациента (из них 15 больных МС и НАЖБП+ХГС (группа IVa) и 19 пациентов с ХГС без признаков МС (группа IVб)), дополнительно получавшие в составе комплексной терапии адеметионин. В контрольную группу вошли 20 практически здоровых лиц, средний возраст которых составил $32 \pm 5,3$ лет. Схема применяемых способов лечения изображена на рисунке 1.

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, подчиняющихся нормальному распределению, результаты представляли в виде среднего значения (М) 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 $p < 0,05$.

Больные ХДЗП (n=177 человек)			
Больные МС и НАЖБП на стадии НАСГ F 0-IV (METAVIR) (n=107 человек)		70 больных ХДЗП с наличием вируса HCV (31 больных МС и НАЖБП в сочетании с ХГС и 39 пациентов с ХГС без критериев МС) F 0-IV (METAVIR)	
Основная группа (n=70) Группа I	Группа сравнения (n= 37) Группа II	Основная группа (n=36) Группа III	Группа сравнения (n=34) Группа IV
Ремаксол 400 мл внутривенно 11 дней Группа Ia	Адеметионин 400 мг внутривенно 11 дней Группа IIa	Ремаксол 400 мл внутривенно 11 дней Группа IIIa (n=16) НАЖБП + ХГС	Адеметионин 400 мг внутривенно 11 дней Группа IVa (n=15) НАЖБП + ХГС
Цитофлавин 1 табл. 3 раза в день per os 10 дней в месяц в течение 6 месяцев (1-3 курса) Группа Ib	Адеметионин 800 мг в сутки per os 10 дней в месяц в течение 6 месяцев (1-3 курса) Группа IIб	Группа IIIб (n=20) ХГС	Группа IVб (n=19) ХГС
Период наблюдения 6-18 месяцев		Период лечения – 11 дней Период наблюдения – 14-21 день*	

*– период наблюдения соответствует времени нахождения больного в стационаре.

Рисунок 1 – Применяемые способы лечения исследуемых больных ХДЗП.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика больных ХДЗП исследуемых групп. Средний возраст исследуемых больных 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 являлись мужчинами и 40% – женщинами. 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 ($p > 0,05$).

По результатам проведенного исследования выявлено, что клиническая картина, данные объективного осмотра больных ХДЗП и сопутствующая патология зависели от этиологического фактора, и имели как общие черты, так и значимые различия.

В большинстве случаев в клинической картине ХДЗП преобладали неспецифические жалобы на общую слабость, утомляемость, снижение работоспособности, что соответствует данным литературы [Жилина А.А., 2012, Лазарева А.С., 2008, Петрова Ю.Н., 2007, Скляр Л.Ф., 2006, Стельмах В.В., 2002]. Реже больных беспокоили тяжесть и боли в правом подреберье, диспептический синдром. Наибольшая частота развития болевого синдрома в правом подреберье (65%) наблюдалась у пациентов группы НАЖБП+ХГС по сравнению с больными других исследуемых групп. Тяжесть в правом подреберье больше беспокоила пациентов группы НАСГ (78%), чем больных с НАЖБП+ХГС (55%) и ХГС (46%) ($p < 0,05$). С одинаковой частотой пациенты с ХДЗП предъявляли жалобы на кожный зуд и проявления диспептического синдрома ($p > 0,05$). Геморрагический синдром диагностирован на далеко зашедших стадиях заболевания (F III-IV по METAVIR) и с максимальной частотой определялся у больных с НАЖБП+ХГС (52%), что обусловлено большим процентом выявления у данной категории пациентов

цирротической стадии заболевания. Проявления печеночной энцефалопатии были зафиксированы во всех исследуемых группах пациентов с ХДЗП.

Наряду с общеклиническими проявлениями ХДЗП, у больных исследуемых групп были диагностированы синдромы, ассоциированные с иммунными нарушениями (инфекционный, аутоиммунный, лимфопролиферативный синдромы). Частота выявления инфекционного и аутоиммунного синдромов была выше у пациентов с наличием вируса HCV (группы НАЖБП+ХГС (26% и 16% соответственно) и ХГС (21% и 10% соответственно)), чем у больных НАСГ (11% и 5% соответственно, $p<0,05$). Региональная лимфаденопатия, определяемая по данным МСКТ или УЗИ органов брюшной полости, как проявление лимфопролиферативного синдрома, диагностирована только у пациентов с наличием вируса HCV (группы НАЖБП+ХГС и ХГС), и отсутствовала у больных НАСГ. Полученные результаты согласуются с данными литературы, свидетельствующими о возможном поражении лимфатических узлов при хронической HCV-инфекции [Хаитов Р.М., 2009], как проявлении внепеченочной репликации вируса HCV [Pawelczyk A., 2016] и признака формирования иммунных нарушений [Козлов В.К., 2009]. Данный синдром чаще выявлялся у пациентов группы НАЖБП+ХГС, чем у больных с ХГС без признаков МС (16% против 3%, $p<0,05$).

При объективном осмотре у 100% пациентов с МС и НАЖБП, неотягощенной и отягощенной хронической HCV-инфекцией, выявлялась избыточная масса тела или центрипитальный тип ожирения степени. Гепатомегалия чаще выявлялась у больных групп НАЖБП+ХГС и НАСГ, чем у пациентов с 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 [Губергриц Н.Б., 2015, Шифф Ю.Р., 2010]. 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 на фоне МС и ХГС.

В большинстве случаев во всех исследуемых группах независимо от этиологического фактора, выявлялась другая патология желудочно-кишечного тракта – хронический гастродуоденит и панкреатит. Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) чаще диагностирована у больных НАЖБП в сочетании или без хронической HCV-инфекции, чем у пациентов группы ХГС (в 29% и 18% случаев против 8% случаев соответственно, $p<0,05$), что, вероятно, обусловлено наличием общих факторов риска и механизмов развития данных состояний, включая повышение литогенных свойств желчи на фоне дислипидемии [Мехтиев С.Н., 2017]. Значительный процент выявления хронического некалькулезного холецистита у пациентов с наличием вируса HCV (группы 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 [Радченко В.Г., 2016]. Из заболеваний сердечно-сосудистой системы в большинстве случаев у пациентов с МС и НАЖБП (группы НАСГ и НАЖБП+ХГС) закономерно диагностирована АГ, в то время как у больных ХГС без критериев МС данный синдром определялся реже ($p<0,05$). ИБС чаще выявлялась у больных МС (группы НАЖБП+ХГС и НАСГ), чем у пациентов с ХГС (в 19% и 36% случаев против 13% случаев соответственно, $p<0,05$), что согласуется с имеющимися данными об увеличении частоты развития сердечно-сосудистой патологии при НАЖБП [Азизов В.А., 2013, Комиссаренко И.А., 2014]. 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 [Радута О.И., 2014, Шепелева Е.Г., 2015, Шульган А.Е., 2016]. 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).

В ходе проведенной работы было установлено влияние вируса HCV на течение МС (рисунок 2). 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 возрастала по сравнению с пациентами группы НАСГ (61% против 41%, $p<0,05$).

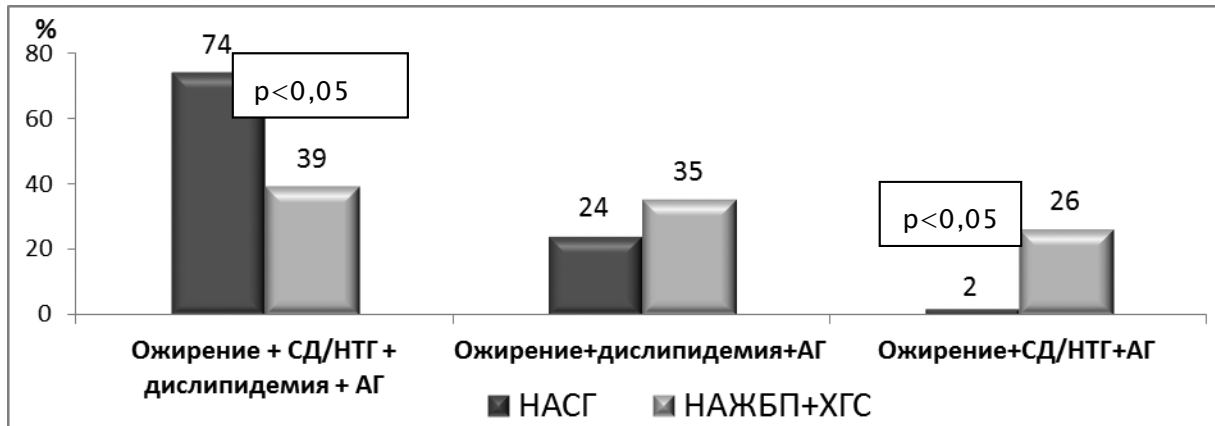


Рисунок 2 – Частота выявления совокупности различных компонентов МС у больных НАЖБП на стадии НАСГ и пациентов с МС и НАЖБП, отягощенной хронической HCV-инфекцией.

