

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи:

УДК. 616.36-022,576.8.077.3

РАШИДОВА САОДАТ АБДУФАТИХОВНА

**Патогенетические подходы к комплексной терапии хронического
вирусного гепатита С**

5А510107 – «ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ»

ДИССЕРТАЦИЯ НАПИСАНА НА ПОЛУЧЕНИЕ АКАДЕМИЧЕСКОЙ
СТЕПЕНИ МАГИСТРА

Научный руководитель:

д.м.н., профессор

Т.В. Печеницына

Ташкент-2017 год

АННОТАЦИЯ

Рост заболеваемости гепатитом С и в основном среди социально активных групп населения, склонность к хронизации инфекционного процесса, отсутствие вакцины, позволяющей остановить распространение заболевания и соответственно снизить инвалидизацию населения, определяют социальное значение проблем хронического вирусного гепатита С (ХВГС).

В настоящее время проявляется повышенный интерес к функциональному состоянию прооксидантной и антиоксидантной систем гепатоцитов, дисбаланс которых является одним из важных факторов повреждения ткани печени.

Настоящая работа посвящена проведению сравнительного клинико-биохимического, вирусологического и инструментального анализа в группах больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) и обосновать схемы патогенетической терапии на фоне противовирусной терапии с включением препарата, обладающего антиоксидантным и антифиброзным эффектами.

В работе были включены больные хроническим вирусным гепатитом С в возрасте от 18-45 лет в количестве 85. В работе всем больным проведены клинико-лабораторные, биохимические исследования, а также их статистический анализ.

Результаты проведенных исследований показали, что при ХВГС развивается дисбаланс между прооксидантной и антиоксидантной системами, проявляющийся повышением интенсивности реакций ПОЛ и снижением уровней и, как следствие, срыв гомеостатических функций антиоксидантных процессов. Эти процессы предшествуют запуску процессов фиброзирования в ткани печени. Сопровождение противовирусной терапии препаратом, обладающим антиоксидантным и антифиброзными свойствами, способствует восстановлению кровообращения в ткани печени и торможению фибротических процессов.

АННОТАЦИЯ

Аҳолининг ижтимоий фаол гуруҳлари орасида касалланишнинг ўсиши, узоқ вақт клиник манзараси намоён бўлмаслиги, касалликнинг сўнгги босқичларда намоён бўлиши (жигар циррози), гепатоцеллюлар карциноманинг ривожланиши билан ассоциацияланиши, касалликнинг тарқалишини тўхтатувчи ва бунга мос равишда аҳолини ногирон бўлишини камайтириш имконини берувчи вакциналарни йўқлиги вужудга келган вазиятни жиддийлигини намоён этади.

Бугунга келиб эса гепатоцитларнинг прооксидант ва антиоксидант тизим функционал ҳолатига катта қизиқиш уйғонмоқда, чунки бу тизимлар орасида номутаносиблик юзага келиши жигар тўқимаси зарарланишининг энг асосий омил деб қаралмоқда.

Ушбу тадқиқот иши сурункали вирусли С гепатит беморлар гуруҳида клинико-биохимик, вирусологик ва инструментал таҳлил ўтказиш ва вирусга қарши даво фонидида антиоксидант ва антифиброзив таъсирга эга бўлган препаратларни қўшиш орқали, патогенетик даво схемасини асослаб беришга бағишланган.

85 нафар 18-45 ёшгача бўлган сурункали вирусли гепатит билан оғриган беморлар кузатув остида бўлди. Тадқиқот ишида клиник-лаборатор, биохимик усуллар, ҳамда уларнинг статистик таҳлилидан фойдаланилди.

Ўтказилган тадқиқотлар натижасида СВГС беморларида прооксидант ва антиоксидант тизим ўртасида номутаносиблик юзага келиши аниқланди. Бу жараёнлар липидларнинг перекисли оксидланиши жараёнлари антивлашиши ва антиоксидант тизим фаоллигининг сусайиши билан намоён бўлди. Бу жараёнлар жигарда фиброз жараёнларининг фаоллашишига олиб келади. Вирусга қарши даволаш фонидида антиоксидант ва антифиброзив хусусиятга эга бўлган препаратларни қўллаш, жигарда тўқимасида қон айланишини яхшиланишига ва фибротик жараёнларнинг тормозланишига олиб келади.

ABSTRACT

The increase in the incidence of hepatitis C and mainly among socially active population groups, the tendency to chronic infection, the lack of a vaccine that can stop the spread of the disease and, accordingly, reduce the disability of the population, determine the social importance of the problems of chronic hepatitis C virus (HCV).

At present, there is an increased interest in the functional state of the prooxidant and antioxidant systems of hepatocytes, the imbalance of which is one of the important factors in the damage to liver tissue.

The present work is devoted to the comparative clinical-biochemical, virological and instrumental analysis in groups of patients with chronic viral hepatitis C (CVHC) and to substantiate schemes of pathogenetic therapy against antiviral therapy with the inclusion of a drug with antioxidant and antifibrotic effects.

Patients with chronic viral hepatitis C aged from 18-45 years in the amount of 85 were included in the work. Clinical-laboratory, biochemical studies, as well as their statistical analysis were performed in all patients.

The results of the conducted studies showed that with CVHC an imbalance develops between the prooxidant and antioxidant systems, which is manifested by an increase in the intensity of LPO reactions and a decrease in levels and, as a result, the disruption of the homeostatic functions of antioxidant processes. These processes precede the initiation of fibrosis processes in liver tissue. Accompanying antiviral therapy with a drug that has antioxidant and antifibrotic properties, promotes the restoration of blood circulation in the liver tissue and inhibition of fibrotic processes.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	7
1.1.Произведения Президента Республики Узбекистан Ш.М. Мирзиёев.....	7
1.2.Клинико - патогенетические аспекты вирусного гепатита С.....	8
1.3.Механизмы клеточной устойчивости в патогенезе ХВГС.....	13
1.4. Противовирусная терапия ХГС - достоинства и недостатки.....	15
Выводы к главе I	21
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	22
2.1. Материалы исследования.....	22
2.2.Методы исследование.....	25
Выводы к главе II	27
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	28
3.1.Клиническая характеристика больных ХВГС.....	28
3.2.Состояние прооксидантной и антиоксидантной систем у больных ХВГС.....	43
3.3.Разработка комплексной терапии ХВГС.....	51
Выводы к главе III	58
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	59
ВЫВОДЫ	63
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	64
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ	65
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	67

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

НСV – вирус гепатита С

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АОС – антиоксидантная система

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АТФ – аденозинтрифосфат

ВГС – вирус гепатита С

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ИФА – иммуноферментный анализ

ЛСК – линейная скорость кровотока

МДА – малоновый диальдегид

ОВГС – острый вирусный гепатит С

ПВТ – противовирусная терапия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

РНК НCV – рибонуклеиновая кислота вируса гепатита С

СМП – среднемолекулярные пептиды

СОД - супероксиддисмутаза

ХВГС- хронический вирусный гепатит С

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

EASL – Европейская Ассоциация по изучению заболеваний печени

AASLD – Американская Ассоциация по изучению заболеваний печени

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Гепатит С является одной из важных проблем здравоохранения Республики Узбекистан [26, 9, 80]. В настоящее время в мире 170 миллионов инфицированных вирусом гепатита С. Это число ежедневно увеличивается, только в странах Европейского Союза каждый год регистрируется до 29 тысяч новых случаев гепатита С. По данным разных авторов после острой формы гепатита С в 60-80% формируется хроническое течение с исходом в цирроз [88, 64, 47, 126]. Рост заболеваемости гепатитом С и в основном среди социально активных групп населения, склонность к хронизации инфекционного процесса, отсутствие вакцины, позволяющей остановить распространение заболевания и соответственно снизить инвалидизацию населения, определяют социальное значение проблем хронического вирусного гепатита С (ХВГС) [56, 24, 117, 159].

В настоящее время проявляется повышенный интерес к функциональному состоянию прооксидантной и антиоксидантной систем гепатоцитов, дисбаланс которых является одним из важных факторов повреждения ткани печени [47, 81, 155, 65]. Прооксидантно-антиоксидантный баланс клеток взаимосвязан с системой перекисного окисления липидов (ПОЛ). При хронических вирусных гепатитах происходит активация ПОЛ и дисбаланс ряда ферментных систем антиоксидантной защиты сыворотки крови [74, 88]. Антиоксидантная система предназначена для инактивации негативного воздействия продуктов ПОЛ на клетки и ткани. Учитывая патогенетическую значимость дисбаланса прооксидантной и антиоксидантной систем для гомеостаза организма, при прогрессировании заболеваний, необходимо своевременно диагностировать проявления окислительного стресса для проведения адекватной терапии.

Цель исследования. Провести сравнительный клинко-биохимический, вирусологический и инструментальный анализ в группах

больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) и обосновать схемы патогенетической терапии на фоне противовирусной терапии с включением препарата, обладающего антиоксидантным и антифиброзным эффектами.

Задачи исследования.

1. Изучить клиническое течение вирусного гепатита С в группе обследованных больных.
2. Изучить у больных хроническим вирусным гепатитом С состояние прооксидантной и антиоксидантной систем и уровня во взаимосвязи с уровнем цитолиза гепатоцитов, вирусной нагрузкой и генотипом вируса.
3. Определить у больных хроническим вирусным гепатитом С наличие взаимосвязи изменений показателей линейной скорости кровотока в системе воротной вены с показателями уровней цитолиза гепатоцитов, вирусной нагрузкой и генотипом вируса С.
4. Обосновать схемы патогенетической терапии с включением препарата, обладающего антиоксидантным и антифиброзным эффектами на фоне противовирусной терапии у больных ХВГС.

Методы исследования.

- Клинико-лабораторные (общий анализ крови, общий анализ мочи, общий анализ кала).
- Биохимические (билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, тимоловая проба; прооксидантная система: малоновый альдегид, диеновые кетоны и конъюгаты; антиоксидантная система: супероксиддисмутаза (СОД), каталаза).
- Иммунологические (анти-НСV, РНК-НСV).
- Инструментальные (УЗИ с доплерографией).

Научная новизна Определено патогенетическое значение функционального состояния прооксидантной и антиоксидантной систем в формировании патологического процесса в печени.

Практическая значимость. Обоснована пролонгированная коррекция активности антиоксидантной системы в комплексной терапии ХВГС, позволяющая замедлить прогрессирование патологического процесса в печени и повысить качество жизни больных.

Опубликованность результатов. По теме магистерской диссертации опубликовано 9 печатных работ, среди которых 3 журнальные статьи, 6 тезиса.

Объем и структура научного проекта. Научный проект изложен на 84 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, который включает 87 источников на русском языке и 73 источников на английском языке.

ГЛАВА I .ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Произведения Президента Республики Узбекистан

Ш.М. Мирзиёева

Завершился 2016 год. Это был сложный год для Узбекистана и его народа. Убедительным свидетельством тому стали события последних пяти месяцев.

Прошедшие президентские выборы и праздничные мероприятия, посвященные 24-й годовщине Конституции Узбекистана, еще раз продемонстрировали всему миру прочность нашей государственной системы, сплоченность всех ветвей власти, общества и всего нашего народа.

2017 мы объявили Годом диалога с народом и интересов человека.

2018 Самый главный приоритет – реализация Государственной программы «Год диалога с народом и интересов человека», последовательное воплощение в жизнь благородной идеи «Интересы человека – превыше всего». Сама жизнь и требования народа ставят перед нами новые и все более сложные задачи, требующие практического решения.

Общеизвестно, что в социальной сфере особо приоритетное значение мы придаем вопросам укрепления здоровья людей, охраны материнства и детства, надежного обеспечения населения лекарственными средствами, воспитания физически здорового и духовно зрелого молодого поколения.

За последние 5 лет на развитие физической культуры и спорта, а также укрепление их материально-технической базы из бюджета выделено 1 триллион 230 миллиардов сумов.

Необходимо уже сегодня обеспечить не только персональное закрепление каждого выпускника за конкретным предприятием, но и четко

определить его будущее рабочее место, заработную плату и социальные условия.

Не надо выдвигать необоснованные предложения и принимать скоропалительные решения.

Сегодня стремительно меняется сама жизнь и ее требования, она ставит перед нами все новые и новые задачи. Естественно, в такой непростой обстановке мы не можем работать по старинке, ограничиваясь достигнутыми успехами. Пришло время кардинально изменить наше отношение к труду, ориентироваться на конечный результат. Теперь мы должны оправдать это высокое доверие народа практическими делами. Это потребует от всех нас упорного труда, новых инициатив, глубоко продуманных новаторских решений. Самое важное – результаты наших усилий должны позитивно отразиться на повседневной жизни людей.

У нас есть все необходимое для того, чтобы достичь наших благородных целей – силы и знания, воля и опыт, стремление и потенциал[1,2].

1.2. Клинико-патогенетические аспекты вирусного гепатита С

Несмотря на достигнутые успехи в изучении гепатита С, последний традиционно представляет собой одну из наиболее актуальных проблем, что связано с его повсеместным распространением, возможностью развития тяжелых форм и осложнений, высокой вероятностью хронического течения с исходом в цирроз, а также большим экономическим ущербом, причиняемым этой инфекцией многим странам мира, в том числе и Узбекистану [26, 61, 132, 147]. В настоящее время в мире более 170 миллионов человек инфицированных вирусом гепатита С. Это число ежедневно увеличивается, только в странах Европейского Союза каждый год регистрируется до 29 тысяч новых случаев гепатита С [104].

Вирус гепатита С (HCV) относится к семейству флавивирусов и является РНК содержащим вирусом сферической формы диаметром 30-65

нм. Вирус обладает липидной оболочкой. Геном вируса кодирует структурные и неструктурные белки. К каждому из этих белков вырабатываются антитела, циркулирующие в крови. Варибельность их соотношения определяет существование различных серотипов. Антитела к HCV вируснейтрализующими свойствами не обладают. [92, 84, 147]. Критериями острого течения ВГС служит обнаружение анти- HCVIgM, а также нарастание титров анти-HCVIgG. Для хронического течения характерен стабильный уровень анти- HCVIgG при отсутствии ранних антител. Появление HCVIgM при хронических формах соответствует обострению процесса [127, 38].

Углубленное изучение гистопатологических, клинических и иммунологических особенностей HCV-инфекции показало, что в патогенезе поражения печени, помимо прямого цитопатического эффекта вируса, могут играть роль и иммунные механизмы. В частности, в биоптатах печени больных с HCV-инфекцией были обнаружены агрегаты лимфоцитов, внутрипортальная лимфоцитарная инфильтрация повышенная экспрессия молекул адгезии и усиленное высвобождение цитокинов [67, 52, 15, 152].

Появились многочисленные свидетельства того, что иммунные реакции, связанные с HCV, могут приводить к продукции разнообразных гепатонеспецифических аутоантител и развитию внепеченочных манифестаций инфекции. Так, репликация HCV в мононуклеарных клетках крови может служить постоянным стимулом для активации Т- и В-лимфоцитов с последующим образованием аутоантител и циркулирующей иммунных комплексов [66, 52, 138, 120, 92].

С другой стороны, HCV в отличие от HBV обладает существенно меньшей иммуногенностью [154]. Это объясняют способностью HCV стимулировать пептиды, являющиеся функциональными антогонистами Т-лимфоцитарных рецепторов, которые блокируют хелперную и цитотоксическую активность, что в значительной мере способствует хронизации процесса [92, 142, 88, 64, 51]. Имеются данные, что

определенную роль в развивающемся при HCV-инфекции подавлении клеточного звена иммунного ответа имеет апоптоз вирусспецифических Т-клеток [62, 15, 124, 95].

Однако, причины замедленной, неинтенсивной Т-клеточной реакции, с появлением антител в поздние сроки и в низких титрах в основном лишенных вируснейтрализующих свойств при HCV-инфекции до конца еще не ясны. Хотя существует и другое мнение, что в патогенезе HCV-инфекции иммунопатологический компонент выражен даже сильнее, чем при HBV-инфекции [66, 38, 21, 99].

Отличительной особенностью ГС является многолетнее, торпидное, латентное течение, большей частью остающееся нераспознанным, с бурным финишированием в цирроз печени и первичную гепатоцеллюлярную карциному [97, 34, 28, 120]. В течение ГС различают три фазы: острую, латентную, рецидивирующую [69].

Сравнительное изучение ВГ определило, что ГС регистрируется в 10-29%. По клиническим проявлениям и степени тяжести он более однороден, чем ВГ А, В, Д и чаще протекает в легкой форме. Тяжелое течение заболевания наблюдается лишь у 1,6% больных. Многими авторами подчеркивается редкие желтушные формы и скудность клинической симптоматики у больных ГС [41, 59, 155].

Установлено, что с момента попадания HCV в организм до появления первых анти- HCV проходит от 10 до 30 недель, а от появления первых клинических признаков заболевания – 4-15 недель. Подъем ферментов наблюдается до сероконверсии. Наиболее ранним маркером ГС является HCV RNA, которая появляется в крови еще при отрицательных результатах индикации анти- HCV. При этом определения HCV RNA и пик ферментемии совпадают по времени. Обнаружение высокого содержания RNA подтверждает активность инфекционного процесса [97, 117]. Сроки появления специфических антител по сравнению со сроками повышения АЛТ запаздывают на 1-2 месяца. Сначала появляются анти- HCV к

сердцевинному антигену класса М, затем класса G. Обнаружение антител к неструктурным белкам (анти- NS4) для острой фазы не характерно [38, 147].

Острая фаза продолжается 1-2 месяца. Изменяется спектр анти- HCV – исчезают антитела к сердцевинному антигену класса IgM при сохранении в характерных титрах IgG. Появляются антитела к NS4 [28, 84, 160]. Самоограничение острого ГС происходит лишь в 15% случаев [79, 93, 110].

Критериями выздоровления при остром ГС являются исчезновение клинических симптомов, устойчивые в течение 6-12 месяцев нормализация АЛТ и исчезновение RNA. При выздоровлении анти-HCVIgM исчезают, а анти-HCVIgG продолжают циркулировать в крови в течение 1-4, реже 10-15 лет [64, 123, 95].

Латентное течение соответствует многолетнему персистированию HCV с низким уровнем репликативной активности. Сохраняющаяся вирусемия подтверждается индикацией в крови RNAHCV в минимальных концентрациях. Однако RNAHCV в крови обнаруживается не постоянно. Установлено, что при отсутствии RNAHCV в сыворотке крови больного репликация вируса происходит вне печени [8, 91, 152]. Судить об уровне репликации вируса возможно только на основании обнаружения внутриклеточных продуктов трансляции. Виремия, как и антигенемия, являются косвенным маркером репликации [39, 145]. При латентном течении ГС регистрируются также анти- HCV к сердцевинному и NS4 антигенам класса IgG, анти- HCVIgM не выявляются [5, 28, 159].

Латентное течение может длиться многие годы – до 20 лет и более. Клинические проявления гепатита практически отсутствуют, лишь у 2/3 больных регистрируется умеренное повышение АЛТ, что и объясняет позднее распознавание заболевания после острого периода или установленного факта риска заражения - через 7 лет у 58% устанавливается диагноз хронического гепатита и у 42% цирроза печени, через 26 лет у 6% больных констатируется ГЦК [28, 132, 144, 57]. Диагноз при латентном течении ГС подтверждается положительной реакцией на RNAHCV, что

однако не всегда совпадает с репликативной активностью вируса [39, 20, 147, 124]. При латентном течении ГС с отсутствием клинических проявлений и цитолиза регистрируются минимальные патоморфологические изменения в печени. Однако у части больных в биоптатах печени находят такие же морфологические изменения, как и при манифестном варианте хронического гепатита [69, 75, 109]. Продолжительность персистенции антител при хроническом ГС максимально 12 лет и более и в более высоких титрах, чем при остром гепатите [15, 19, 139, 125].

Вопрос о возможности развития здорового носительства при ГС не имеет пока однозначного ответа, т.к. мнения исследователей носят разноречивый характер. Однако прямой цитопатический эффект вируса, видимо, исключает возможность здорового носительства [67, 28, 145, 160].

