

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ
НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН

ГУ «ИНСТИТУТ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ»

На правах рукописи

**ПУЛАТОВА
САОДАТ ДЖАЛОЛИДИНОВНА**

**ЦИТОКИНЫ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ
(их значение в патогенезе и терапии)**

14.01.28 – гастроэнтерология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

- академик АН и АМН Республики Таджикистан,
д.м.н., профессор Мироджов Гиесиддин Кудбиддинович.
- доктор медицинских наук Азимова Саодат Мустафоевна.

Душанбе - 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| ВВЕДЕНИЕ | 4-9 |
| Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. | 10-27 |
| 1.1. Цитокины: провоспалительные и противовоспалительны. Биологические свойства цитокинов и их роль в патогенезе заболеваний.. | 10 |
| 1.2. Цитокины при хронических диффузных заболеваниях печени ... | 19 |
| 1.3. Антицитокиновые средства в лечении заболеваний печени | 23 |
| Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. | 28-38 |
| 2.1. Клиническая характеристика обследованных больных | 28 |
| 2.2. Инструментальные методы исследования. | 31 |
| 2.3. Лабораторные и биохимические методы исследования. | 31 |
| 2.4. Методы использования пентоксифиллина. | 38 |
| 2.5. Методы статистической обработки материала. | 38 |
| Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. | 39-57 |
| 3.1. Провоспалительные и противовоспалительные цитокины при циррозе печени класса А согласно Чайлд Пью. | 39 |
| 3.2. Провоспалительные и противовоспалительные цитокины при циррозе печени класса В согласно Чайлд Пью. | 45 |
| 3.3. Провоспалительные и противовоспалительные цитокины при циррозе печени класса С согласно Чайлд Пью. | 48 |
| 3.4. Цитокиновый профиль больных циррозом печени, осложненный печеночной комой. | 53 |
| Глава 4. КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ КЛАССА В СОГЛАСНО ГРАДИЕНТУ ЧАЙЛД–ПЬЮ. | 58-63 |
| Глава 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ. | 64-77 |
| ВЫВОДЫ. | 78 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. | 79 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 81-99 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|-------|----------------------------------------|
| АБП | алкогольная болезнь печени |
| АлАТ | аланинаминотрансфераза |
| АсАТ | аспартатаминотрансфераза |
| АСП | алкогольный стеатоз печени |
| АСГ | алкогольный стеатогепатит |
| АЦП | - алкогольный цирроз печени |
| ВРВП | - варикозно-расширенные вены пищевода |
| ВВ | - воротная вена |
| ГЦК | - гепатоцеллюлярная карцинома |
| Д | - диаметр |
| ИЛ | - интерлейкин |
| НАЖБП | - неалкогольная жировая болезнь печени |
| ПГ | - портальная гипертензия |
| ПД | - правая доля |
| ТФР | - трансформирующий фактор роста |
| ФГДС | - фиброгастродуоденоскопия |
| ФНО | - фактор некроза опухоли |
| ФП | - фиброз печени |
| ХГ | - хронический гепатит |
| ХЗП | - хронические заболевания печени |
| ЦП | - цирроз печени |
| HBV | - вирус гепатита В |
| HDV | - вирус гепатита Дельта |
| HCV | - вирус гепатита С |
| кПа | - килопаскаль |
| Пг | - пикограмм |
| ПБЦ | - первичный билиарный цирроз |
| ПОЛ | - перекисное окисление липидов |

ВВЕДЕНИЕ

Цирроз печени остается важнейшей медико-социальной и экономической проблемой века и в структуре заболеваний органов пищеварения занимают особое место, несмотря на то, что еще 200 лет назад (1819 год) Лаеннэк впервые описал цирроз печени и более 1000 лет назад Авиценна также приводит подробное описание этого заболевания. Актуальность проблемы цирроза печени связана с высокой распространенностью и смертностью от данного заболевания, увеличением этиологических факторов заболевания, отсутствием эффективных и радикальных методов лечения, грозными осложнениями в виде массивного кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и печеночной комы, не говоря о том, что циррозом печени чаще страдают лица наиболее молодого трудоспособного возраста [18-25, 39, 42]. Так, по данным национального центра медицинской статистики США распространенность цирроза печени составила 0,27% от числа общей смертности и смертность этих больных в течение двух лет составила 26,4% [146, 147].

Эпидемиологические исследования, проведенные в Европейских странах показали, что в настоящее время в этих странах примерно 29 миллион больных страдают болезнью печени. По данным статистического исследования ВОЗ, среди 187 стран мира, ежегодная смертность от цирроза печени составила более чем один миллион, что составляет 2% от общей смертности населения в мире [65, 123, 131]. Радикальные методы лечения цирроза печени – трансплантация печени имеют также серьезные проблемы среди трансплантологов, такие как дороговизна метода лечения, недостаточное количество доноров по сравнению с возрастающим количеством больных на трансплантацию органа [133]. По данным Американского фонда печени ежегодно в Соединенных Штатах проводят около 6000 операций по пересадке печени и около 17 000 больных ожидают эту операцию.

Общеизвестно, что цирроз печени и его грозные осложнения являются конечной стадией заболевания печени, в результате структурно-

морфологических изменений в печени, включающий выраженный фиброз с образованием узлов регенерации, приводящие к внутрипеченочному сосудистому сопротивлению. Однако, последние многочисленные научные данные доказывают о новой гипотезе и предположениях о интимных механизмах некро-воспалительных процессах и фиброгенезе печени, даже осложнения цирроза печени в виде асцита, бактериального перитонита, гепаторенального синдрома, портальной гипертензии, печеночной комы активного участия цитокинов [41-43, 58, 97, 134-135, 144].

В последние десятилетия учеными-гепатологами ведутся глубокие исследования интимных патогенетических механизмов прогрессирования цирроза печени и его осложнений. При этом также интенсивно изучаются патогенетические роли цитокинов, интерферонов и эндотелинов при хронических диффузных поражениях печени [6-8, 19, 27-28, 41-44, 47, 75, 168]. В настоящее время научно доказано, что цитокины, продуцируемые иммунными клетками активно участвуют в некро-воспалительных процессах при острых и хронических заболеваниях печени вирусной и невирусной этиологии, приводящие к фиброзу, затем циррозу печени с тяжелыми осложнениями [6-8, 27-28, 41-43, 51, 54, 80, 129, 170]. В настоящее время достаточно накоплен научный факт о ведущей роли фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) как цитокина, который играет важную роль в иммунопатологических процессах способствующих прогрессированию поражения печени и ее осложнений. В связи с этим в последние годы в качестве патогенетической антицитокиновой терапии фиброза и цирроза печени и его осложнений начали апробировать препараты из группы ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) – этанерцепт, адалимобат, инфлексимаб с достаточно положительным клинико-лабораторным эффектом. Вместе с тем начались исследования по изучению различных групп лекарственных средств с возможной антицитокиновой эффективностью при алкогольном и неалкогольном стеатогепатитах, циррозах печени различной этиологии. К лекарственным препаратам со свойством ингибировать ФНО-альфа относятся пентоксифил-

лин, лозартан, метформин, интерлейкин-10, интерлейкин-22 [10-12, 156]. Цитокины и алкогольная болезнь печени). В последние десятилетия пентоксифиллин широко применяется при алкогольных и неалкогольных стеатогепатитах, алкогольных гепатитах тяжелого течения и циррозах печени алкогольной этиологии [11, 26, 34, 35, 112, 122]. В то же время в литературе имеются недостаточные даже противоречивые сведения о корреляционной связи высокого содержания провоспалительных цитокинов и тяжести течения цирроза печени. Вместе с тем в литературе отсутствуют научные исследования по влиянию пентоксифиллина на систему цитокинов и факторов исключительно играющих в механизмах повреждения и восстановления паренхимы печени при циррозах печени. Это диктует необходимость изучения этой проблемы.

Целью настоящего исследования явилось изучение системы провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в патогенезе прогрессирования цирроза печени, с выявлением терапевтической активности пентоксифиллина.

Задачи исследования:

1. Изучить содержание про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных циррозом печени в стадии компенсации.
2. Изучить содержание про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных циррозом печени в стадии декомпенсации.
3. Изучить содержание про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных циррозом печени, осложненный печеночной комой.
4. Изучить влияние пентоксифиллина на содержание цитокинов при циррозе печени.
5. Изучить терапевтическую эффективность пентоксифиллина при циррозе печени.

Научная новизна. Впервые показано, что при циррозе печени происходит резкое повышение провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, которое коррелирует с активностью процесса.

Впервые установлено, что при развитии печеночной комы при циррозе печени наблюдается значимое повышение уровней провоспалительных цитокинов, особенно ФНО- α и ИЛ-6.

Впервые выяснено, что применение пентоксифиллина как антицитокинового препарата при циррозе печени снижает содержание провоспалительных цитокинов и повышает уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10.

Установлено, что применение пентоксифиллина при циррозе печени значительно снижает активность процесса и выраженность фиброза печени, уменьшает проявление декомпенсации и улучшает клиническое состояние больных.

Разработан алгоритм исследования цитокинов в диагностике прогноза цирроза печени и его осложнений.

Практическая значимость:

1. Для диагностики и прогнозирования цирроза печени предложен метод исследования провоспалительных цитокинов ФНО-альфа, ИЛ-2, ИЛ-6 и противовоспалительного цитокина ИЛ-10.

2. Предложен способ оценки степени декомпенсации цирроза печени и развитие печеночной комы путем определения уровня провоспалительных цитокинов.

3. Разработана комплексная терапия декомпенсированного цирроза печени с включением антицитокинового препарата пентоксифиллина.

4. Разработан способ выведения больных из печеночной комы путем использования препарата пентоксифиллина.

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Провоспалительные цитокины – ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-6 усиливают некроз, воспаление и фиброз печени при циррозе.

2. Противовоспалительный цитокин ИЛ-10 предотвращает действие провоспалительных цитокинов.

3. Провоспалительные цитокины участвуют в прогрессировании цирроза печени путем повышения активности процесса и степени декомпенсации.

4. При печеночной коме происходит значимое повышение уровня провоспалительных цитокинов и снижение содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-10.

5. Пентоксифиллин обладает антицитокиновым действием и снижает уровень провоспалительных цитокинов.

6. Применение пентоксифиллина в комплексной терапии цирроза печени снижает активность процесса, степень декомпенсации и улучшает состояние больных.

Личный вклад автора в проведении исследования

Автор принимал участие в планировании работы, в обследовании больных, составлении медицинских карт пациентов. Проанализировал современные данные отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации. Самостоятельно проведен сбор материала, статистическая обработка полученных данных, осуществлен анализ и обобщение результатов клинических и лабораторных исследований в выводах и практических рекомендациях. Результаты исследований автора опубликованы в местных и зарубежных научных журналах, доложены на конференциях, симпозиумах, конгрессах, заседаниях республиканской ассоциации гастроэнтерологов и гепатологов.

Внедрение результатов исследования в практику. Основные положения и результаты научного исследования были внедрены в практическую работу в клинике Государственного Учреждения «Институт гастроэнтерологии» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, ГКБ №5, Городской инфекционной больницы г. Душанбе.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены на республиканских научно-практических конференциях (Душанбе, 2015; 2017-

2019), XVI-XXY Российских гастроэнтерологических недель (Москва, 2015-2019), на заседании Ученого совета ГУ «Институт гастроэнтерологии» МЗ и СЗН Республики Таджикистан (Душанбе, протокол №4 05.12.2019 г.).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, из которых 5 статей в рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК Российской Федерации.

Структура и объём работы. Диссертация изложена на 98 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, двух глав результатов собственных исследований, обсуждения результатов и заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Диссертация иллюстрирована 19 таблицами и 2 рисунками. В списке литературы приведены 173 источника, из них 60 на русском и 113 на иностранных языках.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Цитокины: провоспалительные и противовоспалительные. Биологические свойства, роль в патогенезе заболеваний

Цитокины – низкомолекулярные белки и полипептиды, синтезируемые клетками иммунной системы и другими клетками, регулирующие различные биологические процессы как воспаление, рост, дифференцировку и продолжительность жизни клеток, стимулируя или подавляя клетки органов, апоптоз, а также неспецифические защиты организма.

Цитокины секретируются лимфоцитами, макрофагами, фибробластами, эндотелиями клеток. Термин цитокин был впервые предложен английским ученым S.Cohen в 1974 году. В норме цитокины в крови содержатся в очень низких концентрациях т.е. пикограммах. Цитокинам свойственны плеiotропность – способность одного и того же цитокина вызывать различные биологические эффекты. Цитокины в организме существуют в растворимой форме и синтезируются во внеклеточном пространстве. Они могут влиять на клетку аутокринно - действие секретируемого цитокина на саму секретируемую клетку, паракринно - действие цитокина на ближе расположенные клетки и ткани, и эндокринно - действие цитокина на расстоянии от клетки продуцента [79, 162].

Согласно проф. Т.М. Царегородцева (2009) идентифицированы в настоящее время более 100 цитокинов, среди них выделяют следующие основные группы: интерлейкины (ИЛ), интерфероны (ИФН), факторы некроза опухоли (ФНО), факторы роста, хемокины.

Единой классификации цитокинов не существует в связи с множественностью групп цитокинов и их действия на различные клетки и с различным эффектом. В связи с этим из множества классификаций наиболее удобным для иммунологов и практических врачей является классификация, основанная на функции регулируемых клеток – мишеней предложенной A.L. De Franco (2008). Согласно этой классификации цитокины делятся на:

1. Цитокины, регулирующие воспаление:

а) Провоспалительные цитокины – фактор некроза опухоли, интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и хемокины;

б) Противовоспалительные цитокины – интерлейкин-10 (ИЛ-10), ТФР и антагонист рецептора для интерлейкин-1 (IL-1Ra);

2. Цитокины, ингибирующие репликацию вирусов интерферон-альфа (ИНФ-альфа) и интерферон-бетта (ИНФ-бетта);

3. Цитокины, активирующие клетки лимфоидного ряда:

а) Цитокины, активирующие В-клетки – интерлейкин-4 (ИЛ-4), интерлейкин-5 (ИЛ-5), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-21 (ИЛ-21)

б) Цитокины, активирующие Т-клетки – интерлейкин-2 (ИЛ-2), интерлейкин-4 (ИЛ-4), интерлейкин-12 (ИЛ-12), интерферон-гамма (ИНФ-гамма);

4. Цитокины, активирующие клетки миелоидного ряда:

а) Цитокины, активирующие макрофаги - интерферон-гамма (ИНФ-гамма).

б) Цитокины, активирющие эозинофилы и тучные клетки - интерлейкин-3 (ИЛ-3), интерлейкин-4 (ИЛ-4), интерлейкин-5 (ИЛ-5), интерлейкин – 13 (ИЛ-13)

Другая классификация предложена по принципу в зависимости от того какие клетки иммунной системы продуцируют цитокины: различают интерлейкины – синтезирующие лейкоциты, монокины - продуцируют моноциты и лимфокины – продуцируют лимфоциты.

Фактор некроза опухоли-альфа. История изучения этого цитокина известен первым цитокином, так называемым кахексином, который был впервые выделен в сыворотке крови мышей в 1962 году, вызывающий некроз опухоли. Ген ФНО расположен в 6-ой хромосоме. Существуют ФНО- α вырабатываемые макрофагами и ФНО- α - лимфоцитами [62]. ФНО-альфа имеет 2 рецептора - TNF-R₁ и TNF-R₂, которые расположены в различных клетках-фибробластах, эндотелиальных клетках и нейтрофилах [95]. В большое семейство и суперсемейство ФНО- α входит 18 лигаидов, которые взаимодей-

ствуют с 29 рецепторами, а суперсемейство ФНО-альфа состоит из 19 лигандов, которые демонстрируют провоспалительную активность через активацию фактора транскрипции NF- κ B, пролиферативную деятельность через киназы и часть из них играют большую роль в апоптозе и дифференцировке клеток [93].

Известно, что фактор некроза опухоли альфа является ведущим цитокином, участвующим в различных физиологических и патологических процессах в организме, как воспаление, дифференцировка и пролиферация клеток, апоптоз. Установлено, что ФНО- α может выполнять как защитную функцию, так и отрицательную функцию в организме. В нормальных физиологических условиях данный цитокин вырабатывается различными иммунными и неиммунными клетками – В-лимфоцитами, Т-лимфоцитами, естественно киллерами, фибробластами, тучными клетками, мононуклеарными фагоцитами, базофилами, клетками эндотелия сосудов. Поэтому понижение или повышение продукции ФНО- α может положительно или отрицательно влиять на организм. ФНО- α в организме присутствует в двух биологических формах: растворимый, обуславливает патологический эффект цитокина и трансмембранный, обуславливает его биологическую активность. ФНО- α - плеiotропный цитокин т.е. он реализует свои биологические свойства различными путями: аутокринно, паракринно или паракринной непосредственно воздействует на клетку [62].

В настоящее время известно, что ФНО стимулирует высвобождение рилизинг-гормона в гипоталамусе, что угнетает аппетит и вызывает кахексию, в связи с этим его называют кахектином. Повышенная концентрация этого цитокина также способствует высокой лихорадке больного, стимулирует острую воспалительную реакцию активизируя синтез С-реактивного белка, увеличивает активацию тромбоцитов и их адгезию и окклюзию микрососудов, что вызывает некроз опухолевой ткани [95]. Стимулятором секреции ФНО-альфа является бактериальный эндотоксин, липополисахариды грамотри-

рицательных бактерий кишечника, интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор роста тромбоцитов (PDGF) и онкостатин М.

Фактор некроза опухоли- α и цитолиз печеночных клеток при циррозе печени. ФНО- α , продуцируемый клетками Купфера вызывает некроз и апоптоз гепатоцитов с помощью двух своих рецепторов – ФНО- R_1 и ФНО- R_2 , TRAIL на мембране клеток [46]. Авторы утверждают, что повышенная чувствительность клеток печени к ФНО- α , индуцировавшему апоптоз и некроз, коррелируют с повышенной продукцией ФНО- α с параллельным нарастанием уровня активности АЛТ. Б.Н. Левитан и соавт. (2017) [32] также доказали, что повышенная концентрация ФНО- α и его растворимого рецептора II-го типа (sTNF- R_{II}) - ассоциируется с активностью некро-воспалительного процесса в печени у больных с хроническим гепатитами и циррозом печени. ФНО- α проявляет провоспалительное действие, обеспечивает также за счет экспрессию других цитокинов - ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18 [4]. С целью оценки взаимосвязи между функцией ональными показателями печени и уровнями цитокина Б.Б Фишман и соавт. (2017) [55] изучали концентрацию провоспалительных цитокинов - ФНО-альфа, ИЛ-2, ИЛ-6 у больных циррозом печени вирусной этиологии. Авторами доказано что на фоне снижения компенсаторных возможностей у больных ЦП достоверно нарастанию уровней провоспалительных цитокинов - ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-6.

Повышенная продукция ФНО выявляется при многих острых и хронических и аутоиммунных заболеваниях печени. ФНО- α является основным цитокином (медиатором) гепатотоксичности при поражении печени. Он активирует одновременно несколько внутриклеточных путей воспаления, гибели клеток и пролиферации. ФНО- α также может выполнять противоположное, противовоспалительное действие при любых повреждениях печени - способствовать восстановлению массы печени, стимулируя пролиферацию гепатоцитов и регенерацию печени.

С целью изучения роли ФНО- α и других провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в патогенезе цирроза печени в сравнительном ас-

пекте исследованы уровни ФНО- α , ТФР (трансформирующий фактор роста), ИЛ-1 β , ИЛ-2,6,8,10 у больных циррозом печени HCV этиологии, алкогольным циррозом и гепатопортальным склерозом. Авторами установлено высокое содержание ФНО- α , ИФН- λ и ИЛ-10 у больных циррозом печени HCV этиологии и наименьшее содержание этих показателей у больных с алкогольным циррозом и гепатопортальным склерозом. Эти данные свидетельствуют о том, что ТФР возможно играет важную роль в фиброгенезе печени, а ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6,8 участвуют в патогенезе тяжелых воспалительных реакций в печени [69, 114]. Другими авторами доказана связь между уровнем провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, 8, 22) и тяжестью цирроза печени, особенно ФНО- α у больных с различной стадией согласно классификации Child-Pugh и был доказан высокий уровень провоспалительных цитокинов у больных с печеночной энцефалопатией независимо от этиологии цирроза печени [97]. В сравнительном аспекте ФНО- α и ИЛ-6 также были изучены у больных циррозом печени с асцитом без спонтанного бактериального перитонита, с бактериальным перитонитом и асцит при канцероматозе брюшины в сыворотке крови и в асцитической жидкости. Исследование этих авторов также показали высокие цифры ИЛ-6 и ФНО- α в асцитической жидкости по сравнению с уровнем в сыворотки крови. Максимально высокие уровни этих цитокинов были выявлены у больных со спонтанным бактериальным перитонитом и канцероматозе брюшины [141]. Похожие результаты были получены L Maria et al. (2014). Так, авторы также изучили провоспалительные и противовоспалительные цитокины (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6,10) у больных циррозом печени с асцитом без спонтанного бактериального перитонита и со спонтанным бактериальным перитонитом. Авторы также установили высокие цифры ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6,10 в асцитической жидкости с бактериальным перитонитом по сравнению с больными без перитонита, что является доказательством того что бактериальный перитонит усиливает экспрессию цитокинов и их рецепторов. P.Sabry и соавт (2015) [144] изучили ФНО- α у 70 больных циррозом печени, которые были разделены согласно

градиенту Чайлд-Пью. Авторы получили наивысшие показатели ФНО- α у больных с нарастающей печеночной недостаточностью и печеночной энцефалопатией. Исследования показали, что ФНО- α возможно является цитокиномучаствующим в патогенезе печеночной энцефалопатии. Другими авторами изучены содержание провоспалительных цитокинов у 50 больных циррозом печени с признаками печеночной энцефалопатии и 30 больных циррозом печени без признаков печеночной энцефалопатии. Эти исследования также показали положительную связь с содержанием провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6,8 со степенью тяжести независимо от этиологии цирроза печени [97, 106, 111, 124, 125, 150].

М. Odeh и соавторами (2007) [134] в сравнительном аспекте изучены уровни ФНО- α и аммиака у больных с хронической печеночной недостаточностью. Установлено, что концентрация ФНО- α и аммиака прямо пропорционально связано и коррелирует с тяжестью течения цирроза печени. Это послужило основанием выдвинуть авторами новую теорию печеночной энцефалопатии - «теория ФНО- α ».

Интерлейкин-2 (ИЛ-2) провоспалительный цитокин продуцируемый лимфоцитами, который участвует в росте и дифференцировке Т- и В-клеток, а также усиливает цитолитические свойства натуральных киллеров (НК). Доказано также, что ИЛ-2 участвует в пролиферации полиморфных клеток [165]. ИЛ-2 действует через различный гетерогенный комплекс рецепторов – рецептор ИЛ-2 α , CD25, рецептор ИЛ-2, бета (CD-122) и рецептора ИЛ-гамма (CD-122). Роль ИЛ-2 в патогенезе заболеваний печени были изучены Seilder и соавт., 2012 [148]. Авторы полагают, что ИЛ-2 является индикатором воспалительной активации клеток печени и течение заболевания у больных циррозом печени. Уровень провоспалительного цитокина ИЛ-2 было достоверно повышено по сравнению с контрольной группой независимо от этиологии поражения печени. По мнению авторов, эти данные являются показателем и потенциальным маркером активации иммунных клеток при заболевании печени. Уровни ИЛ-2 и ФНО- α в сыворотке крови у больных циррозом печени

были изучены испанскими гепатологами [92]. Исследовали у 49 больных (33 алкогольных и 16 вирусных) циррозом печени показали высокий уровень ИЛ-2 и ФНО- α независимо от этиологии цирроза печени, что возможно связано со стимуляцией Т-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов.