В 65% случаев у больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ дислипидемия соответствовала IIb типу гиперлипопротеидемий по Фредриксону (1965 г.), в то время как у пациентов группы НАЖБП+ХГС нарушения липидного обмена были представлены различными вариантами, среди которых наиболее часто диагностировано снижение ЛПВП (в 55% случаев).

По данным гепатобиопсии и/или эластометрии печени во всех исследуемых группах больных ХДЗП было выявлено прогрессирующее течение ХДЗП с возможным исходом в цирроз печени, что соответствует данным литературы [Ивашкин В.Т., 2015, Топильская Н.В., 2011, Шифф Ю. Р., 2010, 2011, 2012]. Наибольшая частота выявления цирротической стадии заболевания (в 52% случаев) наблюдалась в группе больных НАЖБП+ХГС ($p<0,05$), в то время как отсутствие фиброзных изменений печени (F 0 по METAVIR) выявлялось значительно реже, и, в большинстве случаев фиксировалось у больных с НАСГ (рисунок 3) ($p<0,05$).

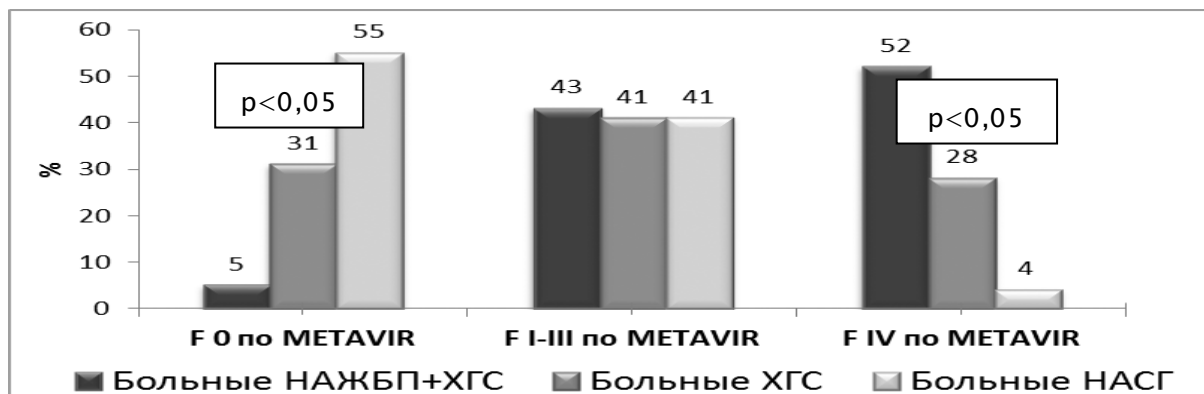


Рисунок 3 – Распределение по стадиям заболевания больных ХДЗП исследуемых групп.

По данным гистологического исследования гепатобиоптатов больных ХДЗП, у пациентов с НАЖБП+ХГС чаще выявлялась умеренно выраженная гистологическая активность заболевания, чем у больных других групп. Так, у 62% пациентов данной категории ИГА по Knodell составил 9-12 баллов, в 13% случаев – 0-3 баллов, в 25% случаев 4-8 баллов. У пациентов с ХГС без критериев МС в 50% случаев ИГА по Knodell соответствовал слабовыраженной активности патологического процесса и составил 4-8 баллов, в 30% случаев – 0-3 балла и в 20% случаев – 9-12 баллов. В группе больных НАСГ для описания морфологической характеристики гепатобиоптатов использовалась классификация Е.М. Brunt (1999; 2002), согласно которой 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. 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 пациентов группы НАЖБП+ХГС мелко- и/или крупнокапельная жировая дистрофия выявлялась в 100% случаев. У всех исследуемых пациентов НАЖБП, неотягощенной и отягощенной ХГС, по данным МСКТ и/или УЗИ органов брюшной полости, также наблюдалось изменение структуры печени по типу стеатоза.

На основании результатов обследования больных МС и НАСГ на разных стадиях заболевания были определены параметры, характеризующие неблагоприятное (прогрессирующее) течение НАЖБП с развитием фиброза или цирроза печени: наличие развернутой клинической картины МС, снижение ЛПВП сыворотки крови до $1,09 \pm 0,07$ ммоль/л, повышение уровня гликированного гемоглобина до $7,65 \pm 0,19\%$ ($p < 0,05$).

Исследуемые больные МС и НАЖБП, неотягощенной и отягощенной хронической HCV-инфекцией, характеризовались развитием инсулинорезистентности (ИР) (таблица 1). Максимальные значения индекса ИР НОМА-IR и наибольшая частота выявления гиперинсулинемии (50% против 25%) зафиксирована в группе НАЖБП+ХГС по сравнению с больными НАСГ ($p < 0,05$), что свидетельствует о дополнительном вкладе вируса HCV в генез ИР. Значимый вклад в развитие ИР и жировой дистрофии печени вносит гиперлептинемия, наблюдаемая у пациентов с МС и НАЖБП, неотягощенной и отягощенной ХГС (таблица 1).

Биохимический профиль больных ХДЗП исследуемых групп. У подавляющего большинства исследуемых больных ХДЗП белок-синтетическая функция печени была сохранена, наблюдалось развитие таких клинко-биохимических синдромов, как цитоллиз и холестаз. У 100% пациентов группы НАСГ+ХГС определялось наличие синдрома цитолиза, при этом фиксировались максимальные значения гепатоспецифического фермента АЛТ по сравнению с другими исследуемыми группами (таблица 1). У пациентов групп НАСГ и ХГС определялась меньшая частота развития синдрома цитолиза (90% и 85% соответственно), а уровень фермента АЛТ был существенно ниже ($p < 0,05$). По данным двухфакторного дисперсионного анализа у больных ХГС+МС умеренная степень биохимической активности заболевания (АЛТ превышал верхний предел лабораторной нормы в 3 и более раз) наблюдалась на всех стадиях заболевания, в то время, как в группе ХГС без признаков МС – только на стадиях F I-III по METAVIR.

По мере прогрессирования фиброзных изменений печени при НАЖБП+ХГС и ХГС зафиксировано нарастание другого биохимического фермента – АСТ с достижением максимальных значений на цирротической стадии заболевания ($p < 0,05$), что согласуется с данными литературы [Шифф Ю.Р., 2010]. Больные МС на цирротической стадии НАСГ в сравнительный анализ не включались в виду немногочисленности данной подгруппы.

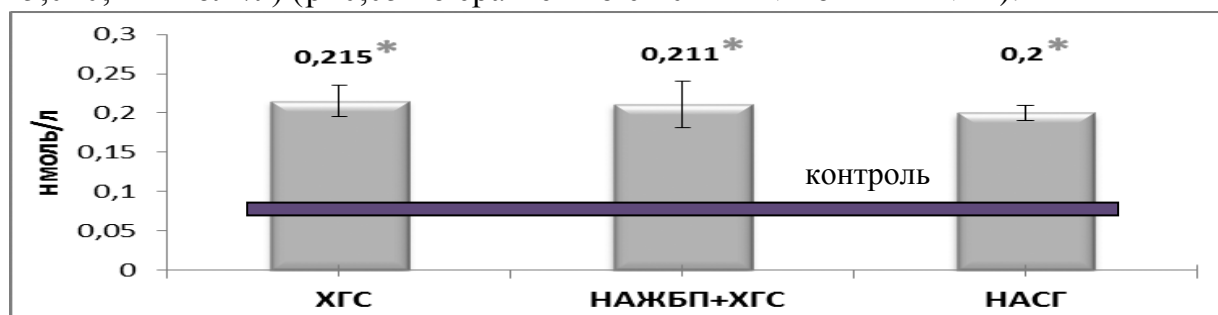
У 66% пациентов с НАСГ, 65% больных группы НАЖБП+ХГС и 47% пациентов с ХГС без критериев МС наблюдалось развитие синдрома холестаза, в большинстве случаев – легкой степени тяжести, что соответствует данным литературы [Драпкина О.М., 2016, Ratzu V., 2000]. Наиболее значимое повышение уровня биохимического фермента ГГТП было зафиксировано на цирротической стадии НАЖБП, отягощенной ХГС ($M = 167,8 \pm 29,9$ Е/л, на стадиях F 0 и F I-III по METAVIR – $73,6 \pm 5,81$ Е/л и 116 ± 22 Е/л соответственно, $p < 0,05$).

