

*На правах рукописи*

**АЛИЕВА**

**Алтынай Асылбековна**

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ ЦИТОХИМИЧЕСКИХ  
ФЕРМЕНТОВ ФАГОЦИТОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ  
ГЕПАТИТОМ С ЕСТЕСТВЕННОГО ТЕЧЕНИЯ**

14.01.09 – инфекционные болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, профессор

**Галимзянов Халил Мингалиевич**

**Официальные оппоненты:**

**Макашова Вера Васильевна - доктор медицинских наук, профессор**

*ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора*

**Знойко Ольга Олеговна - доктор медицинских наук, профессор**

*профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России*

**Ведущая организация:** ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России.

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 года в \_\_\_\_\_ час. на заседании диссертационного совета Д-208.114.01 в ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора по адресу: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора по адресу: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а и на сайте института [www.crie.ru](http://www.crie.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 года

Учёный секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук,  
профессор

**Горелов Александр Васильевич**

### **Актуальность исследования**

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) количество инфицированных вирусом гепатита С (HCV) в мире достигает 500 миллионов человек. В Российской Федерации за последнее десятилетие заболеваемость хроническим гепатитом (ХГ) выросла более чем в 2,2 раза: с 23,6 (в 1999 г.) до 52,2 на 100 тыс. населения (в 2012 г.). При этом рост заболеваемости ХГ обусловлен, главным образом, почти трехкратным увеличением заболеваемости хроническим гепатитом С (ХГС): с 12,9 в 1999 г. до 36,1 на 100 тыс. населения в 2012 г. [Пименов Н.Н. с соавт., 2012; Онищенко Г.Г., 2013]. По данным Роспотребнадзора в 2015 г. показатель заболеваемости ХГ начал снижаться и составил 49,19, в то время как увеличился показатель заболеваемости ХГС - 38,1.

Большое количество больных ХГС, хронизация инфекционного процесса, преимущественно молодой возраст инфицированных, неблагоприятный прогноз на ближайшие десятилетия обуславливают серьезную значимость этой проблемы, переросшей из медицинской в социальную и представляющей угрозу для национальной безопасности страны [Онищенко Г.Г., 2013; Мукомолов С.Л. с соавт., 2013, World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection, 2014].

Изменения на клеточном уровне появляются, зачастую, до формирования клинических симптомов болезни и сохраняются некоторое время после их исчезновения. Современные подходы к оценке и коррекции состояния ряда энергообеспечивающих систем организма в норме и при патологии невозможны без цитохимического изучения клеток крови [Малова Е.С., 2010, Шпотин В.П., 2011; Виноградова Т.В., 2012; Черняев А.А., 2015]. Цитохимический анализ является высокоинформативным и относительно доступным методом изучения клетки [Мурзова О.А., 2008; Джанашия К.П., 2011; Савченко А.А., 2013].

### **Степень разработанности темы исследования**

Основанием для проведения диссертационного исследования послужили результаты работ по цитохимическим исследованиям нейтрофилов и моноцитов крови при различных инфекционных заболеваниях [Василькова В.В., 2006; Вишневецкая И.Ф., 2012; Егорова Е.А., 2014; Карпенко С.Ф. 2015], в том числе и с поражением печени [Нагоев Б.С., 2006; Черенова В.К., 2010]. Практически отсутствуют исследования по цитохимическому анализу фагоцитов крови у больных ХГС естественного течения. Между тем, эти клетки играют огромную роль в

неспецифическом иммунитете организма и при комплексном исследовании активности различных цитохимических ферментов в нейтрофилах и моноцитах крови в зависимости от генотипа вируса, вирусной нагрузки, биохимических показателей, эластографических характеристик печени можно получить новую информацию об их значении в патогенезе ХГС естественного течения.

### **Цель исследования**

Определить значение активности цитохимических ферментов фагоцитов крови при хроническом гепатите С естественного течения.

### **Задачи исследования**

1. Исследовать активность цитохимических ферментов в нейтрофилах и моноцитах крови у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса.

2. Определить ферментативную активность нейтрофилов и моноцитов крови у больных ХГС в зависимости от вирусной нагрузки.

3. Провести сравнительный анализ цитохимической активности нейтрофилов и моноцитов крови у больных ХГС в зависимости от степени биохимической активности.

4. Исследовать функциональную активность нейтрофилов и моноцитов крови у больных ХГС в зависимости от стадии фиброза печени.

5. Провести корреляционный анализ и установить корреляционные взаимосвязи между исследуемыми ферментами и генотипом вируса, вирусной нагрузкой, степенью биохимической активностью и стадией фиброза печени.

6. Выявить прогностические критерии хронического гепатита С естественного течения.

### **Научная новизна исследования**

- Впервые установлена взаимосвязь ферментативной активности нейтрофилов и моноцитов крови с генотипом вируса, вирусной нагрузкой и стадией фиброза печени у больных ХГС естественного течения.

- Впервые при естественном течении ХГС выявлено угнетение активности фагоцитов крови, наиболее выраженное при 1 генотипе и высокой вирусной нагрузке.

- Впервые определено, что у больных ХГС с 1 генотипом регистрируется снижение ферментного спектра фагоцитов крови, более значимое при выраженном фиброзе печени (F<sub>3</sub>-F<sub>4</sub> по Metavir).

- У больных ХГС естественного течения установлены средние обратные корреляционные взаимосвязи между активностью НАДФ в нейтрофилах крови и вирусной нагрузкой, а также между уровнем БЭ и выраженном фиброзе печени (F<sub>3</sub>-F<sub>4</sub> по Metavir).

- Выявлены дополнительные неблагоприятные прогностические критерии естественного течения ХГС.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

1. Показана роль активности цитохимических ферментов фагоцитов крови в патогенезе ХГС естественного течения.

2. Установлено, что данные цитохимического исследования функциональной активности фагоцитов крови могут служить дополнительным критерием оценки тяжести фиброза печени.

3. Выявлены неблагоприятные прогностические критерии течения ХГС: угнетение всех цитохимических ферментов фагоцитов крови в сочетании с 1 генотипом вируса, высокой вирусной нагрузкой и выраженной степенью фиброза печени.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой диссертации явилось последовательное применение методов научного познания. Работа была организована в соответствии с поставленной целью и выполнена с использованием клинико-лабораторных, инструментальных, цитохимических, аналитических и статистических методов.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. У больных ХГС естественного течения активность цитохимических ферментов зависит от генотипа вируса, уровня вирусной нагрузки и степени фиброза печени.

2. Показаны разнонаправленные изменения ферментативного спектра в фагоцитах крови: при 1 генотипе вируса – достоверно низкая цитохимическая активность всех исследуемых ферментов, а при «не 1» генотипе – высокая.

3. У больных ХГС с 1 генотипом активность цитохимических ферментов взаимосвязана с уровнем вирусной нагрузки и степенью фиброза печени.

4. Активность исследуемых ферментов у больных ХГС с "не 1" генотипом не взаимосвязана с уровнем вирусной нагрузки и степенью фиброза печени.

5. У больных ХГС естественного течения ферментативная активность фагоцитов крови не взаимосвязана с биохимической активностью.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Степень достоверности полученных результатов проведенных исследований определяется анализом клинического материала с применением высокоинформативных методов обследования. Использовались критерии включения

и исключения при формировании групп сравнения. Для подтверждения достоверности полученных результатов применялись современные методы статистической обработки с использованием программы IBM SPSS Statistics 21.0. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий был принят равным 0,05. Сформулированные положения, выводы и практические рекомендации были аргументированы и логически вытекают из анализа полученных данных.

Результаты исследования внедрены в диагностический процесс ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги» г.Астрахани, а также в учебный процесс кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России.

Основные положения и результаты работы доложены и обсуждены на: итоговых научно-практических конференциях сотрудников академии, врачей города и области по актуальным проблемам медицинской науки (Астрахань, 2013, 2014, 2015 гг.); заседании Ассоциации врачей-инфекционистов Астраханской области (Астрахань, 2012, 2014, 2015 гг.); межкафедральном заседании сотрудников кафедр инфекционных болезней лечебного и педиатрического факультетов, кафедры эпидемиологии с курсом иммунологии, кафедры микробиологии и научно-исследовательского института краевой инфекционной патологии АГМА (Астрахань, 2013 г.); научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием "Современные аспекты инфекционной патологии" (Астрахань, 2011, 2013, 2015 гг.); VII и VIII Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням в рамках конкурса молодых ученых (Москва, 2015 и 2016 гг.); XX Российской научно-практической конференции "Актуальные вопросы инфекционных болезней в клинике и эксперименте" (Махачкала, 2015 г.); Международной конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 2016 г.).

По материалам диссертационного исследования опубликовано 13 научных работ, из них 5 - в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

#### **Личное участие автора в получении результатов**

Автор принимала непосредственное участие в сборе анамнеза, осмотре и ведении больных, освоила постановку цитохимических реакций и подсчет результатов в микроскопе.

Автором лично проведена оценка клинико-биохимических, вирусологических и цитохимических показателей; подготовлен аналитический обзор зарубежной и

отечественной литературы, осуществлена статистическая обработка полученных результатов; проведен анализ и интерпретация данных, сформулированы выводы, научная новизна и практические рекомендации.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 122 страницах компьютерного текста, включает введение, обзор литературы, главу материалы и методы исследования, 7 глав собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации. Обзор литературы составлен на основании анализа 147 источников, из них на русском языке – 117, на иностранном - 30. Текст диссертации иллюстрирован 28 таблицами, 4 рисунками и 6 выписками из историй болезни.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Общая характеристика пациентов и методы исследования**

Для решения поставленных задач было проведено клинико-лабораторное обследование 140 больных ХГС, ранее не леченных, обратившиеся в ГБУЗ «Областная инфекционная клиническая больница имени А.М. Ничоги» (ГБУЗ «ОИКБ им. А.М. Ничоги») г. Астрахани в 2009–2014 гг. В качестве контрольной группы было обследовано 82 практически здоровых людей - доноров, из них 57 мужчин и 25 женщин. Дизайн исследования отражен на рисунке 1.



Рисунок 1. Дизайн исследования

Критерии включения в исследование больных: возраст более 18 лет, с верифицированным диагнозом хронического вирусного гепатита С, ранее не леченные, не употребляющие наркотические вещества и алкоголь (согласно нормам принятым ВОЗ), отсутствие токсико-алиментарного гепатита в анамнезе.

Критерии исключения пациентов из исследования: возраст моложе 18 лет; противовирусная терапия в анамнезе; сопутствующий вирусный гепатит В, Д или другие заболевания, вызывающие поражение печени; беременность и период лактации; ВИЧ-инфекция; туберкулез легких в анамнезе; наличие у пациентов

аутоиммунных, онкологических, тяжелых соматических заболеваний, а также заболеваний соединительной ткани и эндокринной системы; употребление наркотических средств; злоупотребление алкоголем; наличие токсико-алиментарного гепатита в анамнезе.

Все исследования проводили в строгом соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.) на основании разрешения этического комитета. В связи с этим у всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Всем больным диагноз был сформулирован учитывая этиологический фактор, степень активности процесса и стадии заболевания, в соответствии с решением Всемирного конгресса гастроэнтерологов в 1994 году в Лос-Анджелесе.

### **Методы исследования, использованные в работе**

Для решения поставленных в работе задач были использованы следующие методы исследования:

1. Общеклинические методы: сбор анамнеза, объективный осмотр пациента, пальпация, аускультация, ведение истории болезни.

2. Общий анализ крови и мочи. Биохимические методы: определение общего билирубина, АЛТ, АСТ, общего белка и белковых фракций.

3. Всем пациентам проводили УЗИ органов брюшной полости на аппарате General Electric Logic и фибросканирование печени на аппарате FibroScan FS-502 (Echosens, Франция). Для оценки активности процесса в печени применяли индекс фиброза в соответствии со стандартизированной системой Metavir (1994).

4. Диагноз подтверждали определением маркеров ХГС методом ИФА: антитела к HCV класса IgM, IgG и спектр антител к Ag HCV-core, NS3, NS4, NS5. РНК ВГС в сыворотке крови определяли методом ПЦР с использованием тест-системы «АмплиСенс HCV-Монитор», генотипирование ВГС проводили методом ПЦР с помощью коммерческой тест-системы «АмплиСенс HCV-генотип».

5. Цитохимическое исследование ферментативной активности нейтрофилов и моноцитов крови. Нейтрофилы определяли в мазке из цельной крови. Выделение моноцитов проводили по методике И.С. Фрейдлин. Исследовали следующие ферменты: активность окислительно-восстановительных ферментов: сукцинатдегидрогеназа (СДГ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г-6-ФДГ); активность ферментов транспорта электронов кислорода: НАД-диафороза (НАД) и НАДФ-диафороза (НАДФ); эстеразная

активность: альфанафтилацетатэстераза (АЭ) и альфанафтилбутиратэстераза (БЭ). Исследования дегидрогеназ и диафораз проводили по методике Р.П. Нарциссова, активность эстераз определяли методом Вачштейна-Вольфа.

6. Обработку полученного материала и проведение статистического анализа в исследованных группах проводили на персональном компьютере с помощью программ IBM SPSS Statistics 21.0. и статистического модуля программы Microsoft Excel. Были определены: процентное содержание ряда полученных данных (%), средняя арифметическая (M), ошибка средней арифметической (m), показатель существующей разницы (t), уровень значимости (p). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий был принят равным 0,05.

Оценку тесноты связи проводили по величине коэффициента корреляции « r »:  $r < 0,19$  — очень слабая степень связи;  $0,2 < r < 0,29$  — слабая;  $0,3 < r < 0,49$  — умеренная;  $0,5 < r < 0,69$  — средняя;  $r > 0,7$  — сильная или тесная связь. Для корреляционного анализа применяли метод Пирсона.

### **Результаты собственных исследований**

На базе ГБУЗ «ОИКБ имени А.М. Ничоги» было обследовано 140 больных ХГС с естественным течением. Среди обследованных больных мужчин было 60,7 % (85 человек), женщин – 39,3 % (55 чел). Возраст больных варьировал от 18 до 54 лет. Среди обследованных чаще регистрировали лиц молодого, трудоспособного возраста – до 40 лет (66,4 %).

Клиническая картина у больных ХГС характеризовалась небольшим количеством симптомов: слабость наблюдалась в 91,4 %, снижение аппетита - в 67,8 %, тошнота - в 37,8 %, тяжесть в правом подреберье – 19,2 %, гепатомегалия – 57,8 %, спленомегалия – 8,5 %, пальмарная эритема и телеангиоэктазии соответственно - 20,0 % и 18,5 %.

При генотипировании у большинства больных был выявлен 1 генотип вируса – 89 чел. - 63,6 %, 3 генотип – 40 чел. - 28,6 %, 2 генотип – 11 чел. - 7,8 %. Пациенты с 3 и 2 генотипами были объединены и составили группу, обозначенную, как «не 1» генотип. Вирусная нагрузка  $\geq 400\ 000$  МЕ/мл считалась высокой. При высокой вирусной нагрузке в 4 раза больше регистрировали пациентов с 1 генотипом (62 чел. - 80,5%) против 15 чел. - 19,5 % при "не 1" генотипе ( $p < 0,01$ ).

У больных ХГС с 1 генотипом была выявлена (табл. 1) достоверно низкая активность всех исследуемых ферментов в нейтрофилах и моноцитах крови по сравнению с показателями здоровых лиц.

Снижение активности дегидрогеназ, диафораз и эстераз свидетельствует об угнетении как аэробного, так и анаэробного путей превращения гликогена, подавлении окислительно-восстановительных процессов и снижении активности лизосомальных ферментов. Исследований других авторов в этом направлении при ХГС не найдено.

**Таблица 1**

**Показатели ферментативной активности нейтрофилов и моноцитов крови у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса**

Показатель	Нейтрофилы				Моноциты			
	Норма (n=82)	1 генотип (n=89) <sup>N</sup> P<0,001	<sup>1</sup> P	«не 1» генотип (n=51) <sup>N</sup> P<0,001	Норма (n=82)	1 генотип (n=89) <sup>N</sup> P<0,001	<sup>1</sup> P	«не 1» генотип (n=51) <sup>N</sup> P<0,001
СДГ	15,04±0,02	10,26±0,67 <sup>N</sup> P<0,001	<0,001	24,39±0,62 <sup>N</sup> P<0,001	20,04±0,02	16,43±0,79 <sup>N</sup> P<0,001	<0,001	31,74±0,59 <sup>N</sup> P<0,001
ЛДГ	20,17±0,02	14,76±1,06 <sup>N</sup> P<0,001	<0,001	31,43±0,75 <sup>N</sup> P<0,001	15,13±0,02	12,44±0,61 <sup>N</sup> P<0,001	<0,001	23,8±0,43 <sup>N</sup> P<0,001
Г-6-ФДГ	35,30±0,03	17,82±1,55 <sup>N</sup> P<0,001	<0,001	48,25±1,1 <sup>N</sup> P<0,001	15,60±0,03	8,17±0,75 <sup>N</sup> P<0,001	<0,001	24,9±0,66 <sup>N</sup> P<0,001
НАД	12,95±0,02	8,48±0,65 <sup>N</sup> P<0,001	<0,001	15,53±0,38 <sup>N</sup> P<0,001	99,8±0,02	71,18±4,03 <sup>N</sup> P<0,001	<0,001	128,11±1,55 <sup>N</sup> P<0,001
НАДФ	90,35±0,01	80,40±1,19 <sup>N</sup> P<0,001	<0,001	92,69±0,19 <sup>N</sup> P<0,001	10,20±0,01	8,85±0,2 <sup>N</sup> P<0,001	<0,001	11,31±0,11 <sup>N</sup> P<0,001
АЭ	25,70±0,01	18,30±0,64 <sup>N</sup> P<0,001	<0,001	27,56±0,2 <sup>N</sup> P<0,001	54,17±0,05	35,69±1,69 <sup>N</sup> P<0,001	<0,001	58,78±0,32 <sup>N</sup> P<0,001
БЭ	93,90±0,03	69,35±2,28 <sup>N</sup> P<0,001	<0,001	96,09±0,26 <sup>N</sup> P<0,001	104,33±0,02	80,65±2,37 <sup>N</sup> P<0,001	<0,001	111,06±0,37 <sup>N</sup> P<0,001

<sup>N</sup>p<0,05 по сравнению с нормой

<sup>1</sup>p<0,05 между группами с разными генотипами

Активность цитохимических ферментов у больных ХГС с "не 1" генотипом была достоверно выше не только по сравнению с нормой, но и по сравнению с 1 генотипом, что указывает на ускорение процессов окисления с высвобождением энергии, необходимой для осуществления клеточного и тканевого обмена. Усиление активности НАДФ (92,69±0,19 у.е. в нейтрофилах и 11,31±0,11 у.е. в моноцитах) вместе с показателем активности ключевых ферментов гексозомонофосфатного шунта - Г-6-ФДГ (48,25±1,1 у.е. и 24,9±0,66 у.е. соответственно), вероятно, свидетельствует о напряжении внемитохондриальных энергетических процессов в клетке.

Таким образом, у больных ХГС были обнаружены дискордантные изменения ферментативного спектра в клетках крови в зависимости от генотипа вируса: снижение активности всех изученных ферментов при 1 генотипе и повышение при "не 1" генотипе. Это свидетельствует о большем угнетении ферментативной активности фагоцитов крови при 1 генотипе.

Обсуждая механизмы воздействия вируса гепатита С на энзиматический статус фагоцитов крови, следует отметить их мультифакторный характер. Во-первых,

активная репликация гепатотропного вируса в мононуклеарных клетках крови сопровождается нарушением иммунологических функций инфицированных фагоцитов [Peters M., 1989; Понежева Ж.Б., 2011], что отражает сдвиги в содержании внутриклеточных энзимов. Во-вторых, сам процесс репликации вируса является энергозатратным, а, следовательно, и усугубляет имеющиеся метаболические нарушения. В-третьих, вирус выступает в качестве агента с митогенными свойствами, который способен активировать иммуноциты к продукции биологически активных веществ и вызывать формирование эффекторных клеток, что также сказывается на ферментативной активности фагоцитов [Габрилович Д.И. с соавт., 1991].

Анализ ферментативной активности иммунокомпетентных клеток крови в зависимости от степени вирусной нагрузки (ВН) показал (табл. 2), что у больных ХГС с высокой ВН (>400000) наблюдалось достоверное, по сравнению с контролем, снижение активности всех исследуемых ферментов, а у пациентов с низкой ВН (<400000) - повышение, как в нейтрофилах, так и в моноцитах.

**Таблица 2**

**Показатели ферментативной активности фагоцитов крови у больных ХГС в зависимости от вирусной нагрузки**

Показатель	Нейтрофилы				Моноциты			
	Норма (n=82)	Низкая вирусная нагрузка (n=63)	<sup>1</sup> P	Высокая вирусная нагрузка (n=77)	Норма (n=82)	Низкая вирусная нагрузка (n=63)	<sup>1</sup> P	Высокая вирусная нагрузка (n=77)
СДГ	15,04±0,02	21,33±0,49 <sup>N</sup> P<0,001	<0,001	10,56±1,01 <sup>N</sup> P<0,001	20,04±0,02	29,49±0,62 <sup>N</sup> P<0,001	<0,001	15,9±0,97 <sup>N</sup> P<0,001
ЛДГ	20,17±0,02	29,56±0,64 <sup>N</sup> P<0,001	<0,001	13,7±1,23 <sup>N</sup> P<0,001	15,13±0,02	21,94±0,43 <sup>N</sup> P<0,001	<0,001	12,19±0,78 <sup>N</sup> P<0,001
Г-6-ФДГ	35,30±0,03	42,33±0,97 <sup>N</sup> P<0,001	<0,001	17,92±2,17 <sup>N</sup> P<0,001	15,60±0,03	21,7±0,69 <sup>N</sup> P<0,001	<0,001	8,19±1,05 <sup>N</sup> P<0,001
НАД	12,95±0,02	15,7±0,34 <sup>N</sup> P<0,001	<0,001	7,25±0,64 <sup>N</sup> P<0,001	99,8±0,02	123,27±1,46 <sup>N</sup> P<0,001	<0,001	66,19±4,46 <sup>N</sup> P<0,001
НАДФ	90,35±0,01	92,89±0,26 <sup>N</sup> P<0,001	<0,001	78,32±1,20 <sup>N</sup> P<0,001	10,20±0,01	11,14±0,12 <sup>N</sup> P<0,001	<0,001	8,61±0,22 <sup>N</sup> P<0,001
АЭ	25,70±0,01	26,37±0,24 <sup>N</sup> P<0,001	<0,001	17,8±0,76 <sup>N</sup> P<0,001	54,17±0,05	56,05±0,41 <sup>N</sup> P<0,007	<0,001	34,32±1,97 <sup>N</sup> P<0,001
БЭ	93,90±0,03	94,92±0,29 <sup>N</sup> P<0,001	<0,001	66,14±2,45 <sup>N</sup> P<0,001	104,33±0,02	108,48±0,38 <sup>N</sup> P<0,001	<0,001	78,03±2,66 <sup>N</sup> P<0,001

<sup>N</sup>p<0,05 по сравнению с нормой

<sup>1</sup>p<0,05 между группами с разной степенью вирусной нагрузки

Как показано в таблице 3 и 4, у больных ХГС с высокой ВН достоверно (p<0,001), по сравнению с нормой, была снижена активность исследуемых ферментов при 1 генотипе (в нейтрофилах: СДГ 6,35±0,22 у.е., ЛДГ 8,68±0,40 у.е., Г-6-ФДГ 9,02±0,64 у.е., НАД 4,69±0,25 у.е., НАДФ 74,56±1,02 у.е., АЭ 15,47±0,63 у.е., БЭ 59,06±2,2 у.е. и в моноцитах крови: СДГ 12,01±0,36 у.е., ЛДГ 9,08±0,31 у.е., Г-6-ФДГ 3,83±0,24 у.е., НАД 48,76±2,2 у.е., НАДФ 7,9±0,17 у.е., АЭ 28,06±1,64 у.е., БЭ

69,68±2,25 у.е.) и повышена при «не 1» генотипе в обоих типах иммунокомпетентных клеток крови.

Данные изменения свидетельствуют о возможности компенсаторного усиления активности выше перечисленных ферментов у больных ХГС с "не 1" генотипом для обеспечения нормального функционирования клетки.

Результаты наших исследований согласуются с данными Vince A. с соавт., которые показали, что наличие генотипа 1 ассоциировано с более высоким уровнем виремии, большей продолжительностью заболевания и тяжестью печеночных изменений [Vince A. et al., 1998].

**Таблица 3**

**Показатели ферментативной активности нейтрофилов крови у больных ХГС в зависимости от генотипа и вирусной нагрузки**

Показатель	Норма (n=82)	Высокая вирусная нагрузка			Низкая вирусная нагрузка			<sup>3</sup> p	<sup>4</sup> p
		Генотип 1 (n=62)	<sup>1</sup> p	Генотип «не 1» (n=15)	Генотип 1 (n=27)	<sup>2</sup> p	Генотип «не 1» (n=36)		
СДГ	15,04±0,02	6,35±0,22 <sup>N</sup> p<0,001	<0,001	27,93±0,99 <sup>N</sup> p<0,001	19,22±0,54 <sup>N</sup> p<0,001	<0,001	22,92±0,64 <sup>N</sup> p<0,001	<0,001	>0,05
ЛДГ	20,17±0,02	8,68±0,40 <sup>N</sup> p<0,001	<0,001	34,47±1,13 <sup>N</sup> p<0,001	28,74±0,93 <sup>N</sup> p<0,001	>0,05	30,17±0,87 <sup>N</sup> p<0,001	<0,001	>0,05
Г-6-ФДГ	35,30±0,03	9,02±0,64 <sup>N</sup> p<0,001	<0,001	54,73±1,84 <sup>N</sup> p<0,001	38,04±1,38 <sup>N</sup> p>0,05	<0,001	45,56±1,08 <sup>N</sup> p<0,001	<0,001	>0,05
НАД	12,95±0,02	4,69±0,25 <sup>N</sup> p<0,001	<0,001	17,8±0,49 <sup>N</sup> p<0,001	17,19±0,46 <sup>N</sup> p<0,001	<0,001	14,58±0,4 <sup>N</sup> p<0,001	<0,001	>0,05
НАДФ	90,35±0,01	74,56±1,02 <sup>N</sup> p<0,001	<0,001	93,87±0,34 <sup>N</sup> p<0,001	93,81±0,52 <sup>N</sup> p>0,05	>0,05	92,19±0,17 <sup>N</sup> p>0,05	<0,001	>0,05
АЭ	25,70±0,01	15,47±0,63 <sup>N</sup> p<0,001	<0,001	27,67±0,39 <sup>N</sup> p<0,001	24,81±0,2 <sup>N</sup> p>0,05	>0,05	27,53±0,24 <sup>N</sup> p>0,05	<0,001	>0,05
БЭ	93,90±0,03	59,06±2,2 <sup>N</sup> p<0,001	<0,001	95,4±0,40 <sup>N</sup> p<0,002	92,96±0,17 <sup>N</sup> p>0,05	>0,05	96,39±0,33 <sup>N</sup> p>0,05	<0,001	>0,05

<sup>N</sup>p<0,05 по сравнению с нормой

<sup>1</sup>p<0,05 между генотипами в группе с высокой вирусной нагрузкой

<sup>2</sup>p<0,05 между генотипами в группе с низкой вирусной нагрузкой

<sup>3</sup>p<0,05 между высокой и низкой вирусными нагрузками в группе с 1 генотипом

<sup>4</sup>p<0,05 между высокой и низкой вирусными нагрузками в группе с "не 1" генотипом

У пациентов с низкой ВН при 1 и «не 1» генотипах прослеживались конкордантные изменения активности ферментов. Так, у больных ХГС с 1 генотипом и низкой ВН определяли достоверное (p<0,001) повышение активности СДГ (19,22±0,54 у.е.), ЛДГ (28,74±0,93 у.е.), НАД (17,19±0,46 у.е.) в нейтрофилах, т.е. усиление митохондриального маркера цикла Кребса - СДГ сопровождалось значительной интенсификацией гликолиза (ЛДГ), а в моноцитах крови повышалась активность дегидрогеназ (p<0,001) (СДГ 26,59±0,79 у.е., ЛДГ 20,14±0,6 у.е., Г-6-ФДГ 18,15±0,69 у.е.) и диафораз (НАД 122,67±2,66 у.е.; p<0,001 и НАДФ 11,03±0,23 у.е.; p<0,002).

Таблица 4

**Показатели ферментативной активности моноцитов крови  
у больных ХГС в зависимости от генотипа и вирусной нагрузки**

Показатель	Норма (n=82)	Высокая вирусная нагрузка		Низкая вирусная нагрузка		³P	⁴P		
		Генотип 1 (n=62)	¹P	Генотип «не 1» (n=15)	Генотип 1 (n=27)			²P	Генотип «не 1» (n=36)
СДГ	20,04±0,02	12,01±0,36 NP<0,001	<0,001	32,01±1,001 NP<0,001	26,59±0,79 NP<0,001	<0,001	31,67±0,74 NP<0,001	<0,001	>0,05
ЛДГ	15,13±0,02	9,08±0,31 NP<0,001	<0,001	25,07±0,75 NP<0,001	20,14±0,6 NP<0,001	<0,001	23,28±0,5 NP<0,001	<0,001	>0,05
Г-6-ФДГ	15,60±0,03	3,83±0,24 NP<0,001	<0,001	26,2±0,79 NP<0,001	18,15±0,69 NP<0,001	<0,001	24,36±0,87 NP<0,001	<0,001	>0,05
НАД	99,8±0,02	48,76±2,2 NP<0,001	<0,001	138,27±1,72 NP<0,001	122,67±2,66 NP<0,001	>0,05	123,72±1,62 NP<0,001	<0,001	<0,001
НАДФ	10,20±0,01	7,9±0,17 ¹P<0,001	<0,001	11,47±0,24 NP<0,001	11,03±0,23 NP<0,002	>0,05	11,25±0,13 NP<0,001	<0,001	>0,05
АЭ	54,17±0,05	28,06±1,64 NP<0,001	<0,001	60,2±0,62 NP<0,001	53,19±0,45 NP>0,05	<0,001	58,19±0,33 NP<0,01	<0,001	<0,003
БЭ	104,33±0,02	69,68±2,25 NP<0,001	<0,001	112,53±0,58 NP<0,001	105,85±0,2 NP>0,05	<0,001	110,4±0,42 NP<0,001	<0,001	<0,008

<sup>N</sup>p<0,05 по сравнению с нормой

<sup>1</sup>p<0,05 между генотипами в группе с высокой вирусной нагрузкой

<sup>2</sup>p<0,05 между генотипами в группе с низкой вирусной нагрузкой

<sup>3</sup>P<0,05 между высокой и низкой вирусными нагрузками в группе с 1 генотипом

<sup>4</sup>P<0,05 между высокой и низкой вирусными нагрузками в группе с "не 1" генотипом

У больных ХГС с «не 1» генотипом регистрировалось усиление активности дегидрогеназ (СДГ 22,92±0,64 у.е., ЛДГ 30,17±0,87 у.е., Г-6-ФДГ 45,56 ±1,08 у.е.), НАД-диафоразы (14,58±0,4 у.е.) в нейтрофилах и всех ферментов в моноцитах крови. Данные изменения могут свидетельствовать об улучшении координированности различных путей энергообеспечения иммунокомпетентных клеток и относительном повышении их функциональной активности.

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлено, что у больных ХГС с "не 1" генотипом ферментативная активность фагоцитов крови не взаимосвязана с вирусной нагрузкой. При 1 генотипе, наоборот, выявлена взаимосвязь между уровнем вирусной нагрузки и активностью ферментов. Так, при высокой вирусной нагрузке происходило угнетение всех исследуемых ферментов, что свидетельствовало об истощении адаптационных клеточных механизмов. В то же время при низкой вирусной нагрузке у пациентов с 1 генотипом активность ферментов достоверно высокая, как по сравнению с нормальными значениями, так и с показателями больных ХГС "не 1" генотипа. Выявленная дисфункция, по нашему мнению, связана непосредственно с действием вируса на клетки.

Полученные данные согласуются с результатами группы американских ученых под руководством Blatt L.M., обследовавших более 6 тысяч больных хроническим гепатитом С. Неблагоприятное течение гепатита у больных, имеющих генотип 1, четко ассоциируется с более высоким уровнем РНК вируса [Blatt L.M. et al. 2000].

Показано, что биохимические показатели (табл. 5) у больных ХГС были в пределах нормы у 39 больных - 27,9%. Повышение активности АлАт (свыше нормы - 0,88 ммоль/л) наблюдали у большинства больных ХГС (101 чел. - 72,1 %). Из них у 26 (18,6 %) человек активность АлАт была не выше 1,0 ммоль/л. Отсутствовали достоверные различия у больных ХГС между нормальными показателями АлАт и ее повышением до 1,0 ммоль/л, в связи с этим они были объединены в одну группу и рассматривались, как больные ХГС с минимальной степенью активности АлАт – 65 чел. (46,4%). У 49 (35,0 %) человек уровень АлАт регистрировался от 1,1 до 2,0 ммоль/л - группа с низкой степенью активности; у 26 (18,6%) человек АлАт повышалась > 2,0 ммоль/л - группа с умеренной степенью активности.

**Таблица 5**

**Распределение больных ХГС в зависимости от степени активности АлАт**

показатель	Здоровые лица n=82	Больные ХГС с различной степенью активности АлАт							
		Нормальные значения (I) n=39	Минимальная (II) n=26	Низкая (III) n=49	Умеренная (IV) n=26	P (I-II)	P (II-III)	P (III-IV)	P (II-IV)
АлАт	0,62±0,04	0,6±0,05 <sup>N</sup> P>0,05	0,69±0,024 <sup>N</sup> P>0,05	1,19±0,18 <sup>N</sup> P<0,001	2,35±0,29 <sup>N</sup> P<0,001	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001

<sup>N</sup>p- по сравнению с нормой

У больных ХГС с минимальной степенью активности АлАт отмечались незначительные изменения уровня ферментов в нейтрофилах крови: достоверно низкая, по сравнению с нормой, активность НАДФ-диафоразы (87,06±1,12 у.е.; p<0,005), АЭ (22,89±0,75 у.е.; p<0,001) и БЭ (82,46±2,51 у.е.; p<0,01). У больных ХГС с низкой степенью активности АлАт наблюдался значимо пониженный уровень Г-6-ФДГ (27,06±2,82 у.е.; p<0,005), НАД-диафоразы (9,88±0,82 у.е.; p<0,001), НАДФ (83,61±1,53 у.е.; p<0,001) и эстераз (АЭ 21,10±0,96 у.е.; p<0,001 и БЭ 76,59±3,22 у.е.; p<0,001) по сравнению с нормальными значениями. У больных ХГС с умеренной степенью активности АлАт были зарегистрированы маленькие концентрации НАДФ-диафоразы (81,8±2,7 у.е. p<0,004), АЭ (19,73±1,45 у.е.; p<0,001) и БЭ (75,38±4,3 у.е.; p<0,001), по сравнению с контрольными цифрами.

В моноцитах крови у больных ХГС с минимальной степенью активности АлАт обнаружена достоверно высокая, по сравнению с контролем, активность СДГ (23,42±1,13 у.е.; p<0,05), ЛДГ (17,69±0,85 у.е.; p<0,004) и достоверно ниже нормы

активность АЭ ( $46,98 \pm 1,98$  у.е.;  $p < 0,001$ ) и БЭ ( $95,37 \pm 2,71$  у.е.;  $p < 0,001$ ). У пациентов с низкой степенью активности АлАт регистрировали значимо меньше нормы активность НАД ( $87,18 \pm 5,98$  у.е.;  $p < 0,04$ ), НАДФ ( $9,55 \pm 0,29$  у.е.;  $p < 0,04$ ), АЭ ( $42,41 \pm 2,48$  у.е.;  $p < 0,001$ ), БЭ ( $88,98 \pm 3,48$  у.е.;  $p < 0,001$ ). При умеренной степени активности у больных ХГС наблюдали достоверное, по сравнению с контрольными цифрами, снижение активности эстераз (АЭ= $40,08 \pm 3,47$  у.е.;  $p < 0,001$  БЭ= $88,01 \pm 4,5$  у.е.;  $p < 0,001$ ).

Однако не было выявлено достоверной разницы уровня всех изучаемых ферментов фагоцитов крови в зависимости от степени активности АлАт, кроме значений одного фермента - НАД в нейтрофилах, которые были достоверно меньше при низкой степени АлАт, чем при минимальной.

Результаты обследования 140 больных с естественным течением ХГС при помощи транзистентной фиброэластометрии показали (табл. 6), что фиброз в стадии F<sub>0</sub> выявлен у 16 больных (11,4%), F<sub>1</sub> – у 40 (28,6%), F<sub>2</sub> – у 69 (49,3%), F<sub>3</sub> – у 13 (9,3%), F<sub>4</sub> – у 2 (1,4%) пациентов. Следовательно, у большинства пациентов фиброз печени регистрировали в стадии F<sub>2</sub>.

**Таблица 6**

**Выраженность фиброза печени при ХГС**

Стадия фиброза печени по Metavir	Количество больных		Среднее значение кПа (M±m)
	n	%	
F <sub>0</sub>	16	11,4	4,75 ± 1,19
F <sub>1</sub>	40	28,6	6,59 ± 1,03
F <sub>2</sub>	69	49,3	8,42 ± 1,01
F <sub>3</sub>	13	9,3	10,39 ± 2,88
F <sub>4</sub>	2	1,4	12,6 ± 8,94
Всего	140	100	-
p (F <sub>0</sub> -F <sub>1</sub> )	>0,05		>0,05
p (F <sub>0</sub> -F <sub>2</sub> )	<0,0001		>0,05
p (F <sub>0</sub> -F <sub>3</sub> )	>0,05		<0,05
p (F <sub>0</sub> -F <sub>4</sub> )	<0,05		<0,001
p (F <sub>1</sub> -F <sub>2</sub> )	<0,0001		<0,05
p (F <sub>1</sub> -F <sub>3</sub> )	>0,05		>0,05
p (F <sub>1</sub> -F <sub>4</sub> )	<0,05		>0,05
p (F <sub>2</sub> -F <sub>3</sub> )	>0,05		<0,001
p (F <sub>2</sub> -F <sub>4</sub> )	<0,05		>0,05
p (F <sub>3</sub> -F <sub>4</sub> )	>0,05		>0,05

Выявлено, что средние значения кПа (табл. 6) достоверно не отличались при стадиях фиброза F<sub>0</sub> и F<sub>1</sub>, а также F<sub>3</sub> и F<sub>4</sub> и значимо различались при фиброзе F<sub>0</sub>-F<sub>3</sub>, F<sub>0</sub>-

F<sub>4</sub>, F<sub>1</sub>-F<sub>2</sub> и F<sub>2</sub>-F<sub>3</sub>. Это позволило при анализе взаимосвязи фиброза печени с генотипом ХГС и активностью исследуемых ферментов объединить пациентов со стадиями фиброза F<sub>0</sub>-F<sub>1</sub> и F<sub>3</sub>-F<sub>4</sub>, а больных со стадией F<sub>2</sub> - рассматривать отдельно.

Таким образом, были выделены следующие степени фиброза печени: F<sub>0</sub>-F<sub>1</sub> - минимальная степень фиброза, F<sub>2</sub> -умеренная и F<sub>3</sub>-F<sub>4</sub> - выраженная.

При анализе взаимосвязи выраженности фиброза печени с генотипом вируса, выявлено (рис. 2), что при 1 генотипе преобладали больные с умеренной степенью фиброза - 65,2 % (58 чел.), а при «не 1» генотипе - с минимальной степенью - 66,8 % (34 чел.). Необходимо подчеркнуть, что больные с фиброзом F<sub>4</sub> не были зарегистрированы при "не 1" генотипе.

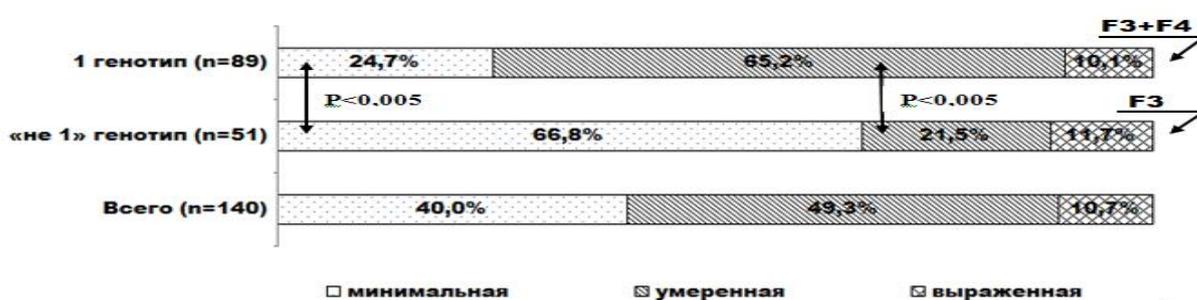


Рисунок 2. Взаимосвязь выраженности фиброза печени с генотипом вируса у больных ХГС

При высокой вирусной нагрузке (рис. 3) достоверно чаще регистрировали больных с фиброзом печени F<sub>2</sub> – 63,6 % (49 чел.), а при низкой вирусной нагрузке с минимальной степенью фиброза – 65,1 % (41 чел.).

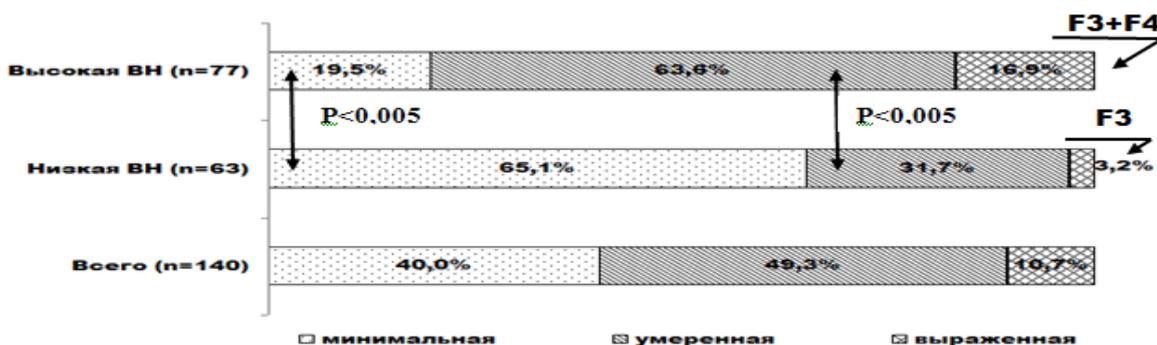


Рисунок 3. Взаимосвязь выраженности фиброза печени со степенью вирусной нагрузки

Сравнительный анализ цитохимической активности исследуемых ферментов в зависимости от степени фиброза печени показал (табл. 7 и 8), что у больных ХГС с **минимальной степенью фиброза печени (F<sub>0</sub>-F<sub>1</sub>)** при 1 генотипе регистрировалась достоверно низкая, по сравнению с нормой, активность СДГ (12,27±0,91 у.е.; p<0,006), Г-6-ФДГ (25,01±1,28 у.е.; p<0,001) в нейтрофилах, а моноцитах крови - Г-6-

ФДГ ( $11,59 \pm 1,02$  у.е.;  $p < 0,006$ ), что, вероятно, свидетельствует о недостаточной активности цикла Кребса и пентозофосфатного пути окисления глюкозы.

Это частично согласуется с данными Закирова И.Г. [Закиров И.Г., 1999]. В работе Серебрянской М.В. [Серебрянской М.В., 1992] показано, что интрамитохондриальная локализация СДГ и Г-6-ФДГ обуславливает более раннее их повреждение, чем ЛДГ, при возникновении мембранных дефектов. ЛДГ, локализуясь в гиалоплазме, вовлекается в патологический процесс в более поздние сроки. Происходит уменьшение доли участия основного (СДГ) и резервного (Г-6-ФДГ) пути окисления.

У обследуемых с минимальной степенью фиброза печени ( $F_0-F_1$ ) при "не 1" генотипе определялась достоверно высокая, по сравнению с нормой, активность исследуемых ферментов, возможно, свидетельствующая об усилении адаптационных возможностей клетки за счет увеличения потребления кислорода.

Таблица 7

**Сравнение ферментативной активности нейтрофилов крови у больных ХГС с разной степенью фиброза печени в зависимости от генотипа**

Показатель	Норма (n=82)	Генотип 1						Генотип "не 1"					
		Степень фиброза печени											
		Миним-я (n=22)	<sup>1</sup> P	Умеренная (n=58)	<sup>2</sup> P	Выраж-я (n=9)	<sup>3</sup> P	Миним-я (n=34)	<sup>1</sup> P	Умеренная (n=11)	<sup>2</sup> P	Выраж-я (n=6)	<sup>3</sup> P
СДГ	$15,04 \pm 0,02$	$12,27 \pm 0,91$ $N^p < 0,006$	$> 0,05$	$10,45 \pm 0,9$ $N^p < 0,001$	$< 0,001$	$4,11 \pm 0,35$ $N^p < 0,001$	$< 0,001$	$22,82 \pm 0,73$ $N^p < 0,001$	$> 0,05$	$28,27 \pm 0,99$ $N^p < 0,001$	$> 0,05$	$26,17 \pm 0,79$ $N^p < 0,001$	$0,007$
ЛДГ	$20,17 \pm 0,02$	$18,45 \pm 1,15$ $N^p > 0,05$	$> 0,05$	$14,93 \pm 1,45$ $N^p < 0,001$	$< 0,001$	$4,67 \pm 0,33$ $N^p < 0,001$	$< 0,001$	$30,06 \pm 0,85$ $N^p < 0,001$	$> 0,05$	$34,09 \pm 1,72$ $N^p < 0,001$	$> 0,05$	$34,33 \pm 1,71$ $N^p < 0,001$	$> 0,05$
Г-6-ФДГ	$35,30 \pm 0,03$	$25,01 \pm 1,28$ $N^p < 0,001$	$> 0,05$	$16,95 \pm 2,05$ $N^p < 0,001$	$< 0,001$	$5,89 \pm 0,26$ $N^p < 0,001$	$< 0,001$	$45,09 \pm 1,11$ $N^p < 0,001$	$< 0,001$	$56,45 \pm 2,1$ $N^p < 0,001$	$> 0,05$	$51,17 \pm 1,35$ $N^p < 0,001$	$0,004$
НАД	$12,95 \pm 0,02$	$11,68 \pm 0,94$ $N^p > 0,05$	$0,007$	$8,12 \pm 0,85$ $N^p < 0,001$	$< 0,001$	$3,01 \pm 0,24$ $N^p < 0,001$	$< 0,001$	$14,09 \pm 0,24$ $N^p < 0,001$	$< 0,001$	$17,09 \pm 0,34$ $N^p < 0,001$	$0,004$	$20,83 \pm 0,79$ $N^p < 0,001$	$< 0,001$
НАДФ	$90,35 \pm 0,01$	$86,86 \pm 1,31$ $N^p > 0,05$	$0,003$	$81,5 \pm 1,14$ $N^p < 0,001$	$< 0,001$	$57,56 \pm 2,29$ $N^p < 0,001$	$< 0,001$	$92,03 \pm 0,16$ $N^p < 0,001$	$> 0,05$	$93,73 \pm 0,3$ $N^p < 0,001$	$> 0,05$	$94,5 \pm 0,43$ $N^p < 0,001$	$> 0,05$
АЭ	$25,70 \pm 0,01$	$24,59 \pm 0,23$ $N^p < 0,001$	$< 0,001$	$17,34 \pm 0,67$ $N^p < 0,001$	$< 0,001$	$9,11 \pm 0,26$ $N^p < 0,001$	$< 0,001$	$27,59 \pm 0,26$ $N^p < 0,001$	$> 0,05$	$27,09 \pm 0,44$ $N^p > 0,05$	$> 0,05$	$28,33 \pm 0,33$ $N^p < 0,001$	$> 0,05$
БЭ	$93,90 \pm 0,03$	$91,14 \pm 0,39$ $N^p < 0,001$	$< 0,001$	$61,24 \pm 2,72$ $N^p < 0,001$	$> 0,05$	$68,33 \pm 5,08$ $N^p < 0,001$	$0,002$	$96,44 \pm 0,34$ $N^p < 0,001$	$> 0,05$	$95,55 \pm 0,28$ $N^p < 0,001$	$> 0,05$	$95,17 \pm 0,98$ $N^p > 0,05$	$> 0,05$

<sup>N</sup>p < 0,05 по сравнению с показателями здоровых лиц

<sup>1</sup>p < 0,05 между минимальной и умеренной степенью фиброза печени

<sup>2</sup>p < 0,05 между умеренной и выраженной степенью фиброза печени

<sup>3</sup>p < 0,05 между минимальной и выраженной степенью фиброза печени

У больных с умеренной степенью фиброза (F<sub>2</sub>) печени и 1 генотипом регистрировалась достоверно низкая, по сравнению с контрольной группой, активность всех исследуемых ферментов в фагоцитах крови.

В группе с "не 1" генотипом и умеренным фиброзом, наоборот, определялась достоверно, высокая, по сравнению с нормой, активность дегидрогеназ, диафораз и эстераз, что, вероятно, указывает на компенсаторное усиление окислительно-восстановительных процессов, транспорта электронов кислорода и лизосомальной активности в клетке для компенсации нарушенных функций.

При выраженной степени фиброза печени (F<sub>3</sub>-F<sub>4</sub>) у больных ХГС при 1 генотипе обнаружено достоверное резкое снижение активности всех исследуемых ферментов. Необходимо подчеркнуть, что степень угнетения ферментов была прямо пропорциональна выраженности степени фиброза печени. Все эти изменения, вероятно, свидетельствуют об истощении компенсаторных возможностей клетки.

Таблица 8

**Сравнение ферментативной активности моноцитов крови у больных ХГС с разной степенью фиброза печени в зависимости от генотипа**

Показатель	Норма (n=82)	Генотип 1						Генотип "не 1"					
		Степень фиброза печени											
		Миним-я (n=22)	<sup>1</sup> p	Умеренная (n=58)	<sup>2</sup> p	Выраж-я (n=9)	<sup>3</sup> p	Миним-я (n=34)	<sup>1</sup> p	Умеренная (n=11)	<sup>2</sup> p	Выраж-я (n=6)	<sup>3</sup> p
СДГ	20,04±0,02	18,77±0,83 <sup>N</sup> P>0,05	>0,05	17,03±1,05 <sup>N</sup> P<0,006	<0,001	6,78±0,4 <sup>N</sup> P<0,001	<0,001	31,35±0,75 <sup>N</sup> P<0,001	>0,05	32,73±1,2 <sup>N</sup> P<0,001	>0,05	32,33±1,67 <sup>N</sup> P<0,001	>0,05
ЛДГ	15,13±0,02	14,18±1,14 <sup>N</sup> P>0,05	>0,05	13,16±0,68 <sup>N</sup> P<0,005	<0,001	3,56±0,29 <sup>N</sup> P<0,001	<0,001	22,76±0,48 <sup>N</sup> P<0,001	>0,05	25,09±0,67 <sup>N</sup> P<0,001	>0,05	27,33±0,84 <sup>N</sup> P<0,001	<0,001
Г-6-ФДГ	15,60±0,03	11,59±1,02 <sup>N</sup> P<0,006	>0,05	7,67±0,97 <sup>N</sup> P<0,001	<0,001	3,11±0,26 <sup>N</sup> P<0,001	<0,001	24,53±0,94 <sup>N</sup> P<0,001	>0,05	25,91±0,9 <sup>N</sup> P<0,001	>0,05	25,17±0,95 <sup>N</sup> P<0,001	>0,05
НАД	99,8±0,02	92,64±3,13 <sup>N</sup> P>0,05	<0,001	70,48±5,25 <sup>N</sup> P<0,001	<0,001	23,22±1,11 <sup>N</sup> P<0,001	<0,001	124,94±1,82 <sup>N</sup> P<0,001	>0,05	135,36±3,59 <sup>N</sup> P<0,001	>0,05	131,83±1,14 <sup>N</sup> P<0,001	0,003
НАДФ	10,20±0,01	9,91±0,33 <sup>N</sup> P>0,05	>0,05	8,95±0,21 <sup>N</sup> P<0,001	<0,001	5,67±0,33 <sup>N</sup> P<0,001	<0,001	11,29±0,14 <sup>N</sup> P<0,001	>0,05	11,27±0,27 <sup>N</sup> P<0,003	>0,05	11,5±0,22 <sup>N</sup> P<0,002	>0,05
АЭ	54,17±0,05	53,05±0,54 <sup>N</sup> P>0,05	<0,001	31,38±1,94 <sup>N</sup> P<0,001	<0,001	21,01±0,71 <sup>N</sup> P<0,001	<0,001	58,03±0,37 <sup>N</sup> P<0,001	>0,05	60,18±0,55 <sup>N</sup> P<0,001	>0,05	60,5±0,67 <sup>N</sup> P<0,001	>0,05
БЭ	104,33±0,02	102,55±0,63 <sup>N</sup> P<0,001	<0,001	72,12±2,89 <sup>N</sup> P<0,001	>0,05	82,11±3,9 <sup>N</sup> P<0,001	<0,001	110,56±0,44 <sup>N</sup> P<0,001	>0,05	112,55±0,87 <sup>N</sup> P<0,001	>0,05	111,17±0,6 <sup>N</sup> P<0,001	>0,05

<sup>N</sup>p<0,05 по сравнению с показателями здоровых лиц

<sup>1</sup>p<0,05 между минимальной и умеренной степенью фиброза печени

<sup>2</sup>p<0,05 между умеренной и выраженной степенью фиброза печени

<sup>3</sup>p<0,05 между минимальной и выраженной степенью фиброза печени

У обследуемых больных ХГС с выраженным фиброзом и "не 1" генотипом регистрировалась достоверно высокая, по сравнению с нормой, активность всех исследуемых ферментов, кроме БЭ в нейтрофилах крови.

Таким образом, проведенный анализ активности ферментов фагоцитов у больных ХГС в зависимости от степени фиброза печени и генотипа показал, что у больных с **1 генотипом при минимальной и умеренной степени фиброза печени** активность цитохимических ферментов не различалась, кроме уровня диафораз и эстераз в нейтрофилах, а также НАД и эстеразы в моноцитах. При **выраженной степени фиброза печени** выявлены достоверно низкие показатели по сравнению с минимальной степенью фиброза печени по всем ферментам, а также значимо низкие по сравнению с умеренной степенью фиброза, кроме БЭ.

Следовательно, у пациентов с **1 генотипом ХГС** выявлена низкая активность, по сравнению с нормой, всего ферментного спектра фагоцитов крови прямо пропорциональная степени фиброза печени. Чем значительнее изменялись показатели ферментов в фагоцитах периферической крови, тем чаще регистрировалась более тяжелая степень фиброза печени.

Вышеописанные изменения согласуются с данными Vince A. с соавт., которые установили достоверное увеличение случаев цирроза печени при 1 генотипе вируса [Vince A. et al., 1998]. В то же время Adinolfi LE и соавт., не смогли установить связь между степенью фиброза печени и генотипом вируса гепатита С [Adinolfi L.E. et al., 2000].

У больных ХГС с "**не 1" генотипом** ферментативная активность фагоцитов крови оставалась выше нормальных значений, независимо от степени фиброза печени.

В результате проведенного корреляционного анализа установлена средняя по силе (рис. 4) и обратная по направлению связь между вирусной нагрузкой у больных ХГС с одной стороны, и активностью НАДФ ( $r=-0,573$ ;  $p<0,01$ ) в нейтрофилах крови, с другой. Таким образом, показано, что низкая активность данного фермента ассоциировалась с высокой вирусной нагрузкой.

В группе обследуемых с **минимальной степенью фиброза печени (F<sub>0</sub>-F<sub>1</sub> по Metavir)** выявлена умеренная прямая корреляция с активностью АЭ ( $r=0,366$ ;  $p<0,01$ ) и БЭ ( $r=0,302$ ;  $p<0,05$ ) в нейтрофилах крови, а также АЭ ( $r=0,325$ ;  $p<0,05$ ) в моноцитах. Корреляционный анализ у больных с **выраженным фиброзом печени (F<sub>3</sub>-F<sub>4</sub>)** показал наличие обратной средней связи с активностью БЭ в нейтрофилах ( $r=-0,641$ ;  $p<0,05$ ) и моноцитах крови ( $r=-0,583$ ;  $p<0,05$ ).

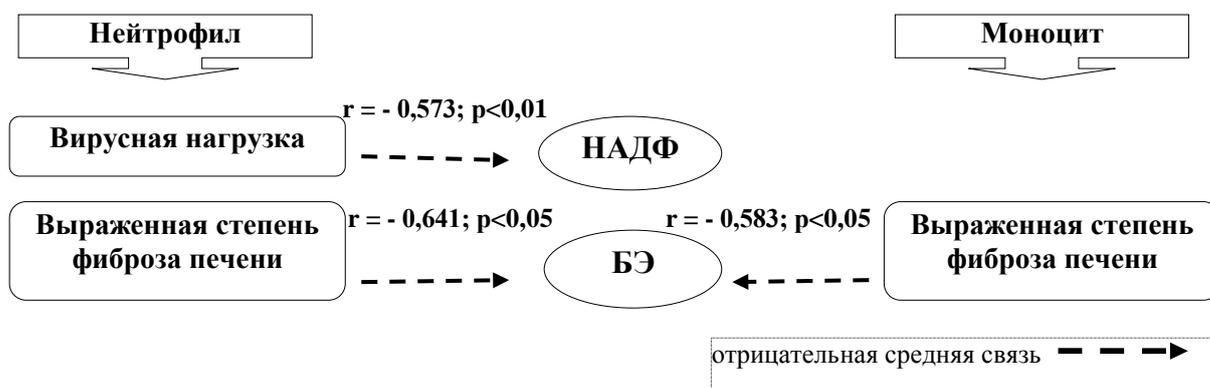


Рисунок 4. Корреляционные связи цитохимических показателей фагоцитов крови в зависимости от вирусной нагрузки и степени фиброза печени у больных ХГС естественного течения

## ВЫВОДЫ

1. При естественном течении ХГС выявлены разнонаправленные изменения ферментативного спектра в клетках крови в зависимости от генотипа вируса: при 1 генотипе - достоверно низкая активность всех исследуемых ферментов, а при "не 1" генотипе - высокая.
2. Обнаружена взаимосвязь активности исследуемых ферментов с уровнем вирусной нагрузки у больных ХГС только с 1 генотипом: при высокой - угнетение, а при низкой - напряжение.
3. Не отмечена взаимосвязь ферментативной активности фагоцитов крови со степенью биохимической активности у больных ХГС естественного течения.
4. У больных ХГС с 1 генотипом степень угнетения цитохимических ферментов прямо пропорциональна степени фиброза печени, а при "не 1" генотипе - напряжение их активности не взаимосвязана со степенью фиброза.
5. При корреляционном анализе у больных ХГС обнаружены средняя обратная связь только в нейтрофилах крови между вирусной нагрузкой и активностью НАДФ, а между активностью БЭ и выраженной степенью фиброза печени - как в нейтрофилах, так и в моноцитах.
6. Выявлено прогностическое значение цитохимических ферментов фагоцитов крови: низкая их активность в сочетании с 1 генотипом вируса, высокой вирусной нагрузкой и выраженным фиброзом печени являются неблагоприятными прогностическими факторами естественного течения ХГС.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

В качестве дополнительных критериев степени фиброза печени у больных ХГС естественного течения рекомендуется исследовать в фагоцитах крови НАДФ и БЭ.

Дополнительным неблагоприятным прогностическим фактором течения ХГС является сочетание резкого угнетения цитохимических ферментов фагоцитов крови у больных с 1 генотипом вируса и высокой вирусной нагрузкой, что требует как можно более раннего назначения противовирусной терапии.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

1. Определить значение активности цитохимических ферментов лимфоцитов крови при ХГС естественного течения.
2. Исследовать активность цитохимических ферментов фагоцитов крови у больных ХГС для оценки эффективности новых методов терапии.

## **СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Алиева, А.А. Динамика цитохимической активности моноцитов крови у больных хроническим вирусным гепатитом С низкой степени активности в зависимости от гендерных особенностей / А.А. Алиева, Х.М. Галимзянов // Врач-аспирант. - 2013. - №5.2(60). - С. 293-298.**
2. Алиева, А.А. Диафоразная и эстеразная активность моноцитов крови у больных хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от вирусной нагрузки / А.А. Алиева, Х.М. Галимзянов, И.Ф. Вишневецкая // Материалы Международной научно-практической конференции «Медицинская наука: достижения и перспективы». - Москва, 2014. - С. 8-14.
3. **Алиева, А.А. Дегидрогеназная активность моноцитов крови у больных хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от вирусной нагрузки / А.А. Алиева // Пермский медицинский журнал. - 2014. - № 4 (32). - С. 52-56.**
4. **Галимзянов, Х.М. Динамика ферментативной активности фагоцитов крови у больных хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от генотипа / Х.М. Галимзянов, А.А. Алиева, А.В. Буркин, О.Н. Горева // Астраханский медицинский журнал. - 2014. - №3. - С. 19-24.**
5. Алиева, А.А. Диафоразная и эстеразная активность моноцитов крови у больных хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от эластографических характеристик печени при естественном течении / А.А. Алиева // Материалы IX Международной конференции: «Современные концепции научных

исследований».- Москва, 27-30 декабря 2014.- Евразийский Союз Ученых № 9,2014, часть 4, С.6-9.

6. **Галимзянов, Х.М. Метаболическая активность иммунокомпетентных клеток у больных хроническим вирусным гепатитом С при естественном течении в зависимости от эластографических характеристик печени / Х.М. Галимзянов, А.А. Алиева // Астраханский медицинский журнал. - 2015. - №1. - С. 48-56.**
7. Алиева, А.А. Диафоразная активность нейтрофилов крови у больных хроническим вирусным гепатитом С при естественном течении в зависимости от вирусной нагрузки / А.А. Алиева // Материалы X Международной (XIX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых. Вестник российского государственного медицинского университета. - 2015.- №2. - С. 178.
8. **Алиева, А.А. Ферментативная активность нейтрофилов крови у больных хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от гендерных особенностей / А.А. Алиева // Клиническая лабораторная диагностика. - 2015. - Т. 60. - № 2. - С. 33-36.**
9. Алиева, А.А. Динамика активности диафораз в моноцитах крови у больных хроническим вирусным гепатитом С при минимальной степени активности / А.А. Алиева, Х.М. Галимзянов, Т.Е. Аршба, О.Н. Горева // Материалы VII Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – Москва, 30 марта -1 апреля 2015.- С. 17-18.
10. Алиева, А.А. Дегидрогеназная активность нейтрофилов крови у больных хроническим вирусным гепатитом С при естественном течении в зависимости от биохимических показателей / А.А. Алиева, Х.М. Галимзянов, А.М. Шишлонов, О.Н. Горева // Материалы VII Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – Москва, 30 марта -1 апреля 2015.- С. 18.
11. Алиева, А.А. Эстеразная активность моноцитов крови у больных хроническим гепатитом С при естественном течении в зависимости от биохимических показателей / А.А. Алиева // Материалы 69-ой научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины и фармации - 2015». - Республика Беларусь, г. Минск, 15-17 апреля 2015 года. - С. 299.
12. Алиева, А.А. Ферментативная активность нейтрофилов крови у больных хроническим гепатитом С при естественном течении в зависимости от степени

фиброза печени / А.А. Алиева, Х.М. Галимзянов, Е.А. Егорова // Материалы XX Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционных болезней в клинике и эксперименте». - Махачкала, 30 октября 2015. - С.71-77.

13. Алиева, А.А. Активность эстераз в нейтрофилах крови у больных хроническим гепатитом С при естественном течении в зависимости от генотипа / А.А. Алиева, Х.М. Галимзянов, В.В. Василькова, Е.А. Егорова // Материалы VIII Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – Москва, 28-30 марта 2016.- С. 12-13.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АлАТ	–	аланиновая аминотрансфераза
АсАТ	–	аспартатаминотрансфераза
АЭ	–	альфанафтилацетатэстераза
БЭ	–	альфанафтилбутиратэстераза
ВН	–	вирусная нагрузка
Г-6-ФДГ	–	глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ИФА	–	иммуноферментный анализ
ЛДГ	–	лактатдегидрогеназа
НАД	–	никотинамидадениндинуклеотид-диафораза
НАДФ	–	никотинамидадениндинуклеотидфосфат–диафораза
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция
СДГ	–	сукцинатдегидрогеназа
СЦП	–	средний цитохимический показатель
у.е.	–	условные единицы
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ХГ	–	хронический гепатит
ХГС	–	хронический гепатит С
Ag	–	антиген
НСV	–	вирус гепатита С
Ig	–	иммуноглобулин