Исследование по сравнительному изучению растворимого рецептора ИЛ-2 (ИЛ-2R), ИЛ-10, ИЛ-12 у больных с хроническим гепатитом (НСV), циррозом печени (НСV) и гепатоцеллюлярной карциномой (НСV) этиологии показали возрастающие концентрации растворимого рецептора ИЛ-2 ($664,6 \pm 223$ пг/мл; $878,7 \pm 330$ пг/мл; 1037 ± 412 пг/мл). Таким образом авторы доказали связь с повышением уровня растворимого рецептора ИЛ-2 с прогрессированием заболевания печени НСV этиологии [107].

V. Вараки соавт., (2009) [67] исследовали содержание сывороточного растворимого рецептора ИЛ-6 у 84 больных с первичным билиарным циррозом и отмечают статистически значимое повышение содержания этого провоспалительного цитокина (1527 ± 106 пг/мл $p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. Эти исследования демонстрируют корреляцию между содержанием рецептора ИЛ-2 и стадией воспалительной активности и реакцией на лечение первичного билиарного цирроза.

Высокие уровни растворимого рецептора ИЛ-2 и ФНО- α также выявлены у больных с гепатоцеллюлярной карциномой печени и возможно являются дополнительными предикторами ГЦК [61,140].

Интерлейкин-6 (ИЛ-6)—мультифункциональный цитокин с провоспалительным и противовоспалительным свойством, синтезируемый макрофагами, Т-клетками, эпителиальными хондроцитами, кератиноцитами, гладкомышечными клетками кровеносных сосудов. ИЛ-6 связывается с поверхностью клеток имеющих рецепторный комплекс, состоящий из двух трансмембранных белков: рецептора ИЛ-6 и CD-130. Рецептор CD-130 связывает множество других интерлейкинов, относящихся к надсемейству ИЛ-6. ИЛ-6 является главным медиатором острой фазы воспаления и способствует синтезу острофазных белков в печени: С-реактивный белок, гаптоглобулин, фиб-

риноген, α_1 -антихемотрипсин и сывороточной амилоидазы А. Высокое содержание ИЛ-6 соответствует выраженности лихорадки и других проявлений инфекционного процесса. ИЛ-6 может оказать и противовоспалительное действие, т.е. ингибировать синтез провоспалительных цитокинов ИЛ- 1_β и ФНО- α .

Исследования по изучению ИЛ-6 у больных с НАЖБП, хроническим гепатитом и циррозом печени показали наивысшее повышение ИЛ-6 у больных циррозом печени и может быть использован как дополнительный критерий оценки тяжести цирроза печени [51]. Г.К. Мироджов и соавт., (2012) [42] доказали важную роль ИЛ-6 и оксида азота (NO) в патогенезе портальной гипертензии и прогрессировании печеночных и системных гемодинамических изменениях при циррозе печени. Авторами установлены, что высокий уровень ИЛ-6 и оксида азота в сыворотке крови больных циррозом печени способствовали дальнейшему прогрессированию портальной гипертензии и цирротического процесса в печени. Куликов и соавт., (2015) [27] также изучая провоспалительные цитокины ИЛ-2,6 и ФНО- α у больных циррозом печени различной степени тяжести согласно градиенту Чайлд-Пью наиболее высокое содержанием ИЛ-6 установили у больных циррозом печени класса С. Подобные исследования проведены у больных циррозом печени различной стадии используя классификацию Чайлд-Пью выполнены П.К Холматовым и соавт. (2012) [57]. Авторами доказано статистически значимое повышение ИЛ-6 у этих групп больных по сравнению со значениями контрольной группы.

С целью уточнения роли ИЛ-6 у больных циррозом печени осложненный печеночной энцефалопатией группой авторов изучены содержание ИЛ-6 у больных без и с явлениями печеночной энцефалопатии. Авторами показаны самыми высокие показатели ИЛ-6 у больных циррозом печени осложненный печеночной энцефалопатией и возможно является предиктором осложнения цирроза печени [130]. Доказано высокое содержание ИЛ-6 у больных циррозом печени осложненный спонтанным бактериальным перитонитом, который

является неблагоприятным прогностическим признаком инфекционного осложнения цирроза печени по сравнению с группой с неосложненным циррозом [168]. Роль провоспалительных цитокинов при острой и хронической печеночной недостаточности также является значимым. Так, J. Claria [75] у 522 больных с острой и хронической недостаточностью установили высокие уровни провоспалительных цитокинов по сравнению с больными без печеночной недостаточности.

Интерлейкин-10 (ИЛ-10) представляет собой многофункциональный противовоспалительный цитокин, который ингибирует активность функций Т-клеток, моноцитов, макрофагов. Главной функцией ИЛ-10 является ограничение и прекращение воспалительных реакций в организме. Кроме того, ИЛ-10 регулирует рост и дифференцировку В-клеток, НК-клеток, цитотоксических и Т-хелперных клеток, тучных клеток, гранулоцитов, дендритных клеток, кератиноцитов и эндотелиальных клеток [104]. Этой же группой авторов недавно также было доказано, что ИЛ-10 занимает центральное место в регуляции иммунных воспалительных реакций в организме [104]. ИЛ-10 продуцируется макрофагами, дендритными клетками, В-клетками. Функциональный рецептор ИЛ-10 состоит из 4 молекул рецептора ИЛ-10 (ИЛ-10R₁ и ИЛ-10R₂). Доказано, что ИЛ-10 непосредственно ингибирует липополисахариды (LPS) грамотрицательных кишечных бактерий, а опосредованно путем индукции провоспалительных цитокинов - ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-12, ИФН- λ (Mosseretal, 2008). Данные экспериментальных исследований на животных и клинических исследований доказывают достаточно превентивную роль ИЛ-10 при различных заболеваниях печени: вирусных и аутоиммунных гепатитах, алкогольном поражении печени [108].

Ведение рекомбинантного ИЛ-10 у мышей при экспериментальном повреждении печени способствовали уменьшению уровней провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-12, ИФН- λ), апоптоз гепатоцитов, уменьшение печеночных нейтрофилов и некро-воспалительных процессов в печени [116]. В условиях эксперимента и клиники доказали роль ИЛ-10 у больных с

алкогольной болезнью печени приводит к уменьшению некроза и фиброза. ИЛ-10 оказывает прямое влияние на продукцию коллагена и коллагеногенез, модулирует при ремодулировании внеклеточного матрикса и косвенно фиброгенез путем контроля секреции $TGF\beta_1$ [116].

Необходимо отметить, что некоторые провоспалительные цитокины обладают также гепатопротективным свойством. Так, например ИЛ-10 и ИЛ-6 защищают от алкогольного поражения печени путем активации транскрипции 3 (STAT 3). При этом ИЛ-10 играет двойную роль при этаноловом повреждении печени с помощью ингибирования ФНО- α , уменьшая повреждение печени путем связывания рецепторным комплексом (ИЛ-10 R_2 , ИЛ-22 R_1) на поверхности гепатоцитов. И наконец, ИЛ-22 является эффективным средством для лечения тяжелых форм алкогольной болезни, который обладает антиапоптотическим, пролиферативным, противовоспалительным свойством, уменьшает стеатоз [91, 109].

Таким образом, цитокины это гормоноподобные медиаторы, которые обладают широким спектром биологических эффектов, регулирующие физиологические и патологические процессы как рост, пролиферация, дифференцировка клеток, метаболизм и воспаление. Если провоспалительные цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИФН- λ , ФНО- α) стимулируют синтез белков острой фазы воспаления, расстройство гемодинамики, развитие гипертермии, некроза, кахексии, адгезии, хемотаксис лейкоцитов в очаге воспаления, окислительный стресс, а противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-17, ИЛ-22) способствуют ограничению очага воспаления, повышению барьерной функции, регенерацию, предотвращению системных осложнений и формированию защитных сил организма [6-8, 18-19, 27-28, 34-35, 41-42, 58, 67, 107, 168].

1.2. Цитокины при хронических диффузных заболеваниях печени

Роль цитокинов в развитии фиброгенеза печени изучены многочисленными авторами. В физиологических условиях печеночные фибробласты -

клетки Ито играют основную роль в регуляции фиброгенеза в печени. Это связано с выработкой этих клеток профибротических и антифибротических факторов, которые находятся в динамическом равновесии. Так, например антифиброическими факторами являются матриксные ферменты – металлопротеазы: коллагеназа, желатиназа, стромолизин. В свою очередь активность этих металлопротеиназ так же подавляются ингибиторами металлопротеиназы, которые вырабатываются так же клетками Ито. При повреждении печени любой этиологии выделяются в большом количестве биологически активные вещества – интерлейкин-1, ФНО-альфа, оксид азота, эндотелин, которые в свою очередь активируют функции клеток Ито. При этом клетки Ито вырабатывают тромбоактивирующий фактор (PDGF) и трансформирующий фактор роста (TGF бета-1). Трансформирующий фактор роста это группа цитокинов стимулирующих регенераторные процессы, рост соединительной ткани, миофибробластов, образование коллагена, фибронектина, синтез внеклеточного и реструктурирование внутриклеточного матрикса [15-17, 29-31, 37, 53, 59, 63, 116, 149]. При хронических заболеваниях печени любой этиологии нарушается равновесие между фибротическими и антифибротическими факторами, в результате чего происходит трансформация клеток Ито в миофибробласты и усиленная выработка внутриклеточного матрикса. Усиленная гиперпродукция внутриклеточного матрикса и перераспределение ее в пространстве Диссе сопровождаются нарушением васкуляризации синусоидов с развитием фиброза и затем этот процесс приводит к циррозу печени [13-14, 38, 40, 53, 66, 103, 138].

В последние два десятилетия ученые интенсивно изучают состояние сложной многофакторной и полифункциональной системы цитокинов, регулирующие воспаление, механизмы повреждения, функциональное состояние клеток, иммунный ответ, апоптоз, гемопоэз и другие иммунокомпетентные клетки и продуцируемые ими цитокины играют важную роль в прогрессирующем повреждении печени, развитии фиброза при вирусных и невирусных заболеваниях печени [3, 20-21, 41, 129, 149].

Так, японские исследователи доказали, что у больных с неалкогольным стеатогепатитом воспалительный процесс в печени с повышением продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), (окислительного стресса), развитие фиброза и повышение резистентности к инсулину сопровождались повышением продукции ФНО- α и ИЛ-6 [149]. Поражение печени при сахарном диабете от стадии стеатоза до цирроза печени уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α в сочетании с малоновым диальдегидом оказались высокими [129].

Доказано что уровни ИЛ-9 и ИЛ-10 являются прогностическими признаками острой и хронической печеночной недостаточности у больных циррозом печени HBV этиологии [170]. Исследования M. Luo et al (2013) [128] показали, что повышение уровня ИЛ-6 в сыворотке крови с тяжестью течения печеночной энцефалопатии и уровни аммиака в сыворотке крови у больных циррозом печени [84].

Роль цитокинов в развитии портальной гипертензии у больных циррозом печени были изучены Gauta Mehta et al., (2014) [94]. Было показано, что в патогенезе портальной гипертензии цитокины играют большую роль. Бактериальная транслокация кишечной микрофлоры и их эндотоксинов (липолисахариды) в брыжеечные лимфоузлы. Бактериальная транслокация и липополисахариды способствуют активации Toll-подобных рецепторов (TLR4), рецепторы которых находятся в клетках печени – клетки Купфера, которые продуцируют цитокин TNF- α , ИЛ-1,6,12. Это способствует увеличению продукции оксида азота (NO) и других вазоактивных медиаторов (эндотелин, тромбоксан, лейкотриены), которые активируют ренин-ангиотензивную систему, которая увеличивает внутрипеченочное сопротивление крови. Назначение больным препаратов из группы кишечных антисептиков (рифаксимин, норфлоксацин) способствует снижению портального давления, а также антицитокиновых препаратов. Хотя традиционно принято считать, что портальная гипертензия является результатом структурных изменений в печени, включая выраженный фиброз и образование узлов регенерации приводят к

внутрипеченочному сосудистому сопротивлению. Однако, последние многочисленные данные свидетельствуют о новой гипотезе, что в патогенезе портальной гипертензии и тяжести его течения принимают активное участие медиаторы воспаления – про- и противовоспалительные цитокины.

С целью изучения роли цитокинов в патогенезе цирроза печени L. Liogent и соавт., (1996) [114] исследовали уровни цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2,6,8,10; ФНО- α , ТФР и ИФН- λ) у больных циррозом печени вирусной (НСV) этиологии, алкогольным циррозом и гепатопортальным склерозом. Установлено выраженное повышение ИЛ-10, ФНО- α , ИФН- λ у больных циррозом печени вируса С (НСV) и меньше у больных с алкогольным циррозом и гепатопортальным циррозом. Это свидетельствует о том, что если трансформирующий фактор роста- β возможно играет важную роль в развитии фиброза печени, а ИЛ-1 β , ИЛ-2, 6, 8, 10; ФНО- α , ТФР и ИФН- λ участвуют в патогенезе тяжелых воспалительных реакций в печени [86, 99].

Высокие содержания провоспалительных цитокинов – ИЛ-12, ИЛ-6 выявили у больных циррозом печени класса С согласно градиенту Чайлд-Пью, независимо от этиологии цирроза печени [142]. Другие авторы также доказали, что высокие уровни цитокина ИЛ-6, ИЛ-17 у больных с терминальной стадией цирроза печени или цирроз печени осложненный бактериальной инфекцией [90]. В сравнительном аспекте ИЛ-6 и ФНО- α также были изучены у больных циррозом печени с асцитом без спонтанного бактериального перитонита, с бактериальным перитонитом и асцит при карциноматозе брюшины в сыворотке крови и асцитической жидкости. Исследование этих авторов также показали высокие цифры провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α), особенно в асцитической жидкости. Очень высокие показатели были при бактериальном перитоните и карциноматозе брюшины. Похожие результаты также были получены L. Maria и соавт., (2012). Так авторы также изучили провоспалительные и противовоспалительные цитокины ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10 у больных циррозом печени с асцитом без спонтанного бактериального перитонита и с перитонитом. Авторы также установили высокие

цифры ИЛ-10, ИЛ-6, ФНО- α в асцитической жидкости со спонтанным перитонитом, по сравнению с больными без перитонита, что является доказательством того, что бактериальный перитонит усиливает экспрессию цитокинов и их рецепторов [9].

Общеизвестно, что ФНО- α играет большую роль в дисциркуляторных нарушениях и воспалительных процессах в печени и ее прогрессировании. При этом назначение препаратов из группы ингибиторов ФНО- α предупреждает развитие грозного осложнения цирроза печени такого как гепаторенальный синдром [85, 88-98, 157]. Исследования Т.С. Морозовой и соавт., 2016 [44] показали высокие уровни концентрации провоспалительных цитокинов – ИЛ-6 и ФНО- α и резкое снижение противовоспалительных цитокинов ИЛ-2, ИЛ-4 и ИФН- λ у больных с хроническим гепатитом и циррозом печени HBV и HCV инфекции.

1.3. Антицитокиновые средства в лечении заболеваний печени

В настоящее время достаточно накоплен научный факт о ведущей роли фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) как цитокина, который играет важную роль в иммунопатологических процессах способствующие прогрессированию поражения печени и ее осложнений. В связи с этим в последние годы в качестве патогенетической антицитокиновой терапии фиброза и цирроза печени и его осложнений начали апробировать препараты из группы ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) – этанерцепт, адалимобат, инфлексимаб с достаточно положительным клинико-лабораторным эффектом. Центр по изучению лекарственно-индуцированных поражений печени Соединенных штатов были изучены у 899 больных с лекарственно-индуцированными поражениями печени и не было ни одного случая поражения печени при длительном употреблении пентоксифиллина [73]. Вместе с тем начали изучать различные группы лекарственных препаратов с возможной антицитокиновой эффективностью при фиброзах и циррозах печени различной этиологии. К лекарственным препаратам с возможным свойством ин-

гибиторать ФНО-альфа относится пентоксифиллин, лозартан, метформин [11, 68, 156]. В последние десятилетия пентоксифиллин широко применяется при алкогольных и неалкогольных стеатогепатитах, алкогольных гепатитах тяжелого течения и циррозах печени алкогольной этиологии [11, 26, 34-35, 48-49, 52, 71, 81, 112, 122, 126].

Пентоксифиллин (диметил-оксогексил-ксантин) как производный ксантина был синтезирован в Германии в конце 60-х годов. После успешного экспериментального изучения у животных и только в 1984 году был утвержден в США в качестве сосудорасширяющего средства для лечения нарушений периферического кровообращения, обусловленный атеросклерозом сосудов головного мозга, ишемической болезнью сердца, сахарного диабета, перемежающей хромоте. Данные многочисленных исследований доказали, что пентоксифиллин способствует уменьшению вязкости крови, снижению агрегации тромбоцитов и образованию тромбов. Дальнейшее исследование фармакологических свойств пентоксифиллина как неселективного ингибитора фосфодиэстеразы показало, что препарат тормозит разрушение внутриклеточного цАМФ, усиливая эффекты аденозина, снижает синтез ФНО-альфа и лейкотриенов. Эти данные послужили основанием для дальнейшего изучения эффективности пентоксифиллина при заболеваниях печени.

При экспериментальном исследовании Shabnam M. и соавт., (2013) [151] были доказаны терапевтические свойства пентоксифиллина при остром токсическом повреждении печени у крыс линии Wistar в эксперименте путем внутрибрюшного введения 3,4-метилendioксиметфетамина (MDMA). Экспериментальные исследования этих авторов показали, что высокие дозы пентоксифиллина (200 мг/кг) способствовали снижению апоптоза, некро-воспалительных процессов и уменьшению количества коллагена и фиброза в ткани печени. Авторы экспериментальных исследований предполагают, что благотворное воздействие пентоксифиллина при поражении печени связаны с ингибированием фосфоэстеразы, повышением уровня цАМФ, снижением содержания провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, трансфор-

мирующего фактора роста (TGF- β), интерферона-гамма (IFN- λ), также активации звездчатых клеток и экспрессию мРНК проколлагена-I.

Пентоксифиллин обладает широким спектром фармакологической активности при различных острых и хронических заболеваниях печени. Так, показано что пентоксифиллин в эксперименте у крыс способствовал снижению апоптоза и фиброза поврежденной печени метамфенином [151], снижению портальной гипертензии при циррозе в эксперименте у крыс [145] и у больных циррозом печени [89], снижает интенсивность при неалкогольной жировой болезни в эксперименте у крыс [67] и в клинических условиях [11, 112] снижает смертность при остром алкогольном гепатите [122] и антифибротической терапии неалкогольной жировой болезни, алкогольной болезни печени – стеатогепатит, цирроз печени [29, 30]. В литературе имеются единичные сообщения о применении пентоксифиллина при циррозах печени D. Lebrecci соавт., (2010) [113], где сообщается, что длительное назначение пентоксифиллина больным циррозом печени способствует значительному уменьшению частоты развития его осложнений (асцит, печеночная энцефалопатия, гепато-ренальный синдром, бактериальный перитонит, кровотечение из варикозных вен пищевода). В.Т. Ивашкин и соавт. (2013) [23] доказали, что длительное назначение пентоксифиллина в дозе 400 мг в сутки значительно снижает проявления гепато-ренального синдрома и смертность больных от цирроза печени от 35 и 46% до 8 и 24% соответственно [124].

Отсутствие глубоких и всесторонних научных исследований по изучению пентоксифиллина на цитокины и факторы, исключительно играющих важную роль в механизме повреждения паренхимы печени при циррозе печени и его осложнений, связанными цитокинами, диктует необходимость серьезного изучения этой проблемы.

По данным некоторых авторов пентоксифиллин не уменьшает смертность больных от цирроза печени, но снижает частоту риска развития его осложнений асцит, бактериальный перитонит, кровотечение, энцефалопатия [113]. Экспериментальное исследование у крыс показало снижение апоптоза

и фиброза вызванных повреждением печени метамфемином на фоне терапии пентоксифиллином [151].

Анализ систематического обзора W. Li и соавт., (2011) [166] из 6 исследований: 2 рандомизированных, двойных слепых и 4 проспективных когортных исследований по лечению больных пентоксифиллином у больных с неалкогольной жировой болезнью печени и с неалкогольным стеатогепатитом доказан положительный эффект – снижение АЛТ ($n=50$, $p<0,03$) и АСТ ($n=37$, $p<0,01$) и улучшению гистологических показателей печени, по сравнению с группой плацебо или получавшие урсодезоксихолевую кислоту.

Известно, что инсулинорезистентность, оксидантный стресс и повышение уровней провоспалительных цитокинов являются ключевыми патофизиологическими механизмами в НАЖБП. Эти научные данные послужили основанием изучить возможное превентивное действие пентоксифиллина в эксперименте и в клинике. Так, пентоксифиллин в экспериментальных исследованиях у крыс, затем в клинических условиях оказался эффективным при НАЖБП с тяжелой жировой дистрофией, воспалением, фиброзом. Эти группы авторов рекомендуют применение пентоксифиллина в качестве адъювантной терапии при НАЖБП [64, 158, 164, 166]. Доказана также в экспериментальных условиях превентивная роль пентоксифиллина при лекарственно-индуцированном поражении печени у крыс при помощи тиоацетамидом [76, 127].

У 176 больных циррозом печени осложненным асцитом назначение пентоксифиллина в дозе 1200 мг в сутки в течение 6 месяцев эффективно снижает риск развития гепаторенального синдрома [161].

Ряд авторов показали, что применение пентоксифиллина при алкогольном поражении печени (алкогольный гепатит тяжелого течения) снижает краткосрочную смертность (смертность в течение 28 дней) этой категории больных [83, 139].

По данным ряда авторов пентоксифиллин при алкогольном гепатите является лучшим, безопасным и дешевым препаратом по сравнению с глюко-

кортикоидами. Так, рандомизированные контролируемые исследования из 10 групп исследований включающие 884 участников проведенные R.Parker и соавт., (2013) [137] доказали высокую эффективность пентоксифиллина при алкогольном гепатите тяжелого течения, когда назначение кортикостероидов были противопоказаны [137]. Сравнительное изучение пентоксифиллина и преднизолона при многоцелевом двойном слепом рандомизированном исследовании состоящей из 1103 пациентов с острым алкогольным гепатитом не улучшают выживаемость этих больных, по сравнению с преднизолоном, и не было различий в действии этих препаратов [122]. По данным систематического обзора S. Singh et al., (2015) [153, 154] анализ 22 рандомизированных контролируемых исследований состоящий из 2621 больных показали, что пентоксифиллин снижает риск короткосрочной смерти (смерть в течение 28 дней) больных тяжелой алкогольной болезнью печени уступая только преднизолону.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика обследованных больных

Под нашим наблюдением находилось 126 больных циррозом печени различной этиологии от 17 до 77 лет. Диагноз основного заболевания основывался согласно клиническим рекомендациям Всесоюзного научного общества гастроэнтерологов 2011 года и по классификации цирроза печени (ЦП) согласно градиенту Чайлд-Туркот-Пью 1996 года. Принцип создания классификации тяжести цирроза печени основано исходя из 5 параметров: наличие асцита, энцефалопатии, уровень общего билирубина в плазме в микромоль на литрах, альбумина, протромбинового индекса или международного нормализованного отношения. Эти данные оцениваются в баллах и выделяют три класса: А, В, С. Согласно предложенной классификации класс А (компенсированный) соответствует 5-6 баллам; класс В (субкомпенсированный) соответствует 7-9 баллам и класс С (декомпенсированный) - 10-15 баллам.