Таблица 1 – Биохимический профиль больных ХДЗП исследуемых групп

Биохимические показатели	НАСГ, М±m	НАЖБП+ХГС, М±m	ХГС, М±m	Контроль, М±m
Общий белок, г/л	73,4±0,59	73,0±1,95	73,9±1,49	71±1,16
Альбумин, г/л	44,3±0,48	40,3±1,36	43,1±1,02	45,1±0,77
Протромбиновый индекс, %	106,1±1,63	95,6±6,4	101,4±2,94	93,5±8,97
АЛТ, Е/л	74,5±3,64*	139,5±18,24*	92±12,33*	19,7±1,49
АСТ, Е/л	47,5±2,72*	96,2±11,8*	82,7±12,8*	20,4±1,12
Общий билирубин, мкмоль/л	14,8±7,01*	17,5±2,22*	17,2±1,66*	11,6±0,93
ГГТП, Е/л	114,3±10,91*	127,6±23,67*	76±13,51*	24,2±1,95
ЩФ, Е/л	167,7±59,33*	156,5±13,8	159,8±24,5	125,9±7,82
Инсулин крови, мкЕ/мл	19,6±1,32*	27,3±6,54*	12,5±1,35	9,7±1,0
Глюкоза крови, ммоль/л	6,6±0,2*	6,4±0,41*	5,3±0,1	4,91±0,91
НОМА-IR	6,14±0,63*	9,68±1,02*	2,93±0,22	2,14±0,29
Лептин, нг/мл	39,6±6,8*	42,7±2,9*	8,34±2	5,97±1,7
Общий холестерин, ммоль/л	5,81±1,28*	4,19±0,29	4,11±0,24	4,63±0,1
Триглицериды, ммоль/л	2,24±1,8*	1,23±0,14	1,06±0,12	1,27±0,11
ЛПВП, ммоль/л	1,13±0,04*	0,99±0,07*	1,38±0,08	1,4±0,11
ЛПНП, ммоль/л	3,16±1,23*	2,4±0,22	2,36±0,24	2,48±0,18
Коэфф. атерогенности, ммоль/л	4,13±0,19*	2,6±0,35	2,59±0,26	2,24±0,38

*- $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Антиоксидантный профиль больных ХДЗП исследуемых групп. При ХДЗП одним из ведущих факторов патогенеза гепатоцеллюлярного повреждения и развития внутрипеченочного холестаза рассматривают оксидативный стресс и активацию процессов ПОЛ клеточных мембран [Булатова И.А., 2014, Звенигородская Л. А., 2015, Плахтий Л.Я., 2010, Шифф Ю. Р., 2011], о наличии которых в исследуемых группах больных свидетельствовало повышение уровня МДА в сыворотке крови и ПМК ($p < 0,05$) (рисунок 4). Закономерно, что наиболее существенный уровень гиперферментемии наблюдался в группе больных с максимальным повышением уровня МДА сыворотки крови – НАЖБП+ХГС ($M=4,98 \pm 0,19$ ммоль/л, $p < 0,05$ по сравнению с группами ХГС ($M=4,12 \pm 0,19$ мкмоль/л) и НАСГ ($M=4,35 \pm 0,21$ мкмоль/л). При исследовании значений данного показателя в зависимости от стадии заболевания с помощью двухфакторного дисперсионного анализа выявлено, что максимальный уровень МДА сыворотки крови определялся на цирротических стадиях НАЖБП+ХГС ($M=5,64 \pm 0,22$ ммоль/л) и ХГС ($M=5,0 \pm 0,2$ мкмоль/л) ($p < 0,05$ по сравнению с F0 и F IV по METAVIR).



*- $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля.

Рисунок 4 – Уровень МДА периферических мононуклеаров больных ХДЗП исследуемых групп.

У 100% больных групп НАЖБП+ХГС и ХГС выявлено повышение МДА ПМК, в то время как у пациентов с НАСГ увеличение данного показателя зафиксировано только в 94% случаев ($p < 0,05$), что свидетельствует о более значимых проявлениях оксидативного стресса в группах больных с наличием вируса HCV.

В патогенезе оксидативного стресса существенное значение уделяют формированию антиоксидантной недостаточности [Козлов В.К., 2014, Кулинский В.И., 1999, 2007,

Променашева Т.Е., 2014, Стельмах В.В., 2003]. О развитии антиоксидантной недостаточности ферментного звена АОС у больных ХДЗП независимо от этиологии заболевания свидетельствовало снижение активности КАТ эритроцитов и уменьшение антиоксидантной емкости крови, определяемой по снижению соотношений СОД, КАТ и ГП к МДА сыворотки крови (таблица 2). При изучении активности КАТ выявлено, что более выраженное снижение данного показателя наблюдалось у больных НАЖБП+ХГС ($p<0,05$ по сравнению с группами НАСГ и ХГС). В зависимости от стадии заболевания с помощью двухфакторного дисперсионного анализа определено, 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) ($p<0,05$ по сравнению с F 0 и F I-III по METAVIR). Особенностью антиоксидантного профиля больных НАСГ являлось увеличение активности СОД в 40% случаев и ГП – в 13% случаев, в то время, как ни у одного больного с наличием вируса HCV (группы НАЖБП+ХГС и ХГС) повышения ферментов АОС зафиксировано не было, что свидетельствует о более значимом угнетении ферментного звена АОС у данных категорий пациентов.

У больных ХДЗП исследуемых групп в патологический процесс вовлекалось субстратное звено АОС, о чем свидетельствовало снижение уровня восстановленного глутатиона эритроцитов и антиоксидантной емкости крови, определяемой по соотношению восстановленной формы глутатиона к МДА сыворотки крови (таблица 2). Более значимое снижение восстановленной формы глутатиона наблюдалось у больных НАЖБП+ХГС ($p<0,05$ по сравнению с группами ХГС и НАСГ). В зависимости от стадии заболевания, с помощью двухфакторного дисперсионного анализа выявлено, что минимальные значения восстановленного глутатиона фиксировались на цирротических стадиях НАЖБП+ХГС ($M=1,48\pm0,12$ ммоль/л) и ХГС ($M=1,57\pm0,2$ ммоль/л) ($p<0,05$ по сравнению с F 0 и F I-III по METAVIR). В то время, как в группе НАСГ снижение данного показателя наблюдалось только у 38% больных, а у 45% пациентов – установлена тенденция к активации субстратного звена АОС, о чем свидетельствовало повышение уровня восстановленного глутатиона в условиях оксидативного стресса. Ни у одного из исследуемых больных с наличием вируса HCV (группы НАЖБП+ХГС и ХГС) активационных изменений выявлено не было, что обусловлено более существенным угнетением субстратного звена АОС.

Таблица 2 – Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы организма у больных ХДЗП исследуемых групп

Показатель	НАСГ, М±m	НАЖБП+ХГС, М±m	ХГС, М±m	Группа кон- троля, М±m
КАТ, Ед/л	5,0±0,17*	4,78±0,14*	5,2±0,17*	6,54±0,14
Глутатион восст., ммоль/л	2,56±0,16	1,83±0,1*	2,29±0,15*	2,9±0,17
СОД/МДА сыв. крови	45,4±4*	35,7±3,4*	59,2±5,4*	80,9±6,7
ГП/МДА сыв. крови	1776±214*	879,8±81,1*	2057,3±225,1*	3094±416
КАТ/МДА сыв. крови	1,2±0,1*	0,89±0,08*	1,28±0,08*	2,5±0,13
Глутатион восст./МДА сыв. крови	0,61±0,05*	0,63±0,2*	0,597±0,1*	1,2±0,03

*— $p<0,05$ по сравнению с группой контроля.

