

© Коллектив авторов, 2013  
УДК 612.015:616.36-002  
DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2013.08037>  
ISSN – 2073-8137

## РОЛЬ ПРОФИБРОГЕННЫХ ЦИТОКИНОВ В ФОРМИРОВАНИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

С. Н. Маммаев, А. А. Мусхаджиев, Ш. Р. Рамазанов

Дагестанская государственная медицинская академия, Махачкала  
Медицинский центр «Гепар», Махачкала

**Х**ронический гепатит С (ХГС) характеризуется различной степенью воспаления и фиброза в ткани печени. Этим заболеванием страдают 2,7 млн человек в США и более 170 млн во всем мире [4]. У части больных, обычно в возрасте 20–40 лет, развивается прогрессирующий фиброз с исходом в цирроз печени, сопровождающийся на последних стадиях развитием осложнений, включая гепатоцеллюлярную карциному. В ближайшие 10–20 лет экономические и социальные потери от этого заболевания не уменьшатся [6].

На сегодняшний день гистологический метод считается «золотым стандартом» в диагностике фиброза печени. Однако данные опубликованных работ свидетельствуют, что точность этого метода в оценке стадии фиброза может существенно снижаться из-за неадекватности объема представляемого для исследования материала (до 25–40 % случаев). Кроме того, высокая стоимость и нежелание больных подвергаться инвазивным процедурам обуславливают необходимость разработки неинвазивных методов диагностики фиброза печени [5].

Неинвазивные методы, используемые в настоящее время в клинической практике для диагностики фиброза печени, недостаточно чувствительны и специфичны. Продолжается разработка

новых методов инструментальной и серологической диагностики фиброза печени. Одними из таковых, наряду с фиброэластометрией, является исследование в сыворотке крови цитокинов – трансформирующего фактора роста-1 $\beta$  (TGF-1 $\beta$ ) и тканевого ингибитора матриксной металлопротеазы-1 (ТИМП-1).

Цель исследования – изучение клинической информативности сывороточных концентраций трансформирующего фактора роста-1 $\beta$  и тканевого ингибитора матриксной металлопротеазы 1 типа у больных ХГС.

**Материал и методы.** Исследования проведены у 63 больных ХГС в возрасте от 19 до 57 лет (средний возраст 35,6 $\pm$ 10,5 лет), из них мужчин было 41 (36,6 $\pm$ 9,9 лет), женщин – 22 (37,2 $\pm$ 11,3 лет). Контрольную группу составили 35 здоровых лиц в возрасте от 19 до 46 лет (средний возраст 32,5 $\pm$ 10,6 лет).

Диагноз ХГС устанавливали на основании клинического обследования и результатов лабораторных и инструментальных методов. Маркеры ВГС в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. У всех больных методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени изучали в крови РНК и генотип ВГС. Стадию фиброза по шкале Metavir оценивали методом фиброэластометрии на аппарате «Фиброскан» (Echosens, Франция).

Иммуноферментным методом с использованием тест-систем фирмы «R&D systems» (США) определяли концентрацию цитокинов TGF-1 $\beta$  и ТИМП-1 в сыворотке крови.

Полученные результаты обработаны статистически по стандартной программе с вычислением достоверности различия по t-критерию Стьюдента.

**Результаты.** Клиническая картина у большей части больных характеризовалась такими проявлениями, как вялость, слабость, быстрая утомляемость, снижение трудоспособности. При осмотре выявлялась нерезко выраженная гепатомегалия, как правило, без сочетанного увеличения селезенки. Активность аминотрансфераз

Маммаев Сулейман Нуратдинович,  
доктор медицинских наук, профессор,  
зав. каф. госпитальной терапии № 1  
Дагестанской государственной медицинской академии,  
Махачкала;  
тел.: 8(928)8765569; e-mail: hepar-sul-dag@mail.ru

Мусхаджиев Алимхан Абухаджиевич,  
аспирант кафедры госпитальной терапии № 1  
Дагестанской государственной медицинской академии,  
г. Махачкала  
тел.: 8(928)5357979; e-mail: alimhan20@mail.ru

Рамазанов Шамиль Рамазанович,  
кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического, стоматологического факультетов Дагестанской государственной медицинской академии,  
Махачкала;  
тел.: 8(903)4234853; e-mail: shamilasp@mail.ru

была незначительно повышенной (1,5–3 нормы) у 43 (68 %) больных, умеренно повышенной (3–5 норм) – у 20 (32 %).

У всех больных ХГС в крови обнаружены анти-ВГС и РНК-ВГС. У 42 (66,7 %) больных ХГС установлен 1b генотип ВГС, у 21 (33,3 %) пациента – 3a генотип. Высокая вирусная нагрузка (более 800 000 МЕ/мл) выявлена у 27 (39,7 %) пациентов с ХГС.

При изучении стадии фиброза методом фиброэластометрии установлено наличие F0 стадии у 22 (34,9 %) больных, F1 – у 15 (23,8 %), F2 – у 9 (14,4 %), F3 – у 7 (11,1 %) и F4 – у 10 (15,8 %) обследованных с ХГС.