Результаты клинических исследований ряд авторов показали, что 1в и 1а генотипы вызывают более выраженный патологический процесс и это свидетельствует о более агрессивных антигенных и патогенных свойствах данных генотипов по сравнению с 2а, 3а генотипами HCV. При микст 1в+3а генотипах показатели степени активности патологического процесса можно было сравнить с показателями инфицированных больных 1в генотипом, что в свою очередь свидетельствует о ведущей роли 1в генотипа при инфицировании микст генотипами HCV. Показатели некротически-воспалительного процесса в печени при 3а генотипе имели невыраженный характер, что свидетельствовало о неагрессивных антигенных и патогенных свойствах данного генотипа [42, 50, 127]. Течение инфекционного процесса при ХВГС зависит от изменения репликативной фазы HCV. Латентное течение соответствует длительному персистирующему течению HCV-инфекции с низким уровнем репликации, а фаза реактивации характеризуется повышением репликативной активности HCV и соответствует началу клинической манифестации заболевания [117, 37, 120]. Ключевым критерием, характеризующим продолжающуюся активную репликацию вируса, является обнаружение в крови РНК-HCV. Определение

РНК-НСV в крови считают стандартом диагностики и разграничения различных вариантов течения НCV-инфекции [41, 115, 139].

Диапазон исходов ВГС-инфекции очень широк и колеблется от минимального до тяжелого поражения печени, включая развитие цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [64, 152, 78]. Наблюдения ряда авторов показывают, что у больных ХВГС, не получавших ПВТ, в течении 5-10 лет выявляется спонтанное выздоровление в 23,6% случаев [132, 18, 157]. Через 20-30 лет после инфицирования вирусом С вероятность развития цирроза печени колеблется от 4 до 45%. Прогрессирование фиброза печени имеет нелинейный характер и длится, как правило, в течение 30-49 лет от момента инфицирования. У части больных этот процесс происходит чрезвычайно медленно [66, 113, 91, 54]. Необратимые изменения в печени у больных ХВГС формируются в среднем через 18,55 года от начала заболевания, в возрасте 50 лет и старше (в среднем 65,3 года) [94, 159, 64]. По мнению Абдукадыровой М.А. (2011), вероятность прогрессирования болезни не ассоциируется с генотипом НCV или вирусной нагрузкой. По данным других авторов уровень вирусной нагрузки и генотип НCV имеет прямую корреляционную связь с выраженностью некротического-воспалительного процесса в гепатоцитах, а также со степенью выраженности аутоиммунных проявлений [152, 39, 10].

Таким образом, согласно литературным данным мнения ученых на иммуно-генетические аспекты взаимодействия вируса С с клетками организма больного и на определение их роли в формировании патологического процесса и взаимосвязи с клиническими вариантами ХВГС неоднозначны, что требует продолжения исследований.

1.3. Механизмы клеточной устойчивости в патогенезе ХВГС

Основной путь прогрессирования хронических диффузных заболеваний печени, независимо от этиологического фактора, приводящего к

ее повреждению, выделение из разрушенных гепатоцитов биологически активных веществ, активирующих макрофаги печени, что, в свою очередь, сопровождается гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и биологически активных веществ [38, 124, 155, 110].

При вирусных гепатитах тяжесть течения и прогноз развития хронических заболеваний печени тесно взаимосвязаны с функциональным состоянием оксидантной и антиоксидантной систем гепатоцитов [94, 152, 137]. Оксидантно-антиоксидантный баланс клеток напрямую взаимосвязан с системой ПОЛ. При ХВГ происходит активация процессов ПОЛ и дисбаланс ряда ферментных систем антиоксидантной защиты сыворотки крови. Антиоксидантная система (АОС), сформировавшаяся в процессе эволюции, защищает клетки от повреждающего действия свободных радикалов. АОС предназначена для инактивации негативного воздействия продуктов ПОЛ на клетки и ткани. Учитывая патогенетическую значимость дисбаланса оксидантной и антиоксидантной систем для гомеостаза организма, при прогрессировании заболеваний надо своевременно диагностировать проявления окислительного стресса. Для адекватной интерпретации получаемых при исследовании состояния систем антиоксидантной защиты результатов важны показатели состояния компонентов антиоксидантной системы [28, 67, 105].

Интерес к ПОЛ, как к одному из важнейших механизмов повреждения ткани печени, проявившийся большим количеством научных публикаций в 70-е и в начале 80-х годов минувшего века, в последующие десятилетия значительно ослабел. Внимание исследователей было переключено на изучение этиологических факторов гепатитов, клеточных и гуморальных иммунных реакций, взаимодействия провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [122, 6, 94, 75].

ПОЛ с повреждением мембран приводит к некрозу клеток и формированию гигантских митохондрий. Альдегиды - продукты ПОЛ – способны активировать звездчатые клетки печени, являющиеся основными

продуцентами коллагена, вызывать перекрестное связывание цитокератинов с формированием телец Маллори и стимулировать хемотаксис нейтрофилов [64, 78, 59, 162].

ПОЛ сопровождается изменением структуры и функции субклеточных органелл и в конечном итоге может приводить к полной дезинтеграции надмолекулярных липидов-белковых комплексов. Локализованные в цитоплазме клеток селенсодержащая ГП и ГТ способны эффективно утилизировать разнообразные органические гидропероксиды, в том числе гидропероксиды полиненасыщенных жирных кислот и других липидов [38, 142, 118, 38].

АОС призваны предотвратить эти драматические последствия и лимитировать эффекты окислительного стресса. Перекись водорода инактивируется ферментами ГП и каталазой, супероксидный радикал – супероксиддисмутазой (СОД). Прочие активные формы кислорода элиминируются ГП и ГТ [43, 26, 104, 160] Эти ферменты определяют устойчивость гепатоцитов к действию свободных радикалов. Гибель клеток при окислительном стрессе не обязательна, но повышение чувствительности к другим повреждающим агентам несомненно присутствует [37, 152, 130].

Таким образом, на сегодняшний день установлена роль дисбаланса оксидантной и антиоксидантной систем в прогрессировании хронических диффузных заболеваний печени. Доказано значение маркеров клеточной гипоксии в оценке уровня метаболических нарушений. Однако исследований по комплексному изучению клеточной метаболической адаптации к пролонгированной HCV-инфекции с учетом иммунно-клеточных реакций, состояния оксидантно/антиоксидантного баланса и энергетического баланса гепатоцитов у больных ХВГС не проводилось.

1.4. Противовирусная терапия ХГС - достоинства и недостатки.

Золотым стандартом лечения хронической HCV-инфекции является противовирусная терапия [9, 130, 157, 109].

Основной целью ПВТ ХВГС является элиминация вируса. Положительным результатом лечения считается достижение УВО, являющегося основной мерой профилактики прогрессирования заболевания печени, предупреждения развития цирроза и его осложнений, в том числе гепатоцеллюлярного рака [37, 28, 160, 148]. У большинства пациентов вероятность УВО можно прогнозировать. К предикторам последнего относятся: не 1-й генотип вируса; менее выраженная стадия фиброза, низкая вирусная нагрузка на момент начала терапии, правильные дозы противовирусных препаратов и необходимый по длительности курс лечения. Со стороны пациента определяющими факторами УВО служат: нормальные показатели индекса массы тела (ИМТ), отсутствие инсулиновой резистентности и других сопутствующих заболеваний, женский пол и т.д. [22, 106, 85, 139].

В последние годы появилось много публикаций, показавших, что полиморфизм гена, кодирующего ИЛ-28, ассоциируется с УВО на лечение пегилированным интерфероном в сочетании с рибавирином. ИЛ-28 принимает участие в адаптивном иммунном ответе человека, аллель «СС» в сравнении с аллелями «СТ» или «ТТ» ИЛ-28 достоверно увеличивает частоту УВО у пациентов с 1-м генотипом HCV, а также ассоциируется со спонтанным клиренсом инфекции [61, 114, 138, 158]. По мнению N.H. Afdhal (2011), хотя генотипирование IL28B является очень информативным предиктором стойкого вирусологического ответа у HCV-инфицированных пациентов с генотипом 1, его способность прогнозирования у каждого отдельного человека не является абсолютной.

В настоящее время лечение пегилированным интерфероном в сочетании с рибавирином рассматривается в качестве терапии первой линии только у пациентов с 2-6-м генотипом HCV. Для пациентов с 1-м генотипом HCV стандартом ПВТ является тройная терапия, включающая пегилированный интерферон, рибавирин и ингибитор протеаз HCV [31, 158, 107, 61]. Ингибиторы протеаз первой волны - это телапревир и боцепревир. К ингибитору протеаз второй волны относится софосбувир и симепревир, обладающий более высоким профилем безопасности. По данным EASL (2011, 2014) эффективность тройной схемы выше в сравнении со стандартной двойной терапией пегилированным интерфероном/рибавирином.

Необходимо отметить, что показания к проведению противовирусного лечения больных ХВГС в настоящее время вполне четко определены. Все пациенты с ХВГС, желающие лечиться и ранее не получавшие ПВТ, при отсутствии противопоказаний и вне зависимости от «биохимической активности» заболевания, в первую очередь от уровня АЛТ, должны считаться кандидатами для ее проведения. При этом сроки начала лечения устанавливаются с учетом стадии заболевания:

- больным с выраженным фиброзом (METAVIRF3-F4) показано срочное начало противовирусной терапии;
- у пациентов с умеренным фиброзом (METAVIRF2) начинать лечение крайне желательно;
- решение о лечении пациентов с более легкими стадиями заболевания, особенно длительно инфицированных, принимается на основании анализа предполагаемого риска и ожидаемой пользы от проведения терапии; должны учитываться также перспективы разработки и скорого появления на рынке новых лекарственных препаратов, ожидаемая продолжительность жизни пациента [39, 12, 117, 133].

Режим дозирования и длительность ПВТ определяются прежде всего генотипом вируса. Признано, что стандартный курс для пациентов с генотипом 1 должен составлять 48 недель, для пациентов с генотипом 2 и 3 –

24 недель. В процессе терапии исследуется уровень HCVRNA в сыворотке крови и оценивается вирусологический ответ, что лежит в основе решения вопроса о продолжительности лечения, которая может быть либо сокращена, напротив, - удлинена. Такая тактика получила название ResponseGuideTherapy, что может быть переведено как «терапия согласно вирусологическому ответу» [108, 11, 38, 156]. Для оценки вирусологического ответа используются следующие определения, которые применяют для описания динамики вирусной нагрузки в процессе ПВТ:

- Быстрый вирусологический ответ – отрицательный тест на HCVRNA в сыворотке крови, выполненный с помощью чувствительных методов (нижний предел обнаружения <50 МЕ/мл) на 4-й неделе терапии, сохраняющийся до окончания лечения.
- Ранний вирусологический ответ – отрицательный тест на HCVRNA в сыворотке крови, выполненный с помощью чувствительных методов (нижний предел обнаружения <50 МЕ/мл) на 12-й неделе терапии, сохраняющийся до окончания лечения.
- Медленный вирусологический ответ – снижение уровня HCVRNA в сыворотке крови на $2 \log_{10}$ (в 100 раз) ниже исходного уровня на 12-й неделе терапии, но отрицательный тест на HCVRNA через 24 нед. Лечения, сохраняющийся до окончания терапии.
- Отсутствие ответа на лечение (NullResponse) – на 12-й неделе терапии уровень HCVRNA снизился менее чем на $2 \log_{10}$ МЕ/мл (менее чем в 100 раз) от исходного.
- Частичный ответ – уровень HCVRNA снизился более чем на $2 \log_{10}$ МЕ/мл от исходного на 12-й неделе лечения, но HCVRNA определяется на 12-й и 24-й неделе терапии.
- Вирусологический прорыв – повторное появление HCVRNA в сыворотке крови после достижения вирусологического ответа в любое время в процессе ПВТ.

- Рецидив заболевания – появление HCV RNA в сыворотке крови после окончания успешного курса терапии (достижение неопределяемого уровня HCV RNA) на момент окончания лечения.

- Устойчивый вирусологический ответ – неопределяемый уровень HCV RNA в сыворотке крови через 24 недели после прекращения терапии.

По результатам большого количества крупных исследований признано, что при применении стандартной схемы лечения (пегилированный интерферон $\alpha 2a$ или $\alpha 2b$ в сочетании с рибавирином) среди пациентов с 1-м генотипом HCV частота УВО составляет около 40-54% в течении 48 недель; пациенты со 2-м и 3-м генотипами достигают УВО в 65-82% случаев при длительности лечения 24 недели [134, 158, 120, 50].

Исследования ряд авторов показали, что в группе пациентов с ХВГС с повышенной активностью аминотрансфераз УВО был достигнут у 25% пациентов с 1b генотипом и в 86,7% случаев у пациентов со 2-м и 3a генотипом. В группе с нормальной активностью аминотрансфераз УВО был достигнут у 53% пациентов с 1 b генотипом, в 88,9% случаев – у пациентов со 2-м и 3a генотипом [32, 105, 159, 88].

Реалии сегодняшнего дня таковы, что достаточно большая группа больных ХВГС, остается за рамками ПВТ – международного «золотого стандарта» лечения HCV-инфекции. Это больные с отрицательным ответом на ПВТ, с противопоказаниями для лечения, плохо переносящие противовирусные препараты. Определенное значение имеет и экономический фактор, так как современные противовирусные препараты на сегодняшний день достаточно дорогие и, к сожалению, не доступны каждому больному. Для этой группы больных препараты, коррегирующие определенные звенья патогенеза хронической инфекции, имеют особое значение и тем самым привлекают внимание врачей.

Для клиницистов – гепатологов актуальной является проблема изучения и совершенствования методов диагностики фиброза печени, как исхода ХГ. Полвека назад в клиническую практику была внедрена методика

пункционной биопсии печени по Менгини, что дало врачам высокоэффективный инструмент изучения ткани печени, который с внедрением современных методик морфологического исследования обеспечивает качественно новый уровень знаний [37, 152, 144]. Данные ряда авторов подтверждают, что эта методика в ряде сложных клинических случаях, когда исчерпаны возможности всех лабораторных и визуальных методов, остается единственным способом, позволяющим приблизиться к расшифровке патогенеза, уточнению стадии и активности хронического поражения печени у конкретного пациента [37, 158, 104]. Накопленный к началу XXI века клинический опыт изучения фиброза печени на основе проведения пункционной биопсии печени послужил толчком к созданию ряда методов, позволяющих проводить неинвазивную диагностику фиброза – эластометрия, фибротест. К неинвазивной диагностике процесса фиброзирования в настоящее время относится и метод ультразвуковой ангиографии. На каждом этапе развития хронического заболевания печени изменения кровотока направлены на сохранения перфузии органа [37, 158, 111, 142]. Характер печеночного кровотока определяется при помощи метода ультразвуковой ангиографии. Этот метод имеет ряд преимуществ, таких как неинвазивность, доступность многим лечебным учреждениям, отсутствие лучевой нагрузки и мобильность. Метод, основанный на эффекте Допплера, открыт Кристианом Допплером в 1842 году. В имеющихся публикациях указывается, что доплерографические исследования при хроническом гепатите выявляют изменения печеночного кровотока, причем изменение кровотока в основном имеет место в системе воротной вены [38, 94, 152]. Проведенные исследования с применением многофакторного регрессивного анализа показали, что прогрессирование фиброза печени сопровождается снижением линейной скорости в портальной вене. При этом данные неинвазивной диагностики с использованием доплерографии полностью сопоставимы с данными морфологического исследования ткани печени [38, 94, 128, 154].

Выводы к главе I

Анализ литературных данных показал отсутствие единого мнения исследователей на механизмы устойчивости клетки при хроническом окислительном стрессе, запускаемом HCV-инфекцией. Углубление знаний о патогенезе хронической HCV-инфекции позволит разработать эффективные терапевтические схемы с применением ПВТ, целенаправленно коррегирующие определенные звенья патологического процесса и тем самым повысить шансы больного на выздоровление и улучшить качество его жизни. Выше изложенное послужило основой для проведения настоящего исследования.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

Клинические исследования проведены в период с 2014 по 2016гг. на клинической базе кафедры Эпидемиологии, инфекционных болезней ТашПМИ.

Нами обследовано 85 больных ХВГС. Мужчин было -31, женщин - 54. Средний возраст составил – $41,7 \pm 0,91$ лет. Диагноз и клинические формы ХВГС устанавливались в соответствии с приказом МЗ РУз №5 от 05.01.2012г. на основании клинико-лабораторных данных и выявления в сыворотке крови Анти-НСV (ИФА) и РНК-НСV (ПЦР).



Рис. 2.1.1. Распределение обследованных больных ХВГС по полу.

Сопутствующие заболевания и частота их встречаемости у обследованных больных представлены в табл.2.1.1.

Таблица 2.1.1.

Сопутствующие заболевания у больных ХВГС, n=85

Заболевания	Встречаемость	
	Абс.	%
Хронический холецистит, ДКЖВ путей	70	82,3±4,1
Хронический гастрит, гастродуоденит	21	24,7±4,6
Хронический колит	25	29,4±4,9
Хронический бронхит	8	9,4±3,1
Хронический тонзиллит	21	25,0±4,6
Гипертоническая болезнь	26	30,6±4,9
Анемия	17	20,0±4,3
Хронический пиелонефрит	14	16,5±4,0
Паразитозы	67	78,8±4,4

Больные по генотипам вируса С распределились следующим образом: 1 генотип - у 47 больного (55,3%), 2 генотип – у 16 больных (18,8%), 3 генотип – у 22 больных (25,9%). Таким образом, у большинства больных - 55,3% заболевание было вызвано 1 генотипом вируса. У 50% больных количество вируса крови было минимальным (Рис. 2.1.2., 2.1.3).

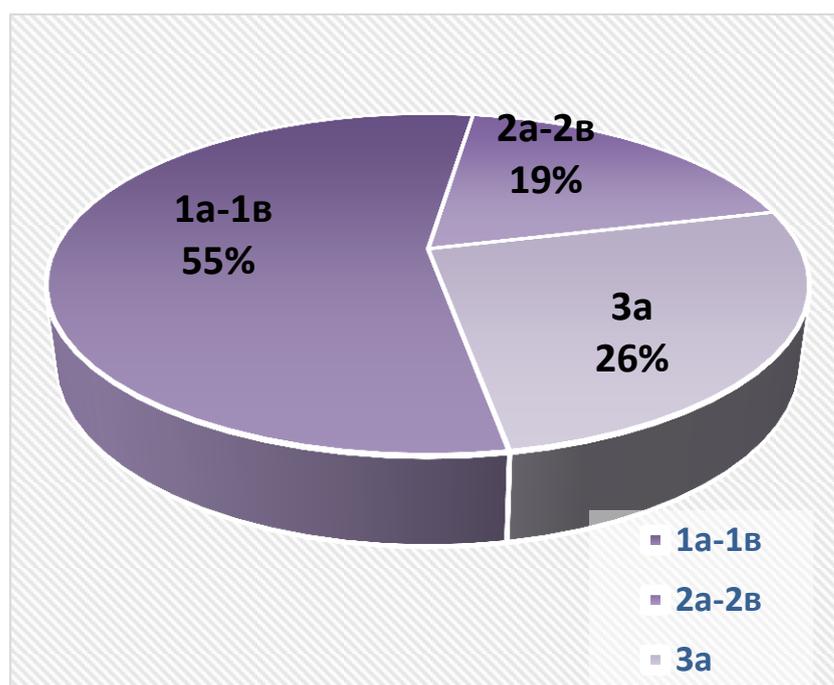


Рис.2.1.2. Частота встречаемости генотипов вируса С в группе обследованных больных ХВГС.