Иммунные нарушения в регуляторном, функциональном и гуморальном звеньях СИ больных ХДЗП исследуемых групп. Как известно, наряду с оксидативным стрессом и активацией процессов ПОЛ значимую роль в патогенезе ХДЗП играет нарушение продукции цитокинов различных классов [Козлов В.К., 2014, Скляр Л.Ф., 2006, Стельмах В.В., 2003, Шифф Ю.Р., 2010, 2011]. Доказано, что мононуклеарные клетки обладают чрезвычайно легкой возбудимостью и способностью к длительной секреции цитокинов и продуктов кислородного взрыва, в том числе под влиянием метаболитов окислительного стресса [Ярилин А.А., 2010]. Так, у исследуемых больных ХДЗП, при развитии антиоксидантной недостаточности и оксидативного стресса накопление МДА в сыворотке

крови и внутри иммунных клеток (ПМК) способствовало изменению функционирования иммунокомпетентных клеток и приводило к развитию иммунных нарушений. В условиях избыточной концентрации продуктов ПОЛ (МДА) в сыворотке крови увеличивалась секреция цитокинов иммунными клетками, о чем свидетельствовало повышение спонтанной продукции ПМК цитокинов различных классов. С другой стороны, в виду внутриклеточного накопления МДА в ПМК у исследуемых больных ХДЗП наблюдалось угнетение индуцированной (активационной) продукции цитокинов – развивалось состояние анергии иммунных клеток. Так, у пациентов с НАСГ определялось усиление спонтанной продукции провоспалительных цитокинов ФНО α до 62(51;106) пг/мл ($p<0,05$) и ИЛ-6 – до 162(90;279) пг/мл ($p<0,05$), интеграционно-регуляторного цитокина ИФН γ – до 87(42;134) пг/мл ($p<0,05$), противовоспалительного цитокина ИЛ-4 – до 56(50;225) пг/мл ($p<0,05$) на фоне уменьшения индуцированной продукции ФНО α – до 264,5(156;619) пг/мл ($p<0,05$), ИЛ-6 – до 981(349;1374) ($p<0,05$), ИЛ-8 – до 330(155;765) пг/мл ($p<0,05$), ИФН γ – до 636,5(338;1971) пг/мл ($p<0,05$), стимулированного НСТ-теста до – 130 \pm 6,2 ед/млн кл, усиления индуцированной продукции ИЛ-4 до 480 (143;883) пг/мл ($p<0,05$) и ИЛ-2 – до 134(29;205) пг/мл ($p<0,05$). У больных МС и НАЖБП,отягощенной хронической HCV-инфекцией, наблюдалось повышение спонтанной продукции провоспалительного цитокина ИЛ-6 до 77(61;93) пг/мл ($p<0,05$) и интеграционно-регуляторного цитокина ИФН γ – до 108(15;150) пг/мл ($p<0,05$) на фоне снижения индуцированной продукции ИЛ-1 β – до 584 (363;685) пг/мл ($p<0,05$), ФНО α – до 250(145;446) пг/мл ($p<0,05$), ИЛ-6 – до 904(538;1230) пг/мл ($p<0,05$), ИФН γ – до 683(364;1675) пг/мл ($p<0,05$), стимулированного НСТ-теста – до 127,9 \pm 13,8 ед/млн. кл. ($p<0,05$) и усиления индуцированной продукции ИЛ-2 до 110(58;175) пг/мл ($p<0,05$). У больных группы НАЖБП+ХГС наряду с вышеописанными признаками цитокинового дисбаланса, характерными для пациентов с хронической HCV-инфекцией, отмечено повышение спонтанной и индуцированной продукции ИЛ-4 до 94(75;143) и 479(405;573) пг/мл соответственно ($p<0,05$), наблюдаемое также у пациентов с НАСГ.

Изменение продукции цитокинов, выполняющих регуляторную функцию и обеспечивающих межклеточные взаимодействия в организме, свидетельствует о формировании иммунных нарушений в регуляторном звене системы иммунореактивности (СИ). Отсутствие усиления спонтанной продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-2 и ФНО α при ХГС в ответ на инфекционный агент (вирус HCV) можно расценивать как проявления иммунодепрессии регуляторного звена СИ. Повышение спонтанной продукции большинства провоспалительных цитокинов у больных МС и НАЖБП на стадии НАСГ свидетельствовало об изменениях в регуляторном звене СИ по типу иммуноактивации. Уменьшение индуцированной продукции цитокинов и стимулированного НСТ-теста при исследуемых ХДЗП свидетельствует о снижении функциональной активности иммунокомпетентных клеток, развитии состояния клеточной анергии [Козлов В.К., 2009] и значимой иммунодепрессии функционального звена СИ. У исследуемых больных ХДЗП снижение индуцированной продукции провоспалительных цитокинов и ИФН γ , принимающих участие в формировании противоинфекционного иммунитета, а также уменьшение фагоцитарной активности мононуклеаров играют значимую роль в развитии инфекционного синдрома.

По результатам изучения гуморального звена СИ у исследуемых больных ХДЗП выявлено повышение уровня ЦИК крови: в группе пациентов НАСГ – до 82,1 \pm 3,9 ед. ($p<0,05$), у больных НАЖБП+ХГС – до 95,4 \pm 13,2 ед. ($p<0,05$), при ХГС – до 91,3 \pm 7,1 ед. ($p<0,05$, в контрольной группе – 66,5 \pm 2,5 ед.), что согласуется с данными других авторов [Стельмах В.В., 2003, Терешин В.А., 2014], и обусловлено снижением фагоцитарной активности мононуклеарных клеток.

Иммунные нарушения в структурно-морфологическом звене СИ больных ХДЗП исследуемых групп. Нарушения функционирования 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, особенности которого зависят от нозологической формы ХДЗП, стадии заболевания и наличия МС (рисунки 5-6). У больных НАСГ на стадии F 0 по METAVIR наблю-

дались признаки иммуноактивации в структурно-морфологическом звене СИ, о чем свидетельствовало увеличение численности Т-хелперов CD3+CD4+, дубль-позитивных клеток CD4+CD8+ и иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+ до $2,49 \pm 0,19$ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) (рисунок 5: А и Б). Иммунодепрессивные нарушения проявлялись снижением численности NK-клеток CD3-CD(16+56+) до $153,4 \pm 22,8/\text{л}$ (в контрольной группе – $241,9 \pm 14,6/\text{л}$, $p < 0,05$).

У больных МС и НАЖБП, отягощенной ХГС, в отличие от пациентов с ХГС без признаков МС, независимо от стадии заболевания наблюдалось снижение численности CD25+-позитивных лимфоцитов ($p < 0,05$ по сравнению с группами ХГС и контроля). По остальным показателям значимых различий между группами НАЖБП+ХГС и ХГС выявлено не было. Так, у больных с наличием вируса HCV (группы НАЖБП+ХГС и ХГС) на стадии F 0 по METAVIR также зафиксированы признаки иммуноактивации, определяемые по уровню повышения численности активированных Т-клеток CD3+HLA DR+ и HLA DR+позитивных лимфоцитов ($p < 0,05$) (рисунок 6: В). Иммунодепрессия проявлялась увеличением абсолютного количества CD95+ позитивных лимфоцитов ($p < 0,05$) (рисунок 6 Б).