Таблица 1

Общая характеристика больных циррозом печени по классификации Чайлд Пью (n=126)

| Цирроз печени | HBV | HCV | HBV +HDV | HBV+ этанол | HCV + этанол | % |
|-----------------------------|------------|------------|-----------------|--------------------|---------------------|----------|
| ЦП Чайлд Пью-класс А (n=18) | 5 | 5 | 7 | - | 1 | 14,2% |
| ЦП Чайлд Пью-класс В (n=14) | 2 | 3 | 7 | - | 2 | 11,1% |
| ЦП Чайлд Пью класс С (n=77) | 16 | 18 | 41 | - | 2 | 61,1% |
| Печеночная кома (n=17) | - | - | 11 | 4 | 2 | 13,4% |

Все обследованные нами больные находились на стационарном обследовании и лечении в клинике Государственного учреждения «Институт гастроэнтерологии» в период 2014-2017 годы. Среди обследованных больных циррозом печени в стадии класс А (компенсированный) согласно градиенту

Чайлд-Пью – 18 больных, ЦП класс В (субкомпенсированный) по градиенту Чайлд-Пью – 14 больных, и ЦП класс С (декомпенсированный) по градиенту Чайлд Пью – 77 больных, и цирроз печени осложненный печеночной комой- 17 больных.

Диагностика и оценка больных циррозом печени, осложненной печеночной комой оценивалась согласно классификации по шкале Глазго (Glasgow comascale, 1974). Согласно шкале Глазго состояние больного с печеночной комой оценивается по трем клиническим признакам: открывание глаз, реакция на голос и реакция на боль. Интерпретация полученных результатов по шкале комы Глазго следующие: 15 баллов – сознание ясное, 13-14 баллов – оглушенное, 9-12 баллов – сопор, 4-8 баллов – кома, 3 – гибель коры головного мозга. Обследованные нами больные были распределены на 4 группы. Распределили обследованных больных по полу, возрасту и диагнозу (табл. 2).

Таблица 2

Распределение обследованных больных ЦП по возрасту и полу

| Возрастные периоды больных (лет) n=126 | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------------------|-------|---|-------|---|-------|----|-------|----|-------|---|-------|---|-------|---|
| Возраст Пол | До 20 | | 20-29 | | 30-39 | | 40-49 | | 50-59 | | 60-69 | | 70-79 | |
| | М | Ж | М | Ж | М | Ж | М | Ж | М | Ж | М | Ж | М | Ж |
| ЦП класс А по Чайлд-Пью (n=18) | 1 | - | 3 | 2 | 2 | 4 | 1 | 3 | - | 2 | - | - | - | - |
| ЦП класс В по Чайлд-Пью (n=14) | 1 | - | 1 | 1 | 5 | 1 | 2 | 3 | - | - | - | - | - | - |
| ЦП класс С по Чайлд-Пью (n=77) | 1 | - | 2 | 1 | 14 | 10 | 17 | 15 | 5 | 4 | 4 | 2 | 2 | - |
| Печеночная кома (n=17) | - | - | - | - | 5 | 2 | 5 | 3 | 1 | 1 | - | - | - | - |

Как видно из представленной таблицы среди обследованных нами больных мужчин было 72, а женщин 54. Таким образом, было показано, что наибольший процент заболевания циррозом печени приходится на самый трудоспособный и молодой возраст среди как мужчин, так и женщин. Средний возраст обследованных нами больных составил $36,9 \pm 0,8$. Сопутствующие патологии выявлены у 27 (21,4%) больных циррозом печени. У 4 (3,1%)

были выявлены ЖКБ, хронический панкреатит у 8 (6,3%), сахарный диабет – 1 (0,7%), хронический гастрит и гастродуоденит у 14 (11,1%). Контрольную группу составили 16 практически здоровые лица – сотрудники ГУ «Институт гастроэнтерологии», которым также проводились клинико-биохимические и инструментальные методы исследования.

При клинико-anamnestических обследовании больных были учтены анамнестические данные: перенесенные желтушные заболевания в прошлом, лечение у врача стоматолога, перенесенные хирургические операции в анамнезе, переливание крови или плазмы, употребление инъекционных наркотиков, донорство крови. Также учитывались профессиональные риски медицинских работников – хирургов, гинекологов, стоматологов. При объективном обследовании больных циррозом печени были выделены следующие синдромы: астено-вегетативный, диспептический и собственно печеночный. Астено-вегетативный синдром у обследованных больных характеризовался общей слабостью, раздражительностью, сонливостью или бессонницей, эмоциональной лабильностью, потливостью, тяжестью в голове или головными болями, головокружением, вялостью и адинамией. Диспептический синдром: быстрое переполнение и тяжесть в эпигастрии, тошнота, отрыжка, распирающие боли по всему животу, метеоризм, запоры или неустойчивый стул, переливание в животе, похудание, снижение аппетита. Собственно печеночный синдром характеризовался: наличием желтухи кожных покровов и склер, кожный зуд, потемнением цвета мочи, периодическими кровотечениями из носа и десен, подкожные гематомы, «малых» печеночных знаков – пальмарная эритема, печеночные звездочки, малиновый язык. А при объективном обследовании пальпаторно характер печени – увеличение, плотность, край печени, наличие бугристой поверхности. При пальпации селезенки обратили внимание на ее размеры, плотность и консистенцию.

2.2. Инструментальные методы исследования

Ультрасонографические исследования печени, желчного пузыря, селезенки, поджелудочной железы и почек проводились на сонографе марки ToshibaSAL – 38 А под руководством опытного специалиста, д.м.н Авезова С.А.

Фиброэластография печени проводилась аппаратом марки Fibro Scantouch – 502 фирмы Echo sens SA (Франция – 2015). Принцип работы основан на методе управляемой вибрации кратковременной эластографии.

Рентгенологические исследования верхнего отдела пищеварительного тракта (пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка) проводились под руководством заведующего лабораторией рентгенодиагностики, к.м.н Шарипова В.Ш.

Эндоскопические исследования. Для диагностики варикозно-расширенных вен пищевода и желудка проводились ФГДС на аппарате Олимпус (под руководством опытного специалиста заведующего отделением эндоскопии, к.м.н Ишанкуловой Д.М.).

2.3. Лабораторные и биохимические методы исследования

Общеклинические, биохимические, иммунологические и инструментальные методы исследования проведены 2014-2017 годы в лабораториях и отделениях клиники ГУ «Институт гастроэнтерологии» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан. В ходе выполнения клинической части диссертационной работы нами использовались различные методы исследования (табл. 3).

Всем больным проводились полное клиническое обследование, которые включали подробный сбор жалоб, анамнеза, перенесенные заболевания, отягощенный генетический анамнез, характер питания и условия жизни больного, вредные привычки – курение, алкоголь, прием наркотиков.

| Методы исследования |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1. Клинические</p> <p>2. Инструментальные:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ультразвуковое - Рентгенологическое - Фиброэластография - Эзофагогастродуоденоскопия <p>3. Общелабораторные:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Общий анализ крови - Общий анализ мочи - Общий анализ кала <p>4. Биохимические:</p> <ul style="list-style-type: none"> - определение общего билирубина и его фракций - определение АЛТ, АСТ, ЩФ - определение общего белка и его фракций - определение азотистого обмена в сыворотке крови (мочевина, креатинин, остаточный азот) - определение факторов свертывания крови (протромбиновое время протромбиновый индекс, время рекальцификации) <p>5. Иммунологические:</p> <ul style="list-style-type: none"> - определение уровней ФНО-α, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10 <p>6. Вирусологические:</p> <ul style="list-style-type: none"> - определение маркеров вируса В – HBV - вируса С – HCV - вируса D – HDV - ПЦР диагностика для выявления ДНК вируса HBV, РНК вируса HCV и его генотипов, РНК вируса HDV |

Общеклинические методы исследования – развернутый (общий) анализ крови, мочи, кала, сахар крови проводились общестандартным методом в клинической лаборатории ГУ «Институт гастроэнтерологии» (заведующий лабораторией, к.б.н. Шамсутдинов Ш.Н.).

Биохимические методы исследования – определение общего билирубина и его фракций, общего холестерина, общего белка, ферментов переаминирования – АЛТ, АСТ, ЩФ проводились в отделе биохимии ГУ «Институт гастроэнтерологии» (заведующий отделом, к.х.н. Самандаров Н.).

Определение общего билирубина. Для определения общего билирубина использовался метод Иендрашика-Клеггорна–Грофа. Принцип метода основан на том, что при взаимодействии сульфаниловой кислоты с азотокис-

лым натрием образуется диазофенилсульфоновая кислота, которая реагируя со связанным билирубином сыворотки крови, дает розово-фиолетовое окрашивание, по интенсивности цвета окраски судят о концентрации билирубина. Расчет содержания общего и связанного билирубина производят по калибровочному графику (В.С Камышников, 2011).

Определение активности АЛТ и АСТ. Активность АЛТ и АСТ определялись с помощью набора реагентов фирмы ЗАО Вектор-Бест (Новосибирск) кинетическим спектрофотометрическим-УФ методом. Метод основан в том, что в результате переаминирования АЛТ, АСТ образуется щавелокусусная и пировиноградная кислоты. При добавлении раствора 2,4-динитрофенилгидрозина образуются гидрозоны пировиноградной и щавелокусусной кислот и в щелочной среде они дают коричневое окрашивание. При этом окрашивается прямо пропорционально активности ферментов АЛТ, АСТ, которые рассчитывают по калибровочному графику (В.С Камышников, 2011).

Определение щелочной фосфатазы. Определение активности щелочной фосфатазы проводились также с помощью набора реагентов фирмы ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск) – кинетическим спектрофотометрическим методом. Принцип метода основан на ферментативном гидролизе п-нитрофенилфосфата натрия. Освобожденный п-нитрофенол приобретает желтое окрашивание (В.С Камышников, 2011).

Определение активности ГГТП. Исследование активности ГГТП проводились реагентом фирмы ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск) кинетический спектрофотополиметрическим методом. Метод основан на количественном образовании п-нитроаланина в единице времени и определяется по оптической плотности образца при 405 нм (В.С Камышников, 2011).

Определение уровня общего холестерина. Принцип метода определения уровня общего холестерина основан на реакции Либерманна Бурхарда методом Илька, где холестерин в присутствии уксусного ангрида, смеси уксусной и серной кислот дает желтое окрашивание, интенсивность которого пропорционально содержанию холестерина в пробе (В.С Камышников, 2011).

Определение общего белка. Определение уровня общего белка использовался набор реагентов фирмы ЗАО «Вектор-Бест». Принцип метода Кингслея – Вейксельбацио заключается в том, что в щелочной среде белок с ионами меди образует комплексное соединение, которое дает фиолетовый цвет, интенсивность окраски которого прямо пропорционально концентрации белка в пробе и измеряется на фотометре (В.С Камышников, 2011).

Определение мочевины и креатинина. Принцип колориметрического метода определения мочевины основан на реакции Фирона, состоящей образование окрашенных продуктов при взаимодействии мочевины с диацетилмонооксимом, интенсивность окраски прямо пропорционально концентрации мочевины в пробе (В.С Камышников, 2011).

Определение креатинина в сыворотке крови основан на реакции Яффе методом Попперап и соавт. Принцип метода заключается в том, что при добавлении к креатинину ликриновой кислоты в щелочной среде появляется оранжево-красное окрашивание, обусловленное образованием таутомера пикрата креатинина. Затем концентрация креатинина измеряется фотометрически (В.С Камышников, 2011).

Определение протромбинового времени и протромбинового индекса. Принцип метода заключается в том, что определяется время свертывания плазмы при добавлении в ней избытка тромбопластина и оптимального количества хлорида натрия (метод Квина), определяют время образования сгустка. ПВ выражают в секундах. Протромбиновый индекс (ПИ) вычисляют

по формуле $ПИ=A/B$, где А-протромбиновое время донора, В- протромбиновое время пациента. В норме равно $ПИ=0,7-1,1$.

Вирусологические методы исследования. Определение маркеров HBV, HCV, HDV и полимеразно-цепная реакция (ПЦР) для выявления ДНК HBV. РНК HCV и его генотипов, РНК HDV. Определение маркеров HBV-инфекции – HBsAg, HBeAg; HCV- Анти-HCV и HDV – Анти-HDV IgM и IgG в сыворотке крови осуществлялся методом ИФА реагентами систем ЗАО «Вектор-Бест» на приборе StatFacs (США). А количественное определение ДНК HBV, РНК HCV, РНК HDV проводились методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в лаборатории иммунологии ГУ «Института гастроэнтерологии» под руководством заведующего лабораторией Рамазановой З.Д.

Определение уровней цитокинов. Определение уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов – ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10 были основаны методом твердофазного иммуноферментного анализа в «сэндвич» - варианте. При этом для получения результатов исследований были использованы реагенты ЗАО «Вектор-Бест» (Россия): Интерлейкин-2 ИФА- Бест, Интерлейкин-6 ИФА-Бест, Интерлейкин-10 ИФА-Бест и ФНО- α ИФА-Бест.

Исследование уровней цитокинов практически здоровых лиц (n=16) – т.е. контрольной группы находились на нижней границе чувствительности метода и варьировали от 1 до 11 пг/мл, а в среднем 0,6-0,7 пкг/мл

Диагностика цирроза печени. Диагноз цирроз печени устанавливался согласно классификации предложенной Чайлд-Туркот-Пью. Согласно классификации цирроз печени оценивается по системе баллов, которые рассчитываются исходя из 5 или 6 параметров. Всего установлено три класса: А, В и С:

- класс А (Child A) — 5–6 баллов
- класс В (Child B) — 7–9 баллов

- класс C (Child C) — 10–15 баллов

Баллы выставляются в зависимости от значения каждого из параметров от 1 до 3, после чего суммируются (табл 4).

Таблица 4

| Оцениваемые параметры | Число баллов, в зависимости от значения параметра | | |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| | 1 балл | 2 балла | 3 балла |
| Асцит | отсутствует | мягкий, легко поддается лечению | напряжённый, плохо контролируемый |
| общий билирубин плазмы, мкмоль/л (мг/дл) | <34 (<2) | 34–50 (2–3) | >50 (>3) |
| альбумин плазмы крови, г. | >3,5 | 2,8–3,5 | <2,8 |
| печеночная энцефалопатия | отсутствует | степень I (лёгкая, терапевтически контролируемая) | степень III–IV (тяжёлая, плохо контролируемая) |
| протромбиновый индекс (ПТИ), % <i>или</i> | >60 <i>или</i> | 40–60 <i>или</i> | <40 <i>или</i> |
| протромбиновое время (ПТВ), с <i>или</i> | 1–4 <i>или</i> | 4–6 <i>или</i> | >6 <i>или</i> |
| международное нормализованное отношение (МНО) | <1,70 | 1,71–2,20 | >2,20 |

Диагностика печеночной комы. Диагноз цирроз печени осложненный печеночной комой проводилось по шкале Глазго, которая была разработана Jennett и Teasdale в 1974 г.

Оглушение (13–14 баллов по шкале Глазго) характеризуется сонливостью, нарушением внимания, утратой связанности мыслей или действий. При оглушении больной находится в состоянии бодрствования, но не может выполнить задание, требующее устойчивого внимания, например, последовательно отнимать 7 от 100 (табл. 5).

Шкала Глазго

| Открывание глаз | Оценка, баллы |
|-----------------------------------------------|---------------|
| Произвольное | 4 |
| На обращённую речь | 3 |
| На болевой раздражитель | 2 |
| Отсутствует | 1 |
| Словесный ответ | |
| Ориентированность полная | 5 |
| Спутанная речь | 4 |
| Непонятные слова | 3 |
| Нечленораздельные звуки | 2 |
| Речь отсутствует | 1 |
| Двигательная реакция | |
| Выполняет команды | 6 |
| Целенаправленная на болевой раздражитель | 5 |
| Нецеленаправленная на болевой раздражитель | 4 |
| Тоническое сгибание на болевой раздражитель | 3 |
| Тоническое разгибание на болевой раздражитель | 2 |
| Отсутствует | 1 |

Сопор (9–12 баллов по шкале Глазго) — глубокое угнетение сознания с сохранностью координированных защитных реакций и открывания глаз на сильные раздражители (болевые, звуковые и др.). Пациенты могут совершать автоматические стереотипные движения, локализовать источник боли.

Кома поверхностная (I степени, 7–8 баллов по шкале Глазго): разбудить больного невозможно, на болевые раздражения он реагирует простейшими, беспорядочными движениями, не локализуя боль.

Кома глубокая (II степени, 5–6 баллов по шкале Глазго): пациент не отвечает двигательными реакциями на болевые раздражения.

Кома атоническая (III степени, 3–4 балла по шкале Глазго): полное отсутствие реакции больного даже на очень сильное болевое раздражение. Атония, арефлексия, нарушено или отсутствует дыхание, возможно угнетение сердечной деятельности.

2.4. Методы использования пентоксифиллина

Пентоксифиллин (Трентал) больным назначался в виде монотерапии при бессолевой диетической рекомендации №5 по Певзнеру. Во время стационарного пребывания больных циррозом печени пентоксифиллин назначался в виде внутривенных инфузий 1 раз в день в дозе 400 мг в сутки, а затем 400 мг в таблетках перорально. Курс лечения пентоксифиллином в виде монотерапии состоял от 3 до 6 месяцев.

2.5. Методы статистической обработки материала

Статистическая обработка материала проведена на ПК с помощью прикладной программы «Statistica 10.0» (StatSoftInc., США). Вариационная статистика включала в себя подсчёт средних значений и их ошибки ($M \pm m$) для количественных выборок, и долей (%) для качественных выборок. Дисперсионный анализ для количественных показателей проводился с помощью Н-критерия Крускала-Уоллиса для множественных независимых выборок, U-критерием Манна-Уитни для парных независимых выборок, Т-критерием Вилкоксона для парных зависимых выборок. Дисперсионный анализ для качественных показателей проводился с помощью ф-критерия Фишера, по критерию χ^2 с поправкой Йетса для независимых параметров и с помощью критерия χ^2 МакНимара для зависимых параметров. Нулевая гипотеза отвергалась при $\alpha=0,05$.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Провоспалительные и противовоспалительные цитокины при циррозе печени класса А согласно Чайлд Пью

Нами изучены уровни сывороточных провоспалительных цитокинов - ФНО-альфа, интерлейкин-2, интерлейкин-6 и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 у больных циррозом печени различной этиологии класса (компенсированная) согласно критериям Чайлд-Пью. Клинические исследования выполнены у 18 больных (11 женщин и 7 мужчин) в возрасте от 21 года до 74 лет (средний возраст $47,3 \pm 2,4$) циррозом печени различной этиологии класса А (компенсированная). Этиологическая характеристика клинического материала обследованных больных циррозом печени приведена в табл. 6.

Таблица 6

Этиологические причины больных циррозом печени класса А по Чайлд-Пью (n=18)

| Диагноз заболевания | HBV этиологии | HCV этиологии | HBV+HDV этиологии | HCV+этанол этиологии |
|-----------------------|---------------|---------------|-------------------|----------------------|
| ЦП классАпо Чайлд-Пью | 5 | 5 | 7 | 1 |

При клиническом обследовании больных циррозом печени жаловались на желтушность кожных покровов и склер-8 (44,4%), темную мочу – 8 (44,4%), зуд кожи – 2 (11,2%), утомляемость, особенно во второй половине дня у 11 (61,1%), Больных также беспокоили диспептические симптомы: тяжесть и чувство переполнения в эпигастральной области после еды – 12 (66,7%), запоры по 3-4 дня – у 7 (38,9%), тошнота и плохой аппетит, особенно по утрам – 12 (66,7%), ухудшение памяти - у 12 (66,7%). При расспросе анамнестических данных выявились наличие перенесенных желтушных заболеваний у 9 (55%), операции по различным причинам заболеваний - у 3 (16,7%) и хронической алкогольной интоксикации – 1 (5,6%). Лечение у стоматолога и экстракция зубов – 12 (66,7%) (табл. 7).

Таблица 7

**Жалобы и клинические проявления заболевания обследованных больных
циррозом печени класса А согласно Чайлд-Пью (n=18)**

| Признаки | Класс А (n=18) | | Класс В (n=14) | | Класс С (n=77) | | P _{a-b} | P _{a-c} | P _{b-c} |
|----------------------------------------------------------|-------------------|------|-------------------|------|-------------------|-------|------------------|------------------|------------------|
| | n | % | n | % | n | % | | | |
| Желтушность кожных покровов | 8 | 44,4 | 5 | 35,7 | 52 | 67,5 | >0,017 | >0,017* | >0,017 |
| Зуд кожи | 2 | 11,1 | 4 | 28,6 | 33 | 42,9 | >0,017 | <0,017 | >0,017 |
| Пальмарная эритема | 2 | 11,1 | 6 | 42,9 | 41 | 53,2 | >0,017 | <0,017 | >0,017* |
| Сосудистые звёздочки | 3 | 16,7 | 8 | 57,1 | 75 | 97,4 | <0,017 | <0,001 | <0,001 |
| Быстрая утомляемость | 11 | 61,1 | 11 | 78,6 | 77 | 100,0 | >0,017 | <0,001 | <0,01 |
| Нарушение сна | 3 | 16,7 | 7 | 50,0 | 58 | 75,3 | >0,017 | <0,001 | >0,017* |
| Ухудшение памяти | 1 | 5,6 | 10 | 71,4 | 69 | 89,6 | <0,01 | <0,001 | >0,017 |
| Тошнота | 4 | 22,2 | 5 | 35,7 | 32 | 41,6 | >0,017 | >0,017 | >0,017 |
| Светлый стул | 2 | 11,1 | 1 | 7,1 | 16 | 20,8 | >0,017 | >0,017 | >0,017 |
| Тёмная моча | 8 | 44,4 | 5 | 35,7 | 52 | 67,5 | >0,017 | >0,017* | >0,017 |
| Запор до 3-4 дней | 7 | 38,9 | 9 | 64,3 | 47 | 61,0 | >0,017 | >0,017* | >0,017 |
| Дискомфорт : тяжесть и чувство переполнения в эпигастрии | 12 | 66,7 | 12 | 85,7 | 31 | 40,3 | >0,017 | >0,017* | <0,001 |
| Наличие перенесённых желтушных заболеваний | 9 | 50,0 | 8 | 57,1 | 39 | 50,6 | >0,017* | >0,017* | >0,017* |
| Операции по различным причинам | 3 | 16,7 | 4 | 28,6 | 21 | 27,3 | >0,017 | >0,017 | >0,017 |
| Расчёсы на коже больных с кожным зудом | 2 | 11,1 | 4 | 28,6 | 33 | 42,9 | >0,017 | <0,017 | >0,017 |
| Хроническая алкогольная интоксикация | 1 | 5,6 | 2 | 14,3 | 4 | 5,2 | >0,017 | >0,017 | >0,017 |

Примечание: P_{a-b} – статистическая значимость различия показателей между пациентами классов А и В; P_{a-c} – статистическая значимость различия показателей между пациентами классов А и С; P_{b-c} – статистическая значимость различия показателей между пациентами классов В и С (по точному ф-критерию Фишера; * - по критерию χ^2 с поправкой Йетса; для данной таблицы уровень значимости менее 0,017 – поправка Бонферрони для трёх групп).