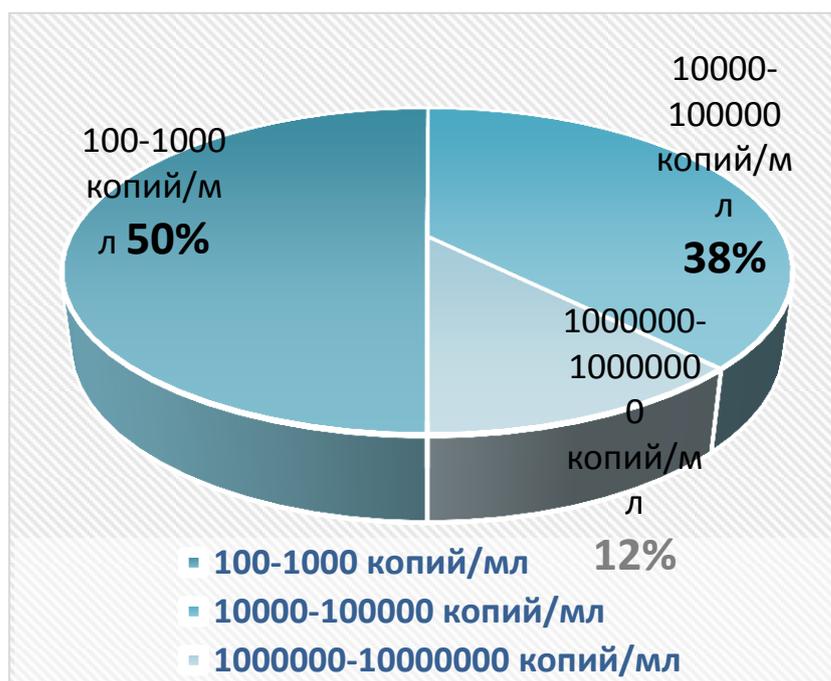


Рис. 2.1.3. Количественные показатели вирусной нагрузки в группе обследованных больных ХВГС.

Степень активности патологического процесса определялась по выраженности цитолитического синдрома на основании рекомендаций приказа МЗ РУз №5 от 5 января 2012г по показателям активности АлАТ и АсАТ: минимальная – 1,5-2 нормы; низкая 2-3 нормы; умеренная от 3 до 5 норм; выраженная - 5 норм и выше.

Давность заболевания составляла от 5 до 10 лет. Более чем у половины больных ($57,6 \pm 5,3\%$) вирус находился в организме 10 лет и лишь у $17,4 \pm 4,1\%$ пациентов вирус регистрировался в крови на протяжении не более 5 лет (Рис. 2.1.4).

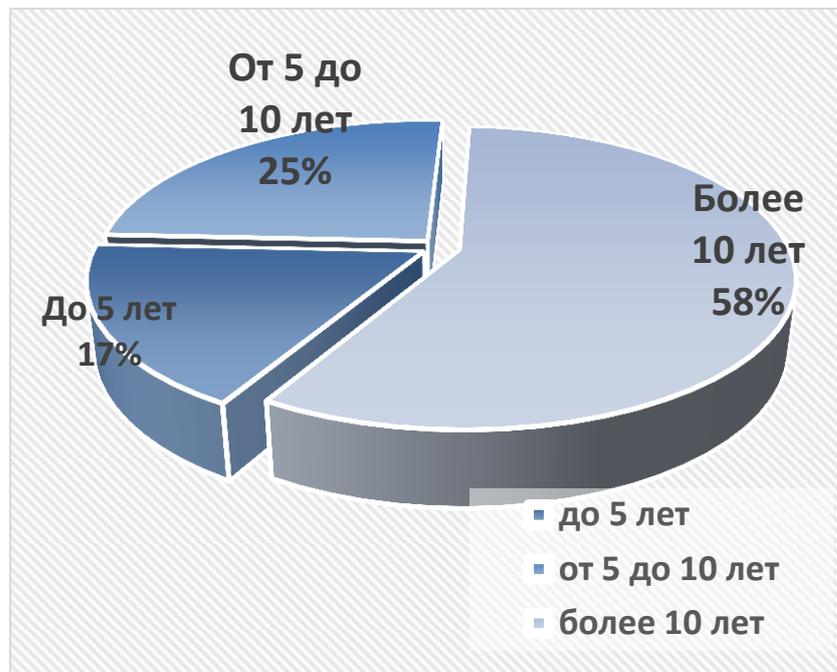


Рис. 2.1.4. Распределение обследованных больных ХВГС по продолжительности заболевания

2.2. Методы исследования

Все больные были подвергнуты общеклиническим и биохимическим исследованиям.

Содержание общего билирубина и его фракций определялось унифицированным методом Ендрасика и Клеггорна (Делекторская Л.Н., 1987). Исследование активности трансаминаз (АсАТ и АлАТ) проводилось унифицированным методом Райтмана и Френкеля (Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., 1987). Тимоловую пробу определяли по Хуэрго и Поппер (В.Г. Колб, В.С. Камышников, 1976).

Вирусная нагрузка и генотип вируса С определялись методом ПЦР в реальном времени RotorGene (CorbetResearch, Australia) с использованием наборов «Рибосорб-амплифенс» (Россия).

Содержание гидроперекисей липидов (диеновых кетонов и конъюгатов) определяли по методу В.Б. Гаврилова и соавт. (1984).

Содержание МДА определяли по методу Л.И. Андреевой и соавт. (1989). Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по методу В.Г. Мхитрян и соавт (1978). Активность каталазы определяли по методу М.А. Королюка и соавт. (1988).

Специальные биохимические исследования проведены в лаборатории кровезаменителей в НИИ Гематологии и переливания крови МЗ РУз (зав. лаб. , к.б.н. Шевченко Л.И.).

Ультразвуковые исследования проводились на аппарате PHILIPSHD6 конвексным датчикомС5-2 с частотой 3,5 мГц. Линейная скорость кровотока измерялась в см/с.

Патогенетическая терапия включала:

- дезинтоксикационные препараты: физиологический раствор 0,9%, раствор глюкозы 5%, реосорбилакт в/в капельно;
- гепатопротекторные препараты: фосфоглив, эссенциале, нео-стронгер минофаген, комплекс витаминов; желчегонные препараты.

Противовирусная терапия включала комплекс нуклеозидного ингибитора полимеразы NS5B – Софосбувир и ингибиторов NS5A – Даклатасвир, Ледипасвир и проводилась согласно регламентов, предлагаемых Американской и Европейской ассоциациями гепатологов (2015). Больные с 1 генотипом HCV получали Софосбувир 400мг и Ледипасвир 90 мг ежедневно. Больные с 2 и 3 генотипами HCV получали Софосбувир 400 мг в сочетании с Даклатасвиром 60 мг ежедневно. Продолжительность противовирусной терапии составляла 12-24 недели до получения положительного результата, который подтверждался через 12 недель после окончания курса терапии.

Статистический анализ полученных данных проводился при помощи компьютерной интегрированной системы обработки «Statistica» с использованием общепринятых критериев (Лакин Г.Ф., 1990).

Выводы к главе II

На базе кафедры Эпидемиология, инфекционные болезни ТашПМИ в ходе выполнения данной работы обследовано 85 больных ХВГС. Мужчин было -31, женщин - 54. Средний возраст составил – $41,7 \pm 0,91$ лет.

В ходе исследования всем больным проведен ряд клинических, биохимических исследований.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых людей.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Клиническая характеристика больных ХВГС

Клинико-anamnestический анализ, проведенный в группе 85 обследованных больных ХВГС, показал, что в большинстве случаев (89,4%) больные отрицают перенесенный когда-либо ОВГС. Давность заболевания составляла от 3 до 10 лет. Более чем у половины больных (68,2±4,8%) вирус находился в организме 10 лет и лишь у 31,8±5,0% пациентов вирус регистрировался в крови на протяжении не более 5 лет. Основные клинические симптомы заболевания и частота их встречаемости в группе обследованных больных представлены в рис. и табл.3.1.1. Как видно из данных все пациенты предъявляли жалобы на слабость. Другими, наиболее постоянными симптомами, отмечаемыми пациентами, были боли в правом подреберье (82,3%), вздутие живота после обильной пищи (82,3%). Более половины больных жаловались на нарушение сна (70,5%), запоры (68,2%), быструю утомляемость после обычной физической нагрузке (60,0%).

Биохимические показатели обследованных больных представлены в табл. 3.1.2. Как видно из данных, представленных в таблице, выраженный цитолиз не был характерным симптомом для обследованных больных. Почти у половины больных – 41 (48,2%) уровень АЛТ не превышал показатели 1,5-2 норм. Низкая степень цитолиза - показатели АЛТ на уровне 2-3 норм – была зарегистрирована у 23 (27,0%) больных. Умеренная степень цитолиза - повышение уровня АЛТ в пределах от 3 до 5 норм – наблюдалась у 20 (23,5%) больных. Необходимо отметить, что выраженный уровень цитолиза, превышающий 5 норм, не был зарегистрирован ни у одного больного.

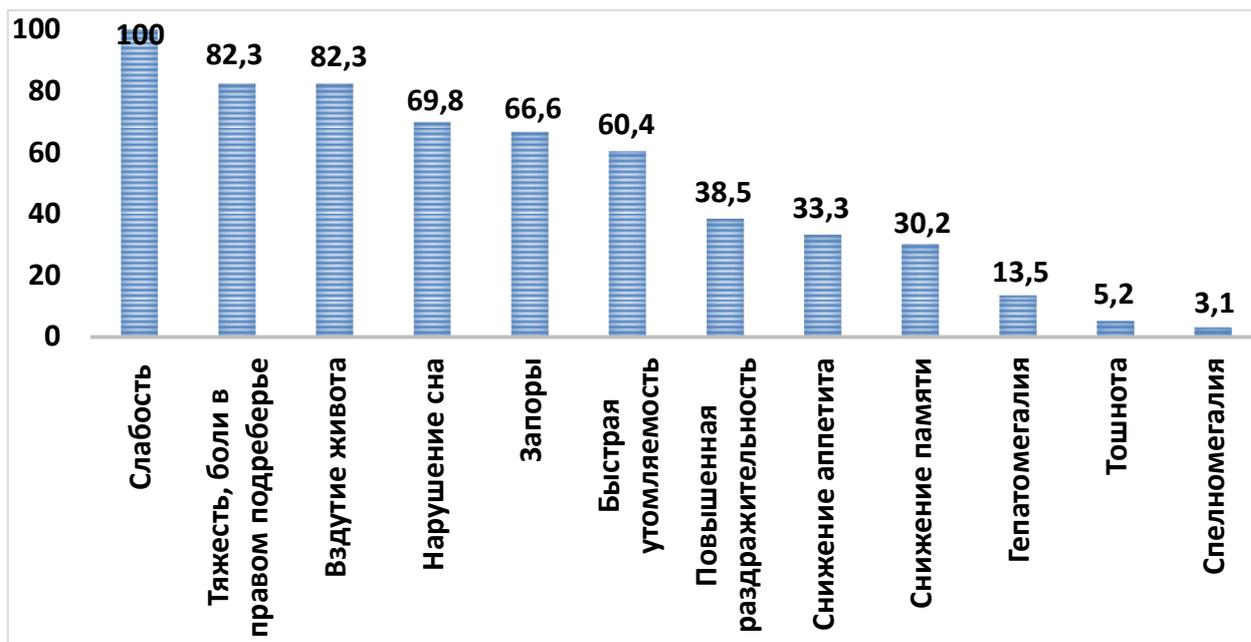


Рис. 3.1.1. Клиническая характеристика больных ХВГС, n=85

Таблица 3.1.1.

Клиническая характеристика больных ХВГС, n=85

Клинические симптомы	Встречаемость	
	Абс.	%
Слабость	85	100
Снижение аппетита	28	32,9±5,1
Тошнота	4	4,7±2,2
Тяжесть, боли в правом подреберье	70	82,3±4,1
Вздутие живота после обильной пищи	70	82,3±4,1
Запоры	58	68,2±5,0
Гепатомегалия	13	15,2±3,8
Спленомегалия	2	2,3±1,6
Нарушение сна	60	70,5±4,9
Быстрая утомляемость после обычной физической нагрузки	51	60,0±5,3
Снижение памяти	26	30,5±4,9
Повышенная раздражительность	34	40,0±5,3
Линейная скорость кровотока в системе воротной вены, см\сек	85	19,4±1,8

Таблица 3.1.2.

Биохимические показатели у обследованных больных ХВГС, n=85

Показатели	Здоровые, n=20	Степени выраженности цитолиза			Общая группа, n=85
		Мини- мальная, n=41 группа 1	Низкая, n=24 группа 2	Умеренная, n=20 группа 3	
Билир. общий, мкмоль/л	15,8±0,84	25,3±0,80*	27,4±1,3*	27,1±1,15*	26,3±0,5*
Билир. прямой, мкмоль/л	3,9±0,21	3,96±0,11	4,2±0,21*	4,2±0,21*	6,9±0,13*
Билир.непрямой, мкмоль/л	11,9±0,63	21,3±0,61*	23,2±1,0*	22,9±0,8*	20,5±1,0*
АЛТ, ммоль/л	0,61±0,02	0,65±0,02 ^{2,3}	1,74±0,06* ^{1,3}	2,35±0,09* ^{1,2}	1,4±0,03*
АСТ, ммоль/л	0,27±0,01	0,33±0,01 ^{2,3}	0,87±0,03* ^{1,3}	1,17±0,05* ^{1,2}	0,68±0,01*
Тим. проба, ед.	3,25±0,23	19,04±0,5*	21,5±0,8*	22,5±0,9*	20,5±0,4*

Примечание: * - достоверность отличий от группы здоровых

р^{1, 2, 3} - наличие достоверности различий между сравниваемыми группами

Как видно из данных таблицы для обследованных больных не была характерна и выраженная гипербилирубинемия. Интересно отметить, что достоверной взаимосвязи уровней билирубина и его фракций с уровнем цитолиза и показателями тимоловой пробы обнаружено не было (табл. 3.1.2.).

У обследованных больных обнаружена достоверная взаимосвязь клинического проявления заболевания с выраженностью цитолиза гепатоцитов (табл.3.1.3.). Так, у больных с более выраженной степенью цитолиза достоверно чаще наблюдались снижение аппетита и запоры. Больные этих же групп чаще больных с минимальной степенью цитолиза жаловались на снижение памяти. При этом достоверной взаимосвязи показателей линейной скорости кровотока по системе воротной вены с уровнем цитолиза не установлено (табл.3.1.3.).

Таблица 3.1.3.

**Частота встречаемости клинических симптомов ХВГС в группах
больных с различной степенью цитолиза, n=85**

Клинические симптомы	Степень выраженности цитолиза					
	Минимальная, n=41 группа 1		Низкая, n=23 группа 2		Умеренная, n=21 Группа 3	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Слабость	41	100	23	100	21	100
Снижение аппетита	8	19,5±6,2 ³	8	34,7±9,9	12	57,1±10,8 ¹
Тошнота	1	2,4±2,3	1	4,3±4,2	2	9,5±6,3
Тяжесть, боли в правом подреберье	30	73,2±6,9	20	86,9±7,0	20	95,2±4,6
Вздутие живота после обильной пищи	34	82,9±5,8	18	78,2±8,6	18	85,7±7,6
Запоры	26	63,4±7,5 ³	12	52,2±10,4 ³	20	95,2±4,6 ^{1,2}
Гепатомегалия	6	14,6±5,5	4	17,3±7,8	3	14,3±7,6
Спленомегалия	1	2,4±2,3	-	-	2	9,5±6,3
Нарушение сна	26	63,4±7,5	20	86,9±7,0	14	66,6±10,3
Быстрая утомляе- мость после обычной физической нагрузки	21	51,2±7,8	14	60,8±10,7	16	76,2±9,2
Снижение памяти	6	14,6±5,5 ^{2,3}	11	47,8±10,4 ¹	9	42,8±10,7 ¹
Повышенная раздражительность	13	31,7±7,2	8	34,7±9,9	10	47,6±10,8
Линейная скорость кровотока в системе воротной вены, см\сек	41	20,75±2,5	23	18,97±1,9	21	19,35±2,0

Примечание: p^{1,2,3} – наличие достоверных различий между показателями соответствующих групп.

Далее нас интересовало наличие взаимосвязи клинических проявлений хронического гепатита С с уровнем вирусной нагрузки у больного и генотипа вируса, вызвавшего заболевание (табл. 3.1.4. и 3.1.5)

Таблица 3.1.4.

**Частота встречаемости клинических симптомов ХВГС в группах
больных с различной вирусной нагрузкой, n=85**

Клинические симптомы	Группы больных с различной вирусной нагрузкой, копий\мл					
	100-1000, n=42 группа 1		10000-100000, n=32 группа 2		1000000- 10000000, n=11 группа 3	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Слабость	42	100	32	100	11	100
Снижение аппетита	14	33,3±7,2	10	31,2±8,10	5	45,4±15,0
Тошнота	1	2,4±2,3	2	6,2±4,2	1	9,0±8,6
Тяжесть, боли в правом подреберье	34	80,9±5,0	26	81,2±6,9	9	81,8±11,6
Вздутие живота после обильной пищи	35	83,3±5,0	24	75,0±7,6	9	81,8±11,6
Запоры	31	73,8±5,7	19	59,3±8,6	6	54,5±15,0
Гепатомегалия	6	14,3±5,4	6	18,7±8,8	1	9,1±8,6
Спленомегалия	1	2,4±2,3	1	3,1±3,0	1	9,1±8,6
Нарушение сна	26	61,9±7,4	24	75,0±7,6	6	54,5±15,0
Отсутствие бодрости после ночного сна	34	80,9±5,0	25	78,1±7,3	9	81,8±11,6
Быстрая утомля- емость после обычной физической нагрузки	26	61,9±7,4	18	56,2±8,7	5	45,4±15,0
Снижение памяти	10	23,8±4,34	11	34,3±8,3	4	36,3±14,4
Повышенная раздражительность	14	33,3±4,81	15	46,8±8,8	4	36,3±14,4
Линейная скорость кровотока в системе воротной вены, см\сек	42	19,8±4,5	32	20,1±2,9	11	19,8±3,2

Примечание: статистически достоверных различий между показателями групп нет.

Частота встречаемости клинических симптомов ХВГС в группах больных различными генотипами вируса С, n=85

Клинические симптомы	Группы больных с различными генотипами вируса С					
	1а-1в, n=47 группа 1		2а-2в, n=16 группа 2		3а, n=22 группа 3	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Слабость периодическая	47	100	16	100	22	100
Снижение аппетита	13	27,6±5,5	5	31,3±11,5	9	40,9±10,4
Тошнота	3	6,3±3,5	1	6,2±5,0	1	4,5±4,3
Тяжесть, боли в правом подреберье	38	80,8±5,7	12	75,0±10,8	18	81,8±8,1
Вздутие живота после обильной пищи	36	76,5±5,1	13	81,2±3,7	19	86,3±7,1
Запоры	31	65,9±5,8	11	68,7±11,5	14	63,6±10,1
Гепатомегалия	7	14,8±5,1	3	18,7±10,8	2	9,1±6,1
Спленомегалия	1	2,1±3,1	1	6,2±5,0	1	4,5±4,3
Нарушение сна	32	68,0±5,8	12	75,0±10,8	14	63,6±10,1
Отсутствие бодрости после ночного сна	38	80,8±5,6	13	81,2±9,5	17	77,2±8,7
Быстрая утомляемость после обычной физической нагрузки	26	55,3±7,1	10	62,5±12,1	14	63,6±10,1
Снижение памяти	12	25,5±5,3	6	37,5±12,0	7	31,8±9,8
Повышенная раздражительность	18	38,2±7,1	6	37,5±12,0	8	36,3±10,1
Линейная скорость кровотока в системе воротной вены, см\сек	47	19,5±3,7	16	18,9±3,8	22	19,8±2,9

Примечание: статистически достоверных различий между показателями групп нет.

Как видно из данных, представленных в таблице 3.1.4., достоверной взаимосвязи клинической картины заболевания с вирусной нагрузкой у обследованных больных нами не зарегистрировано. В табл. 3.1.5.

представлены результаты анализа наличия взаимосвязи частоты встречаемости клинических симптомов заболевания и генотипов вируса С. Проведенные исследования показали, что более чем у половины больных – 55,1% был зарегистрирован 1 генотип вируса С. Генотипы 2 и 3 были обнаружены соответственно в 18,9% и 26,0% случаях. Достоверной взаимосвязи клинической картины заболевания с вариантами генотипов вируса С в обследованной группе больных не установлено.

Далее нас интересовала взаимосвязь выраженности клинических проявлений заболевания с его продолжительностью (табл. 3.1.6.).

Таблица 3.1.6.