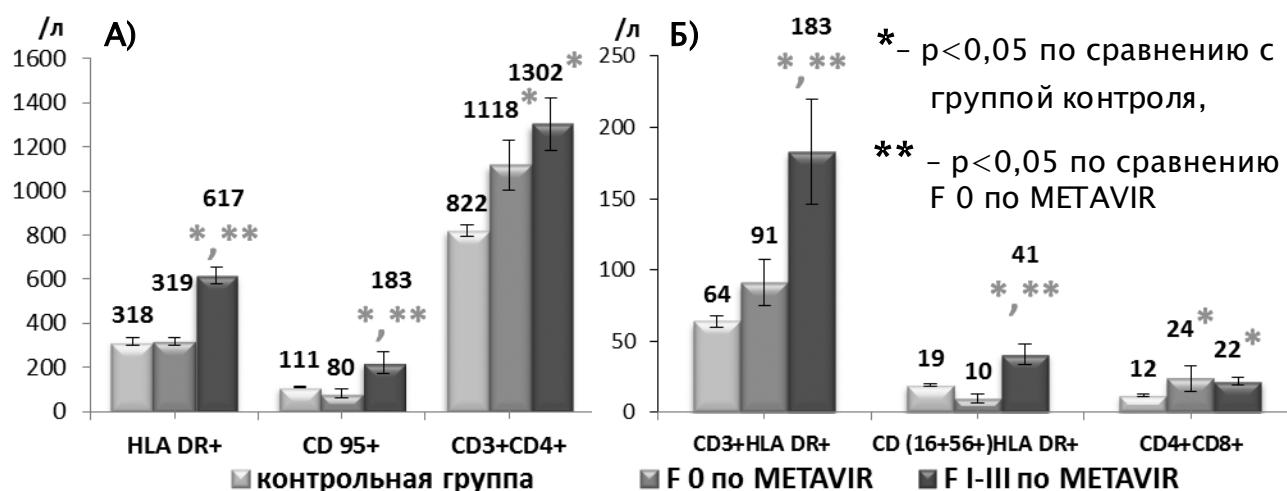
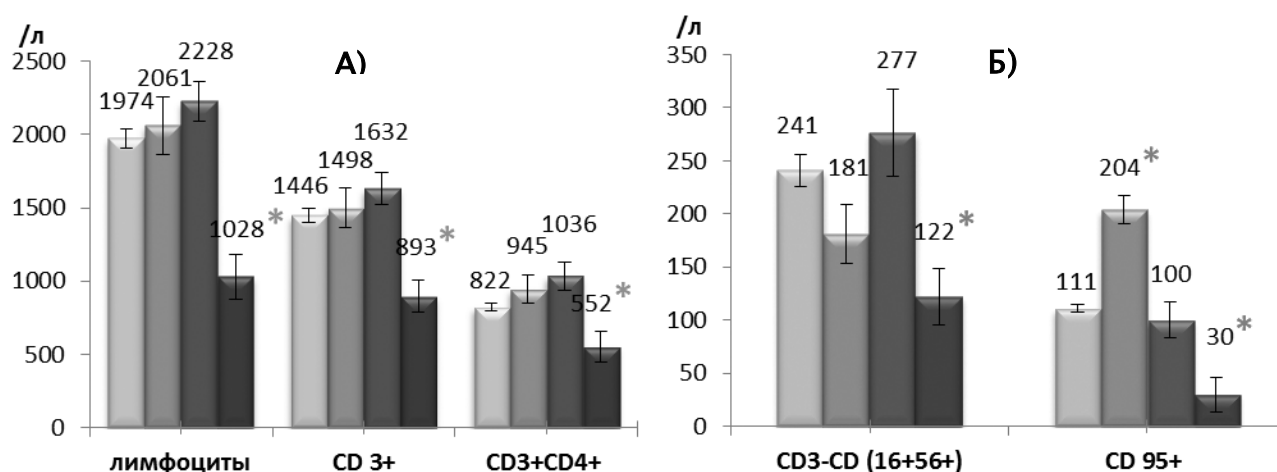


Рисунок 5 (А и Б) – Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови больных МС и НАЖБП на разных стадиях заболевания.



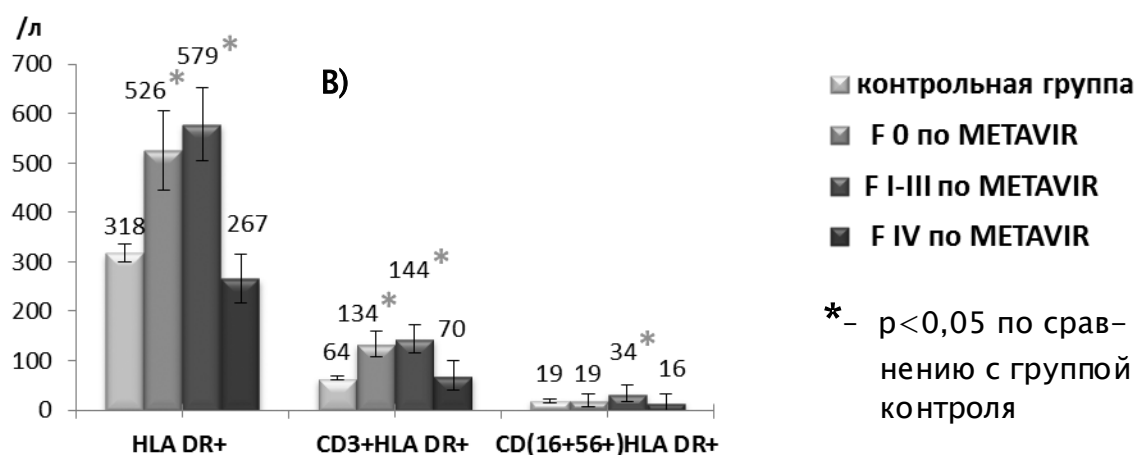


Рисунок 6 (А, Б, В) – Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови больных с наличием вируса HCV (группы пациентов НАЖБП+ХГС и ХГС) на разных стадиях заболевания.

При прогрессировании ХДЗП до стадии фиброза печени (F I-III по METAVIR) у исследуемых больных ХДЗП наблюдалось углубление субпопуляционного дисбаланса лимфоцитов периферической крови, что сопровождалось вовлечением в патологический процесс новых популяций иммунокомпетентных клеток и усугублением уже имеющихся изменений. Так, у пациентов с НАСГ на стадии F I-III по METAVIR, наряду с увеличением численности Т-хелперов ($p < 0,05$), дубль-позитивных клеток ($p < 0,05$) и иммунорегуляторного индекса ($p < 0,05$), определялось повышение абсолютного количества лимфоцитов до $2537,077 \pm 190,9/\text{л}$ (в группе контроля – $1974,68 \pm 63,9/\text{л}$, $p < 0,05$), Т-лимфоцитов CD3+ до $1974,63 \pm 130,6/\text{л}$ (в группе контроля – $1446,28 \pm 47$, $p < 0,05$), активированных Т-клеток CD3+HLA DR+ ($p < 0,05$), активированных NK-клеток CD(16+56+)HLA DR+ и HLA DR+позитивных лимфоцитов ($p < 0,05$) периферической крови (рисунок 5: А и Б). Иммунодепрессивные нарушения определялись по критерию повышения численности CD95+позитивных лимфоцитов ($p < 0,05$) (рисунок 5: А). У больных с наличием вируса HCV (группы НАЖБП+ХГС и ХГС) на стадии F I-III по METAVIR наряду с увеличением абсолютного количества активированных Т-клеток CD3+HLA DR+ ($p < 0,05$) и HLA DR+позитивных лимфоцитов ($p < 0,05$) в патологический процесс вовлекались активированные NK-клетки CD(16+56+)HLA DR+ ($p < 0,05$) (рисунок 6: В), наблюдалось увеличение иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+ до $2,28 \pm 0,2$ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Признаки иммунодепрессии определялись по уровню снижения абсолютного количества Т-киллеров CD 3+CD8+ периферической крови до $444,57 \pm 27/\text{л}$ (в группе контроля – $556,6 \pm 24,1/\text{л}$, $p < 0,05$).

Наиболее выраженные иммунные нарушения в субпопуляционном составе лимфоцитов периферической крови, с развитием вторичной иммунной недостаточности клеточного (структурно-морфологического) звена СИ, наблюдались у больных с наличием вируса HCV (группы НАЖБП+ХГС и ХГС) на цирротической стадии ХДЗП (F IV по METAVIR), о чем свидетельствовало снижение численности лейкоцитов до $3,9 \pm 0,21 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$), лимфоцитов до $1028 \pm 152/\text{л}$ ($p < 0,05$) и абсолютного количества большинства исследуемых популяций иммунокомпетентных клеток периферической крови: Т-лимфоцитов CD3+ ($p < 0,05$), CD3+CD4+ Т-хелперов ($p < 0,05$), CD3+CD8+ Т-киллеров ($p < 0,05$), CD3-CD(16+56+) NK-клеток ($p < 0,05$), CD95+ лимфоцитов ($p < 0,05$) (рисунок 6: А и В).

По данным проведенного исследования установлено, что на цирротической стадии НАЖБП+ХГС и ХГС без критериев МС абсолютное количество Т-киллеров CD3+CD8+ периферической крови не превышало 295/л, в то время как на доцирротических стадиях заболевания не снижалось менее 313/л. Полученные данные позволяют использовать критерий уменьшения численности Т-киллеров CD3+CD8+ периферической крови менее или равного 295/л в качестве дополнительного иммунологического

параметра для определения цирротической стадии ХГС в сочетании или без НАЖБП (патент на изобретение № 2563129).

Таким образом, данные комплексного лабораторного обследования больных 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, стадии ХДЗП и наличия МС.

Взаимосвязь иммунных нарушений и основных клиничко-биохимических синдромов при ХДЗП подтверждена наличием в группе пациентов с НАСГ прямых корреляционных связей средней силы 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 ($r=0,55$), что определяет роль данных популяций иммунных клеток в процессе альтерации печени. 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.