Объективно у обследованных больных выявилось наличие желтухи кожных покровов и склер различной интенсивности у 8 (44,4%), расчесы на коже больных с кожным зудом – 2 (11,1%), сосудистые «звездочки» - 3 (16,7%), пальмарную эритему – 4 (22,2%) (табл. 7).

При пальпаторном обследовании у 12 (66,7%) больных печень была не увеличена, однако чувствовалось уплотнение печени при умеренной болезненности. Увеличенная и болезненная печень пальпировалась у одного больного с циррозом печени этаноловой этиологии. Увеличенная селезенка при пальпации определялись у 11 (61,1%) больных.

Сонографические исследования органов брюшной полости обследованных нами больных показали следующие изменения: у 12 (66,7%) больных печень была не увеличена, но с гетерогенной структурой и повышенной эхогенностью, диаметр v. portae у всех обследованных больных составил более 13 мм. (14-16 мм.). А у больных с хронической этаноловой интоксикацией на фоне ультразвуковых признаков цирроза печени выявлена картина стеатоза печени. У всех обследованных больных по данным сонографии селезенка была увеличена более 12см, а диаметр v. lienalis составлял - более 10 мм. Диагностические эндоскопические (эзофагогастродуоденоскопия) и рентгенологические исследования пищевода и желудка у 16 (88,8%) больных были обнаружены варикозные вены пищевода первой и второй степени.

При биохимическом исследовании сыворотки крови больных циррозом печени класс А согласно Чайлд-Пью выявили статистически значимое повышение по сравнению с контрольной группой (n=16) уровни ферментов переаминования (АЛТ $p_1 < 0,01$, АСТ $p_1 < 0,01$) при одновременном статистически значимом снижении содержания общего белка за счет альбуминовой фракции $p_1 < 0,05$ и протромбинового индекса $p_1 < 0,05$. Из этих групп у 8 (44,4%) больных с внутripеченочным холестаазным компонентом дополнительно наблюдались повышение содержания щелочной фосфатазы (табл. 8).

Биохимические показатели сыворотки крови больных циррозом печени класса А согласно Чайлд Пью (n=18)

| Показатели | Здоровые (n=16) | Цирроз печени (классы по Чайлд-Пью) | | | p |
|--------------------------|-----------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| | | А (n=18) | В (n=14) | С (n=77) | |
| АсАТ, Ед/л | 23,3±1,4 | 45,9±4,7 <i>p₁<0,01</i> | 34,4±3,6 <i>p₁>0,05</i> <i>p₂>0,05</i> | 51,6±6,0 <i>p₁<0,001</i> <i>p₂>0,05</i> <i>p₃>0,05</i> | <i><0,001</i> |
| АлАТ, Ед/л | 28,4±1,3 | 53,9±5,8 <i>p₁<0,01</i> | 41,8±3,8 <i>p₁>0,05</i> <i>p₂>0,05</i> | 67,4±9,5 <i>p₁<0,001</i> <i>p₂>0,05</i> <i>p₃>0,05</i> | <i><0,001</i> |
| Билирубин, мкмоль/л | 13,5±0,7 | 23,4±2,6 <i>p₁>0,05</i> | 22,5±1,8 <i>p₁>0,05</i> <i>p₂>0,05</i> | 56,3±5,6 <i>p₁<0,001</i> <i>p₂>0,05</i> <i>p₃>0,05</i> | <i><0,001</i> |
| Альбумин, г/л | 42,8±0,7 | 38,5±1,3 <i>p₁>0,05</i> | 36,6±1,5 <i>p₁<0,01</i> <i>p₂>0,05</i> | 34,1±0,7 <i>p₁<0,001</i> <i>p₂<0,05</i> <i>p₃>0,05</i> | <i><0,001</i> |
| Протромбиновый индекс, % | 90,1±1,2 | 77,3±2,8 <i>p₁<0,05</i> | 71,7±2,0 <i>p₁<0,01</i> <i>p₂>0,05</i> | 68,3±1,3 <i>p₁<0,001</i> <i>p₂<0,05</i> <i>p₃>0,05</i> | <i><0,001</i> |

M±m (Среднее значение ± ошибка среднего значения)

Примечание: p – статистическая значимость различий между всеми группами (по Н-критерию Крускала-Уоллиса); p₁ – статистическая значимость различий по сравнению с данными здоровых; p₂ – статистическая значимость различий по сравнению с данными группы А; p₃ – статистическая значимость различий по сравнению с данными группы В (p₁-p₃ – попарное сравнение средних рангов).

Исследование концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных циррозом печени класса А по градации Чайлд-Пью у 18 обследованных больных показало статистически значимое повышение уровней провоспалительных цитокинов по сравнению с контрольной группой т.е практически здоровых лиц. Так, уровень ФНО-альфа у больных циррозом печени был статистически значимо выше (53,8±4,0; p₁<0,01) и ИЛ-2 и ИЛ-6 (313,5±13,5; p₁<0,05 и 30,5±1,8; p>0,05 соответственно). В то же время концентрация противовоспали-

тельного интерлейкина-10 (ИЛ-10) в сыворотке крови этих больных было статистически значимо снижены $61,7 \pm 4,7$; $p_1 < 0,05$ (табл. 9).

Таблица 9

Уровень сывороточных цитокинов у больных циррозом печени групп А согласно Чайлд-Пью (n=18)

| Цитокины | Здоровые (n =16) | Цирроз печени (классы по Чайлд-Пью) | | | p |
|--------------|---------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------|
| | | А (n=18) | В (n=14) | С (n=77) | |
| ФНО-α, пг/мл | 1,2±0,1 | 53,8±4,0 $p_1 < 0,01$ | 75,0±4,5 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$ | 85,8±6,5 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ | <0,001 |
| ИЛ-2, пг/мл | 5,7±0,4 | 313,5±12,8 $p_1 < 0,05$ | 328,7±23,9 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ | 440,0±12,1 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,05$ | <0,001 |
| ИЛ-6, пг/мл | 3,5±0,4 | 30,5±1,8 $p_1 > 0,05$ | 95,4±7,7 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$ | 162,7±11,8 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$ | <0,001 |
| ИЛ-10, пг/мл | 32,3±4,7 | 61,7±4,7 $p_1 < 0,05$ | 23,1±2,8 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$ | 20,1±1,6 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$ | <0,001 |

$M \pm m$ (Среднее значение ± ошибка среднего значения)

Примечание: p – статистическая значимость различий между всеми группами (по Н-критерию Крускала-Уоллиса); p_1 – статистическая значимость различий по сравнению с данными здоровых; p_2 – статистическая значимость различий по сравнению с данными класса А; p_3 – статистическая значимость различий по сравнению с данными класса В (p_1 - p_3 – попарное сравнение средних рангов).

Нами также изучены уровни сывороточных цитокинов у 8 (44,4%) больных циррозом печени класса А по Чайлд-Пью с высокими показателями цитолитического синдрома и внутрипечочным холестаазным компонентом.

Как видно из приведенной таблицы уровень провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-6) у этих групп больных высокие, по сравнению с больными с нормальным или слегка повышенными показателями билирубина, АЛТ, АСТ. Так, содержание сывороточного ФНО-альфа составили $77,0 \pm 4,4$; ($p < 0,01$), а ИЛ-6 - $99,5 \pm 7,4$; ($p < 0,05$), ИЛ-2 - $320,7 \pm 21,7$;

($p < 0,05$), однако ИЛ-10 у этих групп больных был статистически незначим по сравнению с контрольной группой $p > 0,05$ (табл.10).

Таблица 10

Уровень цитокинов у больных циррозом печени класса А в зависимости от активности патологического процесса в печени (n=8)

| Биохимические показатели сыворотки крови | ФНО-альфа пг/мл | ИЛ-6 пг/мл | ИЛ-2 (пг/мл) | ИЛ-10 (пг/мл) |
|-------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|
| Билирубин (ммоль/л) | 77,0±4,4 ($p < 0,01$) | 99,5±7,4 ($p < 0,05$) | 320,7±21,7 ($p < 0,05$) | 23,1±2,8 ($p > 0,05$) |
| Контрольная группа (n=16) | 1,2±0,1 | 3,5±0,4 | 5,7±0,4 | 32,3±4,7 |

Подобные результаты получил А.В. Астахин (2004) [1, 2] при исследовании цитокинового профиля у больных с хроническим гепатитом и циррозом печени. По мнению автора при циррозе печени отсутствует зависимость показателей провоспалительных цитокинов от этиологии цирроза. По данным А.В. Астахина при циррозе печени имеется достоверная корреляционная связь между выраженностью внутрипеченочного холестаза, уровнем АЛТ и повышением содержания ФНО-альфа.

Таким образом, результаты проведенных нами исследований по изучению уровней сывороточной концентрации провоспалительных (ФНО-альфа, ИЛ-2, ИЛ-6) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов у больных циррозом печени класса А по Чайлд-Пью показали статистически значимое повышение провоспалительных цитокинов при одновременном уменьшении содержания ИЛ-10 независимо от этиологии цирроза печени.

Анализ литературных данных и данных собственных исследований позволяет предположить, что ФНО-альфа и ИЛ-6 активируют воспалительный процесс, апоптоз и фиброгенез путем вовлечения и синтеза основных медиаторов воспаления - С-реактивного белка, гаптоглобулина, фибриногена, альфа-антитрипсина и сывороточного амилоида А в печени [155, 159].

3.2. Провоспалительные и противовоспалительные цитокины при циррозе печени класса В согласно Чайлд Пью

Клинические исследования выполнены у 14 больных (9 мужчин и 5 женщин) в возрасте от 24 до 70 лет (средний возраст $46,6 \pm 2,5$) циррозом печени класса В (субкомпенсированный) согласно Чайлд Пью. Этиологическая характеристика клинического материала приведена в табл. 11.

Таблица 11

Этиологические причины больных циррозом печени класса В согласно Чайлд Пью (n=14)

| Диагноз заболевания | HBV | HCV | HBV+ HDV | HCV+ этанол |
|-------------------------------|-----|-----|----------|-------------|
| ЦП класс В согласно Чайлд Пью | 2 | 3 | 7 | 2 |

При клиническом обследовании больных циррозом печени класса В согласно Чайлд Пью жаловались на желтушность кожных покровов - 5 (35,7%), зуд кожи - 4 (28,6%), быструю утомляемость - 11 (78,6%), бессонницу или сонливость - 7 (50%), тошноту по утрам - 5 (35,7%), темную мочу - 5 (35,7%), запоры - 9 (64,3%), тяжесть и чувство переполнения в эпигастрии у 12 (85,7%), светлый стул - 1 (7,1%), ухудшение памяти - 10 (71,4%).

При изучении анамнеза заболевания нами выявлены наличие перенесенных желтушных заболеваний у - 8 (57,1%), проведенные хирургические операции по различным причинам - 4 (28,6%), хроническая алкогольная интоксикация у - 2 (14,3%). Объективно выявлялись легкая желтушность кожных покровов и склер - 5 (35,7%), пальмарная эритема - 6 (42,9%), сосудистые звездочки обнаружены у 8 больных (57,1%), расчесы на коже больных с кожным зудом - 4 (28,6%) (табл 7).

При пальпации у этих групп у 12 больных (85,7%) печень была не увеличена, однако чувствовалась умеренная болезненность и отмечалось уплотнение печени, у 2 больных циррозом печени смешанной этиологии (HCV+этанол) пальпировалась увеличенная и болезненная печень. Увеличенная селезенка при пальпации определялась у 10 (71,4%) больных.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости обследованных нами больных показали следующие изменения: у 12 (85,7%) печень была не увеличена, но с гетерогенной структурой и повышенной эхогенностью. Портальная гипертензия различной степени ($v. portae > 13-16$ мм) выявлены практически у всех обследованных больных, а у 2 больных с ЦП смешанной этиологии (НСV+этанол) выявлены ультразвуковые признаки цирроза печени на фоне стеатоза печени. Диагностические эндоскопические (эзофагодуоденоскопия) и рентгенологические исследования пищевода и желудка проведенные у всех больных обнаружили варикозные вены пищевода I-II степени.

Биохимические исследования сыворотки крови больных ЦП класса В согласно Чайлд Пью выявили статистически значимое снижение уровней альбумина ($p_1 < 0,01$) и протромбинового индекса ($p_1 < 0,01$) по сравнению с контрольной группой. Так, уровень альбумина у этих групп больных снизился $36,6 \pm 1,5$; ($p_1 < 0,01$) при норме $42,8 \pm 0,7$ г/л, а протромбиновый индекс составил $71,7 \pm 2,0$; ($p_1 < 0,01$) при норме $90,1 \pm 1,2\%$ (рис. 1).

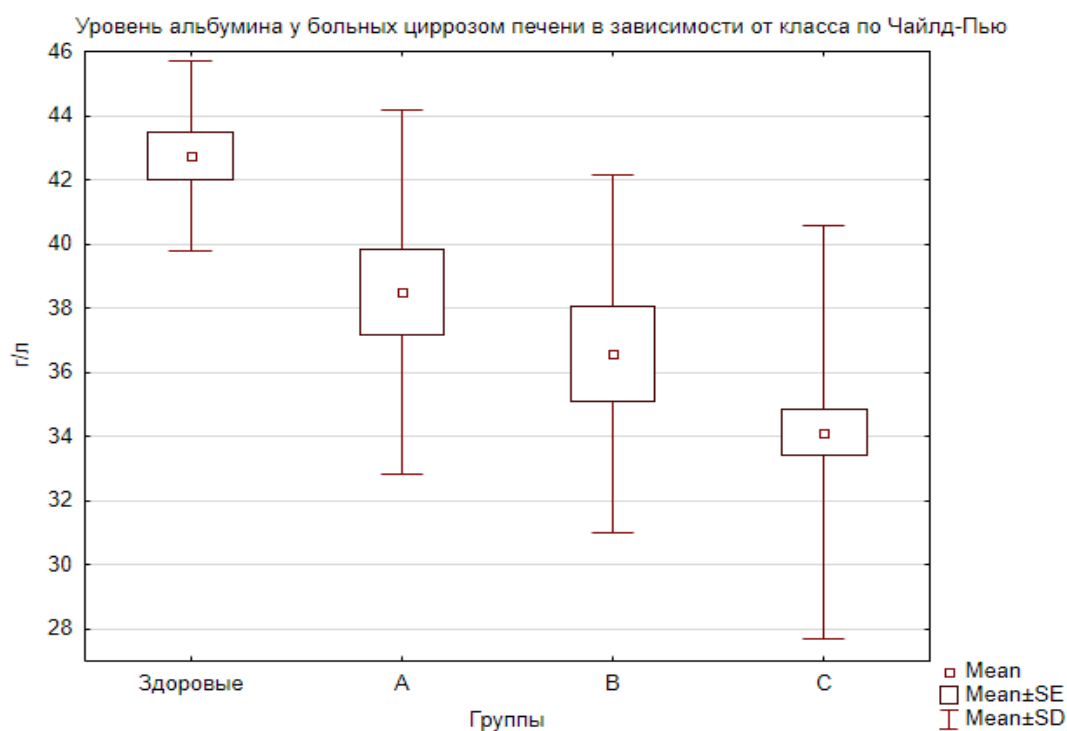
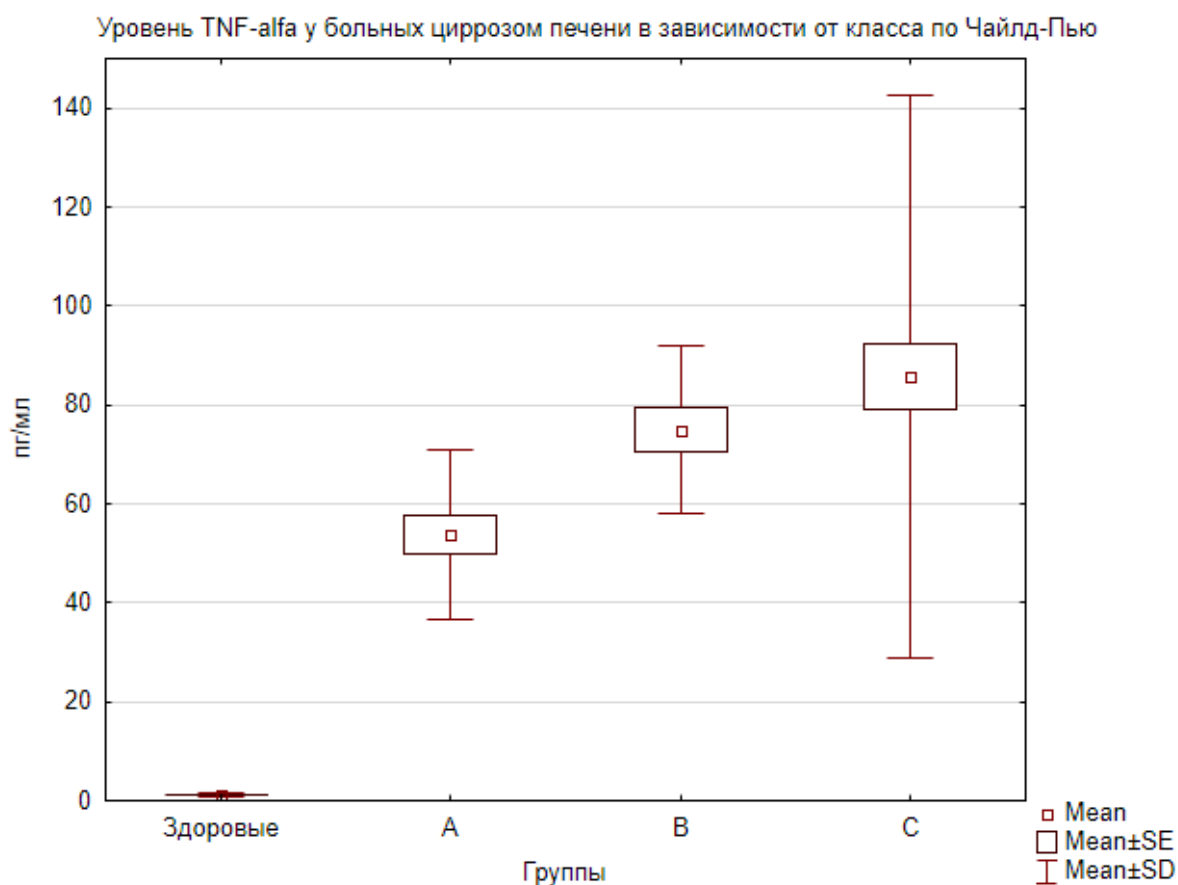


Рис. 1. Сравнительная характеристика уровня альбумина у больных циррозом печени класса А,В и С согласно Чайлд Пью

Показатели АЛТ, АСТ, билирубин оставались в пределах статистически незначимые величины и составили: АЛТ- $41,8 \pm 3,8$; ($p_1 > 0,05$) при норме $28,4 \pm 1,3$ Ед\л, АСТ- $34,4 \pm 3,6$; ($p_1 > 0,05$) при норме $23,3 \pm 1,4$ Ед\л, билирубин – $22,5 \pm 1,8$; ($p_1 > 0,05$) при норме $13,5 \pm 0,7$ мкмоль\л.

Сывороточная концентрация провоспалительных и противовоспалительных цитокинов больных ЦП класса В определены у всех 14 больных. Результаты исследования концентрации показали статистически значимое повышение изучаемых цитокинов. Так, уровень ФНО-альфа повысились $75,0 \pm 4,5$; ($p < 0,001$), а ИЛ-2 – $328,7 \pm 23,9$; ($p < 0,05$), ИЛ-6 – $95,4 \pm 7,7$; ($p < 0,001$). Сывороточный показатель противовоспалительного ИЛ-10 оставался статистически незначимым по сравнению с контрольной группой и составил $23,1 \pm 2,8$; ($p > 0,05$) (табл. 9 и рис. 2).



Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что уровни провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-2,6 и 10) у больных циррозом печени класса В показали статистически значимое повышение уровней провоспалительных цитокинов и незначимое снижение ИЛ-10. Подобные результаты были получены И.А. Булатовой и соавт., (2015) [7]. По мнению авторов, высокий уровень провоспалительных цитокинов – ФНО-альфа, ИЛ-2,6 и снижение уровня ИЛ-10 стимулируют воспалительный процесс в печени и инициируют репаративные изменения этого органа, включая фиброгенез.

3.3. Провоспалительные и противовоспалительные цитокины при циррозе печени класса С согласно Чайлд Пью

возрасте от 21 года до 74 лет (средний возраст $47,3 \pm 2,4$) циррозом печени Клинические исследования выполнены у 77 больных (32 женщин и 45 мужчин) в различной этиологии в стадии декомпенсации. Характеристика клинического материала приведены в табл. 12.

Таблица 12

Этиологические факторы цирроза печени

| Диагноз заболевания | HBV | HCV | HBV+HDV | HCV+этанол |
|-------------------------------|------------|------------|----------------|-------------------|
| ЦП класс С согласно Чайлд Пью | 16 | 18 | 41 | 2 |

Клинический диагноз был установлен на основании данных жалоб, анамнеза, клинических проявлений заболевания, а также УЗИ печени и селезенки, биохимические, иммунологические и вирусологические исследования с определением вирусов HBV, HDV, HCV. Для определения степени виремии проводилась ПЦР-диагностика.

Обследованные нами больные ЦП класса С жаловались на желтушность кожных покровов и склер – 52 (67,5%), зуд кожи – 33 (42,9%), общую слабость и утомляемость – 77 (100%), бессоницу или сонливость – 58 (75,3%), ухудшение памяти 69 (89,6%), тошноту по утрам 32 (41,6%), светлый стул –

16 (20,8%), темную мочу – 52 (67,5%), тяжесть и чувство переполнения в эпигастрии – 31 (40,3%). Из анамнеза нами выявлены наличие перенесенных желтушных заболеваний у 39 (50,6%) больных, наличие перенесенных хирургических операций по различным причинам у 21 (27,3%) и наличие хронической алкогольной интоксикации у 2 (2,6%), запоры по 3-4 дня у 47 (61,0%) больных.

При объективном осмотре выявились желтушность кожных покровов и склер у 52 (67,5%), пальмарная эритема – 41 (53,2%), сосудистые звездочки – 75 (97,4%).

При пальпации брюшной полости у 75 больных (97,4%) печень была не увеличена. Болезненная и увеличенная печень пальпировалась у 2 больных ЦП класса С смешанной (НСV+этанол) этиологии. Увеличенная и болезненная селезенка пальпировалась у 69 (89,6%) обследованных.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости у 75 больных (97,4%) печень была не увеличена с выраженной гетерогенной структурой и повышенной эхогенностью. Признаки портальной гипертензии ($v.portae > 13$ мм) выявлены практически у всех больных. Ультразвуковые признаки ЦП на фоне стеатоза выявлены у двоих больных с ЦП смешанной этиологии (НСV+этанол). Всем обследованным больным было проведено также ультразвуковое исследование селезенки, по данным сонографии у 75 больных (97,4%) селезенка была увеличена различной степени и составляла более 12 см, а диаметр $v. Lienalis$ составлял более 1 см.