Частота встречаемости клинических симптомов ХВГС в группах больных различной продолжительностью заболевания (M±m %), n=85

№	Клинические симптомы	Продолжительность заболевания			
		До 5 лет, n=27		5-10 лет, n=58	
		Абс.	%	Абс.	%
1	Слабость	27	100	58	100
3	Снижение аппетита	9	33,3±9,0	19	32,8±6,1
4	Тошнота	2	7,4±5,0	2	3,4±2,3
5	Тяжесть, боли в правом подреберье	20	74,1±8,4	52	89,6±7,6
6	Вздутие живота после обильной пищи	20	74,1±8,4	47	81,0±5,1
7	Запоры	18	66,6±9,0	42	72,4±5,8
9	Гепатомегалия	3	11,1±6,0	8	13,8±4,5
10	Спленомегалия	-	-	1	1,7±1,3
15	Нарушение сна	19	70,4±8,7	41	70,6±5,9
16	Отсутствие бодрости после ночного сна	19	70,4±8,7	43	74,1±5,7
17	Быстрая утомляемость после обычной физической нагрузки	14	51,8±9,6	34	58,6±6,4
18	Снижение памяти	6	22,2±7,9	17	29,3±5,9
19	Повышенная раздражительность	10	35,7±9,2	23	39,6±6,4
20	Линейная скорость кровотока в системе воротной вены, см\сек	27	20,7±2,5	58	18,9±0,79

Примечание: * – достоверность отличий между соответствующими группами;

Как показал анализ, с увеличением продолжительности нахождения вируса в организме увеличивается частота встречаемости жалоб на отсутствие бодрости после ночного сна, быструю утомляемость после обычной физической нагрузки, снижение памяти. При этом учащаются жалобы на тяжесть и боли в правом подреберье после приема обильной пищи, чаще регистрируются гепатомегалия и спленомегалия. В группе больных с большей продолжительностью заболевания отмечается и снижение скорости кровотока в системе воротной вены (табл. 3.1.6.). Однако здесь можно говорить лишь о тенденциях, так как небольшая выборка больных не позволила получить достоверность отличий клинических проявлений заболевания в группах с разной продолжительностью хронического гепатита С (табл.3.1.4.).

Результаты проведенного клинико-анамнестического анализа позволяют заключить, что в группе обследованных больных для клинической хронического гепатита С характерно традиционно маловыраженное клиническое проявление заболевания. При этом на протяжении ряда лет наблюдается волнообразное нарастание как количества, так и выраженности симптомов. Отсутствие в анамнезе перенесенного острого гепатита, отсутствие желтухи и гиперферментемии, а также гепатомегалии, невыраженность предъявляемых жалоб, их неконкретность и непостоянный характер уводит врачей от мысли возможного вирусного заболевания печени и больные, мигрируя от участкового терапевта к кардиологу, от кардиолога к невропатологу, от невропатолога к эндокринологу и т. п., не отмечают улучшение своего состояния от неоднократно проводимой терапии. И лишь попадая под стандартное обследование по поводу подготовки к какому-либо оперативному вмешательству, донорству, беременности, отъезду за границу и т.д., больной впервые узнает о наличии у него вируса гепатита С.

Выписка 1. История болезни № 22. Больная Х., 49 лет поступила с жалобами на слабость, нарушение сна, отсутствие бодрости по утрам, снижение памяти, боли в правом подреберье после обильной и жирной пищи, периодические запоры. Выше перечисленные жалобы отмечаются в течение последних 8-9 лет с характерной выраженностью осенью и весной. Неоднократно получала лечение у невропатолога по диагнозу «Вегето-сосудистая дистония» без особой эффективности. Осмотрена эндокринологом – эндокринные заболевания исключены. При плановом обследовании по месту жительства выявлен HCV и больная впервые обратилась к инфекционисту-гепатологу. Из анамнеза: Вирусным гепатитом не болела. Перенесла операции -15 лет назад холецистэктомия, 25 лет назад вскрытие гнойника и дренирование раны молочной железы. Неоднократно лечилась у стоматолога, последний раз 5 лет назад. Донором не была. Гемотрансфузий не было. Беременности – 3, роды – 3. Менопауза – 3 года. При осмотре: Правильное телосложение, удовлетворительное питание. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Пульс – ритмичный, среднего наполнения и напряжения, 76 уд в мин. А/Д 125/80 мм рт ст. Тоны сердца ритмичные. В легких – везикулярное дыхание. Живот правильной формы, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не выступают из-под края реберной дуги. Стул оформленный. Диурез не нарушен. Отеков нет.

Лабораторные исследования: Гем.-129,0 г/л, Эр. – $3,90 \times 10^{12}$ /л. ЦП – 1,0. Лейк.- $8,4 \times 10^9$ /л. тромб.- $226,0 \times 10^9$ /л. п/я – 3%, с/я-64%, эоз.- 3%, лимф.- 27%, мон.- 3%, СОЭ – 8 мм/час. Билирубин общий – 19,8мкм/л, прямой – 6,0 мкм/л, АЛТ – 0,36 ммоль/л, АСТ – 0,18 ммоль/л, тим. проба – 16 ед. Общий белок -78,5 г/л. Глюкоза крови 5,0 ммоль/л. Диастаза 148,8 Ед/л (н-220,0).

Общий анализ кала и мочи без патологии.

ИФА: HCVAb - ОП 3,076 (к-0,216), ПЦР: HCV крови – $1,6 \times 10^5$ копий/1мл, Генотип HCV - 1в.

УЗИ: Печень. Акустический доступ удовлетворительный, расположена типично, в размерах не увеличена. Нижний край правой доли не выступает из-под края реберной дуги. Толщина правой доли 114 мм (норма до 120 мм), высота левой доли 108 мм (норма до 100 мм). КВР правой доли 142 мм (норма до 150) мм), толщина левой доли 60 мм (норма до 60 мм). Контуры печени ровные, четкие. Капсула четко визуализируется на всем протяжении. Углы закруглены. Паренхима однородная, эхогенность умеренно равномерно повышена. Звукопроводимость на периферии несколько снижена. Внутривенные протоки не расширены. Сосудистый рисунок на периферии четко выражен. Воротная вена 10 мм (норма до 12 мм), ЛСК по ней 22,5-24 см/с, кровотоков синхронизирован с актом дыхания. Нижняя полая вена 19 мм. Холедох не расширен – 5 мм (норма до 6 мм), стенки его ровные, просвет эхонегативен. Ложе желчного пузыря без патологии. Поджелудочная железа. Акустический доступ удовлетворительный. Расположена типично, не увеличена. Контуры ровные, четкие. Размеры головки 29 мм (норма до 25 мм). Эхогенность неравномерно повышена, паренхима неоднородная. Вирсунгов проток 1 мм, узлов и образований не выявлено. Селезенка. Акустический доступ удовлетворительный. Расположена типично. В размерах не увеличена. Контуры ровные, четкие. Эхогенность обычная, узлов и образований не выявлено. Селезеночная вена 5 мм. **ВЫВОД:** Эхопризнаки хронического гепатита. СПО холецистэктомии. ЛСК по воротной вене не изменена. Хронический панкреатит.

Приведенная выписка из истории болезни является иллюстрацией случайного обнаружения вируса С при отсутствии в анамнезе перенесенного острого вирусного гепатита. Характеристика предъявляемых больной жалоб соответствует умеренной степени интоксикационного синдрома (4 симптома интоксикации - слабость, нарушение сна, отсутствие бодрости по утрам, снижение памяти). Наряду с этим у больной имеются характерные для постхолецистэктомического синдрома боли в правом подреберье после обильной и жирной пищи, периодические запоры. В анамнезе у больной

было несколько случаев возможного заражения вирусом С – операции, посещение стоматолога, но последний из них был за 5 лет до обнаружения вируса С. Учитывая наличие жалоб на протяжении 8-9 лет, отсутствие эффективности лечения по диагнозу «Веgetо-сосудистая дистония», можно предположить, что вирус С в организме больной находится не менее 9 лет. При этом у больной не регистрируются цитолиз гепатоцитов и гипербилирубинемия, нет признаков нарушения кровообращения в паренхиме печени и признаков циррозования с формированием портальной гипертензией.

Выписка 2. История болезни №... Больная Р.. 47 лет. Обратилась с жалобами на постоянную слабость, отсутствие бодрости по утрам, быструю утомляемость после обычной физической нагрузки, периодически отмечаются ломота в мышцах, познабливание, ноющие боли в суставах несвязанные с движением, в последнее время появились головные боли. Периодически у больной появляются боли в правом подреберье после обильной и жирной пищи. Из анамнеза: В возрасте 22 лет в родах была произведена экстерпация матки с массивной гемотрансфузией, после которой через 40 дней больная заболела острым вирусным гепатитом С. Лечение получала стационарно, но в дальнейшем отмечалась длительная до 24-х месяцев гиперферментемия. В последующие годы периодически получала гепатопротекторную терапию. Выше перечисленные жалобы появлялись постепенно в течение 10-12 лет с нарастанием их интенсивности. При осмотре: Правильное телосложение, удовлетворительное питание. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Пульс – ритмичный, среднего наполнения и напряжения, 78 уд в мин. А/Д 130/80 мм рт ст. Тоны сердца ритмичные. В легких – везикулярное дыхание. Живот правильной формы, при пальпации мягкий, чувствительный при пальпации в проекции желчного пузыря. Печень и селезенка не выступают из-под края реберной дуги. Стул оформленный. Диурез не нарушен. Отеков нет.

Лабораторные исследования: Гем.-110,0 г/л, Эр. – $3,70 \times 10^{12}$ /л. ЦП – 0,9. Лейк.- $7,5 \times 10^9$ /л. тромб.- $216,0 \times 10^9$ /л. п/я – 4%, с/я-63%, эоз.- 4%, лимф.- 26%, мон.- 3%, СОЭ – 8 мм/час. Билирубин общий – 17,9мкм/л, прямой – 7,0 мкм/л, АЛТ – 0,43 ммоль/л, АСТ – 0,15 ммоль/л, тим. проба – 6 ед. Общий белок -68,2 г/л. Глюкоза крови 5,4 ммоль/л. Общий анализ кала и мочи без патологии.

ИФА: HCVAb - ОП 2,127 (к-0,216), ПЦР: HCV крови – 2.0×10^2 копий/мл, Генотип HCV плазма – 3а.

Обследована эндокринологом. Эндокринологические заболевания исключены.

УЗИ: Печень. Акустический доступ удовлетворительный, расположена типично, в размерах не увеличена. Нижний край правой доли не выступает из-под края реберной дуги. Толщина правой доли 119 мм (норма до 120мм), высота левой доли 100 мм (норма до 100 мм). КВР правой доли 145 мм (норма до 150) мм), толщина левой доли 57 мм (норма до 60 мм). Контуры печени ровные, четкие. Капсула четко визуализируется на всем протяжении. Углы закруглены. Паренхима однородная, эхогенность умеренно равномерно повышена. Звукопроводимость на периферии несколько снижена. Внутривенные протоки не расширены. Сосудистый рисунок сохранен. Воротная вена 12 мм (норма до 12 мм), ЛСК по ней 16,7 см/с, кровоток синхронизирован с актом дыхания. Нижняя полая вена 18 мм. Холедох не расширен – 5мм (норма до 6 мм), стенки его ровные, просвет эхонегативен. Желчный пузырь. Акустический доступ удовлетворительный, расположен типично, грушевидной формы. Размеры натошак 71x20x15 мм (норма до 120x40мм). Стенки ровные, толщина стенок в шейке 2,4 мм, тела – 2мм, дна – 2мм. Определяется перегиб в области шейки, желчь неоднородная, пристеночно застойная.

Поджелудочная железа. Акустический доступ удовлетворительный. Расположена типично, не увеличена. Контуры ровные, четкие. Размеры головки 24 мм (норма до 25 мм). Эхогенность равномерно повышена.

Вирсунгов проток 1 мм, узлов и образований не выявлено. Селезенка. Акустический доступ удовлетворительный. Расположена типично. В размерах не увеличена. Контуры ровные, четкие. Эхогенность обычная, узлов и образований не выявлено. Селезеночная вена 5 мм. Вывод: Эхопризнаки хронического гепатита. ЛСК по воротной вене снижена. Хронический холецистит.

Клинический диагноз: Хронический вирусный гепатит С низкой активности, Генотип HCV – 3a. Хронический холецистит.

Приведенная выписка из истории болезни является иллюстрацией развития хронического гепатита С после перенесенного острого гепатита с затяжной – до 2-х лет - гиперферментемией. Число предъявляемых больной жалоб соответствует выраженной степени интоксикационного синдрома. При этом регистрируется минимальная вирусная нагрузка, отсутствие гиперферментемии и гипербилирубинемии. В отличие от картины УЗИ, представленной в выписке 1, отмечается снижение ЛСК в портальной вене, что косвенно указывает на наличие процесса склерозирования.

Выписка 3. История болезни №... Больная Т., 40 лет. Обратилась с жалобами на периодическую слабость, чувство тяжести и ноющие боли в правом подреберье после обильной и жирной пищи, запоры. Эти жалобы отмечаются в течение последних 3 месяцев. Из анамнеза: В возрасте 20 лет при плановом обследовании по месту работы (манипуляционная мед.сестра) обнаружен вирус С. Вирусным гепатитом не болела. Донором не была. Оперативных вмешательств и гемотрансфузий не было. На протяжении всех последующих лет больная себя хорошо чувствовала, никаких жалоб не было. В динамике не обследовалась, лечение не получала. К врачу обратилась впервые.

При осмотре: Правильное телосложение, удовлетворительное питание. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Пульс – ритмичный, среднего наполнения и напряжения, 80 уд в мин. А/Д 115/70 мм рт ст. Тоны сердца ритмичные. В легких – везикулярное дыхание. Живот

правильной формы, при пальпации мягкий, чувствительный при пальпации в проекции желчного пузыря. Печень и селезенка не выступают из-под края реберной дуги. Стул оформленный. Диурез не нарушен. Отеков нет.

Лабораторные исследования: Гем.-112,0 г/л, Эр. – $3,80 \times 10^{12}$ /л. ЦП – 0,9. Лейк.- $6,5 \times 10^9$ /л. тромб.- $226,0 \times 10^9$ /л. п/я – 4%, с/я-63%, эоз.- 3%, лимф.- 27%, мон.- 3%, СОЭ – 8 мм/час. Билирубин общий – 19,9мкм/л, прямой – 8,0 мкм/л, АЛТ – 0,48 ммоль/л, АСТ – 0,17 ммоль/л, тим. проба – 7 ед. Общий белок -65,7 г/л. Глюкоза крови 5,8 ммоль/л. Общий анализ кала и мочи без патологии.

ИФА: HCVAb - ОП 3,119 (к-0,216), ПЦР: HCV крови – 6.8×10^3 копий/мл, Генотип HCV плазма – 2в.

Обследована эндокринологом и гинекологом. Эндокринологические и гинекологические заболевания исключены.

УЗИ: Печень. Акустический доступ удовлетворительный, расположена типично, в размерах не увеличена. Нижний край правой доли не выступает из-под края реберной дуги. Толщина правой доли 117 мм (норма до 120мм), высота левой доли 90 мм (норма до 100 мм). КВР правой доли 147 мм (норма до 150) мм), толщина левой доли 55 мм (норма до 60 мм). Контуры печени ровные, четкие. Капсула четко визуализируется на всем протяжении. Углы закруглены. Паренхима однородная, эхогенность умеренно равномерно повышена. Звукопроводимость на периферии несколько снижена. Внутривенные протоки не расширены. Сосудистый рисунок сохранен. Воротная вена 11 мм (норма до 12 мм), ЛСК по ней 20,7 см/с, кровоток синхронизирован с актом дыхания. Нижняя полая вена 18 мм. Холедох не расширен – 5мм (норма до 6 мм), стенки его ровные, просвет эхонегативен. Желчный пузырь. Акустический доступ удовлетворительный, расположен типично, грушевидной формы. Размеры натощак 92x27x35 мм (норма до 120x40мм). Стенки неравномерно утолщены, толщина стенок в шейке - 2,4 мм, тела - 2,4 мм, дна - 2.2 мм. Определяется перегиб в области шейки и воронки. Содержимое неоднородное, в дне застойное. Поджелудочная

железа. Акустический доступ удовлетворительный. Расположена типично, не увеличена. Контуры ровные, четкие. Размеры головки 24 мм (норма до 25 мм). Эхогенность равномерно повышена. Вирсунгов проток 1 мм, узлов и образований не выявлено. Селезенка. Акустический доступ удовлетворительный. Расположена типично. В размерах не увеличена. Контуры ровные, четкие. Эхогенность обычная, узлов и образований не выявлено. Селезеночная вена 5 мм. **ВЫВОД:** Эхопризнаки хронического гепатита. ЛСК по воротной вене не изменена. Хронический холецистит.

Клинический диагноз: Хронический вирусный гепатит С низкой активности, Генотип HCV – 2в. Хронический холецистит.

Приведенная выписка из истории болезни иллюстрирует случайное обнаружение вируса С в молодом возрасте. Первые жалобы, характерные для обострения хронического холецистита, появились у больной через 20 лет после обнаружения вируса С. При этом интоксикационный синдром манифестировался лишь слабостью. Несмотря на длительное персистирование вируса в организме – более 20 лет, у больной вирусная нагрузка не высокая, нет цитолиза и нарушения билирубинового обмена, ЛСК не снижена, что косвенно указывает на сохранение кровообращения печеночной паренхимы.

Как видно из приведенных выписок историй болезней длительное персистирование вируса в организме не всегда сопровождается высокой вирусной нагрузкой, цитолизом гепатоцитов, нарушением билирубинового обмена и выраженными изменениями в паренхиме печени.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что в группе обследованных больных ведущим клиническим синдромом хронического гепатита С является интоксикационный синдром с его постоянством в своих проявлениях и нарастанием с продолжительностью заболевания. При этом частота встречаемости клинических симптомов заболевания не взаимосвязана с генотипов вируса С, с вирусной нагрузкой, выраженностью цитолиза гепатоцитов, что предопределяет необходимость

дальнейшего изучения патогенетических механизмов клинических проявлений заболевания, результаты которого позволят сформировать принципы терапевтических подходов и улучшить качество жизни больных.

3.2. Состояние прооксидантной и антиоксидантной систем у больных ХВГС

Состояние прооксидантной и антиоксидантной систем гепатоцитов имеет большое значение в определении тяжести течения и прогноза хронических заболеваний печени [60, 154]. При этом механизмы формирования прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса клеток, лежащего в основе формирования клинической картины и процессов склерозирования ткани печени при ХВГС остаются пока малоизученными.

При анализе состояния ПОЛ в группе обследованных больных установлено повышение интенсивности реакций ПОЛ. Как видно из данных, представленных в таблице и рис. 3.2.1., у больных ХВГС отмечается достоверное по отношению к показателям здоровых лиц как первичных продуктов ПОЛ – диеновых кетонов ($0,64 \pm 0,01$ и $0,32 \pm 0,02$ отн. ед/мл соответственно, $p < 0,05$), диеновых конъюгатов ($1,79 \pm 0,03$ отн. ед/мл и $1,07 \pm 0,06$ отн. ед/мл соответственно, $p < 0,05$), так и вторичного продукта – малонового диальдегида ($3,61 \pm 0,07$ нмоль/мл и $2,50 \pm 0,13$ нмоль/мл соответственно, $p < 0,001$). При распределении больных по группам с различной выраженностью цитолиза гепатоцитов показатели ПОЛ сохраняют достоверность отличия от группы здоровых лиц. При этом достоверной взаимосвязи уровней как первичных (диеновые кетоны и диеновые конъюгаты), так и вторичного (МДА) продуктов ПОЛ с выраженностью цитолиза нашими исследованиями не зафиксировано (табл. и рис. 3.2.1.).

Таблица 3.2.1.

Показатели прооксидантной и антиоксидантной системы в группах больных ХВГС с различной степенью цитолиза, n=85

Биохимические показатели	Здоровые n=20	Общая группа больных, n=85	Группы больных с различной степенью цитолиза		
			Минимальная, n=41 группа 1	Низкая, n=24 группа 2	Умеренная, n=20 группа 3
Диеновые кетоны, отн. ед./мл	0,32±0,02	0,60±0,03*	0,57±0,05*	0,64±0,05*	0,65±0,07*
Диеновые конъюгаты, отн. ед./мл	1,07±0,06	1,79±0,05*	1,71±0,07*	1,68±0,07*	1,63±0,09*
МДА, нмоль/мл	2,50±0,13	3,61±0,08*	3,49±0,07*	3,64±0,18*	3,67±0,17*
СМП, в плазме у/е	9,79±0,09	15,12±0,29*	14,1±0,45*	16,75±0,48*	15,3±0,68*
Каталаза, мкат/мл	22,8±1,04	55,3±0,97*	51,1±1,33*	59,4±1,67*	60,1±2,29*
СОД, мкг./мл	36,1±1,52	38,6±0,87	36,1±1,27	39,2±1,48	40,7±1,97

Примечание:

* - наличие достоверности различий от показателей здоровых лиц;

^{1,2,3} – наличие достоверности отличий между соответствующими группами.

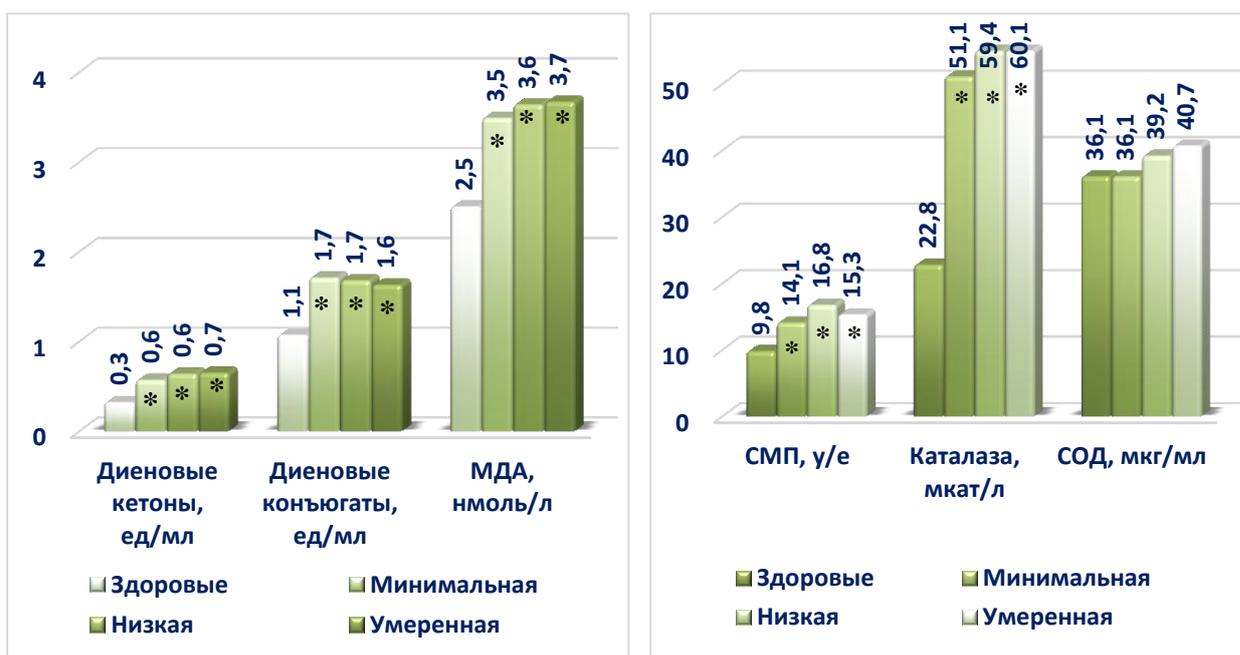


Рис. 3.2.1. Показатели прооксидантной и антиоксидантной системы в группах больных ХВГС с различной степенью цитолиза, n=85

При анализе состояния ПОЛ в группе обследованных больных установлено повышение интенсивности реакций ПОЛ. Как видно из данных, представленных в таблице рис. 3.2.1., у больных ХВГС отмечается достоверное по отношению к показателям здоровых лиц как первичных продуктов ПОЛ – диеновых кетонов ($0,60 \pm 0,03$ и $0,32 \pm 0,02$ отн. ед/мл соответственно, $p < 0,05$), диеновых конъюгатов ($1,79 \pm 0,03$ отн. ед/мл и $1,07 \pm 0,06$ отн. ед/мл соответственно, $p < 0,05$), так и вторичного продукта – малонового диальдегида ($3,61 \pm 0,07$ нмоль/мл и $2,50 \pm 0,13$ нмоль/мл соответственно, $p < 0,05$). При распределении больных по группам с различной выраженностью цитолиза гепатоцитов показатели ПОЛ сохраняют достоверность отличия от группы здоровых лиц. При этом достоверной взаимосвязи уровней как первичных (диеновые кетоны и диеновые конъюгаты), так и вторичного (МДА) продуктов ПОЛ с выраженностью цитолиза нашими исследованиями не зафиксировано (табл. и рис. 3.2.1.).

Длительная активация нитрооксидергических процессов и интенсивность реакции ПОЛ неизбежно приводит к накоплению естественных метаболитов, что определяет выраженность эндогенной интоксикации [124, 55]. Одним из лабораторных маркеров эндогенной интоксикации являются СМП. Результаты исследования уровня СМП в плазме больных ХВГС показали, что этот показатель в 1,5 раза превышает показатели здоровых лиц ($15,12 \pm 0,28$ у/е и $9,79 \pm 0,09$ у/е соответственно, $p < 0,05$). Достоверных отличий в показателях СМП в группах больных с различным уровнем цитолиза нами не выявлено (табл. и рис. 3.2.1.).

В группе обследованных больных ХВГС изменения показателей, составляющих систему АОС, в отличие от показателей прооксидантной системы имели разнонаправленный характер. Активность каталазы у больных ХВГС повышалась более чем в 2 раза по отношению к показателям здоровых ($55,3 \pm 0,96$ мкат/мл и $22,8 \pm 1,04$ мкат/мл соответственно, $p < 0,05$). При этом активность СОД достоверно не отличалась от контроля ($38,6 \pm 0,84$ мкг/мл и $36,1 \pm 1,52$ мкг/мл соответственно, $p > 0,05$) (табл. и рис. 3.2.1.).

Далее нас интересовало наличие взаимосвязи показателей прооксидантной и антиоксидантной систем с вариантами генотипов вируса С (табл. и рис. 3.2.2). Сравнительный анализ результатов изменений, составляющих прооксидантной системы – диеновые кетоны, диеновые конъюгаты, МДА - показал отсутствие достоверной разницы между группами с различными генотипами вируса ($p>0,05$) у показателей диеновых кетонов и диеновых конъюгатов. При этом отмечается достоверное увеличение уровней МДА у больных в группе с 1 генотипов вируса по отношению к показателям больных со 2 и 3 генотипами (табл. и рис. 3.3.2).

Таблица 3.2.2.

Показатели прооксидантной и антиоксидантной системы в группах больных ХВГС с различными генотипами вируса С, n=85

Биохимические показатели	Здоровые n=20	Общая группа больных, n=85	Группы больных с различными генотипами вируса		
			1а-1в, n=47 группа 1	2а-2в, n=16 группа 2	3а, n=22 группа 3
Диеновые кетоны,отн. ед/мл	0,32±0,02	0,60±0,03*	0,60±0,05*	0,63±0,07*	0,61±0,07*
Диеновые конъюгаты, отн. ед./мл	1,07±0,06	1,69±0,05*	1,70±0,07*	1,79±0,08*	1,83±0,09*
МДА, нмоль/мл	2,50±0,13	3,57±0,08*	3,93±0,11*	3,17±0,15* ¹	3,18±0,18* ¹
СМП в плазме у/е	9,79±0,09	15,12±0,29*	15,32±0,48*	15,2±0,58*	14,2±0,61*
Каталаза, мкат/мл	22,8±1,04	55,3±0,97*	54,2±1,53*	53,8±1,99*	55,7±2,37*
СОД, мкг./мл	36,1±1,52	37,9±0,87	34,8±1,41	40,7±1,91 ¹	40,5±1,87 ¹

Примечание: * - наличие достоверности различий от показателей здоровых лиц; ^{1, 2, 3} – наличие достоверности отличий между соответствующими группами.

Результаты данных, характеризующих антиоксидантную систему, показывают тенденцию к снижению уровня каталазы у больных с генотипами 1 и 2 по отношению к таковым у больных с 3 генотипом вируса С и общей группе больных (54,2±1,53 мкат/мл, 53,8±1,99 мкат/мл, 55,7±2,37мкат/мл и 55,3±0,97 мкат/мл соответственно), но эти изменения не были достоверными ($p>0,05$)(табл. и рис. 3.2.2). Обращает на себя внимание

достоверное снижение активности СОД у больных с 1 генотипом вируса по отношению к показателям в группах больных со 2 и 3 генотипами (табл. и рис. 3.2.2.)

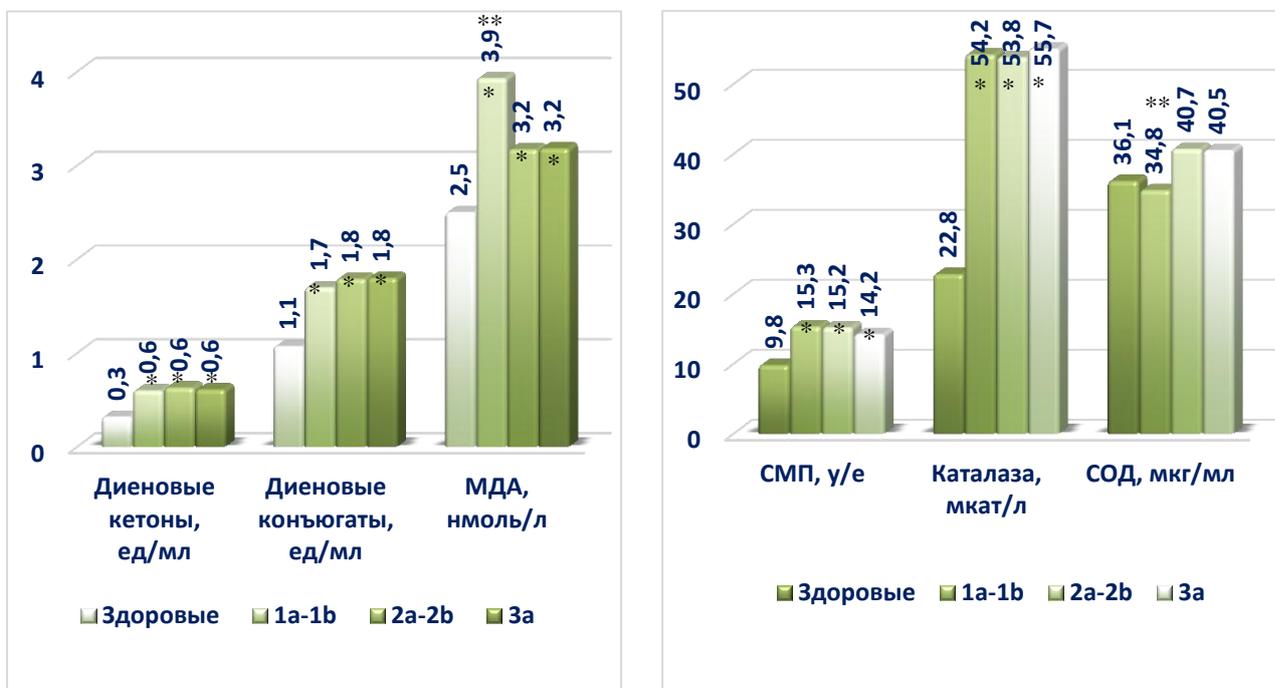


Рис. 3.2.2. Показатели прооксидантной и антиоксидантной системы в группах больных ХВГС с различными генотипами вируса С, n=85

Следующим этапом наших исследований в группе обследованных больных был анализ наличия взаимосвязи показателей прооксидантной и антиоксидантной систем с вирусной нагрузкой. Как видно из данных, представленных в табл. и рис. 3.2.3., интенсивность реакции ПОЛ по показателям уровней диеновых кетонов, диеновых конъюгатов и МДА, достоверно отличаясь в общей группе обследованных больных ХВГС от показателей здоровых лиц, не была достоверно отличной ($p > 0,05$) в группах больных с показателями вирусной нагрузки (табл. и рис. 3.2.3).

Таблица 3.2.3.

**Показатели прооксидантной и антиоксидантной системы в группах
больных ХВГС с различной вирусной нагрузкой, n=85**

Биохимические показатели	Здоровые n=20	Общая группа больных, n=85	Группы больных с различной вирусной нагрузкой, копий/мл		
			$2 \times 10^2 - 2 \times 10^3$, n=43 группа 1	$2 \times 10^4 - 2 \times 10^5$, n=32 группа 2	$2 \times 10^6 - 2 \times 10^7$, n=10 группа 3
Диеновые кетоны отн. ед./мл	0,32±0,02	0,60±0,03*	0,61±0,02*	0,61±0,02*	0,60±0,03*
Диеновые конъюгаты, отн. ед./мл	1,07±0,06	1,69±0,05*	1,71±0,05*	1,60±0,05*	1,68±0,10*
МДА, нмоль/мл	2,50±0,13	3,57±0,08*	3,50±0,10*	3,46±0,11*	3,72±0,18*
СМП, в плазме у/е	9,79±0,40	15,12±0,29*	15,7±0,37*	14,3±0,45*	14,9±0,96*
Каталаза, мкат/мл	22,8±1,04	55,3±0,97*	55,3±1,34*	54,39±1,56*	54,6±2,87*
СОД, мкг./мл	36,1±1,52	37,9±0,87	38,9±1,16	36,7±1,35	37,7±2,6

Примечание: * - наличие достоверности различий от показателей здоровых лиц;- достоверности отличий между группами не обнаружено.

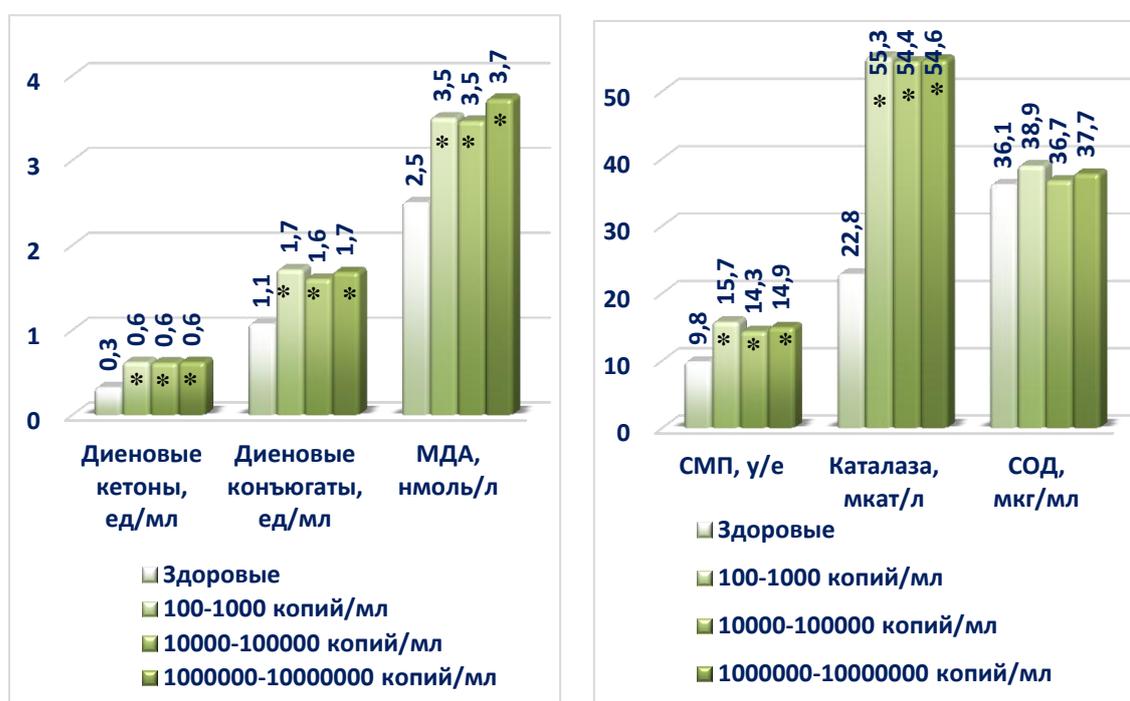


Рис.3.2.3. Показатели прооксидантной и антиоксидантной системы в группах больных ХВГС с различной вирусной нагрузкой, n=85

Изменения активности антиоксидантной системы, определяемой нами у обследованных больных по уровням каталазы, СОД, также как и показатели прооксидантной системы, не были взаимосвязаны ($p > 0,05$) с вирусной нагрузкой (табл. и рис. 3.2.3).

Учитывая результаты исследований, изложенные в гл. 3.1., что ХВГС в группе обследованных больных манифестируется интоксикационным синдромом с его постоянством в своих проявлениях и нарастанием с продолжительностью заболевания, и установленное отсутствие взаимосвязи изменений в показателях прооксидантной и антиоксидантной системах с выраженностью цитолиза, вирусной нагрузкой и генотипом вируса С (табл. и рис. 3.2.1, табл. и рис. 3.2.2, табл. и рис. 3.2.3.), следующим этапом наших исследований было определение наличия взаимосвязи изменений показателей составляющих прооксидантной и антиоксидантной систем с выраженностью клинического синдрома интоксикации (табл. и рис. 3.2.4.).

Таблица 3.2.4.

Показатели прооксидантной и антиоксидантной системы в группах больных ХВГС с различной степенью интоксикации, n=85

Биохимические показатели	Здоровые, n=20	Общая группа больных, n=196	Группы больных с различной степенью интоксикации		
			I группа- легкая, n=21	II группа- умеренная, n=32	III группа- выраженная, n=32
Диеновые кетоны, отн. Ед./мл	0,32±0,02	0,60±0,03*	0,64±0,02*	0,62±0,02*	0,66±0,02*
Диеновые конъюгаты, отн. Ед./мл	1,07±0,06	1,69±0,05*	1,66±0,05*	1,76±0,06*#	1,91±0,06*#§
МДА, нмоль/мл	2,50±0,13	3,57±0,08*	3,62±0,15*	3,49±0,11*	3,73±0,11*
СМП, в плазме у/е	9,79±0,09	15,12±0,29*	11,9±0,35*●	14,86±0,49*#	14,6±0,45*#
Каталаза, мкат/мл	22,8±1,04	55,3±0,97*	52,4±1,82*	50,1±1,50*	48,6±1,65*
СОД, мкг./мл	36,1±1,52	37,9±0,87	40,8±1,52*	38,6±1,34	37,0±1,47

Примечание:

- * - наличие достоверности различий от показателей здоровых лиц;
- # - наличие достоверности различий от I группы;
- § - наличие достоверности различий от II группы;
- - наличие достоверности отличий от показателей общей группы больных.

В группе обследованных больных выраженность интоксикационного синдрома была условно разделена по количеству регистрируемых симптомов на три степени: легкая степень – наличие 1-3 симптомов, умеренная – 4-6 симптомов, выраженная – 7-10 клинических симптомов интоксикации.

Взаимосвязь интенсивности реакции ПОЛ с клиническим синдромом интоксикации достоверно проявлялась только в изменениях показателей диеновых конъюгатов. Так, с нарастанием клинических проявлений интоксикационного синдрома повышался уровень диеновых конъюгатов ($1,66 \pm 0,05$ отн. Ед./мл, $1,76 \pm 0,06$ отн. Ед./мл и $1,91 \pm 0,06$ отн. Ед./мл соответственно, $p < 0,05$). Уровни диеновых кетонов и МДА в группах больных с различной степенью выраженности интоксикационного синдрома достоверных отличий не имели ($p > 0,05$) (табл.3.2.4.).