Оценка влияния терапии сукцинатсодержащими лекарственными препаратами на течение ХДЗП. Взаимосвязь между основными клиничко-биохимическими синдромами, тканевой гипоксией, оксидативным стрессом и иммунными нарушениями предполагает возможность эффективного применения в составе комплексной терапии больных ХДЗП сукцинатсодержащих лекарственных препаратов, эффекты которых направлены на коррекцию митохондриальной дисфункции, антиоксидантной недостаточности, восстановление энергетического и метаболического гомеостаза клеток, включая иммунокомпетентные. Фармакологическая активность ремаксола и цитофлавина обусловлены комплексным воздействием входящих в его состав компонентов, взаимодополняющих друг друга и обладающих синергичным влиянием на метаболизм различных клеток. Так, анализируя влияние проводимой терапии на течение НАЖБП, неотягощенной и отягощенной хронической HCV-инфекцией, а также ХГС без критериев МС, было зафиксировано более существенное улучшение самочувствия в исследуемых группах пациентов с ХДЗП, получавших лечение сукцинатами, чем адеметионином (рисунок 7-8).

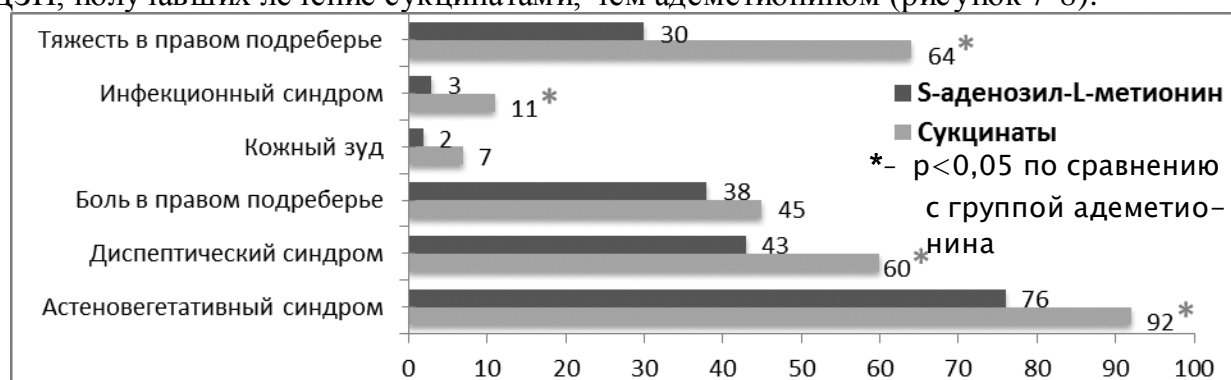


Рисунок 7 – Частота регрессии жалоб групп I и II на фоне проводимой комбинированной терапии сукцинатсодержащими лекарственными препаратами и адеметионином в долгосрочном периоде лечения (в %).

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 ($p>0,05$). У больных группы I после курса комбинированного лечения препаратами янтарной кислоты (ремаксола и цитофлавина) гепатомегалия и болезненность в правом подреберье при пальпации ор-

ганов брюшной полости регрессировала чаще – в 31% и 63% случаев соответственно, чем в группе II (в 3% и 54% случаев соответственно, $p<0,05$). У больных с наличием

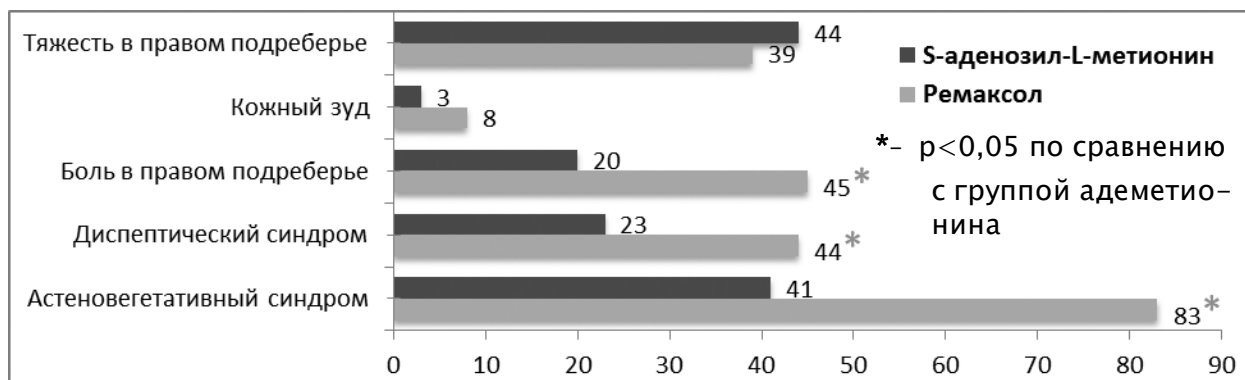


Рисунок 8 – Частота регрессии жалоб больных групп III и IV на фоне проводимой инфузионной терапии ремаксолом и адеметионином (в %).

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.

На фоне лечения сукцинатсодержащими лекарственными препаратами у 75,7% больных группы I наблюдалась нормализация биохимических показателей АЛТ, АСТ, общего билирубина, ГГТП и ЩФ, в то время как у больных группы II – только в 37,8% случаев ($p<0,05$). У пациентов с наличием вируса HCV (группы III и IV) 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, ГГТП) ($p<0,05$). Наиболее существенная положительная динамика зафиксирована после 11-дневного инфузионного курса ремаксола 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 с помощью двухфакторного дисперсионного анализа для связанных групп установлено, что 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) (таблица 3).

Таблица 3 – Динамика биохимических показателей АЛТ и ГГТП у больных групп IIIа и IIIб на фоне 11-дневного инфузионного курса терапии ремаксолом

Показатель	Группа IIIа		Группа IIIб		p			
	До лечения (1)	После лечения (2)	До лечения (3)	После лечения (4)				
	М ± m	М ± m	М ± m	М ± 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

В исследуемых группах пациентов с наличием вируса HCV также зафиксировано снижение биохимического показателя АСТ: у больных с НАЖБП+ХГС – с $114,5\pm 14,4$ Ед/л до $86,3\pm 14,3$ Ед/л ($p=0,01$), у пациентов с ХГС без признаков МС – с $72,1\pm 11,9$ Ед/л до $60,4\pm 9,7$ Ед/л ($p<0,05$).

У сукцинатсодержащих лекарственных препаратов в группе больных НАЖБП, неотягощенной и отягощенной ХГС, выявлен липидрегулирующий эффект, определяемый по снижению уровня общего холестерина ($p<0,05$), триглицеридов ($p<0,05$), ЛПНП

($p < 0,05$) сыворотки крови и коэффициента атерогенности ($p < 0,05$). В группе сравнения данного эффекта выявлено не было. В долгосрочном периоде лечения пациентов группы I на фоне комбинированной терапии препаратами янтарной кислоты у 41% пациентов основной группы регистрировалась нормализация гипертриглицеридемии (у больных группы сравнения – только в 8% случаев, $p < 0,05$).

Существенный гепатотропный эффект, выявленный в группах больных I и III, обусловлен более значимым снижением интенсивности процессов ПОЛ клеточных мембран на фоне применения сукцинатсодержащих лекарственных препаратов, чем в группах пациентов II и IV, получавших терапию препаратом сравнения адеметионином, что было установлено двухфакторным дисперсионным анализом для связанных групп. 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 больных группы 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 у пациентов с наличием вируса HCV был достигнут на фоне лечения ремаксолом в группе IIIа – больных MC и НАЖБП, отягощенной хронической HCV-инфекцией ($p < 0,05$).

Уменьшение 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. Так, в группе I, у пациентов с исходно сниженной концентрацией восстановленного глутатиона, после курса сукцинатсодержащих лекарственных препаратов выявлено более существенное повышение данного показателя (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 группы III на фоне 11-дневного инфузионного курса ремаксолом 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 прирост уровня глутатиона был зафиксирован у больных MC и НАЖБП, отягощенной хронической HCV-инфекцией (группа IIIа), на фоне терапии ремаксолом по сравнению с больными групп IIIб и IV (17,5% против 4,0% и 4,3%, $p < 0,05$).

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 до $5,11 \pm 0,14$ 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, $p < 0,05$). Максимальный прирост данного показателя был зафиксирован на фоне терапии ремаксолом у больных MC и НАЖБП, отягощенной хронической HCV-инфекцией (группа IIIа) по сравнению с больными групп IIIб и IV (16,5% против 5,3% и 2,6%, $p < 0,05$).