Эзофагогастродуоденоскопия и рентгенологическое исследование пищевода и желудка выявило варикозное расширение вен III-IV степени у 77 (100%) больных.

Биохимические исследования сыворотки крови больных ЦП класса С по Чайлд Пью выявили статистически значимое повышение уровня билирубина $56,3 \pm 5,6$ мкмоль/л; ($p_1 < 0,001$), ферментов переаминирования АСТ - $51,6 \pm 6,0$ Ед/л; ($p_1 < 0,001$), АЛТ - $67,4 \pm 9,5$ Ед/л; ($p_1 < 0,001$). При этом наблюдалось статистически значимое снижение уровня альбумина до $34,1 \pm 0,7$ г/л; ($p_1 < 0,001$)

и протромбинового индекса $68,3 \pm 1,3\%$; ($p_1 < 0,001$) по сравнению с контрольной группой (табл. 8).

Исследование уровней провоспалительных цитокинов у больных с ЦП класса С (декомпенсированный), показали следующие результаты: содержание ФНО–альфа было статистически значимо повышено и составило в среднем $85,8 \pm 6,5$ пг/мл; ($p_1 < 0,005$), а интерлейкин-2 (ИЛ–2) был повышен и составил в среднем – $440,0 \pm 12,1$ пг/мл; ($p_1 < 0,005$), ИЛ-6 – $162,7 \pm 11,8$ пг/мл; ($p_1 < 0,005$) по сравнению со значениями контрольной группы – (ФНО-альфа $1,2 \pm 0,1$; ИЛ-2 - $5,7 \pm 0,4$; ИЛ-6 - $3,5 \pm 0,4$ пг/мл). При этом сывороточный уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 также был понижен и составил $20,1 \pm 1,6$ пг/мл; ($p_1 > 0,05$).

Ведущим фактором в прогрессировании повреждения печени, фиброгенезе и осложнении цирроза печени играет фактор некроза опухоли-альфа [7, 32, 42]. Так, в физиологических условиях печеночные фибробласты-клетки Ито играют основную роль в регуляции фиброгенеза в печени. Это связано с выработкой этих клеток профибротических и антифибротических факторов, которые находятся в динамическом равновесии. Так, например антифибротическим фактором является матриксные ферменты - металлопротеазы: коллагеназа, желатиназа, стромолизин. В свою очередь активность этих металлопротеиназ так же подавляются ингибиторами металлопротеазы, которые вырабатываются также клетками Ито. При повреждении печени любой этиологии выделяется большое количество биологически активных веществ, которые активируют макрофаги и эндотелии сосудов выделяющих медиаторы воспаления – интерлейкин-1, TNF-альфа, оксид азота, эндотелин, которые в свою очередь активируют функции клеток Ито. При этом клетки Ито вырабатывают тромбоактивирующий фактор (PDGF) и трансформирующий фактор роста (TGF бета-1). Известно, что трансформирующий фактор роста это группа цитокинов стимулирующих регенераторные процессы, рост соединительной ткани, миофибробласты, образование коллагена, фибронектина, синтез внеклеточного и

реструктурирование внутриклеточного матрикса [58]. Действием этих факторов нарушается равновесие между фибротическим и антифибротическими факторами в результате чего происходит трансформация клеток Ито в миофибробласты и усиленная выработка внутриклеточного матрикса. Усиленная гиперпродукция внутриклеточного матрикса и перераспределение ее в пространстве Диссесопровождаются нарушением васкуляризации синусоидов, в развитии фиброза, а при длительном персистировании этого процесса - развитию цирроза печени [66, 103, 138, 169, 173]

В последние годы учеными интенсивно изучаются возможная роль цитокинов в прогрессировании и развитии различных осложнений цирроза печени – печеночная энцефалопатия, печеночная недостаточность, портальная гипертензия и полиорганная недостаточность [5, 115]. Авторами доказано что, выработка провоспалительных цитокинов усиливаются под действием эндотоксинов грамотрицательных бактерий кишечника, поступающих в системный кровоток вследствие повышенной проницаемости кишечной стенки у больных циррозом печени. В нормальных физиологических условиях эндотоксины грамотрицательных бактерий кишечника поступающих в кровяное русло захватываются и нейтрализуются Купферскими клетками печени. При циррозе печени, в связи с повышенной проницаемостью кишечной стенки происходит транслокация грамотрицательных бактерий в брыжеечные лимфоузлы, а также продукты жизнедеятельности (липополисахариды) этих бактерий способствуют образованию свободных радикалов, активация перекисного окисления липидов, активация фактора некроза опухоли – альфа Купферскими клетками, усиление апоптоза и развитие некроза и воспалительной клеточной инфильтрации. ФНО-альфа способствует гиперпродукции других провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), которые усиливают воспалительный процесс и некроз гепатоцитов с развитием апоптоза и фиброгенеза (J.A. Giron-Gonzalez et al., 2004). Интерлейкин-6 и ФНО-α в

сыворотке крови и в асцитической жидкости были изучены у больных циррозом печени без и со спонтанным бактериальным перитонитом, при канцероматозе брюшины. В этих исследованиях показаны высокие цифры провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ФНО- α) особенно в асцитической жидкости были при бактериальном перитоните и канцероматозе брюшины. Аналогичные результаты были получены Maria L. и соавт. Авторами были изучены про- и противовоспалительные цитокины (ФНО- α , ИЛ-1, 6, 10), у больных циррозом печени с асцитом без спонтанного бактериального перитонита и с перитонитом, были установлены высокие цифры этих цитокинов в асцитической жидкости с перитонитом, что является доказательством того что перитонит усиливает экспрессию цитокинов и их рецепторов. Некоторыми авторами доказана роль ФНО-альфа в развитии портальной гипертензии в эксперименте у крыс [115], а в сочетании с ИЛ-8 в участии полиорганной недостаточности, стимулируя продукцию активных форм кислорода и оксида азота, повреждающих клетки – мишени в различных органах и системах [5]. Роль цитокинов в развитии портальной гипертензии у больных циррозом печени были изучены [94]. Было показано, что в патогенезе цитокины при портальной гипертензии играют большую роль в бактериальной транслокации кишечной микрофлоры и их эндотоксин (липополисахариды) в брыжеечные лимфоузлы. Бактериальная транслокация и липополисахариды способствуют активации Toll-подобных рецепторов (TLR4), рецепторы которые находятся в клетках печени – клетки Купфера, которые продуцируют цитокин –TNF- α , IL-1, 6, 12. Это способствует увеличению продукции оксида азота (NO), и других вазоактивных медиаторов – (эндотелин, тромбоксан, лейкотриены), активация ренин-ангиотензивной системы, которые увеличивают внутрипеченочное сопротивление крови. Назначение больным препаратов из группы кишечных антисептиков, такие как рифаксимин, норфлоксацин, а также антицитокиновых препаратов способствуют снижению портального давления [56, 143]. Недавно проведенные исследования показали, что

высокий уровень сывороточных провоспалительных цитокинов - (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6) с одновременным снижением уровня противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) и являются неблагоприятными прогностическими признаками цирроза печени ведущие к развитию печеночной недостаточности – портальная гипертензия, печеночная энцефалопатия, бактериальный перитонит, асцит, полиорганная недостаточность (Juan Camilo N. et al., 2014). Напротив, клинико-биохимические улучшения состояния больных циррозом печени в виде уменьшения или исчезновения асцита, снижение уровня билирубина на фоне стандартной терапии сопровождались снижением уровня провоспалительных цитокинов (В.П. Ливзан, 2010).

Таким образом, несмотря на то что традиционно принято считать что портальная гипертензия является результатом структурных изменений в печени, включая выраженный фиброз и образование узлов регенерации, которые приводят к внутрипеченочному сосудистому сопротивлению. Однако, последние многочисленные научные данные свидетельствуют о новой гипотезе, что в патогенезе портальной гипертензии и тяжести его течения, осложнений (асцит, спонтанный бактериальный перитонит, печеночная энцефалопатия, печеночная недостаточность) большую роль играют провоспалительные цитокины.

3.4. Цитокиновый профиль больных циррозом печени, осложнённый печеночной комой

Клиническому исследованию подверглись 17 больных с декомпенсированным циррозом печени, осложнённый печеночной комой в возрасте от 24-67 лет (средний возраст 44,7) находящихся в реанимационном отделении клиники Института гастроэнтерологии. Причинами цирроза печени у обследованных больных были HBV+этанол – 4, HBV+HDV - 11, HCV+этанол – 2. Всем больным были проведены полное клинико-лабораторные и инструментальные исследования: УЗИ внутренних органов, общий анализ крови, мочи,

кала, биохимический анализ крови, определялись HBsAg, Анти-НСV, Анти-НDV, протромбиновый индекс, коагулограмма, изучены уровни азотистых шлаков- креатинина и аммиака в сыворотке крови. Клинический диагноз цирроз печени осложненный печеночной комой был выставлен на основании анамнеза, клинического обследования, лабораторно-инструментальных методов исследования и согласно классификации печеночной энцефалопатии на основе психического состояния больного по стандарту Вест-Хеймана. Для оценки степени нарушения сознания использовалась шкала Глазго (табл. 13).

Таблица 13

Клинические признаки больных циррозом печени, осложненный печеночной комой

| Признаки | Количество больных, (n=17) | |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------|-------|
| Отсутствие сознания | 17 | 100% |
| Арефлексия | 17 | 100% |
| Печеночный запах изо рта и кожи | 17 | 100% |
| Желтушность кожи и склер | 12 | 70,5% |
| Асцит | 15 | 88,2% |
| Петехиальная сыпь на коже | 17 | 100% |
| Расширение зрачков | 17 | 100% |
| Отсутствие корнеальных рефлексов | 17 | 100% |
| Самопроизвольное мочеиспускание и акт дефекации | 17 | 100% |
| Отсутствие реакции на свет | 17 | 100% |
| Кровоизлияние в слизистой оболочке рта | 15 | 88,2% |

У больных ЦП осложненной печеночной комой отмечалось отсутствие сознания, отсутствие реакции на раздражители, в том числе и на болевые, арефлексия, отсутствие реакции зрачков на свет и роговичного рефлекса, печеночный запах, желтушность кожи и склер, петехиальная сыпь на коже, паралич сфинктеров. Также у большинства из них отмечались асцит и кровоизлияние в слизистой оболочке рта (табл. 13).

При изучении биохимического состава крови установлено резкое снижение содержания общего белка, альбумина. Активность ферментов переа-

минирования и билирубин были статистически значимо повышены (табл. 14).

Таблица 14

Биохимические показатели сыворотки крови больных циррозом печени, осложненный печеночной комой (n=17)

| | Здоровые (n=16) | Цирроз печени (классы по Чайлд-Пью) | | | Кома (n=17) | P |
|------------------------|--------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| | | A (n=18) | B (n=14) | C (n=77) | | |
| АсАТ, Ед/л | 23,3±1,4 | 45,9±4,7 p ₁ <0,01 | 34,4±3,6 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 | 51,6±6,0 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 | 99,2±21,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05 p ₃ <0,01 p ₄ <0,01 | <0,001 |
| АлАТ, Ед/л | 28,4±1,3 | 53,9±5,8 p ₁ <0,01 | 41,8±3,8 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 | 67,4±9,5 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 | 121,9±23,2 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01 p ₃ <0,001 p ₄ <0,01 | <0,001 |
| Билирубин, мкмоль/л | 13,5±0,7 | 23,4±2,6 p ₁ >0,05 | 22,5±1,8 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 | 56,3±5,6 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 | 236,4±35,3 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001 | <0,001 |
| Альбумин, г/л | 42,8±0,7 | 38,5±1,3 p ₁ >0,05 | 36,6±1,5 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05 | 34,1±0,7 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05 p ₃ >0,05 | 28,2±1,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001 | <0,001 |
| ПИ, % | 90,1±1,2 | 77,3±2,8 p ₁ <0,05 | 71,7±2,0 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05 | 68,3±1,3 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05 p ₃ >0,05 | 49,5±2,4 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001 | <0,001 |

Примечание: p – статистическая значимость различий между всеми группами (по Н-критерию Крускала-Уоллиса); p₁ – статистическая значимость различий по сравнению с данными здоровых; p₂ – статистическая значимость различий по сравнению с данными группы А; p₃ – статистическая значимость различий по сравнению с данными группы В; p₄ – статистическая значимость различий по сравнению с данными группы С (p₁-p₄ – попарное сравнение средних рангов)

Нами изучены сывороточный уровень провоспалительных цитокинов ФНО-альфа, ИЛ-2, ИЛ-6 и противовоспалительный цитокин ИЛ-10 у больных ЦП осложненный печеночной комой (табл. 15).

Таблица 15

**Уровень сывороточного ФНО-α, ИЛ-2, ИЛ-6 и
Противовоспалительного цитокина ИЛ-10 у больных циррозом печени
осложненной печеночной комой (n=17)**

| | Здоровые (n =16) | Цирроз печени (классы по Чайлд-Пью) | | | Кома (n=17) | P |
|---------------------|---------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| | | A (n=18) | B (n=14) | C (n=77) | | |
| ФНО- α, пг/мл | 0,9±0,1 | 53,8±4,0 p ₁ <0,001 | 75,0±4,5 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 | 85,8±6,5 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05 p ₃ >0,05 | 154,6±10,9 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001 | <0,001 |
| ИЛ-2, пг/мл | 5,3±0,5 | 313,5±12,8 p ₁ <0,001 | 328,7±23,9 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 | 440,1±12,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 | 432,9±23,6 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,01 p ₄ >0,05 | <0,001 |
| ИЛ-6, пг/мл | 2,9±0,5 | 30,5±1,8 p ₁ <0,001 | 95,4±7,7 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 | 162,7±11,8 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05 | 273,1±27,4 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001 | <0,001 |
| ИЛ-10, пг/мл | 32,3±4,7 | 61,7±4,7 p ₁ <0,001 | 23,1±2,8 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001 | 20,1±1,6 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05 | 9,12±1,46 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,01 | <0,001 |

Примечание: p – статистическая значимость различий между всеми группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p₁ – статистическая значимость различий по сравнению с данными здоровых; p₂ – статистическая значимость различий по сравнению с данными класса А; p₃ – статистическая значимость различий по сравнению с данными класса В; p₄ – статистическая значимость различий по сравнению с данными класса С (p₁-p₄ – попарное сравнение средних рангов)

Как видно из представленной таблицы уровень провоспалительных цитокинов ФНО-α, ИЛ-2, ИЛ-6 в сыворотке крови больных ЦП класса С, осложненный печеночной комой были статистически значимо повышены и составили ФНО-альфа 154,6±10,9 пг/мл, ИЛ-6 - 273,1±27,4 пг/мл. Однако, у

больных циррозом печени класса С по Чайлд Пью без признаков печеночной комы содержание ФНО- α в сыворотке крови были несколько ниже по сравнению с больными с печеночной комой и составил $85,8 \pm 6,5$ пг/мл, а уровень ИЛ-6 у данной группы больных был равен $162,7 \pm 11,8$ пг/мл. У практически здоровых лиц (контрольная группа) содержания ФНО- α не превышал $1,2 \pm 0,1$ пг/мл, а ИЛ-6 составил $3,5 \pm 0,4$ пг/мл.

В последние два десятилетия интенсивно изучаются роль провоспалительных цитокинов в прогрессировании и осложнении больных циррозом печени. Согласно исследованиям H.S. Sabry и соавт (2015) [144] уровень ФНО- α положительно коррелирует с тяжестью печеночной недостаточности у больных циррозом печени по сравнению с больными без признаков печеночной энцефалопатии. По мнению этих авторов ФНО- α является единственным независимым предиктором печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени. В другом исследовании в эксперименте на крысах доказано, что при развитии цирроза с высоким содержанием ФНО- α в сыворотке крови начинаются признаки печеночной комы. Израильские ученые M. Odeh и соавт., (2007) [135] доказали роль провоспалительного цитокина ФНО- α в развитии печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени. Эти научные данные послужили основанием этим авторам выдвинуть новую теорию «теорию печеночной энцефалопатии – ФНО- α ».

Таким образом, анализ научной литературы и данные наши исследования доказывают то, что при циррозе печени, осложненный печеночной комой происходит максимальное повышение содержания провоспалительных цитокинов, особенно ФНО-альфа и коррелирует с высоким содержанием аммиака в сыворотке крови. Эти научные данные создают предпосылки о возможном назначении антицитокиновых средств для патогенетической терапии печеночной комы. Однако, в литературе имеются различные теории, которые доказывают те или иные патогенетические звенья печеночной комы, которые в дальнейшем нуждаются в исследовании с целью изучения интимных механизмов развития печеночной комы.

ГЛАВА 4. КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ КЛАССА В СОГЛАСНО ГРАДИЕНТУ ЧАЙЛД-ПЬЮ

Исследование выполнено у 30 больных циррозом печени (15 женщин и 15 мужчин) в возрасте от 22 до 71 года (средний возраст $38,5 \pm 3,5$ лет). Диагноз цирроза печени основывался согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической недели 2011 года и согласно градиенту Child – Pugh (1996). Этиологическими причинами цирроза печени у 14 больных был вирус HBV, у 9 - HCV, у 4 - HBV+HCV, у 2 - HCV+этанол и у 1 HBV+этанол. Все больные были с циррозом печени в стадии субкомпенсации, класса В, согласно градиенту Child–Pugh. Этиологическая характеристика обследованных больных представлены в табл. 16. Всем больным были проведены клиничко - лабораторные и инструментальные методы обследования: общеклинические, биохимические анализы, включая функциональные пробы печени, а также определение вирусов В, D, С и азотистый обмен в крови, протромбиновый индекс. Содержание цитокинов ФНО-альфа, интерлейкин-2 (ИЛ-2), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и интерлейкин-10 (ИЛ-10) определяли методом ИФА.

Таблица 16

**Этиологическая структура обследованных больных
циррозом печени класса В по Чайлд–Пью (n=30)**

| Диагноз | HBV | HCV | HBV+HCV | HBV+этанол | HCV+этанол |
|-------------------------|-----|-----|---------|------------|------------|
| ЦП класс В по Чайлд Пью | 14 | 9 | 4 | 1 | 2 |

Больным также проводили ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки, почек, эзофагогастродуоденоскопия.

Пентоксифиллин назначали по 100мг/табл., выпускаемой фармацевтической компанией «Санофи Авентис» под торговым названием трентал по 100

мг. Таблетки трентал назначались в суточной дозе 400 мг. Курс лечения состоял из 4-6 месяцев.

До лечения пентоксифиллином обследованных нами больных беспокоили желтушность кожных покровов и склер у 13 (43,3%), темная моча – 9 (30,0%), зуд кожи – 3 (10%), общая слабость и недомогание – 30 (100%), быстрая утомляемость, особенно во второй половине дня – 30 (100%), тяжесть и чувство переполнения в эпигастральной области после еды – 6 (20%), запоры до 3-4 дней – 4 (13,3%), тошнота, особенно по утрам – 13 (43,3%), бессоница – 8 (26,7%), ухудшение памяти у 21 (70%) и снижение аппетита – 9 (30%) (табл. 17).

Таблица 17

Жалобы и клинические проявления заболевания обследованных больных циррозом печени класса В по Чайлд-Пью до и после лечения пентоксифиллином (n=30)

| Признаки | До лечения | | После лечения | | p |
|----------------------------------------------------------|------------|-------|---------------|------|--------|
| | n | % | n | % | |
| Желтушность кожных покровов | 13 | 43,3 | 6 | 20,0 | >0,05 |
| Зуд кожи | 3 | 10,0 | 1 | 3,3 | >0,05 |
| Пальмарная эритема | 19 | 63,3 | 12 | 40,0 | >0,05 |
| Сосудистые звёздочки | 4 | 13,3 | 3 | 10,0 | >0,05 |
| Быстрая утомляемость | 30 | 100,0 | 5 | 16,7 | <0,001 |
| Нарушение сна | 8 | 26,7 | 2 | 6,7 | >0,05 |
| Ухудшение памяти | 21 | 70,0 | 7 | 23,3 | <0,01 |
| Тошнота | 13 | 43,3 | 6 | 20,0 | >0,05 |
| Светлый стул | 4 | 13,3 | 2 | 6,7 | >0,05 |
| Тёмная моча | 9 | 30,0 | 3 | 10,0 | >0,05 |
| Запор до 3-4 дней | 4 | 13,3 | 4 | 13,3 | >0,05 |
| Дискомфорт : тяжесть и чувство переполнения в эпигастрии | 6 | 20,0 | 4 | 13,3 | >0,05 |
| Наличие перенесённых желтушных заболеваний | 17 | 56,7 | | | |
| Операции по различным причинам | 13 | 43,3 | | | |
| Расчёсы на коже больных с кожным зудом | 3 | 10,0 | 1 | 3,3 | >0,05 |

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей до и после лечения (по критерию χ^2 МакНимара).

Анамнестически выявились наличие перенесенных желтушных заболеваний у 17 (56,7%), операции по различным причинам - 13 (43,3%) и хронической алкогольной интоксикации - 2 (6,6%). Объективно у обследованных больных выявилось наличие желтухи кожных покровов и склер различной интенсивности у 13 (43,3%), расчесы на коже больных с кожным зудом - 3 (10%), сосудистые «звездочки» - 4 (13,3%), пальмарную эритему - 19 (63,3%). Пальпаторно у 28 (93,3%) больных печень была не увеличена, а у остальных больных уплотнена и умеренно болезненна (табл. 17).

У двоих больных ЦП смешанной этиологии (HCV+этанол - 1, HBV+этанол - 1) печень при пальпации была увеличена на 3-4 см из под края реберной дуги, плотной консистенции с закругленным краем. Ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и селезенки показали следующие критерии: у 28 больных печень была не увеличена, с гетерогенной структурой и повышенной эхогенностью, диаметр v.portae составлял более 13 мм. (14–16 мм.), у больных с хронической этаноловой интоксикацией и наличием HCV-инфекции на фоне цирроза выявлена картина стеатоза печени. У всех обследованных больных по данным сонографии селезенка была увеличена (120-150мм), диаметр v. Lienalis составлял - более 10 мм. У 29 (96,6%) больных было обнаружено варикозные вены пищевода второй и третьей степени. При биохимическом исследовании сыворотки больных с циррозом печени у большинства больных отмечено увеличение уровня билирубина, АЛТ, АСТ при одновременном снижении содержания общего белка за счет альбуминовой фракции и протромбинового индекса средние показатели которых составили: Билирубин $51,8 \pm 9,7$ мкмоль/л, АСТ $66,6 \pm 5,5$ Ед/л, АЛТ $81,4 \pm 7,3$ Ед/л, Альбумин $35,4 \pm 0,8$ г/л, протромбиновый индекс $71,0 \pm 1,2$ % (табл.18).

Динамика биохимических показателей сыворотки крови больных циррозом печени класса В по Чайлд Пью на фоне терапии пентоксифиллином (n=30)

| | До лечения | После лечения | Р |
|--------------------------|------------|---------------|--------|
| АсАТ, Ед/л | 66,6±5,5 | 38,5±2,4 | <0,001 |
| АлАТ, Ед/л | 81,4±7,3 | 45,8±2,8 | <0,001 |
| Билирубин, мкмоль/л | 51,8±9,7 | 26,0±5,7 | <0,001 |
| Альбумин, г/л | 35,4±0,8 | 42,8±0,5 | <0,001 |
| Протромбиновый индекс, % | 71,0±1,2 | 68,2±0,9 | <0,001 |

Примечание: р – статистическая значимость различий показателей до и после лечения (по Т-критерию Вилкоксона).

Исследование концентрации цитокинов в сыворотке крови больных циррозом печени класса В по Чайлд Пью показали статистически значимое повышение их уровней по сравнению с контрольной группой. Так, уровень ФНО-альфа у больных этой группы до лечения составил 131,0±10,1; (р<0,001) и ИЛ-2 и ИЛ-6 - 441,1±18,1 п/мл и 135,7±12,0 пг/мл соответственно. В то же время концентрация противовоспалительного интерлейкина-10 (ИЛ-10) в сыворотке крови этих больных была снижена и составила 22,6±4,2 пг/мл (табл. 19).

Динамика уровня сывороточных цитокинов у больных циррозом печени класса В по Чайлд-Пью на фоне терапии пентоксифиллином (n=30)

| | До лечения | После лечения | р |
|--------------|------------|---------------|--------|
| ФНО-α, пг/мл | 131,0±10,1 | 46,0±3,4 | <0,001 |
| ИЛ-2, пг/мл | 441,1±18,1 | 107,5±10,9 | <0,001 |
| ИЛ-6, пг/мл | 135,7±12,0 | 44,9±5,7 | <0,001 |
| ИЛ-10, пг/мл | 22,6±4,2 | 227,0±31,4 | <0,001 |

Примечание: р – статистическая значимость различий показателей до и после лечения (по Т-критерию Вилкоксона).

На фоне четырехмесячного курса лечения пентоксифиллином в дозе 400 мг в сутки в виде монотерапии установлено значительное улучшение клинико-биохимических проявлений цирроза печени. Наблюдалось восстановление лабораторных показателей больных циррозом печени - снижение уровней

АЛТ, АСТ, билирубина, а также концентрации провоспалительных цитокинов: ФНО-альфа, ИЛ-2, ИЛ-6 с одновременным повышением противовоспалительного цитокина – ИЛ-10, содержание уровня альбумина и протромбинового индекса. В конце курса терапии, через четыре-шесть месяцев эти показатели стали статистически значимыми по сравнению с контрольной группой. Положительные лабораторные данные параллельно сопровождались улучшением клинических симптомов в виде уменьшения желтушности кожных покровов и склер, снижением кожного зуда, посветлением мочи, уменьшением диспептических симптомов, улучшением общего самочувствия, сна и аппетита.

У 19 (63,3%) больных из 30 обследованных больных циррозом печени класса В изучено влияние пентоксифиллина на фиброгенез печени по данным фиброэластографии аппаратом FibroToch. Результаты исследования показали по данным фиброэластографии значения колебались от 17,6 до 54,9 кПа, что соответствует согласно МЕТАВИР F₄.

На фоне терапии пентоксифиллином в течение 4-х месяцев отмечается тенденция к улучшению явления фиброза печени по данным фиброэластографии. Так если средние показатели фиброэластографии до лечения было $46,6 \pm 6,9$ кПа, а после 4-х месячного курса эти цифры понизились до $31,7 \pm 5,4$ кПа. После 6-ти месячного курса лечения пентоксифиллином у обследованных больных уровень фиброза по данным фиброэластографии снизились до цифры $26,4 \pm 4,9$ кПа, хотя эти цифры соответствуют F₄ по данным МЕТАВИР. Наши исследования совпадают с данными экспериментальных и клинических методов исследований А. Louvet и соавт., (2015) [64]. Курышева М.А. (2010) [29], что пентоксифиллин обладает антифибротическим свойством при хронических диффузных поражениях печени, в том числе при циррозе печени.

Таким образом применение пентоксифиллина в виде монотерапии продолжительностью 4-6 месяцев способствовали достоверному снижению уровней провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-2, ИЛ-6) и повышению

противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) по сравнению с контрольной группой. На фоне проводимой терапии отмечается улучшение биохимических показателей печени: снижение уровней ферментов переаминирования - АЛТ, АСТ и уровня общего билирубина. При этом на фоне проведенной терапии также параллельно отмечалось стихание клинических проявлений основного заболевания – уменьшение общей слабости, недомогания, желтушности кожных покровов и склер глаз, уменьшение кожного зуда, улучшение общего самочувствия, сна аппетита.

ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность проблемы цирроза печени в мире связана с высокой распространенностью и смертностью от данной патологии, отсутствием эффективных терапевтических методов лечения, развитием клинических проявлений заболевания в стадии декомпенсации и осложнения заболевания, поражением лиц наиболее трудоспособного возраста, а также дорогостоящей радикального метода лечения – трансплантации органа [18, 19-25, 39, 42, 131, 133, 146, 147].

Общепризнано, что цирроз печени является конечной стадией многих хронических диффузных заболеваний печени, характеризующиеся выраженным фиброзом (фиброз – IV стадии) печени с узловой регенерацией, приводящий к внутрипеченочному сопротивлению с развитием портальной гипертензии. Однако в последние годы многочисленные научные изыскания и данные доказывают о роли провоспалительных цитокинов в развитии некро-воспалительных изменений и фиброгенезе в печени, а также активного участия цитокинов в патогенезе грозных осложнений заболевания - портальной гипертензии, гепато-ренального синдрома, бактериальных осложнений цирроза печени, печеночной комы [5-7, 27-28, 41-42, 44, 50-51, 54, 58, 94, 127-128, 134].

В настоящее время накоплен достаточный научный факт о ведущей роли ФНО-альфа в развитии и поддержание некро-воспалительного процесса, прогрессирование фиброза и цирроза печени и его осложнений. Эти научные данные позволили изучению антицитокиновых препаратов – ингибиторов ФНО-альфа для патогенетической терапии хронических заболеваний печени в том числе при циррозах печени. Первые клинические испытания антицитокиновыми препаратами - этанерцепт, инфлексимаб дали антицитокиновые эффекты с положительными клинико - лабораторными результатами при хронических диффузных поражениях печени, в том числе при циррозах печени. В последние годы клинико-экспериментальному исследованию прохо-

дят различные лекарственные средства с возможными антицитокиновыми свойствами при хронических диффузных заболеваниях печени - пентоксифиллин, лозартан и метформин [10-11, 110, 126, 156].

В настоящее время в условиях эксперимента и клиники научно доказано, что пентоксифиллин производные ксантина из группы сосудорасширяющих средств обладает достаточно выраженным антицитокиновым свойством, снижающий в основном уровень ведущего провоспалительного цитокина ФНО-альфа и широко применяется при алкогольных заболеваниях (стеатоз, стеатогепатит, цирроз) печени и он входит в Европейские, Американские и Российские клинические рекомендации по лечению алкогольных заболеваний печени [34-35, 77, 101, 167].

В литературе отсутствует достаточное даже противоречивые сведения о цитокиновом профиле больных при циррозах печени и его осложнениях и применения антицитокинового препарата пентоксифиллина при различных стадиях циррозах печени различной этиологии. В связи с этим, представляется актуальным исследование по изучению состояния основных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у больных циррозом печени различной этиологии и стадией, и возможное патогенетическое лечение пентоксифиллином. К этой проблеме относится данная диссертационная работа.

Клинические исследования выполнены у 126 больных с циррозом печени, находящихся на стационарном обследовании и лечении в клинике Государственного учреждения «Институт гастроэнтерологии» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан в период с 2014-2017 годы. Согласно классификации Чайлд-Пью среди обследованных больных с циррозом печени класса А по градиенту Чайлд-Пью (компенсированный) 18 больных (14,2%), ЦП класс В по Чайлд Пью (субкомпенсированный) – 14 больных (11,1%), ЦП класс С по градиенту Чайл-Пью (декомпенсированный) – 77 (61,1%) больных и ЦП класс С по Чайлд Пью осложненный печеночной комой – 17 (13,4%) больных. Среди обследо-

ванных мужчин было 72, женщин – 54 в возрасте от 17 до 77 лет (средний возраст - 44,6±4,6 лет).

Этиологическими причинами цирроза печени у обследованных нами больных были: цирроз печени HBV этиологии – 23 (18,2%), цирроз печени HCV этиологии – 26 (20,6%), цирроз печени HBV-HDV этиологии – 66 (52,3%), цирроз печени HBV+этанол этиологии – 4(3,1%), цирроз печени HCV+этанол этиологии - 7 (5,5%).

При обследовании больных диагноз основного заболевания – цирроз печени основывался в соответствии с классификацией экспертов ВОЗ (Лос—Анджелес) 1994 года, а также по клиническим рекомендациям Всесоюзного научного общества гастроэнтерологов 2011 года и Американской классификации цирроза печени разработанной в 1996 году, согласно градиенту Чайл—Пью-Туркот. Для диагностики цирроза печени, осложненной печеночной комой использовали шкалу Глазго, разработанную в 1974 году. Контрольную группу составили 16 практически здоровых лиц – сотрудники клиники института, которым также проводились полное клинико-биохимические и инструментальные методы исследования.

Сопутствующая патология выявлена у 27 (21,4%) обследованных нами больных циррозом печени. У 4 (3,1%) больных выявлены желчнокаменная болезнь (ЖКБ) с проявлениями хронического калькулезного холецистита, хронический панкреатит билиарной этиологии у 8 (6,3%), сахарный диабет - 1 (0,7%), хронические гастриты и гастродуодениты ассоциированные с хеликобактерной инфекцией у 14 (11,1%) больных.

Исследование уровней сывороточных провоспалительных (ФНО-альфа, ИЛ-2, ИЛ-6) и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов у больных циррозом печени класса А (компенсированный) согласно классификации Чайлд—Пью проведены у 18 больных (11 женщин и 7 мужчин) в возрасте от 21 до 74 лет, средний возраст – 47,3 лет. Этиология цирроза печени были: HBV - 5 больных, HBV+HDV – 7 больных, HCV - 5 больных и HCV+этанол этиологии - 1 больной.

При исследовании уровней сывороточных провоспалительных цитокинов у 18 больных с ЦП класса А согласно Чайлд-Пью наблюдались статистически значимое повышение уровней ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-6 и снижение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 по сравнению с контрольной группой.

Так, анализ результатов биохимических исследований у 18 больных с ЦП класса А с повышением уровней АЛТ, АСТ и билирубина показали достаточно высокое содержание ФНО- α ($53,8 \pm 4,0$ пг/мл $p < 0,01$), ИЛ-2 ($313,5 \pm 13,5$ пг/мл; $p < 0,05$), ИЛ-6 ($30,5 \pm 1,8$ пг/мл; $p > 0,05$). Подобные результаты получил А.В. Астахин, (2004) [1] при исследовании цитокинового профиля больных ЦП. По данным автора при ЦП имеется достоверная корреляционная связь между выраженностью внутрипеченочного холестаза с цитолитическим синдромом т.е. высокими показателями уровня АЛТ и повышенное содержание ФНО- α независимо от этиологии ЦП. По мнению автора, аналогичная закономерность сохраняется по мере нарастания уровня ФНО-альфа в сыворотке крови и показателями функциональной недостаточности печени при циррозах согласно градиенту Чайлд-Пью.

Таким образом, результаты проведенных нами исследований показали, что уровень сывороточных провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-6) у больных ЦП класса А согласно классификации Чайлд-Пью показали статистически значимое повышение содержания этих цитокинов при одновременном снижении уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 независимо от этиологии ЦП.

Анализ собственных клинико-лабораторных и данных литературных источников позволяет предположить, что ФНО- α и ИЛ-6 – активируют воспалительный процесс, апоптоз и фиброз, путем вовлечения и синтез в печеночных клетках основных медиаторов воспаления – С-реактивного белка, гаптоглобулина, фибриногена, α_1 -антитрипсина и сывороточного амилоида-А в печени [155, 159].

Исследование уровня цитокинового статуса проведены у 14 больных (9 мужчин и 5 женщин) с циррозом печени класса В (субкомпенсированный), согласно градации Чайлд – Пью. Возраст больных колебался от 24 до 70 лет (средний возраст $46,6 \pm 2,5$). Причинами субкомпенсированного цирроза печени обследованных больных были ЦП HBV этиологии 2 больных, ЦП HBV+HDV этиологии – 7, цирроз печени HCV этиологии – 3, цирроз печени HCV +этанол этиологии - 2 больных.

Объективными клиническими симптомами «печеночного» синдрома обследованных больных характеризовались желтушностью кожных покровов и склер 5 (35,7%), темной мочой 5 (35,7%), пальмарной эритемой 6 (42,9%), «печеночные звездочки» - 8 (57,1%). Диспептические и астено-вегетативные синдромы – тяжесть, быстрое переполнение в эпигастрии - 12 (85,7%) запоры 9 (64,3%), общая слабость 11 (78,6%), сонливость или бессоница у 7 (50%) больных.

Сывороточная концентрация провоспалительных и противовоспалительных цитокинов больных ЦП класса В определены у всех 14 больных. Результаты исследования концентрации показали статистически значимое повышение изучаемых цитокинов. Так, уровень ФНО-альфа повысились $75,0 \pm 4,5$ пг/мл; ($p < 0,001$), а ИЛ-2 – $328,7 \pm 23,9$ пг/мл; ($p < 0,05$), ИЛ-6 – $95,4 \pm 7,7$ пг/мл; ($p < 0,001$). Сывороточный показатель противовоспалительного ИЛ-10 оставался статистически незначимым по сравнению с контрольной группой и составил $23,1 \pm 2,8$ пг/мл; ($p > 0,05$).

Нами также были обследованы 77 больных (32 женщин и 45 мужчин) с циррозом печени класса С (декомпенсированный), согласно градации Чайлд – Пью. Возраст больных колебался от 21 до 74 лет (средний возраст $43,5 \pm 3,5$). Причинами декомпенсированного цирроза печени обследованных больных были: HBV этиологии 16 больных, HBV+HDV этиологии – 41 больных, HCV этиологии – 18 больных, HCV+этанол этиологии - 2 больных.

Объективные клинические симптомы «печеночного» синдрома обследованных больных характеризовались желтушностью кожных покровов и склер

и темный цвет мочи у 52 (67,5%), пальмарная эритема у 41 (53,2%), «сосудистые звездочки» - 75 (97,4%). Диспептические и астено-вегетативные синдромы – тяжесть, быстрое переполнение в эпигастрии - 31 (40,3%), общая слабость у 77 (100%), сонливость или бессоница беспокоили 58 (75,3%) больных.

Биохимические исследования сыворотки крови больных ЦП класса С по Чайлд Пью выявили статистически значимое повышение уровня билирубина - $56,3 \pm 5,6$ мкмоль/л; ($p_1 < 0,001$), ферментов переаминирования – АСТ $51,6 \pm 6,0$ Ед/л; ($p_1 < 0,001$), АЛТ - $67,4 \pm 9,5$ Ед/л; ($p_1 < 0,001$). При этом наблюдалось статистически значимое снижение уровня альбумина до $34,1 \pm 0,7$ г/л; ($p_1 < 0,001$) и протромбинового индекса $68,3 \pm 1,3\%$; ($p_1 < 0,001$) по сравнению с контрольной группой.

Исследование уровня провоспалительных цитокинов у больных с ЦП класса С (декомпенсированный), показали следующие результаты: содержание ФНО–альфа было статистически значимо повышено и составило в среднем $85,8 \pm 6,5$ пг/мл; ($p_1 < 0,005$), а интерлейкин-2 (ИЛ–2) был повышен и составил в среднем $440,0 \pm 12,1$ пг/мл; ($p_1 < 0,005$), ИЛ-6 – $162,7 \pm 11,8$ пг/мл; ($p_1 < 0,005$) по сравнению со значениями контрольной группы – (ФНО-альфа $1,2 \pm 0,1$; ИЛ-2 - $5,7 \pm 0,4$; ИЛ-6 - $3,5 \pm 0,4$ пг/мл). При этом сывороточный уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 также было понижено и составило $20,1 \pm 1,6$ пг/мл; ($p_1 > 0,05$).

Общеизвестно, что ИЛ-6 является мультифункциональным цитокином и является главным медиатором развития острой фазы воспаления, способствующий синтезу острофазных белков в печени - С-реактивного белка, гаптоглобулина, фибриногена, альфа-1-антитрипсина, сывороточного амилоида А. Показано, что высокие содержание ИЛ-6 соответствует выраженности воспалительных проявлений в печени. А.Г. Скуратов и соавт., (2016) [51] показали высокую концентрацию уровня ИЛ-6 у больных циррозом печени. Авторы пришли к выводу, что высокий уровень ИЛ-6 возможно является дополнительным критерием оценки тяжести цирроза печени. Подобные клинические

исследования также проведены П.К. Холматов и соавт., (2013) и В.Е.Куликов и соавт., (2015) [27, 28]. Результаты исследования этих авторов также показали максимально высокие содержания ИЛ-6 у больных циррозом печени класса С по Чайлд–Пью, независимо от этиологии цирроза.

В ГУ «Институт гастроэнтерологии» академиком Г.К. Мироджовым и соавт., (2012) [42] доказана роль ИЛ-6 и оксида азота (NO) в патогенезе портальной гипертензии и прогрессировании печеночных и системных гемодинамических изменений при циррозе печени. Авторами впервые было показано, что роль цитокинов в патогенезе портальной гипертензии. Доказано, что при этом большую роль играет бактериальная транслокация грамотрицательной кишечной микрофлоры и их эндотоксин (липополисахариды) в брыжеечных лимфоузлах. Бактериальная транслокация в брыжеечных лимфоузлах при циррозах печени и липополисахариды (экзотоксин) грамотрицательных бактерий кишечника способствуют активации Toll-подобных рецепторов (TLR4), находящиеся в клетках Купферав печени, которые продуцируют большое количество провоспалительных цитокинов – ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12. Это способствует увеличению продукции оксида азота (NO), и других вазоактивных медиаторов – эндотелин, тромбоксан, лейкотриены, активация ренин-ангиотензивной системы, которые увеличивают внутрипеченочное сопротивление тока крови и тем самым создается высокое портальное давление [42, 70, 82, 87, 117, 160, 163].

В литературе имеются единичные сведения по изучению интерлейкина-6 и ФНО- α в сыворотке крови и в асцитической жидкости у больных циррозом печени с асцитом без и с бактериальным перитонитом и при канцероматозе брюшины. В этих исследованиях показаны высокие цифры провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α) особенно в асцитической жидкости при бактериальном перитоните и канцероматозе брюшины. Аналогичные результаты были получены L.Maria и соавторами. Этими группами авторов были изучены про- и противовоспалительные цитокины (ФНО- α , ИЛ-1, 6, 10), у больных циррозом печени с асцитом без

бактериального перитонита и с перитонитом. Авторами показаны высокие цифры этих провоспалительных цитокинов в асцитической жидкости с перитонитом. Некоторые авторы предполагают, что высокие содержания провоспалительных цитокинов при циррозе печени, осложненной бактериальным перитонитом связаны усилением экспрессии цитокинов и их рецепторов (Maria Lagadinou et al., 2012).

Ряд авторов показали, что провоспалительные цитокины участвуют в развитии и прогрессирование фибротического процесса и апоптоза в печени [6-7, 29-30, 36-37, 42, 103, 138]. При этом ведущую роль играет цитокин ФНО-альфа. Известно, что в физиологических условиях печеночные фибробласты – клетки Ито играют важную роль в поддержании равновесия между профибротическими и антифибротическими факторами [40, 42, 96, 100]. Повреждение печени любой этиологии (вирусы, этанол, токсические метаболиты, аутоиммунные реакции) активируют печеночные макрофаги и эндотелия сосудов, выделяющих медиаторы воспаления – ФНО-альфа, ИЛ-1, эндотелин, оксид азота, которые в свою очередь активизируют клетки Ито, а эти клетки вырабатывают большое количество других провоспалительных цитокинов - трансформирующий фактор роста–бета - TGF (ТФР-бета 1) и тромбоактивирующий фактор – PDGF (ТАФ). Известно, что ТФР-бета 1 - эта группа цитокинов, которые стимулируют регенераторные процессы, миофибробласты, образование коллагена, фибронектина, синтез внеклеточного матрикса т.е. усиливают фибротические процессы в печени [37, 78, 171, 172]. В настоящее время доказана роль провоспалительных цитокинов на апоптотические процессы в печени. Общеизвестно, что процесс апоптоза в организме регулируют две провоспалительные цитокины – ФНО-альфа и трансформирующий фактор роста бета. В норме поврежденные ДНК клетки печени или клетки, которые не нужны уничтожаются безопасным методом – апоптозом. Известно, что апоптоз генетически предопределен, и каждая клетка в организме несет необходимые для иницирования процессов, ведущих к апоптозу.

Однако, чрезмерный, патологический апоптоз может привести к повреждению ткани печени (M.G. Neuman, 2001).

Доказано также, что ФНО-альфа способствует окислительному стрессу. А окислительный стресс в свою очередь способствует продукции большого количества активной формы кислорода в митохондриях, что приводит к усиленному апоптозу повреждая ДНК клетки и некрозу печеночных клеток. Факторами усиливающими продукцию ФНО-альфа и активных форм кислорода являются острые и хронические заболевания печени - гепатотропные вирусы, алкоголь, метаболические нарушения обмена в печени (H. Kavaratani et al., 2013). Обычно образование активных молекул кислорода и реакционно-способных молекул в клетке печени уменьшают некоторые антиоксиданты – витамин Е и глутатиона, вырабатываемый в митохондриях клетки. Недостаток глутатиона в митохондриях, вызванной гиперпродукцией ФНО-альфа также усиливает апоптотический процесс в печени (M.G. Neuman, 2003).

Трансформирующий фактор роста-бета (ТФР-бета) является вторым провоспалительным цитокином, участвующим в регуляции апоптоза печеночных клеток. Гиперпродукция ТФР-бета способствует патологическому апоптозу путем усиленной продукции ферментов трансклутаминазы и цитокератинов печеночными гепатоцитами, которые ответственны за структуру и формы клеток (M.G. Neuman et al., 2002).

Исследования, проведенные нами показали также высокие содержание сывороточного провоспалительного ИЛ-2 у 77 больных циррозом печени класса С согласно градиенту Чайлд-Пью независимо от этиологии заболевания. При этом показатели сывороточного ИЛ-2 статистически значимо были выше $440,0 \pm 12,1$ пг/мл по сравнению с контрольной группой $5,7 \pm 0,4$ пг/мл ($p < 0,05$). Общеизвестно, что провоспалительный цитокин ИЛ-2 участвует в росте и дифференцировке Т и В-лимфоцитов, а также цитолитические свойства натуральных киллеров [165]. S. Seidber и соавт. (2012) изучая уровень сывороточного ИЛ-2 у больных циррозом печени получили аналогичные результаты. Эти авторы пришли к выводам, что ИЛ-2 является потенциальным

маркером иммунной и воспалительной активации клеток печени, а также является показатель тяжести течения заболевания больных циррозом печени.

Результаты изучения содержания сывороточного ИЛ-10 у больных циррозом печени класса С показало снижение его содержания до $20,1 \pm 1,6$ пг/мл по сравнению с контрольной группой т.е. практически здоровых лиц и составили $32,3 \pm 4,7$ пг/мл. В литературе имеются данные о положительной роли противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в регулировании иммунного ответа при поражениях печени путем ингибирования продукции определенных иммунных клеток участвующих в воспалении путем снижения секреции провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-1 β) и способствующие секреции антител. Гепатопротективное свойство ИЛ-10 также доказан путем связывания рецепторным комплексом интерлейкина-10 и интерлейкина-22 (ИЛ-10 R2, ИЛ-22 R) на поверхность гепатоцитов [91, 109].

В последние годы учеными интенсивно изучаются возможная роль цитокинов в прогрессировании и развитии грозных осложнений цирроза печени – печеночная энцефалопатия, печеночная недостаточность и полиорганная недостаточность [42, 115, 134]. Данными авторами доказаны что, провоспалительные цитокины усиливаются под действием эндотоксинов бактерий кишечника, поступающих в системный кровоток вследствие повышенной проницаемости кишечной стенки у больных декомпенсированной стадией цирроза печени. Известно, что в нормальных физиологических условиях эндотоксины грамотрицательных бактерий кишечника поступающих в кровяные русла захватываются и нейтрализуются Купферскими клетками печени. При циррозе печени, в связи с повышенной проницаемостью кишечной стенки происходит транслокация грамотрицательных бактерий в брыжеечные лимфоузлы, а также продукты жизнедеятельности (липополисахариды) этих бактерий способствуют усиленному образованию свободных радикалов, также перекисного окисления липидов, активной продукции фактора некроза опухоли-альфа Купферскими клетками, усилению апоптоза печеночных клеток и развитию некроза и

воспалительной инфильтрации гепатоцитов. Установлено, что ФНО-альфа способствует гиперпродукции других провоспалительных цитокинов - ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, которые дополнительно усиливают воспалительный процесс и некроз гепатоцитов с развитием апоптоза и усилению фиброгенеза.

В связи с этим нами в сравнительном аспекте изучены уровни сывороточного провоспалительного цитокина - ФНО-альфа и ИЛ-6 изучены у 17 больных циррозом печени различной этиологии класса С согласно градиенту Чайл-Пью (декомпенсированный), осложненный печеночной комой. Возраст больных колебался от 24 до 67 лет (средний возраст 44,7). Причинами цирроза печени у этих больных были: цирроз печени HBV+этанол этиологии - 4 больных, цирроз печени HBV+HDV-этиологии - 11 больных и цирроз печени HCV+этанол - этиологии - 2 больных.

Результаты исследования показали, что уровень провоспалительного цитокина ФНО-альфа у больных с циррозом печени, осложненной печеночной комой максимально высокий и составляет $154,6 \pm 10,9$ пг/мл, а ИЛ-6 составил $273,1 \pm 27,4$ пг/мл; $p < 0,001$) соответственно.

Проведенные наши исследования подтверждают экспериментальное исследование H.S. Sabry и соавт., (2015) [144] и клиническое исследование M. Odeh и соавт., (2007) [134] о роли ФНО-альфа в патогенезе печеночной комы. Согласно исследованиям этих авторов в эксперименте на крысах доказано, при циррозе печени с повышением уровня ФНО-альфа в сыворотки крови начинаются признаки печеночной комы. M. Odeh и соавт., (2007) [134] также доказали прямую зависимость уровня ФНО-альфа в сыворотке крови и проявлению печеночной комы у больных циррозом печени. Эти научные данные послужили основанием этим авторам выдвинуть новую теорию печеночной энцефалопатии «теорию-ФНО-альфа».

Таким образом, при циррозах печени, осложненный печеночной комой отмечается достаточно высокое содержание провоспалительного цитокина - ФНО-альфа, который возможно вызывает системное воспаление в организме и строго коррелирует высоким уровнем аммиака в сыворотке крови.

В настоящее время накоплен достаточно научный факт о ведущей роли провоспалительного цитокина ФНО-альфа в иммунопатологических процессах, способствующих воспалению, апоптозу, некрозу, фиброгенезу и прогрессированию при циррозах печени и ее грозных осложнениях в виде бактериального перитонита, печеночной недостаточности, печеночной комы, полиорганной недостаточности. В связи с этим в последние годы в качестве патогенетической терапии начали апробировать препараты из группы ингибиторов ФНО-альфа – инфлексимаб, адалимубаб, этанерцепт с достаточно положительно клинико-лабораторным эффектом при хронических диффузных поражениях печени различной этиологии. Вместе с тем в последние годы клиническую апробацию проходят различные группы средства с возможным свойством ингибировать ФНО-альфа – пентоксифиллин, лозартан и метформин [11-12, 156].

Последние два десятилетия пентоксифиллин всесторонне изучен в экспериментальных и клинических условиях при хронических диффузных заболеваниях печени алкогольной этиологии и широко применяется в мире при алкогольной болезни (стеатоз, стеатогепатит, цирроз печени) и неалкогольных стеатогепатитах и входят в Европейских, Американских и Российские клинические рекомендации по лечению алкогольной болезни печени [26, 34, 35, 102, 112, 122, 132, 136].

Нами изучены влияние пентоксифиллина на цитокиновый профиль больных циррозом печени. Клинические исследования по изучению эффективности пентоксифиллина проведены у 30 больных (15 мужчин и 15 женщин) циррозом печени класса В согласно Чайлд-Пью. Возраст больных колебался от 22 до 71 год, средний возраст – $38,5 \pm 3,5$ лет. Этиологическими причинами цирроза печени у обследованных больных были цирроз печени HBV этиологии - 14 больных, HCV этиологии - 9 больных, HBV+HDV этиологии – 4 больных, HBV+этанол - 2 больной, HCV+этанол – 1 больной.

Назначение пентоксифиллина у больных ЦП класса В (n=30) в виде монотерапии и в дозе 400 мг в сутки в течение 4–6 месяцев способствовал ста-

статистически значимому снижению уровней провоспалительных цитокинов. Так, уровень ФНО-альфа снизился от $131,0 \pm 10,0$ до $46,0 \pm 3,4$ пг/мл; ($p < 0,001$), сывороточное содержание ИЛ-2 снизилось от $441,1 \pm 18,1$ до $107,5 \pm 10,9$ пг/мл ($p < 0,001$), а уровень провоспалительного цитокина ИЛ-6 также снизился от $135,7 \pm 12,0$ до $44,9 \pm 5,7$ пг/мл; ($p < 0,001$). При этом уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 статистически значимо повысился. Так, среднестатистический показатель ИЛ-10 повысился от $22,6 \pm 4,3$ до $227,0 \pm 31,4$ пг/мл; ($p < 0,001$).

Исследования биохимических показателей сыворотки крови больных циррозом печени класса В на фоне терапии также наблюдалось статистически значимое снижение уровней билирубина, АСТ, АЛТ. В конце курса лечения пентоксифиллином уровень общего билирубина снизился от $51,8 \pm 9,7$ до $26,0 \pm 5,7$; ($p < 0,001$), а уровни АЛТ снизился от $81,4 \pm 7,3$ до $45,8 \pm 2,8$ Ед/л, а уровень АСТ составлял до $66,6 \pm 5,5$ Ед/л после $38,5 \pm 2,4$ Ед/л; ($p < 0,001$) соответственно. Положительные лабораторные данные после курса терапии пентоксифиллином параллельно сопровождалось улучшением клинических симптомов цирроза печени в виде уменьшения иктеричности кожных покровов и склер, снижению кожного зуда, восстановлением положительного диуреза, уменьшением диспептического синдрома, улучшением общего самочувствия, сна и аппетита.

Итак, пентоксифиллин в терапевтических дозах в течение от 4 до 6 месяцев в виде монотерапии у больных циррозом печени класса В согласно градации Чайлд-Пью способствовал статистически значимому снижению уровней провоспалительных и повышению противовоспалительного цитокинов, параллельно с улучшением биохимических и клинических проявлений болезни.

На фоне терапии пентоксифиллином в течение 4-х месяцев отмечается тенденция к улучшению явления фиброза печени по данным фиброэластографии. Так если средние показатели фиброэластографии до лечения были $46,6 \pm 6,9$ кПа, а после 4-х месячного курса эти цифры понизились до

31,7±5,4кПа. После 6-месячного курса лечения пентоксифиллином у обследованных больных уровень фиброза по данным фиброэластографии снизились до цифры 26,4±4,9 кПа, хотя эти цифры соответствуют F₄ по данным МЕТАВИР. Наши исследования совпадают с данными экспериментальных и клинических методов исследований А. Louvet и соавт., (2015) [64]; Курышева М.А (2010) [30], что пентоксифиллин обладает антифибротическим свойством при хронических диффузных поражениях печени, в том числе при циррозе печени.

Таким образом, подводя итоги диссертационной работы необходимо отметить, что научное доказательство роли провоспалительных цитокинов в развитии и прогрессировании цирроза печени независимо от этиологии заболевания и выявление эффективных лекарственных средств, обладающих антицитокиновой эффективностью на примере пентоксифиллина позволяет в будущем широко применять этот антицитокиновый препарат не только с целью устранения некро-воспалительного процесса, апоптоза и уменьшения фиброза в печени, но и для профилактики и лечения грозных осложнений цирроза печени такие как асцит, портальная гипертензия, бактериальный перитонит, гепато-ренальный синдром, печеночная энцефалопатия и полиорганная недостаточность.

ВЫВОДЫ

1. При циррозе печени происходит значительное нарушение синтеза провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, которое проявляется резким повышением содержания ФНО- α , ИЛ-2, и ИЛ-6 с одновременным снижением уровня ИЛ-10 в сыворотке крови.

2. Высокий уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови при циррозе печени коррелирует с активностью и степенью декомпенсации, что свидетельствует о важной их роли в патогенезе и прогрессировании процесса.

3. При циррозе печени осложненной печеночной комой наблюдается дальнейшее значимое повышение уровней провоспалительных цитокинов с резким снижением содержания интерлейкина-10, что указывает на их важное участие в развитии этого тяжелого осложнения.

4. Пентоксифиллин при длительном использовании в терапии цирроза печени значительно снижает содержание провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-6) с одновременным повышением уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в сыворотке крови.

5. Применение пентоксифиллина при циррозе печени способствует значительному улучшению общего состояния больных с уменьшением клинических проявлений декомпенсации, снижению активности ферментов процесса переаминирования (АЛТ и АСТ), а также степень фиброза печени.

6. Исследование провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови при циррозе печени имеет важное значение не только для диагностики и прогноза, но и для проведения антицитокиновой терапии этого заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение уровней цитокинов может быть использовано в клинической практике как лабораторный метод доказательств степени тяжести воспалительного процесса, фиброза и апоптоза в печени и прогнозирования у больных ЦП.

2. Максимально высокие значения уровней провоспалительных цитокинов, особенно ФНО- α свидетельствует о прогрессировании заболевания у этой категории больных.

3. Снижение показателей провоспалительных цитокинов при одновременном повышении противовоспалительных цитокинов на фоне комплексного лечения у больных ЦП может быть использован для прогнозирования проводимой терапии.

4. Длительная рекомендация пентоксифиллина в дозе 400 мг в сутки в течение 4-6 месяцев способствует снижению процесса цитолиза, фиброгенеза и грозных осложнений цирроза печени: асцит, кровотечение из варикозных вен пищевода, печеночная энцефалопатия, гепато-ренальный синдром и полиорганная недостаточность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астахин А.В. Система регуляторных цитокинов и сывороточного интерферона альфа при хронических диффузных заболеваниях печени. Автореферат дисс. д.м.н. 2004, 24с.
2. Астахин. А.В и соавт. Регуляторные цитокины сыворотке крови при хронических гепатитах и циррозах печени. // Рос.жур. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – 12.- 5. – С.80.
3. Балашова А.А., Аришева О.С., Гармаш И.В. и соавт. Цитокины и алкогольная болезнь печени. // - Клинич.фармак. и терапия – 2017 – Т. 26 (1) – с. 41-45.
4. Барановский А.Ю. и др. Роль фактора некроза опухоли-альфа в развитии аутоиммунных поражениях печени: нерешенные проблемы. // Практическая медицина. – 2014 - №1 (77) – С. 14-19.
5. Буеверов А.О. Печеночная энцефалопатия: Клинические варианты и терапевтические возможности. // Росс. Жур. Гаст. Геп и Колопр. – 2013. - №5 – С. 46-52.
6. Булатова И. А., Щекотова А.Б, Долгих О.В. и др. Диагностическое значение фактора некроза опухоли – альфа и полиморфизм его гена (д 4682 а) в прогрессировании цирроза печени. //Пермский мед.журнал. – 2016- Т33№ 4.
7. Булатова И.А., Щекотова А.Б., Подучаева С.Б. и др. Цитокины у больных циррозом печени вирусного и невирусного генеза. // Новости «Вектор – Вест» - 2015- №1 (75) – С.2 – 5.
8. Булатова И.А., Щекотова А.П., Щекотов В.В. Роль фактора некроза опухоли альфа к полиморфизму гена TNFA в локусе G 4682A в прогрессировании хронического гепатита С. //Вектор-Бест. -2016 – Т – 3 (77) – с.5-10

9. Винницкая Е.В., Серова Т.Н., Царегородцева Т.М. Цитокиновый статус при декомпенсированном циррозе печени, осложненным спонтанным бактериальным перитонитом. // Эксперимент. и клин.гастроэнтерология. – 2008. - №6.
10. Гейвандова Н.И. Медиаторы воспаления в патогенезе, диагностика и лечение хронических вирусных заболеваний печени.// Автореф. дисс. докт. мед. наук. – М., 2001. – С. 27.
11. Гейвандова Н.И., Бабашева Г.Г., Нигиян З.В. Возможности влияния терапии пентоксифиллином на некоторые патогенетические механизмы при неалкогольной жировой болезни печени. // Мед.вестник Северного Кавказа – 2015-Т 10- №1- С.103-104.
12. Гейвандова Н.И., Ягода А.Б., Байда М.А. Цитокиновый профиль больных хроническим вирусным заболеванием печени. // РЖГГК. Приложение – 9, - 2000. – Т. X - №1. С. 21.
13. Голованова Е.В и соавт. Цитокины при первичном билиарном циррозе (диагностическое и прогностическое значение). // Тер.архив. – 2004. - №2. – С.8-11.
14. Голованова Е.В. Механизмы фиброобразования при хронических заболеваниях печени и возможности антифибротической терапии. // Consiliummedicum – 2014 – Т.16 - №8. Р. 52-58.
15. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике. // Цитокины и воспаление. – 2003 – Т2- №3. – С. 20-35.
16. Дудина О.С. Клинико-патологическое значение фактора некроза опухоли – альфа при гепатитах и циррозах печени.//Автореф.дисс. Астрахань – 2003.
17. Дьяченко А.А., Дьяченко А.Г. Продукция цитокинов при инфекции вирусным гепатитом С.// Иммунол.инфектолог.аллерголог. Украина - 2001 – С. 17-21.

18. Ивашкин В.Т. Осложнения портальной гипертензии при циррозе печени.// Росс. Физиолог. Журн. – 2009. - №10 – С. 74-76.
19. Ивашкин В.Т., Лукина Е.А. и др. Содержание провоспалительных цитокинов и фактора роста в сыворотке крови больных хроническими вирусными гепатитами и циррозом печени.// РЖГГК. – 2000 - №5. – С. 30-34.
20. Ивашкин В.Т., Лукина Е.А., Левина А.А и др. Система цитокинов у больных хроническим диффузным заболеванием печени. // Иммунология – 2001 - №1. С. 46-49.
21. Ивашкин В.Т., Лукина Е.А., Левина А.А. и др. Содержание провоспалительных цитокинов и факторов роста в сыворотке крови больных хроническими вирусными гепатитами и циррозом печени.// РЖГГК. – 2000 - №5. – С.30-34.
22. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Лечение осложнений цирроза печени . // Метод.реком для врачей.-2013 - М. - с.64
23. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Лечение осложнений цирроза печени.// Метод. реком для врачей. – 2013 – М., С.64.
24. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и соавт. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. // Росс.Журн.Гастр.Гепат. и Колопр. – 2017 – Т. 27. - №6 – с. 20-40.
25. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Федосьина Е.А., Бессонова Е.Н., Пирогова И.Ю., Гарбузенко Д.В.// Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. Росс.жур.гастроэнт.гепатол.колопроктол. – 2016 - №4. – Том 26. с.- 71-102.
26. Костюкевич О.И. Алкогольный гепатит: современные алгоритмы диагностики и лечения.// Русс.мед.журн. – 2016. - №3 – С. 177-182.
27. Куликов В.Е., Тонеева М.А., Емелина Т.А. и соавт. Цитокиновый статус больных циррозом печени вирусной этиологии.// Международный

научно-исследовательский журнал. – 2015 - №3 (34). Часть 4. – С. 95-97-URL.

28. Куликов В.Е., Тонеева М.А., Корнилова В.А. Концентрация и динамика интерлейкина-2,6 и ФНО- α при хронических заболеваниях печени.// Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2015. - №3 (35) – С. 71-77.

29. Курышева М.А. Фиброз печени: прошлое, настоящее и будущее. // Русс.мед.жур.-2010.-№28-С.1713-1718.

30. Курышева М.А. Фиброзы печени: прошлое, настоящее и будущее.// Рус.мед.жур.2010,Т18 №22, - С.3-6

31. Лазебник Л.Б., Царегородцева Т.М. и соавт. Цитокины и цитокиноterapia при болезнях органов пищеварения. // Терапевтический архив. 2004. - №4. - С.69-72

32. Левитан Б.Н., Астахин А.В., Левитан Г.Б. Фактор некроза опухоли и его растворимые рецепторы II типа при хронических гепатитах и циррозах печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология – 2017 - №2 (138) – с.62-66.

33. Левитан. Г.Б. Клинико-диагностическое значение растворимых рецепторов фактора некроза опухолей типа 2 при хронических гепатитах и циррозах печени. Автореферат 2010, 27с.

34. Маевская М.В., Буеверов А.О. Цитокины в патогенезе алкогольного гепатита и возможности терапии. //Росс. журн. гастр. гепат. колопр. – 2009 – Т. 19. - №2 – С. 14-19.

35. Маевская М.В., Морозова М.А., Ивашкин В.Т. Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени.//РЖГГК – 2011 - №1. – С. 4-10.

36. Маммаев С.Н., Лукина Е.А., Шульпекова Ю.О. Регуляция воспаления и фиброза печени при ее хронических поражениях.//Клин. лаб. диагностика. – 2001 - №12. – С. 37-39.

37. Маммаев С.Н., Мусхаджиев А.А., Рамазанов Ш.Р., Роль профиброгенных цитокинов в формировании фиброза печени у больных с хроническим гепатитом С.// Мед. Вестн. Северн. Кавказа – 2013 - №4 – С. 45-47.
38. Мансуров Х.Х. Гастроэнтерология на современном этапе и дальнейшее ее развитие в ближайшем будущем// Пробл. ГАЭЛ.-2011 - №1. С.3-10
39. Мансуров Х.Х. Гепатология и гастроэнтерология в Таджикистане за годы независимости// Пробл. ГАЭЛ. – 2011- №2. – С. 3-9
40. Мансуров Х.Х. Портальная гипертензия: патофизиология, классификация, диагностика и тактика ведения больных// Росс.Журн.Гастр.Гепат и Колопр.- 1997. - №3 – С.69-7
41. Мироджов Г.К, Одинаев Р.И, Саттарова М.И. Цитокины при хроническом гепатите С.// Клин.мед., 2009.- №2 – С. 13-17.
42. Мироджов Г.К., Авезов С.А. и соавт. Интерлейкин-6 и оксид азота в патогенезе портальной гипертензии и декомпенсации цирроза печени.// Клин. Медиц. – 2012 - №1 – С. 47-53.
43. Мироджов Г.К., Авезов С.А. и соавт. Энцефалопатия при заболеваниях печени (определение, патогенез, клиника, диагностика и лечение)// Метод.пособие. – 2012. 20 С.
44. Морозова Т.С., Гришина И.Ф., Гурикова И.А. Изучение концентрации цитокинов в сыворотке крови больных хроническими гепатитами и циррозами печени, ассоциированными с HBV и HCV-инфекцией.// Урал. Мед. Журн.- 2016 - №1 – С. 96-99.
45. Надинская М.Ю. Печёночная энцефалопатия: патогенетические подходы к лечению. // ConsiliumMedicum. – 2004. – № 2. – С. 12 – 16.
46. Нурмагомаев М.С., Магомедова Э.С., Нурмагомаева З.С. Фактор некроза опухоли и гибель клеток печени // Успехи современного естествознания. – 2008 - №4. – С. 63-66.

47. Останин А.А., Старостина Н.М., Меледина И.В. и др. Мульти-комплексный анализ 26 цитокинов, секретируемых клетками больных циррозом печени. // Мед.иммун. – 2015. - №6 – С. 539-552.
48. Панченко Л.Ф., Пирожков С.В., Наумова Т.А и соавт. Функциональная активность воспалительных и противовоспалительных цитокинов на разных стадиях прогрессирования алкогольной болезни печени. // Вопр. Наркологии – 2011. - №4 – С. 75-76.
49. Панченко Л.Ф., Теребилина Н.Н., Пирожков С.В. и соавт. Сывороточные маркеры фиброза и эндотелиальной дисфункции у больных алкоголизмом различной стадии фиброза печени. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2015 – Т. 59. №3. С.18-27.
50. Салимзода Н.Ф., Мироджов Г.К, Азимзода С.М. Таджикская гастроэнтерология за годы независимости страны // Достижения Таджикской гастроэнтерологии. Матер. научн-практ. конф. Душанбе 2016. – С. 3-12
51. Скуратов А.Г., Лизиков А.Н., Воронаев Е.В и соавт. Уровень интерлейкина-6 как показатель тяжести цирроза печени и портальной гипертензии. // Проблемы здоровья и экологии – 2016. - №113-117.
52. Стилиди Е.И., Кларитская И.Л. Современные возможности медикаментозной коррекции фиброза печени. // Крымский терапевтический журнал – 2011 - №1 – С. 97-106.
53. Сторожаков Г.И. и соавт. Патогенетические аспекты фиброгенеза при хронических заболеваниях печени. // Клин. перспективы гастроэнт. гепатол. - 2009. - №2 – С. 3-10.
54. Тонеева М.А. Структурно-функциональные показатели печени и гепаторенальной гемодинамики на фоне цитокинемии у больных циррозом печени. // Автореф. Дисс. к.м.н. Великий Новгород. – 2015 – 24 С.
55. Фишман Б.Б., Зурабов В.В., Куликов В.Е, Ханман М.Е. Динамика и взаимосвязь сывороточных концентраций и уровней интерлейкина-2, интерлейкина-6, фактор некроза опухоли-альфа при циррозах печени вирусной

этиологии// ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2017. – Том 9. - №2 – С. 42-46.

56. Фишман Б.Б., Тонеева М.А., Куликов В.Е и др. Динамика цитокинов и их взаимосвязь у пациентов с циррозом печени. // Вестник Северо-запад. госуд. мед. универ. им И.И Мечникова. – 2015 – С. 110-113.

57. Холматов П.К., Додхоев Д.С., Хидиров М.А. Концентрация интерлейкина-6 в сыворотке крови больных циррозом печени. //Вестник Авиценны – 2013. - №2 (55) – С. 149-152.

58. Царегородцева Т.М, Серова Т.И. Цитокины. Гастроэнтерология. М. 2003. – 96с.

59. Циммерман Я.С. Фиброз печени: патогенез, методы диагностики и перспективы лечения. // Клин.фармак. и терапия. – 2017 – Т. – 26(1) – с.54-58.

60. Чеснокова Л.В и соавт. Содержание провоспалительных цитокинов в зависимости от стадии фиброза печени у больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью.// Клиническая медицина. 2013, №12, -С. 30-34.

61. Abdel-Rahman N Zekri., Hanaa M Alam El-Din et all. Serum levels of soluble Fas, Soluble TNF-receptor-II, interleukin-2 receptor and interleukin-8 as early predictors of hepatocellular carcinoma in Egyptian patients with hepatitis C virus Genotype-4. // Comp. Hepatolog. – 2010. - №9 (1)

62. Aggazwal B.B et al. Historical perspectives on tumor necrosis factor its superfamily: 25 years later, a golden journey// Blood – 2012. – Vol. 119. - № 3 – P. 651-666

63. Ahmad A., Ahmad R. Understanding the mechanism of hepatic fibrosis and potential therapeutic approaches// Saudi. J. Gastroent. – 2012. - №18 – P. 155-167

64. Alexander Louvet., Phillipe Mahurin. Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment// Gastroenterology and Hepatology. – 2015. - №12 – P. 231-242
65. Amany Zekry. Burden of chronic liver disease in Australia- its time to act// Report GA – D. Chronic liver disease in Australia, 2013.
66. Bataller R., Brenner D.A. Liver fibrosis// J. Clin. Invest. – 2005 – Vol. 115 - №2 – P.2009-2018
67. Barak V., Selmi C., Schlesinger M et al. Serum inflammatory cytokines complement components and soluble interleukin-2 receptor primary biliary cirrhosis// Journal of autoimmunity- 2009 – Vol. 33 - №3. – P. 178-182
68. Bharuha A.E. Pentoxifylline, a drug with rheological effects, decreases portal pressure in an experimental model of cirrhosis. // Eur J. Gast and Hepat. – 1997. - №9 (1) – P. 27-31.
69. Bradley J.R. TNF mediated inflammatory disease. // J Pathol. – 2008. – Vol. 214 (2) – P. 149-160
70. Brusilow S.W., Koehler R.C., Traystman R.J., Cooper A.J.L. Astrocyte glutamine synthetase: importance in hyperammonemic syndromes and potential target for therapy. // Neurotherapeutics. – 2010. – Vol. 7. – P. 452 – 470
71. Buch A.C., Patil A., Haldar N et all. Relation of Lymfocyte subsets and cytokines in different grades of alcoholic cirrhosis. // J. of clinical and clin. – 2019 – Vol. 13(1). – P. 8-11.
72. Butterworth R.F. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: The concept of synergism. // Hepatol. Reseach. – 2008. – Vol. 38. – №1. – P. 116 – 121.
73. Chalasani N., Bonkovsky H.L., Fontana R et all. United states Drug. Induced Liver Injury Network. Featues and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: The DILIN Prospective study. // Gastroenterology – 2015. - №148 – P. 1340-1352.

74. Chang P.E., Wong G.W., Li J.W. et al. Epidemiology and Clinical Evolution of Liver Cirrhosis in Singapore. // Ann. Acad. Med. Singapore – 2015 – T.44 - №6 – P.2018-225.
75. Claria J., Stauber RE., Coenraad M J et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute – on chronic liver failure// Hepatology – 2016. - № 64 (4) – P. 1249 – 1262
76. Claudia O., Zein., Rocio Lopes., Xiaoming Fu. Pentoxifylline decreases oxidized lipid products et all in nonalcoholic steatohepatitis: New evidence on the potential therapeutic mechanism. // J. Hepatology. – 2012. - №56. – P. 1291-1299.
77. De B.K. et al. Pentoxifylline versus prednisolone for severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial.// World Journal of Gastroenterology – 2009 – Vol. 15. – P.1613-1619.
78. Deng Y.Q., Zhao H., Ma A.L. Selected cytokine serve as potential biomarkers for predicting liver inflammation and fibrosis in chronic hepatitis B patients with normal to mildly elevated aminotransferase. // Medicine Baltimor. - 2015. - №94 (45)
79. Dinarello C.A. Historical review of cytokines. //Eur J Immunol.-2007. №37-P. 34-45
80. Dirchwolf M., Podhorzer A., Marino M et al. Immune dysfunction in cirrhosis: Distinct cytokine phenotypes according to cirrhosis severity.// CytoKine . – 2016. - №77. - P. 14-25.
81. Doherty G M, Jensen JCh, Alexander NR, et al. Pentoxifylline suppression of tumor necrosis factor gene transcription. Surgery 1991; 110 (2): P. 192–98.
82. Dominic R. Aldridge., Edward J. Tranah et al: Pathogenesis of hepatic encephalopathy: Role of ammonia and systemic inflammation// J. Clin. Exp Hepatol. – 2015 - №5. – P. 7-20.

83. E. Botla R., Briggs W. et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119: P. 1637–48.
84. EI-Emshaty H.M., Nasif W.A., Mohamed I.E. Serum cytokine of IL-10 and IL-12 in chronic liver disease: the immune and inflammatory response. // *Dis. Markers*. – 2015.
85. Eleftheriadis E, Kotzampassi K, Koufogiannis D. Modulation of intravariceal pressure with pentoxifylline: a possible new approach in the treatment of portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 1998;93(12):2431–35.
86. Fathia A Manaa., Khaled G., Abdel Wahhab. Physiological potential of cytokines and liver damages. // *Hepatoma Res*. – 2016 - №2 – P. 131-143.
87. Felipo V., Urios A., Montesinos E. et al. Neurobiology of ammonia. // *Metabol Brain Dis*. – 2012. – Vol.27. – P. 51 – 58.
88. Ferhandez–Rodriguez C.M. et al. Efecto de la pentoxifyllina en la supervivencia, la function cardiac y en la haemodinamica portal y sistematica de la cirrhosis alcoholica avanzada: a randomized double – blind placebo – trial . // *Revista Espanola de entermedades Digestivas* . – 2008 – V.100. - №8. – P. 481-489.
89. Feu F et al. Luck of effect of pentoxifylline on portal pressure and hepatic haemodynamics in cirrhosis. // *J. of Hepatology*. – 1990. – V. 11 – P. 987.
90. Fisher J., Silva T.E., Soares E Silva et al. From stable disease to acute-on-chronic liver failure: circulating cytokines are related prognosis in different states of cirrhosis.// *Cytokines* – 2017. - №91 – P. 162-169.
91. Gao B. Hepatoprotective and anti-inflammatory cytokines in alcoholic liver disease// *J. Gastroent. Hepatol*. – 2012. – Vol. 2:89-93 – P. 1444-1746.
92. Garsia R.P., Canora L.J., Diez A.F. et al. Soluble interleukin-2 and tumor necrosis factor receptor in liver cirrhosis. Relationship with clinical severity and prognosis// *Med.clin (Barc)* – 2004. – Vol. – 122 (12) – P. 441- 443.

93. Gaur U et al. Regulation of proliferation, survival and apoptosis by members of the TNF superfamily. // *Biochem. Pharmal.* – 2003 – Vol. 66. - №8. – P. 1403-1408.
94. Gautam Mehta et al. Inflammation and portal hypertension – The undiscovered country// *Journal of Hepatology*, 2014, Vol. 61 P. 155-163 .
95. Gonzalez D., Rodriguez A.B., Pariente J.A. TNF-induced apoptosis in human myeloid cell lines HL-60 and K 562 is dependent of intracellular ROS generation// *Molecular and cellular biochemistry* – 2014. - №390. – P. 281-287.
96. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases// *J Hepatology* 2007; 47: 598-607
97. Goral V., Atayan Y., Kaplan A. The relation between pathogenesis of liver cirrhosis, hepatic encephalopathy and serum cytokine levels: what is role of tumor necrosis factor. // *Hepatogastroenterology*. 2011. Vol 58 (107-108). P. 943-948.
98. Grange J.D. et al. La pentoxifylline: un traitement potential des cirrhosis avec hypertension portale// *Gastroenter. Clin. Biol.* – 1987. – T. 11 – P. 161.
99. Grötzinger J. Molecular mechanisms of cytokine receptor activation// *Biochim. biophys acta.* -2002. – Vol. – 1592 (3) – P. 215-223
100. Henderson NC, Iradale JP, Liver fibrosis: cellular mechanisms of progression and resolution *Clin Sci* 2007; 112:256-80
101. Horvath B, Marton Z, Halmosi R, et al. In vitro antioxidant properties of pentoxifylline, piracetam, and vinpocetine. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25(1):37–42.
102. Iiangumaran S., Morrigl R., Kalvakolanu DV. Editoriali Cytokines in liver diseases. // *Cytokine* – 2019 – Vol. 124 – P.54
103. Iradale J.P Models of liver fibrosis: exploring the dynamic nature of Inflammation and repair in a solid organ. *J. Clin. Invest.* 2007; 117(3): 539-548.

104. Iyer Sh., Cheng G. Role of interleukin-10 transcription regulation in inflammation and autoimmune disease// *Crit.Rev.Immunol.* – 2012. - №32 (1) – P. 23-63.
105. Joan Claria., Vicente Arroyo., Richard Morean. The acute – on – chronic liver failure syndrom, or when the innate immune system goes astray. // *J. of Immunology* – 2016 – T. 197. Vol.10. P.3755-3761.
106. Josiane Fisher., Leonardo Lucca Schiavon. From stable disease to acute-on chronic liver failure: circulation cytokines are related to prognosis in different stages of cirrhosis.// *Cytokine* – 2017 – Vol. 91 – P. 162-169.
107. Kitaoka S., Shiota G., Kawasaki H. Serum levels of interleukin-10, interleukin-12 and soluble interleukin-2 receptor in chronic liver disease type C// *Hepatogastroenterology* – 2003. – Vol. 50 (53) – P. 1569-1571.
108. Knolle P.A., Gerkin G. Local control of the immune response in the liver// *Immunol.Rev.*- 2000. - №174 – P. 21-34.
109. Kong X. et al. Hepatoprotective and anti-fibrotic functions of interleukin-22: therapeutic potential for the treatment of alcoholic liver disease.// *J. of Gastroenterology and Hepatology.* – 2013. – Vol. 28. - №51. – P. 56-60.
110. Koyama Y., Xu J., Liu X et al. New developments on the treatment of liver fibrosis. // *Di.dis.* – 2016 – Vol. 34 - №5 – P.589-596.
- 111.Kramer L., Gendo A., Madl C. et al. Biocompatibility of a cuprophane charcoal-based detoxification device in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy // *Am. J. Kidney Dis.* – 2000. – Vol. 36. – P. 1193 – 1200.
112. Le T.A., Loomba R. Management of non-alcoholic fatty disease and steatohepatitis // *J. Clin. Exp. Hepatol.* – 2012. - №2 (2) – P. 156-173.
113. Lebrec D., Thabut D., Oberti F et al. Pentoxifilline does not decrease short-term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis // *Gastroenterology* - 2010. - №138 (5) – P. 1755-1762.

114. Liorent L., Richaud – Patin Y et al. Cytokine gene expression in cirrhotic and non-cirrhotic human liver. // *J. Hepatol.* 1996. Vol. – 24 (5). – P. 555-563.
115. Lopez-Talavera J.C., Cadelina G., Olchowski J. et al. Thalidomide inhibits tumor necrosis factor α , decreases nitric oxide synthesis, and ameliorates the hyperdynamic circulatory syndrome in portal-hypertensive rats. // *Hepatology.* 1996. – Vol. 23. – P. 1616–1621.
116. Louis H., Le Moine., Goldman M et al. Modulation of liver injury by interleukin-10. // *Acta. Gastroent. Belg.* - 2003. - №66 – P. 7-14.
117. Lu O.M., Yang E.N et al. Correlation between IL-6 and ammonia in patients with overt hepatic encephalopathy due to cirrhosis. // *Clin. And researching.* – 2013. – V 37. - №4. – P. 384-390.
118. Louis H., Le Moine., Peny M.O et al. Repeated concanavalin A challenge in mice induced an interleukin-10 producing phenotype and liver fibrosis. // *Hepatology* 2000. №31- P. 381-390.
119. Manuel Romero-Gomez., Rajiv Jalan. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure // *J. of Hepatology* – 2015. – V.62. P. 437-447.
120. Manzhaliy E., Virchenko O., Falalycyeva T et al. Hepatic encephalopathy aggravated by systemic inflammation. // *Dig. thy gys* – 2019 – V.37 - №6. – P. 509-517.
121. Mariyar Amini., Bruce A Runyon. Alcoholic hepatitis 2010: A clinicians guide to diagnosis and therapy. // *World J. of Gastroenterology.* – 2010. - №16 (39) – P. 4905-4912.
122. Mark R and et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. // *New Engl. J. Med.* – 2015 - №372. – P. 1619-1628.
123. Martin Blachier et al. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. // *J. of Hepatology* – 2013. – Vol. 58. March. – P. 593-608.

124. Martin-Mateos., Melchor Alvares., Mon M., Albillos A., Dysfunctional immune response in Acute – on – chronic liver failure: in takes two to tango.// *Frontiers in immunology* – 2019 - №10 – P. 973-992.
125. Méndez M., Méndez-López M., López L. et al. Portosystemic hepatic encephalopathy model show reversal learning impairment and dysfunction of neural activity in the prefrontal cortex and regions involved in motivated behavior. // *J. Clin. Neuroscience.* – 2011. – Vol.18. – №1. – P. 690 – 694.
126. Metwally A.H. Pentoxifylline in the management of metabolic syndrome and chronic hepatitis. // *Med. Hypothesis.* – 2014. - №83 (6) – P. 832-834.
127. M Luo., Lei Dong., Jing Li et al. Protective effects of pentoxifylline on acute injury induced by thioacetamide in rates. // *Int J.Clin.Exp.Pathol.* – 2015. - №8 (8) – P. 8990-8996.
128. M Luo., Jian-Yang Guo. Inflammation: A novel target of current therapies for hepatic encephalopathy in liver cirrhosis// *WJF.* – 2015. – V. 21 (41) – P. 11815-11824.
129. Mohamed J., Nazzatun Nafizah., Zariyantey A.H et al. Mechanisms of Diabetes-Induced liver damage: the role of oxidative stress and inflammation.// *Sultan Qaboos.Univ.meg.S.* – 2016. - №16 (2) – P. 132-141
130. Mohsen Mahar., Tarek Yossef., Hesham Dazwesh et al. Role interleukin-6 as a predictor of hepatic encephalopathy in critically III cirrhotic patients.// *Life.Sci.J* – 2013. - №10 (12s) – P. 987-991.
131. Mokdad et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis // *BMC medicine* – 2014 –T. 12 №1 – P. 145.
132. Neuner P, Klosner G, Schauer E, et al. Pentoxifylline in vivo down-regulates the release of IL-1 beta, IL-6, IL-8 and tumour necrosis factor-alpha by human peripheral blood mononuclear cells.// *Immunology.* - 1994 – Vol. 83 - 262–67.

133. Niesson E., Anderson H., Sargenti et al. Incidence, clinical presentation and mortality of liver cirrhosis in Southern Sweden; a 10 – year population – based study // Therapeutics - 2016 – T- 43 - № 12. – P.1330 – 1333.
134. Odeh M., Pathogenesis of hepatic encephalopathy: the tumour necrosis factor- α theory. // Eur. J. of Clinical. Inv., 2007. - V .37. Is. 4. – P. 291-304.
135. Odeh. M et al. Relations between TNF- α and ammonia in patients with hepatic encephalopathy due to chronic liver failure. // Annals of Medicine. – 2005. V. 37. Is. 8 . P. 603-612.
136. Park S.H., Kim D.J., Kim H.J. et al. Korean Association for the study of the Liver (KASL) – Alcohol Related Problems Study Group: Pentoxifylline vs. corticosteroid to treat severe alcoholic hepatitis: a randomized non-inferiority, open trial. // J. Hepatology – 2014. - №61 – P. 792-798.
137. Parker R et al. Systematic Review: Pentoxifylline for the Treatment of severe alcoholic hepatitis. // Aliment. Pharmacol. ther. – 2013. - № 37 (9). – P. 845-854.
138. Parsons C.J., Takashima M., Rippe R.A. Molecular mechanisms of hepatic fibrogenesis. // J. Gastroenterol. Hepatol. 2007. - Vol. 22(1). – P. 79-84.
139. Partha Pal., Sayantan Ray. Alcohol liver disease a comprehensive review. // EMJ – 2016. - №2. – P. 85-92.
140. Poh Zhongxian et al.// Rates of cirrhosis and cellular carcinoma in chronic hepatitis B and the surveillance: a 10 year follow-up of 673 patients. European J of Gastr. and Hepatol. 2015. Vol.27. P. 638-643.
141. Priumboom W.M et al. Levels of soluble intercellular quesion molecule 1, licosanoids and cytokines in ascites of patients with liver cirrhosis, peritoneal cancer and spontaneous bacterial peritonitis.// J.Immunopha . 1995. №5. - P. 375-384.
142. Prystupa A., Kicinski P., Sak J et al. Proinflammatory cytokines (IL-1 α ,IL-6) and hepatocyte growth factor in patients with alcoholic liver cirrhosis.// Gastroent.Res.Pract.- 2015. - №10 – P. 1150

143. Rasaratnam B. et al. The effect of selective intestinal decontamination on the hyperdynamic circulatory state in cirrhosis. A randomized trial // *Ann. intern. med.* 2003. – Vol. 139. – P. 186-193
144. Sabry H.S., E.I Hendy A.A., Mohamed H.I et al. Study serum tumor necrosis factor- α in patients with liver cirrhosis.// *Menofia med.journal.* – 2015 – Vol 28 – P. 525-531.
145. Sanches Susanna., Albomoz Liliana., Bandi Juan Carlos et al. Pentoxifylline a drug with rheological effects, decreases portal pressure in an experimental model of cirrhosis // *E.J.Gastroenterology and Hepatology.*-1997-V.9.-P.27-34.
146. Scaglione S. et al. Epidemiology of cirrhosis in the United States: a population – based Study // *J Clin Gastroenterology* – 2015. – V49 (8) – P. 690 – 696
147. Scaglione S., Kliethermes S., Cao G. et al. The epidemiology of Cirrhosis in the United States: A population – based study.// *J. Clin. Gastroenterology.* – 2015. Sep,49 (8); - P. 660-666.
148. Seidler S., Zimmerman H.W., Weiskirchen R et al. Elevated circulating soluble interleukin-2 receptor in patients with chronic liver disease is associated with non-classical monocytes.// *BMC. Gastroent.* – 2012.
149. Seigo Abiru., Kioshi Migita., Yumi Maeda et al. Serum cytokine and soluble cytokine receptor levels in patients alcoholic steatohepatitis // *Liver international* – 2006 - №26 – P. 39-45.
150. Sen S., Williams R., Jalan R. The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure. // *Liver.* – 2002. – Vol. 22. (Suppl.2). – P. 5 – 13.
151. Sh.Movassaghi., Zahra Nadia Sharifi,Fazzaneh Mohammadzadeh and all.Pentoxifylline protects the rat liver against fibrosis and apoptosis induced by acute administration of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA O₂ Ecstasy). *Iran.J.Basic.med.Sci.*-2013- №16 (8)- P.922-927.
152. Shabnam Movassaghi., Zahra Nadia Sharifi., Fazzaneh Mohammadzadeh and et al. Pentoxifylline protects the rat liver against fibrosis and apop-

sis induced by acute administration of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA or Ecstasy).// Iran. J. Basic. Med. Sci. – 2013. - № 16 (8) – P. 922-927.

153. Siddharth Singh., Rohan Khera., Alina M Allen et al. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and network meta-analysis.// Hepatology – 2015. - №62 – P. 1417-1432.

154. Singh S., Murad M.H., Chandar A.K. et al. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for severe alcoholic hepatitis: a systematic review and network Meta-analysis.// Gastroenterology – 2015. - № 149 (4) – P. 958-970.

155. Sprague A.H., Khalil R.A. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease. //Biochemical pharmacology -2009- №79(6) - P. 539-552

156. Suk K.T., Kim M.Y., Baik S.K. Alcoholic liver disease: treatment. // World J. Gastroen. – 2014. - №20 (36) – P. 12934-12944.

157. Tahir F., Riaz H., Rehman A et al. Potential role of TNF- α blockers in delaying the progression of hepato-renal syndrome. // Med. Hypothesis. – 2012. - № 78 (2) – P. 225-226.

158. Timothy R Morgan. Treatment of alcoholic liver disease. // Gastroent. and Hepatol. – 2017 – T.3. - №7 – P.425.

159. Tisoncik J.R., Korth M.J., Simmons C.P et al. Into the Eye cytokine storm. //Micro and molec biology reviews – 2012 – Vol. 76 (1). - P. 16-32.

160. Tranah T.H., G.K Vijay., J.M Ryan et al. Systemic inflammation and ammonia in hepatic encephalopathy. // Metab. Brain dis. – 2013- V. 28 (1) – P. 1-5

161. Tyagi P., Sharma P., Sharma B.C et al. Prevention of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis and ascites a pilot randomized control trial between pentoxifylline and placebo.// Eur. J. Gastroent. Hepatol. – 2011. - №23 (3) – P. 210-217.

162. Uze G., Schreiber G et al. The receptor of the type interferon family.//Crr.Top.Microb.Immun.- 2007- Vol. 306 – P. 71-95.

163. Venturini I., Corsi L., Avallone R. et al. Ammonia and endogenous benzodiazepine-like compounds in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 36. – P. 423 – 425.
164. Vuittonet C.L., Halse M., Leggio L. et al. Pharmacotherapy for alcoholic patients with alcoholic liver disease.// *Am. J. Health. Syst. Pharm.* – 2014. - №71 (15) – P. 1265-1276.
165. Wei Liao., Jian-Xin., Warren J Leonard. IL-2 Family cytokines: New insights into the complex roles of IL-2 as a broad regulator of T-helper cell differentiation. // *Current opinion in Immunology* – 2011. – Vol. 23 (5) – P. 598-604.
166. Wenjun Li., Liu Zhang., Chunjun Sheng et al. Systematic review on the treatment of pentoxifylline in patients with non-alcoholic fatty liver disease.// *Lipids in Health and Disease.* – 2011 – Vol. 10:49 – P. 1476-1511.
167. Windmeier C, Gressner AM. Pharmacological aspects of pentoxifylline with emphasis on its inhibitory actions on hepatic fibrogenesis. *Gen Pharmacol* 1997;29(2):181–96.
168. Wu Y, Wang M, Zhu Y et al. Serum interleukin – 6 in the diagnosis of bacterial infection in cirrhosis patients: A meta – analysis.// *Medicine (Baltimore)* – 2016. - № 95 (41) – P. 5127 – 5132.
169. Yong Kul Jung., Hyung Joon Yim. Reversal of liver cirrhosis current evidence and expectations. // *Korean J. of internal med.* – 2017 – T.32. – Vol.2 – P.213-228.
170. Yu X., Zheng Y., Deng Y. et al. Serum interleukin (IL-9) and IL-10, but not T-helper 9 (Th9) cells are associated with survival patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure.// *Medicine (Baltimore)* – 2016. - №95 (6).
171. Zhang L.J., Wang X.Z. Interleukin-10 and chronic liver disease.// *World Journal of Gastroenterology.* – 2006. - №12 (II) – P. 1681-1685.
172. Zhang S., Huang D., Weng J et al. Neutralization on Interleukin – 17 attenuates cholestatic liver fibrosis in Mice. // *Scand. J. Immunol.* – 2016. - №83 (2) – P. 102-108.

173. Zhou W.C., Zhong Q.B. et al. Pathogenesis of liver cirrhosis. // World J Gastroenterol. – 2014 – T.20. №23. P. 7312-7324.