Изменения в показателях составляющих первой линии антиоксидантной защиты - каталазы и СОД в группах больных с различными степенями выраженности интоксикационного синдрома не имели достоверных различий ($p > 0,05$) (табл.3.2.4.). Однако обращает на себя внимание повышение уровня СОД в группе больных с наименьшим набором клинических симптомов интоксикации, которое в отличие от остальных выделенных групп больных, в т.ч. и общей группы, приобретает значение достоверности ($p < 0,05$) (табл.3.2.4.). Наибольшая взаимосвязь с выраженностью клинического синдрома интоксикации наблюдается у показателей СМП – лабораторного маркера эндогенной интоксикации. Наиболее низкий показатель СМП зарегистрирован в 1 группе больных с наименьшим набором симптомов интоксикационного синдрома (табл.3.2.4.).

Далее нас интересовал вопрос о взаимосвязи состояния кровотока в системе портальной вены, как косвенного показателя степени фиброзирования печеночной ткани с показателями про- и антиоксидантной системы у больных ХВГС (табл. 3.3.5.).

Корреляционные связи между линейной скоростью кровотока в портальной вене и показателями прооксидантной, антиоксидантной систем и уровнем СМП у обследованных больных ХВГС (n=85)

Результативный признак, x	Факториальный признак, y					
	Показатели прооксидантной системы, n = 85			Показатели антиоксидантной системы, n = 85		СМП, n = 85
	Диеновые кетоны	Диеновые конъюгаты	Диеновые конъюгаты	Каталаза	СОД	
Линейная скорость кровотока в портальной вене	<u>-0,17</u>	<u>-0,19</u>	<u>-0,28</u>	<u>0,16</u>	<u>0,26</u>	<u>-0,25</u>

Примечание: подчеркнуты значения, имеющие уровень значимости $\leq 0,05$.

Результаты корреляционного анализа, проведенного в обследованной группе больных ХВГС между линейной скоростью кровотока в портальной вене и показателями прооксидантной, антиоксидантной систем и уровнем СМП позволяют сделать вывод о наличии прямой корреляционной связи показателей линейной скорости кровотока в портальной вене с показателями антиоксидантной системы и отрицательной корреляционной связи с показателями прооксидантной системы и СМП, что подтверждает роль состояния активности антиоксидантной системы в формировании фиброзивных процессов в печени у больных ХВГС.

3.3. Разработка комплексной терапии ХВГС

Противовирусная терапия с использованием новых противовирусных препаратов и схем их применения - двойная и тройная терапия с учетом генотипа вируса, достаточно эффективна и позволяет с достаточно высоким процентом случаев санировать организм больного от вируса С. Нас заинтересовал вопрос влияния противовирусной терапии на показатели про-

и антиоксидантной систем у больных ХВГС и, как следствие, на динамику изменений скорости кровотока в системе портальной вены.

Из 85 обследованных больных 55 получали стандартную схему противовирусной терапии, включающую Софосбувир с Ледипасвиром или Софосбувир с Даклатасвиром в зависимости от генотипа вируса С в течение 3 – 6 месяцев до получения отрицательного результата ПЦР. ЛСК в портальной вене повторно определялись у больных через 3-4 месяца после окончания ПВТ. Полученные результаты представлены в табл. и рис. 3.3.1.

Как видно из представленных в таблице данных, на фоне проводимой противовирусной терапии и ее положительного результата, у больных наблюдается снижение уровней показателей прооксидантной и антиоксидантной систем, но в виде тенденции, так как эти различия в обследованных группах больных не имели достоверности.

Таблица 3.3.1.

Показатели прооксидантной и антиоксидантной систем и ЛСК в системе портальной вены в группах больных ХВГС, получавших противовирусную терапию, n=55

Показатели	Здоровые, n=20	Общая группа больных, n=85	Группы больных после лечения, n=55	
			Увеличение ЛСК в портальной вене, n=17	ЛСК в портальной вене без изменений, n=38
Диеновые кетоны, отн. ед/мл	0,32±0,02	0,60±0,03*	0,47±0,07	0,50±0,05*
Диеновые конъюгаты, отн. ед./мл	1,07±0,06	1,79±0,05*	1,37±0,07*	1,52±0,05*
МДА, нмоль/мл	2,50±0,13	3,61±0,08*	3,25±0,09*	3,37±0,09*
СМП, в плазме у/е	9,79±0,09	15,12±0,29*	14,2±0,52*	14,79±0,75*
Каталаза, мкат/мл	22,8±1,04	55,3±0,97*	53,1±1,75*	51,3±1,51*
СОД, мкг./мл	36,1±1,52	38,6±0,87	37,5±1,79	37,5±1,35
ЛСК, см/сек	27,5±1,3	19,4±0,9*	20,3±1,7*	19,2±0,99*

Примечание: * - наличие достоверности отличий от группы здоровых;• - наличие достоверности отличий от общей группы больных до начала лечения;о - наличие достоверности отличий между группами больных после лечения.

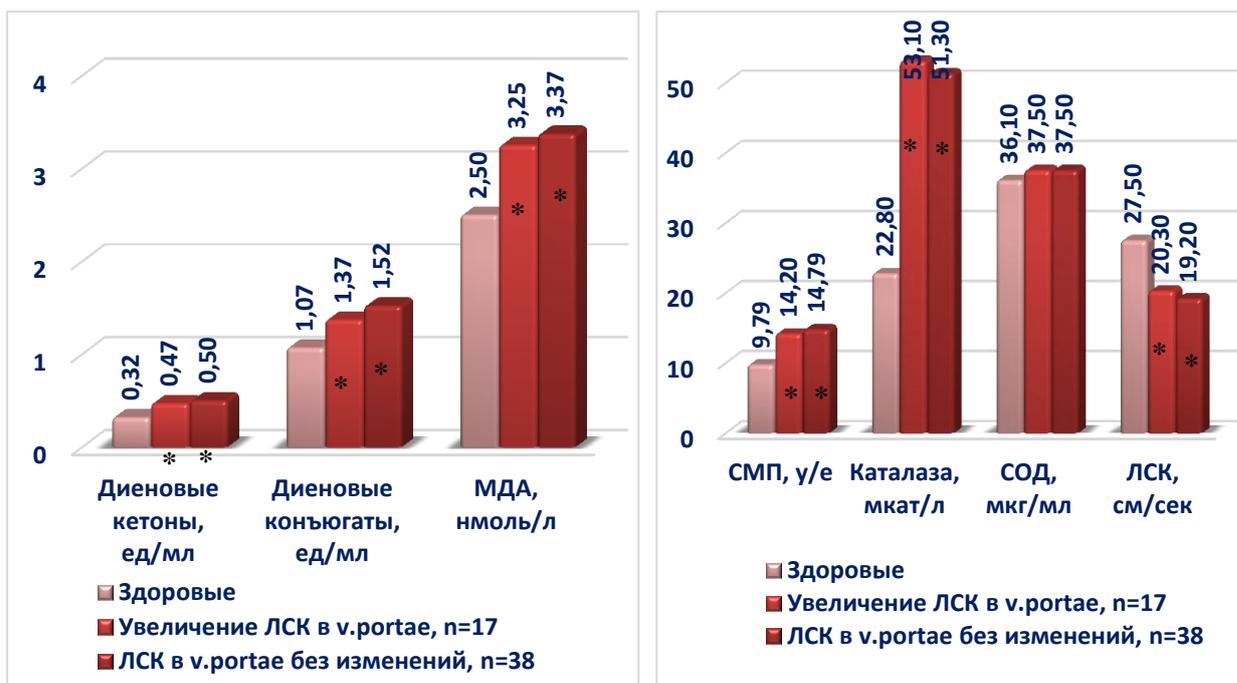


Рис. 3.3.1. Показатели прооксидантной и антиоксидантной систем и ЛСК в системе портальной вены в группах больных ХВГС, получавших противовирусную терапию, n=55

Отсутствие вируса С в крови больных после окончания противовирусной терапии, лишь у 17 (31±5,2%) сопровождалось появлением тенденции к повышению скорости кровотока в воротной вене. У 55 больных (69±5,2%) положительные результаты противовирусной терапии не способствовали улучшению кровотока в системе, что косвенно указывает на продолжающийся процесс фиброобразования печени

Как показывает практика, на сегодняшний день решение проблемы санации организма от вируса С не решает до конца проблему полноценного оздоровления больного. Анализ за последние годы клинического течения этого заболевания и судеб больных, на наш взгляд, выносит гепатит С за рамки классической схемы инфекционного процесса и взаимоотношений организма и инфекта. Снижение вирусной нагрузки ниже пределов чувствительности имеющихся методов исследования не всегда сопровождается прекращением патологического процесса. После проведенной ПВТ и санации больного, патологический процесс в печени, запущенный вирусом С, не только не купируется, но в ряде случаев и

усугубляется. В клинической практике порой наблюдаются случаи, когда на фоне формирования ЦП у больных ХВГС вирус в крови перестает определяться.

Таким образом, наблюдения последних лет показали, что противовирусная терапия не решает до конца проблему оздоровления печени у больных хроническим вирусным гепатитом С.

Анализ литературных данных и полученных результатов позволил обозначить следующие процессы нарушения метаболической адаптации к пролонгированной вирусной инфекции и запуска процесса фиброобразования ткани печени у больных ХВГС.

Вирус запускает механизмы самосохранения путем супрессии интерферогенеза, развития дисбаланса Th1/ Th2 звеньев иммунного ответа с формированием иммуннокомплексных процессов и цитокиновой дисрегуляции. Запущенные процессы индуцируют выработку АФК клетками Купфера, ИТО, эндотелиальными клетками, фагоцитами. Повышение уровня АФК приводит к инициации реакций ПОЛ [64, 153, 128]. Длительная прооксидантная нагрузка, являясь ведущим звеном в патогенезе ХВГС, приводит к постепенному истощению резервов восстановления активности составляющих антиоксидантной системы [86, 71, 133]. Снижение инактивации свободных радикалов O_2 приводит к набуханию митохондрий и снижению активности ферментов дыхательной цепи, что сопровождается энергодефицитом клетки [82, 76, 124]. Таким образом, пролонгированный прооксидантный стресс ведет к гибели клетки, стойкому воспалению, склерозированию паренхимы с последующим формированием цирроза [154, 160, 127].

На основании вышеизложенного естественным становится поиск препаратов, способных коррегировать эти процессы в организме больного. С этих позиций наше внимание привлек препарат Гептрал (ХОСПИРА С.П.А., Италия).

Гептрал (торговое название) – Адеметионин – активный серосодержащий метаболит метионина, образующийся в печени из метионина и аденозина и присутствующий во всех тканях и жидкостях организма, но больше всего в местах его образования и потребления: печени и мозге. Так как адеметионин – химически активное соединение, он чрезвычайно нестабилен. При создании препарата на основе адеметионина эта проблема была решена путем присоединения к активному веществу аниона бутандисульфоновой кислоты.

Адеметионин играет центральную роль в промежуточном метаболизме, принимает участие во многих биохимических реакциях по сохранению текучести и проницаемости клеточных мембран, поддержанию энергетического потенциала клетки, активности антиоксидантных процессов. Экспериментально показано, что добавление адеметионина к монослою нормальных фибробластов эпидермиса человека приводит к значительному уменьшению образования коллагена, не влияя на пролиферацию и жизнеспособность клетки. Потенциальная антифиброзная активность адеметионина показана в экспериментах на животных [84, 127].

Гептрал назначался в дозе 400мг на 0,9% физиологическом растворе внутривенно капельно ежемесячно по 5 дней на протяжении курса противовирусной терапии и 3 месяца после ее прекращения.

Таблица 3.3.2.

Показатели прооксидантной и антиоксидантной систем и ЛСК в системе портальной вены в группах больных ХВГС, получавших противовирусную терапию и Гептрал, n=30

Показатели	Здоровые, n=20	Общая группа больных, n=85	Группы больных после лечения, n=30	
			Увеличение ЛСК в портальной вене, n=20	ЛСК в портальной вене без изменений, n=10
Диеновые кетоны, отн. ед/мл	0,32±0,02	0,60±0,03*	0,39±0,07•	0,42±0,05*•

Диеновые конъюгаты, отн. ед./мл	1,07±0,06	1,79±0,05*	1,27±0,07*•	1,32±0,05*•
МДА, нмоль/мл	2,50±0,13	3,61±0,08*	2,25±0,09*•	2,57±0,09*• ◊
СМП, в плазме у/е	9,79±0,09	15,12±0,29*	12,2±0,52*•	13,79±0,75*
Каталаза, мкат/мл	22,8±1,04	55,3±0,97*	54,1±1,75*	50,3±1,51*
СОД, мкг./мл	36,1±1,52	38,6±0,87	36,7±1.79	37,9±1.35
ЛСК, см/сек	27,5±1,3	19,4±1,7*	24,3±1,7•	19,8±0,99* ◊

Примечание: * - наличие достоверности отличий от группы здоровых;
• - наличие достоверности отличий от общей группы больных до начала лечения;
◊ - наличие достоверности отличий между группами больных после лечения.

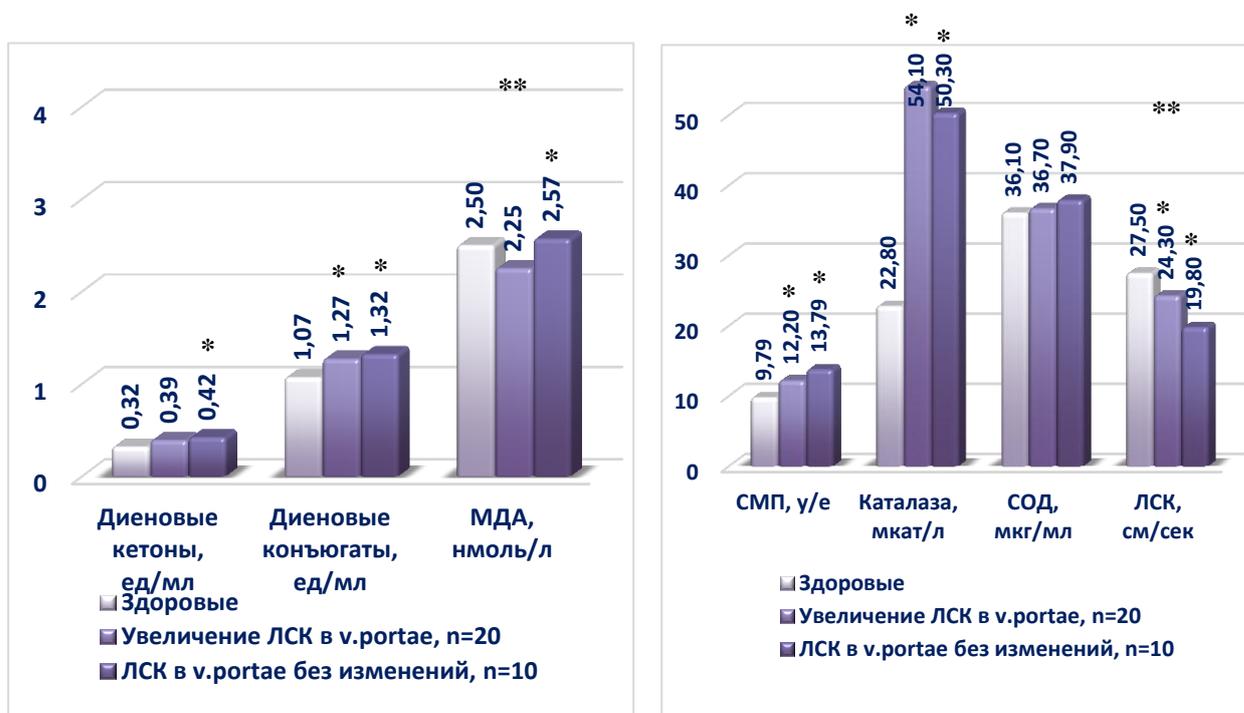


Рис. 3.3.2. Показатели прооксидантной и антиоксидантной систем и ЛСК в системе портальной вены в группах больных ХВГС, получавших противовирусную терапию и Гептрал, n=30

Как показали результаты исследования, при комплексной противовирусной терапии с пролонгированным курсом Гептрала появляется тенденция к восстановлению баланса про- и антиоксидантной систем.

Комплексное применение препаратов способствует при этом и достоверному повышению скорости кровотока в системе воротной вены, что косвенно указывает на улучшение кровообращения печеночной паренхимы и снижение активности процессов склерозирования.

Выводы к главе III

Результаты проведенных исследований показали, что при ХВГС развивается дисбаланс между прооксидантной и антиоксидантной системами, проявляющийся повышением интенсивности реакций ПОЛ и снижением уровней и, как следствие, срыв гомеостатических функций антиоксидантных процессов. Эти процессы предшествуют запуску процессов фиброобразования в ткани печени.

Сопровождение противовирусной терапии препаратом, обладающим антиоксидантным и антифиброзным свойствами, способствует восстановлению кровообращения в ткани печени и торможению фибротических процессов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический вирусный гепатит С в связи с широким распространением среди населения и особенно в социально активных его группах, в настоящее время является серьезной проблемой органов здравоохранения практически всех стран мира. В последние десятилетия внимание исследователей было сосредоточено на изучение этиологического фактора заболевания, клеточных и гуморальных иммунных реакций больного. В настоящее время проявляется повышенный интерес к функциональному состоянию прооксидантной и антиоксидантной систем гепатоцитов, дисбаланс которых, как было установлено, является одним из важных факторов повреждения ткани печени.

Под наблюдением находилось 85 больных ХВГС. Большая часть больных была женского пола, средний возраст составил 43,5 года. При этом почти у 60% больных вирус крови находился в организме более 10 лет. У большинства больных – 55% заболевание было вызвано 1 генотипом вируса. У 50% больных количество вируса в крови была минимальным.

В работе использовались клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования, включающие: анамнез, клинический осмотр, оценка функционального состояния печени, для подтверждения диагноза маркеры вирусного гепатита С, а также ультразвуковое исследование с доплерографией сосудов печени. Состояние прооксидантной системы оценивали по уровню диеновых кетонов, конъюгатов и малонового диальдегида. Активность антиоксидантной системы оценивали по уровням СОД и каталазы. Состояние эндогенной интоксикации определяли по уровню среднемолекулярных пептидов.

Анализ клинической картины ХВГС показал, что в группе обследованных больных наиболее часто регистрировались такие жалобы как слабость, тяжесть и боли в правом подреберье, вздутие живота после

обильной пищи, нарушение ночного сна, повышенная раздражительность, снижение аппетита. Для обследованных групп больных не были характерны высокие уровни билирубина и трансаминаз.

У обследованных больных обнаружена достоверная взаимосвязь клинического проявления заболевания с выраженностью цитолиза гепатоцитов. Так, с нарастанием цитолиза достоверно чаще наблюдались снижение аппетита и запоры. При этом достоверной взаимосвязи показателей линейной скорости кровотока по системе воротной вены с уровнем цитолиза не установлено. Результаты анализа показали, что частота встречаемости тех или иных симптомов заболевания и показатель линейной скорости кровотока не зависела от количества и генотипа вируса в крови больного.

С увеличением продолжительности нахождения вируса в организме учащаются жалобы на тяжесть и боли в правом подреберье, гепатомегалия и спленомегалия. В этой же группе больных отмечается тенденция к снижению скорости кровотока в системе воротной вены.

Состояние прооксидантной и антиоксидантной систем гепатоцитов имеет большое значение в определении тяжести течения и прогноза хронических заболеваний печени. Как видно, у обследованных больных ХВГС наблюдается достоверное повышение по отношению к здоровым показателям активности ПОЛ и АОС с нарастанием уровня эндогенной интоксикации. Как показали результаты исследования, достоверной взаимосвязи состояния ПОЛ, АОС и эндогенной интоксикации с уровнем цитолиза в обследованной группе больных не установлено.

Анализ наличия взаимосвязи показателей прооксидантной и антиоксидантной систем с вариантами генотипов вируса С, показал достоверное увеличение уровней МДА у больных в группе с 1 генотипов вируса по отношению к показателям больных со 2 и 3 генотипами. Обращает на себя внимание достоверное снижение активности СОД у больных с 1 генотипом вируса по отношению к показателям в группах больных со 2 и 3

генотипами. Намине было выявлено достоверной взаимосвязи показателей ПОЛ и АОС в группах больных с показателями вирусной нагрузки.

Далее нас интересовал вопрос о взаимосвязи состояния кровотока в системе портальной вены, как косвенного показателя степени фиброзирования печеночной ткани с показателями про- и антиоксидантной системы у больных ХВГС. Результаты корреляционного анализа, позволяют сделать вывод о наличии прямой корреляционной связи показателей линейной скорости кровотока в портальной вене с показателями антиоксидантной системы и отрицательной корреляционной связи с показателями прооксидантной системы и СМП, что подтверждает роль состояния активности антиоксидантной системы в формировании фиброзивных процессов в печени у больных ХВГС.

Противовирусная терапия с использованием новых противовирусных препаратов и схем их применения - двойная и тройная терапия с учетом генотипа вируса, достаточно эффективна и позволяет с достаточно высоким процентом случаев санировать организм больного от вируса С. Нас заинтересовал вопрос влияния противовирусной терапии на показатели про- и антиоксидантной систем у больных ХВГС и, как следствие, на динамику изменений скорости кровотока в системе портальной вены. Из 85 обследованных больных 55 получали стандартную схему противовирусной терапии, включающую Софосбувир с Ледипасвиром или Софосбувир с Даклатасвиром в зависимости от генотипа вируса С в течение 3 – 6 месяцев до получения отрицательного результата ПЦР. ЛСК в портальной вене повторно определялись у больных через 3-4 месяца после окончания ПВТ.

На фоне проводимой противовирусной терапии и ее положительного результата, у больных наблюдается снижение уровней показателей прооксидантной и антиоксидантной систем, но в виде тенденции. Отсутствие вируса С в крови больных после окончания противовирусной терапии, лишь у 17 сопровождалось появлением тенденции к повышению скорости кровотока в воротной вене. У 55 больных отсутствие вируса С в крови не

способствовали улучшению кровотока в системе, что косвенно указывает на продолжающийся процесс фиброзирования печени.

Как показывает практика, на сегодняшний день решение проблемы санации организма от вируса С не решает до конца проблему полноценного оздоровления больного. Анализ за последние годы клинического течения этого заболевания и судеб больных, на наш взгляд, выносит гепатит С за рамки классической схемы инфекционного процесса и взаимоотношений организма и инфекта. Снижение вирусной нагрузки ниже пределов чувствительности имеющихся методов исследования не всегда сопровождается прекращением патологического процесса. После проведенной ПВТ и санации больного, патологический процесс в печени, запущенный вирусом С, не только не купируется, но в ряде случаев и усугубляется. В клинической практике порой наблюдаются случаи, когда на фоне формирования ЦП у больных ХВГС вирус в крови перестает определяться.

Наблюдения последних лет показали, что противовирусная терапия не решает до конца проблему оздоровления печени у больных хроническим вирусным гепатитом С.

Как показали результаты исследования, при комплексной противовирусной терапии с пролонгированным курсом Гептрала появляется тенденция к восстановлению баланса про- и антиоксидантной систем. Комплексное применение препаратов способствует при этом и достоверному повышению скорости кровотока в системе воротной вены, что косвенно указывает на улучшение кровообращения печеночной паренхимы и снижение активности процессов склерозирования.

Таким образом, сопровождение противовирусной терапии препаратом, обладающим антиоксидантным и антифиброзным свойствами, способствует восстановлению кровообращения в ткани печени и торможению фибротических процессов.

ВЫВОДЫ

1. Клиническая выраженность ХВГС достоверно не взаимосвязана с генотипом вируса, с вирусной нагрузкой и уровнем цитолиза гепатоцитов.
2. При ХВГС отмечается нарушение функционального равновесия прооксидантных и антиоксидантных систем. Показатели прооксидантной и антиоксидантной систем у больных ХВГС не взаимосвязаны с выраженностью цитолитического синдрома и вирусной нагрузкой. У больных с 1 и 2 генотипами вируса отмечается достоверно выраженнее нарушение равновесия прооксидантных и антиоксидантных систем, чем у больных с 3 генотипом.
3. У больных ХВГС имеется прямая корреляционная связь между показателями линейной скорости кровотока в портальной вене с показателями антиоксидантной системы и отрицательная корреляционная связь с показателями прооксидантной системы и СМП, что подтверждает роль состояния активности антиоксидантной системы в формировании фиброзивных процессов в печени у больных ХВГС.
4. Комплексная противовирусная терапия с пролонгированным курсом гептрала, препаратом обладающим антиоксидантным и антифиброзным свойствами, способствует восстановлению кровообращения в ткани печени и торможению фибротических процессов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При ХВГС после окончания противовирусной терапии и отсутствия вируса С в крови необходима диспансеризация больных с мониторингом морфофункционального состояния печени.
2. Противовирусная терапия при ХВГС и последующая диспансеризация больных должны сопровождаться препаратами, обладающими антиоксидантными и антифиброзными свойствами.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Статья. Арипходжаева Г.З., Хайруллина А.Х., Рашидова С.А. «Показатели липопероксидации, антиоксидантной системы и эндогенной интоксикации при хроническом вирусном гепатите С во взаимосвязи с уровнем цитолиза» // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2015. - №5. – Стр. 119-121.
2. Тезис. Печеницына Т.В., Хайруллина А.Х., Рашидова С.А. «Показатели ПОЛ и эндогенной интоксикации у больных хроническим гепатитом С»// Материалы II Всероссийской XIII Межрегиональной с международным участием научной сессии молодых ученых и студентов «Современные решения актуальных научных проблем в медицине».– Нижний Новгород, 2015. – Стр. 178.
3. Тезис. Хайруллина А., Рашидова С. «Патогенетические аспекты хронического вирусного гепатита С»// Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Нерешенные вопросы этиотропной терапии актуальных инфекций»». – СПб. 2015. – Стр. 51.
4. Статья. Арипходжаева Г.З., Рашидова С.А. “Значение антиоксидантной системы при хроническом гепатите С” // «Сборник материалов VI Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых». – Гомель, 2016. – Стр. 4-7.
5. Статья. Рашидова С.А. “Иммунопатологические реакции при хронических вирусных гепатитах” // «Сборник материалов VI Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых». – Гомель, 2016. – Стр. 90-94.
6. Тезис. Арипходжаева Г.З., Печеницына Т.В., Рашидова С.А. “Оптимизация патогенетической терапии хронического гепатита С” // Материалы юбилейной научно-практической конференции, посвященной 100-летию заведующего кафедрой инфекционных болезней КГМУ, профессора А.Е.

Резника «Актуальные проблемы инфекционных болезней (вопросы эпидемиологии, клиники, диагностики, лечения и профилактики)». – Казань, 2016. – Стр. 14-15.

7. Тезис. Арипходжаева Ф.З., Арипходжаева Г.З., Рашидова С.А. “Взаимосвязь активности процессов липопероксидации и гиперферментемии при хроническом гепатите С” // Материалы юбилейной научно-практической конференции, посвященной 100-летию заведующего кафедрой инфекционных болезней КГМУ, профессора А.Е. Резника «Актуальные проблемы инфекционных болезней (вопросы эпидемиологии, клиники, диагностики, лечения и профилактики)». – Казань, 2016. – Стр. 12-13.

8.Тезис. Рашидова С.А., Печеницына Т.В. “Сурункали вирусли гепатит С билан касалланган беморларда эндоген интоксикация ва ЛПО кўрсаткичлари” // “Соғлом она бола йили” га бағишланган “педитария соҳасида ёш олимларнинг ютуқлари” республика илмий-амлий анжумани. – Тошкент, 2016. – Стр. 257-258.

9.Тезис. Рашидова С.А., Печеницына Т.В. « Взаимосвязь функционального состояния иммунной системы с вариантами ответа на противовирусной терапии у больных хроническим вирусным гепатитом С » // “Халқ билан мулоқат ва инсон манфаатлари йили”га бағишланган “педитария соҳасида ёш олимларнинг ютуқлари” республика илмий-амлий анжумани. – Тошкент, 2017. – Стр. 165-166.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Произведения президента Республики Узбекистан

Ш.М. Мирзиёева

1. Критический анализ, жесткая дисциплина и персональная ответственность должны стать повседневной нормой в деятельности каждого руководителя/Доклад на расширенном заседании Кабинета Министров, посвященном итогам социально-экономического развития страны в 2016 году и важнейшим приоритетным направлениям экономической программы на 2017 год.– Ташкент. 14.01.2017 г.
2. Буюк келажагимизни мард ва олижаноб халқимиз билан бирга курамыз. – Ташкент: “Ўзбекистон” НМИУ, 2017. – 488 с.

Основная литература

3. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Климова Е.А и др. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С//Москва, 2014. – 75 с.
4. Кузнецов Н.И., Романова Е.С., Старцева Г.Ю. Терапия вирусных гепатитов// Учебное пособие ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. – СПб: СИНЭЛ, 2014. – 48 с.
5. Приказ Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан №5 от 05.01. 2012 года «О мерах по совершенствованию борьбы с вирусными гепатитами в Республике». – Т. – 2012. – 67 с.
6. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты // - СПб.: ТЕЗА, 1998. – 325 с.
7. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999. – 864 с.

Дополнительная литература

8. Абдукадырова М.А. Вирусный гепатит С//Автореф.Дисс...д-ра мед.наук.- Ташкент, 2002. - 36с.
9. Абдукадырова М.А., Авазова Д.Э. и др. Генетическая характеристика HCV при различных клинических вариантах вирусного гепатита С//Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2007. - №2. – С. 4-8.
- 10.Абдукадырова М.А., Хикматуллаева А.С. Цирроз печени в исходе хронических вирусных гепатитов//Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2011. – №4-5. – С. 65-68.
- 11.Абдукадырова М.А. Современный подход в лечении больных хроническими вирусными гепатитами // Сборник научных трудов «Инфекционные болезни: проблемы и пути их решения». – 2011. – С.4.
- 12.Абдурахманов Д.Т. Перспективы в лечении хронического гепатита С//Клиническая гепатология. – 2010. – Т.6. - №3. – С. 3-9.
- 13.Абдурахманов Д.Т., Северов М.В. Возможен ли регресс печени при хроническом вирусном гепатите?//Клиническая фармакология и терапия. – 2011. - №1. – С. 21-25.
- 14.Арипов О.А. Молекулярные механизмы клеточной гибели при гепатитах и пути их коррекции. Автореф. дис. ... д-рамед. наук. Ташкент, 2010.
- 15.Арипова Т.У., Набиева У.П., Умарова А.А., Петрова Т.А., Каримова А.В., Нуриева Э.И. Показатели вирусной нагрузки и клинико-лабораторные характеристики хронического вирусного гепатита С//Реформирование санитарно-эпидемиологической службы: матер. науч.-прак. конф. – Ташкент, 2008. – С. 15-16.
- 16.Арямкина О.Л. Осложнения и исходы хронического гепатита и цирроза печени вирусного генеза//Российский медицинский журнал. – 2005. - №5. – С. 13-14.

17. Баранов А.В., Малеев В.В. Взаимосвязь между уровнем РНК HCV и антител к ней при хроническом гепатите С // Журнал микробиологии. – Москва, 2009. - №5. – С. 19-22
18. Баранов А.В., Малеев В.В. Эпидемиологические и клинические особенности хронического гепатита С // Эпидемиология и инфекционные болезни. – Москва, 2008. – №2. – С. 32-35.
19. Белобородова Э.И., Савченко И.В. и др. Метаболические аспекты прогнозирования исходов хронического вирусного гепатита // Клиническая медицина. – Москва, 2005. - №2. – С. 53-56.
20. Белозеров Е.С., Ионниди Е. Вирусный гепатит. – М., 2004.
21. Блюм Х.Е. Гепатит С: современное состояние проблемы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – Москва, 2005. – №1. – С.20-25.
22. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – Москва, 2002. – №4. – С.21-25.
23. Гарбузенко Д.В. Механизмы компенсации структуры и функции печени при ее повреждении и их практическое значение // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – Москва, 2008. – №6. – С.14-21.
24. Гейвандова Н.И., Ягода А.В., Гудзовская Д.А., Косторная И.В. Сывороточные фосфолипиды, показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты как дополнительные неинвазивные маркеры активности хронического вирусного гепатита С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. - №6. – С. 38-42.
25. Даминов Т.О. Достижения ученых Узбекистана в решении актуальных проблем диагностики и лечения вирусных гепатитов В и С у детей // O'zbekiston tibbiyoti Jurnal. – 2003. - №6. – С. 18-24.

26. Даминов Т.О., Горбунов В.Н. и др. Современные аспекты монооксигеназной системы печени в метаболизме лекарственных средств // «O`zbekiston tibbiyot jurnali». - Ташкент, 2003. - №5. – С. 80-84.
27. Даминов Т.О., Туйчиев Л.Н., Таджиева Н.У., Тиляева Г.Ю. Фософглив в комплексной терапии детей с острым и хроническим гепатитом С // O`zbekiston tibbiyoti Jurnalı. – 2006. - №6. – С. 15-18.
28. Даминов Т.О., Туйчиев Л.Н., Қодиров Б.А., Ходжаева М.А., Мўминова М.Т., Маматмусаев Ф.Ш. // Болаларда ўткир В ва С вирусли гепатитнинг реконвалесценция даврида гепатобилиар тизимда аниқланган ўзгаришларнинг клиник-лаборатор хусусиятлари // O`zbekiston tibbiyoti Jurnalı. – 2012. - №2. – С. 6-8.
29. Делекторская Л.Н. Методы клинической биохимии. Пигменты / Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник. М.: Медицина, 1987. С. 224-230.
30. Дубинина Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса // Вопр. мед. химии. – 2001. – Т.47. - №6. – С. 561-581.
31. Дубник Л.Б., Виксна Л.М., Майоре А.Я. Пероксидное окисление липидов и его связь с изменением состава и антиокислительных свойств липидов при коматозных формах острого вирусного гепатита В // Вопр. мед. химии. – 2000. – Т.46. - №6. – С. 597-609.
32. Жаров С.Н. Альтернативные направления в терапии больных вирусными гепатитами // Лечащий Врач. – 2007. - №9. – С. 50-53.
33. Жаров С.Н., Лучшев В.И., Санин Б.И. Вирусный гепатит С. Актуальные проблемы лечения // Российский медицинский журнал. – Москва, 2010. - №5. – С. 22-25.
34. Жаров С.Н., Санин Б.И., Лучшев В.И. Гепатит С // Лечащий врач. – 2008. – №2. – С. 50-54.
35. Закирходжаев А.Х., Алиев Б.Р. др. Характер морфологических изменений в печени при ХГС в зависимости от генотипа HCV //

- Реформирование санитарно-эпидемиологической службы: материалы научно-практической конференции. – Ташкент, 2008. – С. 44-45.
36. Зозуля Ю.А., Бараба В.А., Суткова Д.А. Свободно радикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга // - М.: Знание, 2000. - 344 с.
37. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Климова Е.А и др. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С//Москва, 2014. – 75 с.
38. Игнатова Т.М., Серов В.В. Патогенез хронического гепатита С//Архив патологии. – 2001. – Т.63. - №3. – С. 54-59.
39. Карпов С.Ю., Крель П.Е. и др. Клиническая характеристика и особенности течения хронического гепатита С низкой степени активности//Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – Москва, 2006. – №2. – С.39-44.
40. Кашуро В.А., Карпищенко А.И., Глушков С.И., Новикова Т.М., Минаева Л.В., Глушкова Т.И. и др. Состояние системы глутатиона и перекисного окисления липидов в тканях печени и почек крыс при острых отравлениях циклофосфаном // Нефрология. – 2006. – Т.10. - №2. – С. 81-85.
41. Климова Е.А., Ющук Н.Д. Хронические вирусные гепатиты: Конспект врача//Медицинская газета. – Москва, 2008. - №7. – С. 10-11.
42. Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия (Пособие для врачей)//Минск: Беларусь, 1976, С.30-31.
43. Копытова Т.В. Молекулы средней массы как субстрат эндогенной интоксикации при тяжелых дерматозах // Успехи современного естествознания. – 2006. - №9. – С. 7-10.
44. Кротенко Н.В., Алифирова В.М., Иванова С.А. Параметры антиоксидантной защиты при рассеянном склерозе // Журнал неврологии и психиатрии. – 2009. – №7(2). – С. 53-56.

45. Кузнецов В.И., Ющук Н.Д., Моррисон В.В. Состояние структурных и функциональных показателей биомембран у реконвалесцентов с острым гепатитом // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. - №5. – С. 20-25.
46. Кузнецов Н.И., Романова Е.С., Старцева Г.Ю. Терапия вирусных гепатитов// Учебное пособие ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. – СПб: СИНЭЛ, 2014. – 48 с.
47. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Система глутатиона. II. Другие ферменты, тиол-дисульфидный обмен, воспаление и иммунитет, функции // Биомедицинская химия. – 2009. – Т.55. - №4. – С. 365-379.
48. Кулинский В.И., Леонова З.А., Колесниченко Л.С., Малов И.В., Данилов Ю.А. Система глутатиона в эритроцитах и плазме крови при вирусных гепатитах // Биомедицинская химия. – 2007. – Т.53. – №1. – С. 91-98.
49. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Система глутатиона I. Синтез, транспорт, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы // Биомедицинская химия. – 2009. – Т.55. – №3. – С. 255-277.
50. Кулырова Б.М. Качество жизни больных гепатитом С при разных видах лечения//Эпидемиология и инфекционные болезни. – Москва, 2007. - №3. – С. 36-38.
51. Лукашик С.П., Цыркунов В.М. и др. Патогенетическая роль звездчатых клеток Ито и клеточных коопераций в формировании фиброза при хроническом гепатите С//Инфекционные болезни. – Москва, 2010. - №2. – С.7-12.
52. Львов Д.К., Шахгильдян И.В., Дерябин П.Г. Гепатит С (этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика) // Медицинская вирусология: Руководство для врачей. – М.: Мед. информ. агентство, 2008. – С. 483–490.
53. Мавлянов И.Р. Апоптоз и вирусные гепатиты // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2005. - №4. – С. 58-64.

- 54.Мазина Н.К., Мазин П.В., Суханов Д.С. Клиническая эффективность сукцинат содержащего инфузионного препарата при фармакотерапии поражений печени разного генеза: результаты метаанализа // Терапевтический архив. – 2013. - №1. – С. 56-61.
- 55.Маев И.В., Полунина Т.Е., Полунина Е.В. Хронический вирусный гепатит С – этиология, патогенез, лечение // Клиническая медицина. – 2009. - №11. – С. 12-17.
- 56.Маевская М.В. Лечение больных хроническим гепатитом С исходно нормальным уровнем активности аланинаминотрансферазы// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – Москва, 2005. – №2. – С. 21-25.
- 57.Макаров В.К. Фосфолипиды сыворотки крови в дифференциальной диагностике хронического вирусного гепатита В и цирротической стадии заболевания // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. - №2. – С. 41-42.
- 58.Мансурова Ф.Х., Мутихова Х.Ш., Олимова С.О. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных с хроническим гепатитом С//Клиническая медицина. – 2005. - №5. – С. 39-42.
- 59.Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н. Методы клинической биохимии. Белки. Ферменты/ Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник. М.: Медицина, 1987. С. 174-215.
- 60.Методическая рекомендация «Оптимизация патогенетической терапии хронического вирусного гепатита С» / Касымов И.А., Арипходжаева Г.З., Шевченко Л.И. // Ташкент, 2015. 23 с.
- 61.Минаева Л.В. Экспериментальная оценка роли изменений системы глутатиона в реализации побочных цитотоксических эффектов повторного введения циклофосфана // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2007.

- 62.Нагоев Б.С., Боллоева Ж.Л. Состояние показателей прооксидантной и антиоксидантной системы у больных хроническим гепатитом С // Вестник новых медицинских технологий. -2007. - №3. С. 107-108.
- 63.Никитин И.Г., Сторожаков Г.И. Хронический гепатит С: актуальные вопросы диагностики и лечения // Российский государственный медицинский университет. Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. – 2001. - №3. – С. 7-11.
- 64.Новиков Д.К. Патология системы иммунитета // М.: «Национальная академия микологии». – 2003. – 368 с.
- 65.Октябрьский О.Н., Смирнова Т.В. Редокс регуляция клеточных функций // Биохимия. – 2007. - №72(2). – С. 132-145.
66. Пименов Н.Н., Чуланов В.П., Комарова С.В. и др. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора // Эпидемиол. и инфекцион. болезни. – 2012. – № 3. – С. 4–9.
- 67.Пинцани М. Эволюция фиброза печени: от гепатита к циррозу//Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – Москва, 2002. – №5. – С. 4-9.
- 68.Покровский В.И., Непомнящих Г.И., Толоконская Н.П. Хронический гепатит С: современные представления о пато- и морфогенезе. Концепция противовирусной стратегии гепатоцитов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – Т.135. - №4. – С.364-376.
- 69.Приказ Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан №5 от 05.01. 2012 года «О мерах по совершенствованию борьбы с вирусными гепатитами в Республике». – Т. – 2012. – 67 с.
- 70.Ратникова Л.И., Мельников И.В. Значение оксида азота в повреждении гепатоцитов при патологии печени//Эпидемиология и инфекционные болезни. – Москва, 2002. - №6. – С. 50-54.

71. Ратникова Л.И., Колесников А.Б. Антиоксидантная терапия при хроническом гепатите С // Российский медицинский журнал. – 2009. - №9. – С. 35-36.
72. Рейзис А.Р., Матанина Н.В. Коррекция патогенетических нарушений – важное направление в лечении вирусных гепатитов//Гепатология. – 2005. - №3. – С. 31-33
73. Рослый И.М., Абрамов С.В., Покровский В.И. Ферментемия – активный механизм или маркер цитолиза?//Вестн. АМН России. – 2002. - №8. – С. 3-9.
74. Самсонова С.Е., Чиквинидзе Н.К., Янковская Я.Д., Жаров С.Н. Достижения и перспективы в лечении гепатита С // Российский медицинский журнал. – 2012. - №2. – С. 43-48.
75. Северин Е.С. Биохимия / Е.С.Северин. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2005. - С.622-623.
76. Серов В.В., Апросина З.Г. Хронический вирусный гепатит // М.: Медицина, 2004. – 384 с.
77. Ситников И.Г., Рыжкина А.В. и др. Оптимизация терапии хронического гепатита С, протекающего с жировым поражением печени//Инфекционные болезни. – Москва, 2010. - №2. – С. 22-26.
78. Соколовский В.В. Тиолдисульфидное соотношение крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма: Учебное пособие / В.В.Соколовский. - СПб.: б.и., 1996. - 30 с.
79. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты // - СПб.: ТЕЗА, 1998. – 325 с.
80. Таганович А.Д., Олецкий Э.И., Котович И.Л. Патологическая биохимия // - М.: Издательство БИНОМ, 2013. – 448 с.
81. Таджиев Б.М., Алиев Б.Р. и др. Морфологические особенности HCV-инфекции в зависимости от генотипа вируса//IX Республиканский съезд эпидемиологов, гигиенистов, санитарных врачей и инфекционистов Узбекистана: материалы съезда (21-22 мая, Ташкент). – Ташкент, 2010. – С. 142-143.

- 82.Таджиев Б.М., Закирходжаев А.Х. и др. Клинико-лабораторные особенности HCV-инфекции в зависимости от генотипа вируса//Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2011. – №4-5. – С. 145-148.
- 83.Титунов Л.А. Механизмы естественной детоксикации и антиоксидантной защиты / Л.А.Тиунов // Вестник РАМН. - 1995. - №3. - С.9- 13.
- 84.Фесенко Л.М., Арипов А.Н., Ахунджанова Л.Л., Арипов О.А., Ахмедова А.Х. Некоторые аспекты патогенеза и патогенетической терапии хронических вирусных гепатитов // Вестник Врача. – 2009. - №4. – С. 88-90.
- 85.Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Молекулярно-клеточные механизмы инактивации свободных радикалов в биологических системах // Успехи современного естествознания. – 2006. - №7. – С.29-36.
- 86.Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). – М.: ГОУ ВЦНМУ МЗ РФ, 2003. – 380 с.
- 87.Шахгильдян И.В., Ершова О.Н., Михайлов М.И. и др. Современная характеристика острого и хронического гепатита С в России: Материалы международного симпозиума. – Брест, 2011. – С. 184–186.
- 88.Шевченко Ю.Л. Гипоксия: адаптация, патогенез, клиника: руководство для практических врачей / Под. ред. Ю.Л.Шевченко. - СПб.: ЭЛБИ, 2000. - 384с.
- 89.Ягода А.В. Молекулярно-клеточные аспекты патогенеза, клиники и лечения хронического гепатита и цирроза печени // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М. 1994.
- 90.Abdalla MY, Ahmad IM, Spitz DR, Schmidt WN, Britigan BE. Hepatitis C virus-core and non structural proteins lead to different effects on cellular antioxidant defenses//J Med Virol. 2005 Aug;76(4):489-97.

91. Afdhal N.H. Hepatitis C pharmacogenetics: State of the art in 2010// *Hepatology*. – 2011. – N.53. – P. 336-345.
92. Ahmed AM, Abdel-Tawab AH, Morsy AT. Alpha-Glutathione S-transferase and serum aminotransferases in schistosomiasis mansoni patients with or without hepatitis C virus// *Egypt Soc Parasitol*. 2008 Aug;38(2):561-72.
93. Anand B., Currie S., Dieperink E. et al. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study// *Gastroenterology*. – 2006. – Vol.1320. – P. 1607-1616.
94. Ballardini G., De Raffe E., Groff P. et al. Timing of reinfection and mechanisms of hepatocellular damage in transplanted hepatitis C virus-infected liver// *Liver Transplant*. – 2002. – Vol. 8. – P. 10-20.
95. Berg T., Sarrazin C., Herrmann E. et al. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy// *Hepatology*. – 2003. – Vol. 37. – P. 600-609.
96. Blum H.E., Moradpour D. Viral pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Journal of gastroenterology and hepatology*(2002)17,s413–s420.
97. Boga P., de la Pena A., Beloqui O. et al. Antioxidant status and glutathione metabolism in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic hepatitis C// *J. Hepatology*. – 1999. – Vol. 31. N 5. – P. 808-814.
98. Boya P., de la Pena A., Beloqui O. et al. Antioxidant status and glutathione metabolism in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic hepatitis C // *J.Hepatol*. – 1999. – Vol. 31. – N5. – P. 808-814.
99. Calabrese F., Pontiso P., Perenazzo E. et al. Liver cell apoptosis in chronic hepatitis C correlates with histological but not biochemical activity or serum HCV-RNA levels// *Hepatology*. – 2000. – Vol. 31. – P. 1153-1159.
100. Corbucci G.G. The role of reduced glutathione during the course of acute haemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient patients: clinical and pharmacodynamic aspects // *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* - 1990.- Vol.10. №5.-P.305-310.

101. Cruz HM, Marques VA, Villela-Noqueira CA, do Ó KM, Lewis-Ximenez LL, Lampe E, Villar LM. An evaluation of different saliva collection methods for detection of antibodies against hepatitis C virus (anti-HCV)//*J Oral Pathol Med.* 2012 Nov;41(10):793-800.
102. Darzynkiewicz Z., Bedner E. Analysis of apoptotic cell by flow and laser scanning cytometry//*Meth.Enzymol.* – 2000. – Vol. 322. – P. 18-39.
103. David R. Nelson, Gary L. Davis [идр.]. Вирусный гепатит С: критическая оценка подходов к лечению//*Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание.* - Москва, 2009. - №5. - С. 339-357.
104. De Bruijne J., Buster E., Gelderblom H., et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection – Dutch national guidelines//*Netherlands J. Med.* – 2008. – Vol. 66. – P. 311-322.
105. Dvorak H.F. Vascular permeability factor (vascular endothelial factor a critical cytokine in tumor angiogenesis and potential target for diagnosis and therapy)//*J.Clin.Med.* – 2002. – Vol. 20. – P. 4368-4380.
106. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. European Association for the study of the Liver//*J.Hepatol.* – 2011. – Vol. 55. – P. 245-264.
107. El-Kannishy G, Arafa M, Abdelaal I, Elarman M, El-Mahdy R. Persistent oxidative stress in patients with chronic active hepatitis-C infection after antiviral therapy failure//*Saudi J Gastroenterol.* 2012 Nov-Dec; 18(6):375-9.
108. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;60:392–420.
109. Farias MS, Budni P, Ribeiro CM, Parisotto EB, Santos CE, Dias JF, Dalmarco EM, Frode TS, Pedrosa RC, Wilhelm Filho D. Antioxidant supplementation attenuates oxidative stress in chronic hepatitis C patients//*Gastroenterol Hepatol.* 2012 Jun-Jul; 35(6):386-94.
110. Farinati F., Cardin R., Bortolami M. et al. Estrogen receptors and oxidative damage in the liver//*J. Hepatol.* – 2002. – Vol. 36, suppl. 1. – 270 A.

111. Fattovich G., Pantalena M., Zagni I. et al. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am.J.Gastroenterol.* 2002; 97: 2886-2895.
112. Foster G., Mathurin P. Современные принципы лечения гепатита C // *Antiviral Therapy.* -2008. suppl. 1. 3-8.
113. Gellati U, Covolo L, Talamini R, Tagger A, Barbone F, Martelli C, Cremaschini F, Franceschi S, Ribero ML, Garte S, Nardi G, Donadon V, Donato F. N-Acetyltransferase-2, glutathione S-transferase M1 and T1 genetic polymorphisms, cigarette smoking and hepatocellular carcinoma: a case-control study // *Int J Cancer.* 2005 Jun 10;115(2):301-6.
114. Gordon S.G. New insights into acute hepatitis C // *Gastroenterology.* – 2003. – Vol. 125/ - P. 253-256.
115. Grattagliano I, Russmann S, Palmieri VO, Portincasa P, Palasciano G, Lauterburg BH. Glutathione peroxidase, thioredoxin, and membrane protein changes in erythrocytes predict ribavirin-induced anemia // *Clin Pharmacol Ther.* 2005 Oct; 78(4):422-32.
116. Groenbaek K, Friis H, Hansen M, Ring-Larsen H, Krarup HB. The effect of antioxidant supplementation on hepatitis C viral load, transaminases and oxidative status: a randomized trial among chronic hepatitis C virus-infected patients // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006 Sep;18(9):985-9.
117. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10:553–62.
118. Hassan M, Selimovic D, Ghozlan H, Abdel-kader O. Hepatitis C virus core protein triggers hepatic angiogenesis by mechanism including multiple pathways // *Hepatology.* 2009 May;49(5):1469-82.
119. Helaly GF, Mahmoud MM. Diagnostic value of alpha-glutathione S-transferase as a sensitive marker of increased risk for hepatocellular damage in hepatitis C virus (HCV) infection: relation to HCV viraemia // *J Egypt Public Health Assoc.* 2003;78(3-4):209-23.

120. Hoofnagle J.H. Course and outcome of hepatitis C//Hepatology. – 2002. – Vol. 36. – P. S21-S29.
121. Ijaz B, Ahmad W, Javed FT, Gull S, Sarwar MT, Kausar H et al. Association of laboratory parameters with viral factors in patients with hepatitis C//Virol J. 2011 Jul 21;8:361.
122. Ira M. Jacobson., Patrice Cacoub [идр.]. Внепеченочные проявления хронического гепатита C//Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. – Москва, 2011. - №1. – С. 55-68.
123. Irshad M., Chaudhuri P.S., Joshi Y.K. Superoxide dismutase and total antioxidant levels in various forms of liver diseases // Hepatol. Res. – 2002. – Vol. 23. - №3. – P. 178-184.
124. Jacobson IM, Cacoub P, Dal Maso L, et al. Manifestations of chronic hepatitis C virus infection beyond the liver. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:1017–29.
125. Jarmay K., Karacsony G., Ozsvar Z. et al. Assessment of histological features in chronic hepatitis C//Hepatogastroenterology. – 2002. – Vol. 49. – P. 239-243.
126. Kato N., Yoshida H., Ono-Nita S.K. et al. Activation of intracellular signaling by hepatitis B and C viruses: C-viral core is the most potent signal inducer//Hepatology. - 2000. – Vol. 32. – P. 405-412.
127. Kaya S, Sütüçü R, Sesli Cetin E, Cicioğlu Aridoğan B, Aktürk O, Delibaş N. The relationship between viral load and malondialdehyde and antioxidant enzymes in patients with hepatitis C virus infection//Mikrobiyol Bul. 2006 Jan-Apr;40(1-2):55-61. [Article in Turkish].
128. Kountouras J., Chatzopoulos D., Zavos C. Apoptosis in hepatitis C//J. Viral Hepatit. – 2003. – Vol. 10. – P. 335-342.
129. Larrea E., Beloqui O., Munos-navas M.A. et al. Superoxide dismutase in patients with chronic hepatitis C virus infection // Free Radic. Biol. Med. – 1998. – Vol. 24. – P. 1235-1241.
130. Lin M-S, Lin H-S, Chung C-M, Lin Y-S, Chen M-Y, Chen P-H, Hu J-H, Chou W-N, Huang J-C, Huang T-J. Serum aminotransferase ratio is

- independently correlated with hepatosteatosis in patients with HCV: a cross-sectional observational study. *BMJ Open* 2015;5:e008797. doi:10.1136/bmjopen-2015-008797.
131. Maddrey W.C. Fibrosis and disease progressing in hepatitis C//*J.Med.Viral.* – 2000. – Vol. 61. – P. 362-366.
132. Mahdy KA, Abd-El-Shaheed A, Khadr ME, El-Shamy KA. Antioxidant status and lipid peroxidation activity in evaluating hepatocellular damage in children//*East Mediterr Health J.* 2009 Jul-Aug; 15(4):842-52.
133. Maillard P., Krawczynski K., Nitkiewicz J. et al. Nonenveloped nucleocapsids of hepatitis C virus in the serum of infected patients//*J.Virol.* – 2001. – Vol. 75. – P. 8240-8250.
134. Manns MP., Wedemeyer H., Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications//*Gut.* – 2006. – Vol. 55. – P. 1350-1359.
135. Marc G.G. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C// *Hepatology.* – 2009. – Vol. 49. –P. 1335-1374.
136. Martinez S., Foucher J., Combis J. et al. Longitudinal liver stiffness assessment in patients with chronic hepatitis C undergoing antiviral therapy // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7(10). – e47715.
137. McCaughan G.W. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection//*J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 22. – P. 615-633.
138. Melhem A, Stern M, Shibolet O, Israeli E, Ackerman Z, Pappo O, Hemed N, Rowe M, Ohana H, Zabrecky G, Cohen R, Ilan Y. Treatment of chronic hepatitis C virus infection via antioxidants: results of a phase I clinical trial//*J Clin Gastroenterol.* 2005 Sep;39(8):737-42.
139. Moradpour D., Penin F., Rice C. Replication of hepatitis C virus//*Nat.Rev.Microbiol.* – 2007. – N 5. – P. 453-463.
140. Morbitzer M, Herget T. Expression of gastrointestinal glutathione peroxidase is inversely correlated to the presence of hepatitis C virus

- subgenomic RNA in human liver cells//J Biol Chem. 2005 Mar 11;280(10):8831-41.
141. Morishima C., Margaret C. Shuhart et al. Подавление силимарином пролиферации Т-лимфоцитов и образования цитокинов invitro при гепатите С//Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. – Москва, 2011. - №1. – С. 44-54.
142. Osna NA, White RL, Krutik VM, Wang T, Weinman SA, Donohue TM Jr. Proteasome activation by hepatitis C core protein is reversed by ethanol-induced oxidative stress//Gastroenterology. 2008 Jun; 134(7):2144-52.
143. Par A, Roth E, Miseta A, Hegedus G, Par G, Hunyady B, Vincze A. Effects of supplementation with the antioxidant flavonoid, silymarin, in chronic hepatitis C patients treated with peg-interferon+ribavirin. A placebo-controlled double blind study//Orv Hetil. 2009 Jan 11;150(2):73-9.
144. Parker R., Traber M.G., Xin W. Proceedings of the International Symposium of Natural Antioxidants // Chanpaign. – 1995. – P. 223-235.
145. Petz J., Armstrong G., Farrington L. et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide//J. Hepatol. – 2006. – Vol. 45. – N 4. – P. 529-538.
146. Pockros S., Heathcote E.J., Shiffman M.L. et al. Efficacy of pegylated (40 kDa) interferon – alpha 2a (PEGASYS™) in randomized trials of patients with chronic hepatitis C with and without cirrhosis: correlations of virologic responses with baseline liver histology and genotype // Hepatology. – 2000. – Vol. 32. – P. 442A.
147. Pradat P., Alberti A., Poynard T. et al. Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: European collaborative study // Hepatology. – 2002. – Vol. 36. – P. 973-977.
148. Rohr-Udilova N, Sieghart W, Eferl R, Stoiber D, Bjorkhem-Bergman L, Eriksson LC, et al. Antagonistic effects of selenium and lipid peroxides on growth control in early hepatocellular carcinoma. HEPATOLOGY 2012;55:1112-1121.

149. Sandmann L, Ploss A. Barriers of hepatic C virus interspecies transmission//*Virology*. 2013 Jan 5;435(1):70-80.
150. Seef L.B., Miller R.N., Rabkin C.S. et al. 45-year follow-up of hepatitis C virus infection in healthy young adults. *Ann.Intern.Med.* 2000; 132; 105-111.
151. Seto W.K., Lai C.L., Fung J. et al. Natural history of chronic hepatitis C: genotype 1 versus genotype 6. *J.Hepatol.* 2010; 53 (3): 444-448.
152. Strader D.B., Wright T., David L. Diagnosis, Management and Treatment of Hepatitis C//*Hepatol.* – 2004. – Vol. 39. – P. 1147-1171.
153. Tapryal N, Mukhopadhyay C, Mishra MK, Das D, Biswas S, Mukhopadhyay CK. Glutathione syntesis inhibitor butathione sulfoximine regulates ceruloplasmin by dual but opposite mechanism: Implication in hepatic iron overload//*Free Radic Biol Med.* 2010 Jun 1;48(11):1492-500.
154. Thimme R., Oldach D., Chang K.-M. et al. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection//*J. Exp. Med.* – 2001. – Vol. 194. – P. 1395-1406.
155. Tomiyama Y., Nishina S., Hara Y., Kawase T., Hino K. Hepatic oxidative stress in ovariectomized transgenic mice expressing the hepatitis C virus polyprotein is augmented through suppression of adenosine monophosphate-activated protein kinase/proliferator-activated receptor gamma co-activator 1 alpha signaling//*Hepatol Res.* 2013. Oct 7. doi: 10.1111/hepr.12254
156. Vendemiale G., Gratkagliano I., Portincasa P. et al. Oxidative stress in symptom-free HCV carriers : relation with ALT flare-up//*Europ. J. clin. Invest.* – 2001. – Vol. 31, N 1. – P. 54-63.
157. Vizutti F, Romanelli RG, Arena U, Rega L, Brogi M, Calabresi C, Masini E, Tarquini R, Zipoli M, Boddi V, Marra F, Laffi G, Pinzani M. ADMA correlates with portal pressure in patients with compensated cirrhosis//*Eur J Clin Invest.* 2007 Jun;37(6):509-15.
158. Wiczowski A, Gawron K, Birkner E, Zalejska-Fiolka J, Dziambor AP, Ciarkowska J, Spausta G. Oxidative stress avalution in chronic hepatitis C pathogenesis//*Przegl Lek.* 2005;62(7):667-70. [Article in Polish].

159. Wynn A. Cellular and molecular mechanism of fibrosis//J.Pathol. – 2008. – Vol. 21 (4). – P. 199-210.
160. Yuan Z.M. Glutathione conjugation with phosphoramidate mustard and cyclophosphamide. A mechanistic study using tandem mass spectrometry / Z.M.Yuan, P.B.Smith, R.B.Brundrett, M.Colvin, C.Fenselau // Drug Metab. Dispos. - 1991. -№3. -P.625-629.
161. Zeisel MB, Lupberger J, Fofana I, Baumert TF. Host targeting agents for prevention and treatment of chronic hepatitis C – Perspective and challenges//J Hepatol. 2013 Feb;58(2):375-84.
162. Zhao J, Fan YC, Zhang F, Yang Y, Zhao ZH, Sun FK, Wang K. Oxidative stress in chronic hepatitis C patients//Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Due Xue Za Zhi. 2013 Feb; 27(1):47-9.