Влияние проводимой терапии на иммунные нарушения, выявленные у больных ХДЗП исследуемых групп. У исследуемых пациентов с ХДЗП, в условиях улучшения функционирования АОС, наблюдалось снижение концентрации продуктов ПОЛ не только в сыворотке крови, но и в ПМК, что способствовало восстановлению функциональной активности иммунных клеток и уменьшению клеточной анергии – определялось повышение исходно пониженной 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 индуцированной продукции ИЛ-2 с 142(134;211) пг/мл до 119(98;149) пг/мл ($p<0,05$). В группе III, получавших 11-дневную инфузионную терапию ремаксолом, также определялось 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 не оказывал значимого влияния на функциональную активность иммунных клеток, определяемую по уровню снижения индуцированной продукции основных групп цитокинов и НСТ-теста.

Наряду с уменьшением иммунных дисфункций функционального звена СИ больных ХДЗП, на фоне проводимой терапии зафиксирована положительная динамика в регуляторном звене СИ, о чем свидетельствовало снижение спонтанной продукции провоспалительных цитокинов. У больных МС и НАСГ после курса лечения наблюдалось уменьшение спонтанной продукции ФНО α (в группе I – с 72(61;94) пг/мл до 20(6;35) пг/мл, $p<0,05$; в группе II – с 77(49;125) пг/мл до 48(43;53) пг/мл, $p<0,05$) и ИЛ-6 (в группе I – с 99(54;120) пг/мл до 61(49;82) пг/мл, $p<0,05$ в группе II – с 82(64;153) пг/мл до 53(45;145) пг/мл, $p<0,05$). У больных с наличием вируса HCV также определялось 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 наличием вируса HCV и исходно повышенными значениями спонтанной продукции ФНО α и ИЛ-1 β на фоне терапии наблюдалось снижение данных показателей: в группе III уровень ФНО α уменьшился 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, $p<0,05$).

После курса терапии сукцинатсодержащими лекарственными препаратами положительная динамика также отмечена по показателям интерферонового статуса. Так, у больных НАСГ группы I зарегистрировано 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 ПМК после применения сукцинатсодержащих лекарственных препаратов способствовало восстановлению противoinфекционного иммунитета пациентов с МС и НАСГ, о чем свидетельствовало в группе I 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 ремаксолом 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 адеметионина 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.

Уменьшение цитокиновой дисрегуляции у больных ХДЗП оказывало благоприятное влияние на структурно-морфологическое звено СИ, о чем свидетельствовало снижение признаков субпопуляционного дисбаланса лимфоцитов периферической крови (таблица 4, рисунок 9). Наиболее значимый иммунокорректирующий эффект зафиксирован на фоне применения ремаксолом больных группы III с признаками вторичной иммунной недостаточности, что определялось по уменьшению лейкопении (с $3,16\pm 0,16\cdot 10^9/\text{л}$ до

$4,0 \pm 0,21 \cdot 10^9/\text{л}$, $p < 0,01$) и абсолютной лимфопении (с $1056,71 \pm 155,5/\text{л}$ до $1271,43 \pm 134,01/\text{л}$, $p < 0,01$), а также по повышению численности отдельных субпопуляций лимфоцитов периферической крови (рисунок 9). Данного эффекта у препарата сравнения – адеметионина выявлено не было. У больных НАСГ иммуномодулирующий эффект проводимой терапии проявлялся уменьшением признаков субпопуляционного дисбаланса лимфоцитов периферической крови, более выраженный у пациентов, получавших комбинированную терапию сукцинатсодержащими лекарственными препаратами (группа I), чем у пациентов, применявших адеметионин (группа II) (таблица 4).

Таблица 4 – Динамика субпопуляционного состава лимфоцитов больных МС и НАСГ на фоне проводимой терапии

Показатель	Группа I			Группа II		
	До лечения M±m	После лечения M±m	p1-2	До лечения M±m	После лечения M±m	p3-4
	(1)	(2)		(3)	(4)	
Лимфоциты, /л	2755,6±160,4	2333,7±136,7	0,0003	2580,0±124,1	2444,8±259,0	>0,05
CD 3+, /л	2097,3±56	1764,8±80,1	0,04	1910±101,82	1893,7±100,3	>0,05
CD3+CD4+, /л	1313,2±45,7	1177,9±59,0	0,02	1273,14±66,1	1253,57±65,7	>0,05
CD4+CD8+, /л	25,6±5,8	24,9±4,7	>0,05	24,4±2,71	22,1±3,31	>0,05
CD4+/CD8+, /л	2,39±0,11	2,18±0,14	>0,05	2,24±0,11	2,06±0,12	>0,05
HLA DR+, /л	603,5±42,3	475,16±28,6	0,01	558,73±42,6	541,72±37,14	0,02
CD3+HLA DR+, /л	151,13±14,98	118,63±10,8	0,03	133±11,07	127±12,42	>0,05
CD(16+56+)HLA DR+, л	45,25±5,18	29,68±4,69	0,01	34,25±4,81	27,44±3,76	0,02

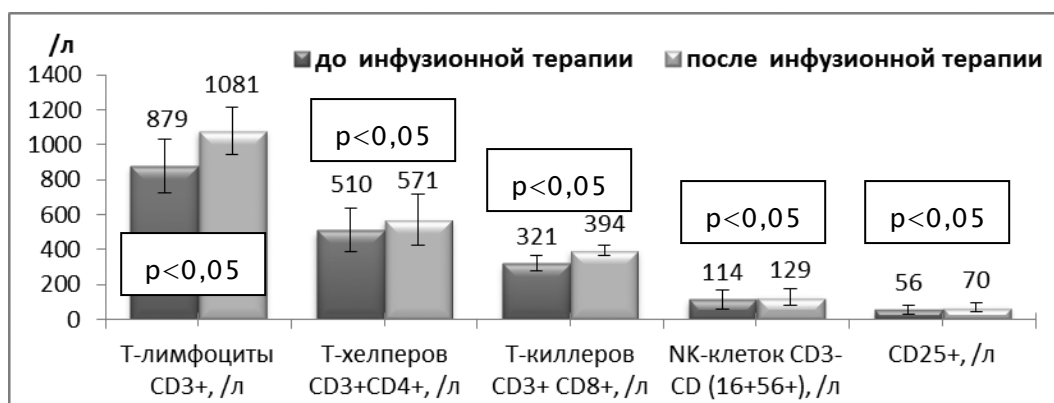


Рисунок 9 – Динамика субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови больных группы III с признаками вторичной иммунной недостаточности на фоне терапии сукцинатсодержащим лекарственным препаратом ремаксолом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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-биохимических синдромов, окислительного стресса, антиоксидантной недостаточности и системных иммунных нарушений. Особенности клинического течения ХДЗП зависят от этиологического фактора. Сочетание НАЖБП на фоне МС и вируса HCV, способствует усугублению проявлений оксидативного стресса, антиоксидантной недостаточности и иммунных расстройств, что приводит к нарастанию процессов воспаления и фиброзированию в печеночной паренхиме с прогрессией до цирротической стадии заболевания. Совокупность 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, обуславливая изменение функционирования иммунноком-

петентных клеток и формирование иммунных нарушений на регуляторном, функциональном и структурно-морфологическом уровнях СИ, что способствует усилению гепатоцеллюлярного повреждения и фиброзных изменений в печени. Особенности иммунных нарушений при ХДЗП зависят от этиологического фактора и стадии заболевания. Применение сукцинатсодержащих лекарственных препаратов позволяет комплексно воздействовать на основные звенья патогенеза ХДЗП – оксидативный стресс, интенсивность процессов ПОЛ, антиоксидантную недостаточность субстратного и ферментного звеньев АОС, гиперлептинемии, системные иммунные нарушения. Включение в состав терапии больных ХДЗП лекарственных препаратов на основе янтарной кислоты повышает эффективность лечения и способствует улучшению клинического течения заболевания, данных объективного обследования, регрессии основных биохимических синдромов, снижению атерогенной дислипидемии, ассоциированной с данной патологией и МС. В ходе проведенного исследования показана возможность применения сукцинатсодержащих лекарственных препаратов, как при метаболических нарушениях, так и при хронической HCV-инфекции, что обуславливает наличие существенной положительной динамики в группе больных с сочетанием двух этиологических факторов – НАЖБП на фоне МС и ХГС. Применение сукцинатсодержащих лекарственных препаратов является патогенетически обоснованным и может быть включено в состав комплексной терапии 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 изменений 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, отягощенной и неотягощенной 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 исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови и параметров цитокинового статуса.

5. Больным НАЖБП, отягощенной и неотягощенной хронической HCV-инфекцией, показано включение в патогенетическую терапию сукцинатсодержащих лекарственных препаратов: ремаксола и цитофлавина.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Стельмах, В.В. Патогенетическая терапия метаболического синдрома на стадии органических поражений / В.В. Стельмах, В.К. Козлов, В.Г. Радченко, А.С. Некрасова // Клиническая медицина. – 2012. – № 6. – С. 61-65.