У больных ХГС наблюдалось достоверное ( $p < 0,001$ ) повышение уровня TGF-1 $\beta$  (625,7 $\pm$ 231,3 пг/мл) и ТИМП-1 (830,9 $\pm$ 365,8 нг/мл) в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой (257,3 $\pm$ 98,9 нг/мл и 458,6 $\pm$ 176,3 нг/мл соответственно).

При изучении корреляционных взаимосвязей между уровнем цитокинов и активностью цитолитических ферментов выявлена положительная достоверная ( $p < 0,01$ ) зависимость между уровнем TGF-1 $\beta$  и ТИМП-1, с одной стороны, и активностью АлАТ/АсАТ, с другой ( $r = 0,59$ ,  $r = 0,57$  и  $r = 0,67$ ,  $r = 0,63$  соответственно).

У больных ХГС генотипа 3a, высокой вирусной нагрузкой уровни TGF-1 $\beta$  и ТИМП-1 были повышены по сравнению с таковыми больных генотипом 1b и низкой вирусной нагрузкой, но при этом достоверной разницы не установлено

( $p > 0,05$ ).

При сопоставлении уровня цитокинов со стадией фиброза печени (по данным фиброэластометрии) у больных ХГС установлена статистически значимая ( $p < 0,01$ ) прямая связь между содержанием TGF-1 $\beta$  и ТИМП-1 в сыворотке крови, с одной стороны, и индексом фиброза, с другой ( $r = 0,76$  и  $r = 0,69$  соответственно).

Полученные результаты указывают на активное участие TGF-1 $\beta$  и ТИМП-1 в иммунопатогенезе ХГС, о чем свидетельствуют и литературные данные [1, 2]. Помимо этого, TGF-1 $\beta$  и ТИМП-1 являются мощными профиброгенными факторами, способствующими развитию цирроза печени [1, 2, 9]. При хроническом повреждении печеночной ткани, в том числе под воздействием вируса гепатита С, замедляются процессы разрушения экстрацеллюлярного матрикса, что связано с нарушенным балансом между уровнем экспрессии металлопротеаз и их ингибиторами [3, 7, 8].

### Выводы

1. При хроническом гепатите С отмечается достоверное увеличение содержания в сыворотке крови TGF-1 $\beta$  и ТИМП-1, что свидетельствует об их участии в иммунопатогенезе заболевания.
2. Сывороточное содержание TGF-1 $\beta$  и ТИМП-1 у больных хроническом гепатитом С увеличивается с ростом активности воспаления и фиброза печени.

### Литература

1. Мамаев, С. Н. Содержание провоспалительных цитокинов и факторов роста в сыворотке крови больных хроническими вирусными гепатитами и циррозом печени / С. Н. Мамаев, Ю. О. Шульпекова, А. А. Левина [и др.] // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол. и колопрокт. – 2000. – № 5. – С. 30–34.
2. Никитина, О. А. Клиническое и патогенетическое значение некоторых ростовых факторов и аутоантител к коллагенам при хронических заболеваниях печени : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Никитина О. А. – Ставрополь, 2006. – 18 с.
3. Павлов, Ч. С. Фиброз печени при хронических вирусных гепатитах В и С : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Павлов Ч. С. – М., 2009. – 46 с.
4. Alter, M. J. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994 / M. J. Alter, D. Kruszon-Moran, O. V. Nainan // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341. – P. 556–562.

### References

1. Mamayev S.N., Shulpekova Yu.O., Levina A.A. i dr. *Ros. zhurnal gastroenterol., gepatol. i koloproktol.* – Russian journal of gastroenterology, Hepatology and koloproktol. 2000;5:30-34.
2. Nikitina O.A. Klinicheskoye i patogeneticheskoye znacheniyе nekotorykh rostovykh faktorov i autoantitel k kollagenam pri khronicheskikh zabollevaniyakh pecheni: Avtoref. dis... k-ta med. Nauk. Stavropol; 2006. 18 p.
3. Pavlov Ch.S. Fibroz pecheni pri khronicheskikh virusnykh gepatitakh B i C: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moskva; 2009. 46 p.

5. Cholongitas, E. A systematic review of the quality of liver biopsy specimens / E. Cholongitas, M. Senzolo, R. Standish [et al.] // Am. J. Clin. Pathol. – 2006. – Vol. 125. – P. 710–721.
6. Davis, G. L. Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States / G. L. Davis, J. E. Albrigh, S. F. Cook [et al.] // Liver Transpl. – 2003. – Vol. 9. – P. 331–333.
7. Friedman, S. The cellular basis hepatic fibrosis mechanism and treatment strategies / S. Friedman // New Eng. J. – 1993. – Vol. 328. – P. 1828–1835.
8. Gaga, M. D. Human and rat hepatic stellate cells produce stem cell factor a possible mechanism for mast cell recruitment in liver fibrosis / M. D. Gaga, J. A. Pickering, M. J. Arthur, R. C. Benyon // J. Hepatol. – 1999. – Vol. 30(5). – P. 850–858.
9. Knittel, T. Transforming growth factor-1 beta-regulated gene expression of Ito cells / T. Knittel, T. Janneck, L. Muller // Hepatology. – 1996. – Vol. 24. – № 2. – P. 352–360.

4. Alter M.J., Kruszon-Moran D., Nainan O.V. *N. Engl. J. Med.* 1999;341:556-562.
5. Cholongitas E., Senzolo M., Standish R. et al. *Am. J. Clin. Pathol.* – 2006;125:710-721.
6. Davis G.L., Albrigh J.E., Cook S.F. et al. *Liver Transpl.* 2003;9:331-333.
7. Friedman S. *New Eng. J.* 1993;328:1828-1835.
8. Gaga M.D., Pickering J.A., Arthur M.J., Benyon R.C. *J. Hepatol.* 1999; 30(5):850-858.
9. Knittel T., Janneck T., Muller L. *Hepatology*; 1996; 24(2):352-360.

**РОЛЬ ПРОФИБРОГЕННЫХ ЦИТОКИНОВ  
В ФОРМИРОВАНИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ  
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С**  
С. Н. МАММАЕВ, А. А. МУСХАДЖИЕВ,  
Ш. Р. РАМАЗАНОВ

**ROLE OF PROFIBROGENIC CYTOKINES  
IN THE FORMATION OF HEPATIC FIBROSIS  
IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C**  
MAMMAEV S. N., MUSKHAZHIEV A. A.,  
RAMAZANOV SH. R.

В процессе регуляции фиброгенеза огромную роль играют различные цитокины. Их продукция в норме отсутствует или минимальна. При активации клеток и появлении физиологических и патологических стимулов продукция этих аутокринных, паракринных и эндокринных молекул возрастает, тем самым регулируя клеточный ответ на внешние стимулы.

Каскадный характер действия цитокинов объясняется индукцией выработки одним цитокином другого, а также синергизмом во взаимодействии. Данные многих исследователей о патогенезе фиброза печени свидетельствуют о том, что именно разбалансированность цитокиновой регуляции и нарушение равновесия альтернативных по биологической активности пулов молекул способствуют развитию фиброза печеночной ткани, и ее повреждение практически всегда сопровождается дисфункцией иммунной системы.

В статье дана характеристика спектра изучаемых цитокинов при хроническом гепатите С, которым отводится одна из ключевых ролей в развитии фиброза печени.

**Ключевые слова:** фиброз печени, цитокины, ТИМП-1, трансформирующий фактор роста-1 $\beta$ , фиброэластометрия

As has been noted in the literature, in fibrogenesis regulation a huge role is played by various cytokines. Their production is normally absent or minimal. When activating the cells and the appearance of physiological and pathological stimuli production of these auto-crine, paracrine and endocrine molecules increases, thereby regulating the cellular response to external stimuli.

A cascade character of cytokines action is explained by induction of one cytokine production by another cytokine, as well as synergism in the interaction. The data of many researchers about the pathogenesis of hepatic fibrosis suggest that this cytokine regulation imbalance and imbalance of alternative by biological activity pools of molecules promotes the development of hepatic tissue fibrosis and its damage is almost always accompanied by a dysfunction of the immune system.

The paper presents the characteristics of the spectrum of the studied cytokines in chronic hepatitis C, which have a key role in the development of liver fibrosis.

**Key words:** fibrosis, cytokines, TIMP-1, transforming growth factor-1 $\beta$ , fibroelastometry

© Коллектив авторов, 2013  
УДК 612.014-006:616-003.96(364)  
DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2013.08038>  
ISSN – 2073-8137

## **АДАПТАЦИЯ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ К ВОЕННОЙ СЛУЖБЕ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КАРДИОИНТЕРВАЛОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

**А. Д. Калоев, Е. В. Малеванец, С. М. Карпов**

**Ставропольский государственный медицинский университет**

Калоев Ацамаз Дзибоевич,  
кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой  
безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф  
Ставропольского государственного медицинского университета;  
тел.: +79288199910; e-mail: atz.kaloev@gmail.com

Малеванец Евгений Владимирович,  
заочный аспирант кафедры безопасности жизнедеятельности  
и медицины катастроф  
Ставропольского государственного медицинского университета;  
капитан медицинской службы, командир медицинской роты,  
старший врач хирург, в/ч 3703; тел.: +79288439312

Карпов Сергей Михайлович,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой неврологии  
Ставропольского государственного медицинского университета;  
тел.: +79054101523; e-mail: karpov25@rambler.ru

**З**а последнее десятилетие рядом авторов [3,6,7,8] было справедливо отмечено значительное увеличение психоневрологических нагрузок у военнослужащих (ВС) в военно-учебном процессе. В этой связи у молодых ВС с признаками нервно-психическими нарушениями зачастую возникают трудности адаптации к условиям военной службы, проявляющиеся нарушением воинской дисциплины. Адаптация, или приспособление к ряду неблагоприятных факторов (функциональная задача вегетативной нервной системы), – одно из фундаменталь-