2. Стельмах, В.В. Кинетика вирусной нагрузки HCV-RNA в сыворотке крови и периферических мононуклеарных клетках при применении безинтерфероновой схемы терапии (Циклоферон+Рибавирин) у пациента с циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита С / В.В. Стельмах, В.К. Козлов, А.С. Некрасова // Антибиотики и химиотерапия. – 2015. – Т. 60, № 3-4. – С. 24-31.

3. Стельмах, В.В. Эффективность комбинированной терапии сукцинатсодержащими лекарственными препаратами неалкогольной жировой болезни печени // В.В. Стельмах, В.К. Козлов, А.С. Некрасова [и др.] // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94. – № 11. – С. 836-842.

4. Патент 2563129 Российская Федерация, МПК G 01 N 33/53. Способ диагностики цирротической стадии хронического вирусного гепатита С / В.В. Стельмах, А.С. Некрасова, В.К. Козлов [и др.] // Бюл. – 2015. – № 26. – 11 с.

5. Патент 2595815 Российская Федерация, МПК А 61 К 31/194. Способ лечения больных неалкогольным стеатогепатитом на фоне метаболического синдрома / А.С. Некрасова, В.В. Стельмах, В.К. Козлов [и др.] // Бюл. – 2016. – № 24. – 19 с.

6. Стельмах, В.В. Энерготропная патогенетическая ориентированная терапия сукцинатсодержащими препаратами при неалкогольной жировой болезни печени: перспективы клинического применения / В.В. Стельмах, В.К. Козлов, В.Л. Баранов, Э.Л. Латария, А.С. Некрасова // Медицинский алфавит. Гастроэнтерология. – 2013. – Т. 2. – № 1. – С. 38-44.

7. Стельмах, В.В. Энерготропная патогенетически ориентированная терапия сукцинатсодержащими препаратами при неалкогольной жировой болезни печени: методические рекомендации // В.В. Стельмах, В.К. Козлов, В.Л. Баранов, Э. Л. Латария, А.С. Некрасова. – СПб. : Тактик-Студио, 2014. – 40 с.

8. Некрасова, А.С. Эффективность метаболического корректора с гепатопротективной активностью ремаксола при внутрипеченочном холестазе // А.С. Некрасова, В.В. Стельмах // Актуальные вопросы внутренних болезней / под ред. проф. В.Г. Радченко. – СПб : ГОУ ВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова Росздрава, ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. – 2011. – С. 85-87.

9. Некрасова, А.С. Влияние метаболического корректора ремаксола с гепатопротективной активностью на дислипидемию при неалкогольном стеатогепатите / А.С. Некрасова, В.В. Стельмах, В.К. Козлов // Актуальные вопросы внутренних болезней / под ред. проф. В.Г. Радченко. – СПб : ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. – 2012. – С. 75-77.

10. Стельмах, В.В. Частота встречаемости цитопенического синдрома при хронических вирусных гепатитах и алкогольной жировой болезни печени / В.В. Стельмах, В.К. Козлов, А.С. Некрасова [и др.] // Актуальные вопросы внутренних болезней / под ред. проф. В.Г. Радченко. – СПб : ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. – 2012. – С. 150-151.

11. Некрасова, А.С. Частота выявления нарушений углеводного обмена у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом // А.С. Некрасова, В.В. Стельмах // Актуальные вопросы внутренних болезней / под ред. проф. В.Г. Радченко. – СПб : ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. – 2013. – С. 108-109.

12. Некрасова, А.С., Влияние метаболического корректора ремаксола на проявления оксидативного стресса у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом // А.С. Некрасова, В.В. Стельмах // Актуальные вопросы внутренних болезней / под ред. проф. В.Г. Радченко. – СПб : ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. – 2013. – С. 110-111.

13. Некрасова, А.С. Частота развития неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с различными компонентами метаболического синдрома / А.С. Некрасова, В.В. Стельмах, В.К. Козлов // Актуальные вопросы внутренних болезней / под ред. проф. В.Г. Радченко. – СПб : ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. – 2014. – С. 81-82.

14. Некрасова, А.С. Субпопуляционный состав лимфоцитов у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, не ответивших и ответивших на стандартную противовирусную терапию / А.С. Некрасова, В.В. Стельмах, В.К. Козлов // Актуальные вопросы внутренних болезней / под ред. проф. В.Г. Радченко. – СПб : ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. – 2014. – С. 79-81.

15. Некрасова, А.С. Оценка влияния сукцинатсодержащих лекарственных препаратов на течение неалкогольного стеатогепатита у пациентов с метаболическим синдромом в краткосрочном и долгосрочном периодах терапии // А.С. Некрасова, В.В. Стельмах, В.К. Козлов // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2014. – № 3-4. – С. М9-М10.

16. Некрасова, А.С. Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов у пациентов с компенсированным циррозом печени в исходе хронического гепатита С // А.С. Некрасова, В.В. Стельмах, В.К. Козлов // Сборник X научно-практической конференции «Передовые научные разработки 2014». – Прага, 2014. – С. 26-29.

17. Некрасова, А.С. Неинвазивный способ диагностики цирротической стадии хронического вирусного гепатита С по иммунологическим параметрам / А.С. Некрасова, В.В. Стельмах, В.К. Козлов // Сборник тезисов научно-практической конференции «Нерешенные вопросы этиотропной терапии актуальных инфекций». – СПб., 2014. – С. 138-139.

18. Некрасова, А.С. Исследование цитокинового статуса у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом на фоне метаболического синдрома / А.С. Некрасова, В.В. Стельмах, В.К. Козлов // Актуальные вопросы внутренних болезней / под ред. проф.

В.Г. Радченко. – СПб : ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. – 2015. – С. 68-69.

19. Некрасова, А.С. Исследование индуцированной продукции цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови пациентов с хроническим вирусным гепатитом С / А.С. Некрасова, В.В. Стельмах, В.К. Козлов // Актуальные вопросы внутренних болезней / под ред. проф. В.Г. Радченко. – СПб : ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. – 2015. – С. 71-72.

20. Некрасова, А.С. Иммунные нарушения в клеточном звене иммунитета у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и метаболическим синдромом на разных стадиях заболевания / А.С. Некрасова, В.В. Стельмах, В.К. Козлов // Мультидисциплинарные аспекты молекулярной медицины: сборник материалов 3-го российского конгресса с международным участием «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное». – СПб., 2015. – С. 117-119.

21. Некрасова, А.С. Определение предикторов неблагоприятного течения неалкогольной жировой болезни печени у больных метаболическим синдромом // А.С. Некрасова, В.В. Стельмах, В.К. Козлов // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2017. – № 4. – С. 25-26.

22. Некрасова, А.С. Особенности биохимического профиля больных неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с хроническим вирусным гепатитом С // А.С. Некрасова, В.В. Стельмах, В.К. Козлов // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2017. – № 4. – С. 26.

23. Некрасова, А.С. Оценка эффективности применения сукцинатсодержащего лекарственного препарата «Ремаксол» в составе комплексной терапии больных неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с хроническим вирусным гепатитом С // А.С. Некрасова, В.В. Стельмах, В.К. Козлов // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2017. – № 4. – С. 26.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ В РАБОТЕ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия	НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
АЛТ – аланинаминотрансфераза	НСТ-тест – тест восстановления нитросинего тетразолия
АОС – антиоксидантная система	ПМК – периферические мононуклеарные клетки
АСТ – аспартатаминотрансфераза	ПОЛ – перекисное окисление липидов
ГГТП – гаммаглутамилтранспептидаза	ПЭ – печеночная энцефалопатия
ГП – глутатионпероксидаза	СИ – система иммунореактивности
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома	СОД – супероксиддисмутаза
ЖКБ – желчнокаменная болезнь	ТГ – триглицериды
ИГА – индекс гистологической активности	УЗИ – ультразвуковое исследование
ИМТ – индекс массы тела	ФГДС – фиброгастроудоденоскопия
ИР – инсулинорезистентность	ХГС – хронический вирусный гепатит С
КАТ – каталаза	ХДЗП – хронические диффузные заболевания печени
КТ – компьютерная томография	ХС – холестерин
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности	ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности	ЩФ – щелочная фосфатаза
МДА – малоновый диальдегид	ЭФЛ – эссенциальные фосфолипиды
МС – метаболический синдром	antiHCV – антитела к вирусу гепатита С
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени	
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит	