

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТОЙ

© Курбатова И.В. *, Дуданова О.П. †, Шиповская А.А. ‡

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

Институт биологии Карельского научного центра

Российской академии наук, г. Петрозаводск

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение

высшего профессионального образования

«Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск

Провели сравнительный анализ некоторых биохимических показателей крови у пациентов с разными формами НАЖБП: стеатозом, стеатогепатитом слабой и умеренной активности в отсутствие гепатопротекторной терапии и на фоне терапии урсодезоксихолевой кислотой в дозе 10-12 мг/кг в течение 4 недель. На фоне терапии УДХК у больных НАСГ умеренной степени активности выявлено достоверное снижение активности АЛАТ, АСАТ и ЩФ, а также уровня глюкозы в крови по сравнению с группой пациентов с НАСГ той же степени активности в отсутствие терапии УДХК. Выявлено противовоспалительное действие УДХК при НАСГ слабой и умеренной активности, в обеих группах на фоне терапии УДХК уровень TNF α в крови соответствовал норме и был достоверно ниже, чем у пациентов, не получающих УДХК.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), урсодезоксихолевая кислота (УДХК).

Введение. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), основными клинико-морфологическими формами которой являются стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), фиброз и цирроз печени, – распространенное хроническое неинфекционное заболевание. В связи со сложностью механизмов патогенеза НАЖБП, особую важность представляет выбор стратегии лечения. Одним из наиболее часто применяемых в терапии пациентов с НАЖБП (в том числе НАСГ) препаратов является урсодезоксихолевая кислота (УДХК), что обусловлено широким спектром ее действия. УДХК обладает гепатопротекторными свойствами, минимизирует токсичность желч-

* Научный сотрудник лаборатории генетики ИБ КарНЦ РАН, кандидат биологических наук.

† Заведующий кафедрой Пропедевтики внутренних болезней и гигиены Медицинского института ПетрГУ, доктор медицинских наук, профессор.

‡ Ассистент кафедры Пропедевтики внутренних болезней и гигиены Медицинского института ПетрГУ.

ных кислот и оказывает антиоксидантное, мембраностабилизирующее, иммуномодулирующее, противовоспалительное, гипополипидемическое действие [1, 2, 3]. Некоторыми авторами отмечается, что на фоне терапии УДХК у пациентов с НАСГ наблюдается значительное уменьшение выраженности стеатоза, воспаления и фиброза, а также снижается активность аминотрансфераз [1, 4]. Однако механизмы действия УДХК остаются до конца не изученными. Кроме того, данные о влиянии терапии УДХК в зависимости от степени активности НАСГ, малочисленны. Цель настоящей работы – сравнительный анализ некоторых биохимических показателей крови у пациентов с разными формами НАЖБП: стеатозом, стеатогепатитом слабой и умеренной активности в отсутствие гепатопротекторной терапии и на фоне терапии урсодезоксихолевой кислотой.

Материалы и методы. В качестве материала для исследований использовали образцы венозной крови здоровых доноров (контрольная группа) и пациентов, страдающих следующими формами НАЖБП: стеатозом, НАСГ слабой и умеренной степени активности. Материал для исследования получен при содействии кафедры пропедевтики внутренних болезней медицинского института ПетрГУ и клинико-диагностической лаборатории ОКБ на ст. Петрозаводск ОАО «РЖД». Диагнозы устанавливались на основании клинико-лабораторных, инструментальных исследований и гистологического исследования биоптатов печени, полученных при слепой чрескожной биопсии печени. У всех пациентов был исключен вирусный, алкогольный и аутоиммунный генез поражения печени. Доноры включены в исследование на основании информированного согласия. Критерии исключения, общие для изучаемых групп: перенесенные в последний месяц инфекционно-воспалительные заболевания, беременность и лактация, курение, иммуномодулирующая и противовоспалительная терапия (кроме назначения УДХК пациентам групп НАСГ-СА1 и НАСГ-УА1). Все доноры являлись жителями Республики Карелия. На проведение исследований получено согласие Комитета по медицинской этике Минздравсоцразвития РК и ПетрГУ.

Обследованные лица были разделены на клинические группы: контрольная группа – доноры без клинических проявлений НАЖБП; группа СТ – пациенты с проявлениями стеатоза, группы НАСГ-СА0 и НАСГ-УА0 – пациенты с диагнозами НАСГ слабой и умеренной активности соответственно, установленными впервые, взятие материала для исследования у данных пациентов проводилось до назначения гепатопротекторной терапии, группы НАСГ-СА1 и НАСГ-УА1 – пациенты с диагнозами НАСГ слабой и умеренной активности соответственно, установленными впервые, взятие материала для исследования у данных пациентов проводилось после приема УДХК в дозе 10-12 мг/кг в течение 4 недель, во время приема УДХК прием других лекарственных препаратов был исключен. Клиническая характеристика исследуемых групп приведена в табл. 1. Активность аланинаминотрансферазы

(АЛАТ), аспаратаминотрансферазы (АСАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), концентрацию общего холестерина (ОХС), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), глюкозы определяли в автоматическом режиме на биохимическом анализаторе «Random Access F-15», «BioSystems», Испания. Содержание фактора некроза опухоли альфа (TNF α) в крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем «Human TNF- α Platinum ELISA» («eBioscience», Австрия) на иммуноферментном анализаторе «Sunrise» («Tecan», Швейцария). Исследования выполнены на оборудовании ЦКП ИБ КарНЦ РАН. Достоверность различий показателей между группами оценивали с помощью непараметрического критерия У Вилкоксона-Манна-Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднего арифметического (M) \pm стандартная ошибка среднего (m).

Результаты и обсуждение. Согласно результатам нашего исследования (табл. 1), основные показатели повреждения печени (АЛАТ, АСАТ, ЩФ) у пациентов, не получающих УДХК (группы СТ, НАСГ-СА0 и НАСГ-УА0), достоверно отличались от контроля. У пациентов с зарегистрированным стеатозом (группа СТ) наблюдалась клиническая картина, сходная с клинической картиной пациентов с НАСГ слабой активности, за исключением показателей активности АЛАТ и АСАТ. При этом уровни активности аминотрансфераз были достоверно выше у пациентов с умеренной степенью активности НАСГ по сравнению с пациентами с НАСГ слабой активности. Уровни других изучаемых биохимических показателей крови не различались у пациентов групп НАСГ-СА0 и НАСГ-УА0.

На фоне терапии УДХК у больных НАСГ умеренной степени активности зарегистрировано снижение активности АЛАТ, АСАТ и ЩФ по сравнению с группой пациентов с НАСГ той же степени активности в отсутствие терапии УДХК, в то время как в группе больных НАСГ слабой степени активности (НАСГ-СА1) достоверного влияния УДХК на активность печеночных аминотрансфераз и щелочной фосфатазы не выявлено (табл. 1). Также нужно отметить, что у пациентов с НАСГ умеренной степени активности, получающих терапию УДХК, зарегистрирован достоверно более низкий уровень глюкозы в крови по сравнению с пациентами, не получающими гепатотропных препаратов. В целом, отмеченные изменения биохимических показателей крови у больных НАСГ на фоне терапии УДХК соответствуют имеющимся в литературе данным, согласно которым препараты на основе УДХК оказывают гепатопротекторное действие [1]. Выявленное на фоне терапии УДХК снижение содержания глюкозы в крови может косвенно свидетельствовать об уменьшении степени инсулинорезистентности у пациентов с НАСГ умеренной активности [5]. У больных НАСГ умеренной активности мы наблюдаем достоверные различия уровней ряда биохимических показателей между группами на фоне терапии УДХК и в отсутствие гепато-

протекторной терапии, в то время как отсутствуют значимые изменения активности печеночных аминотрансфераз и других изучаемых показателей у больных с диагнозом НАСГ слабой активности на фоне терапии УДХК. Этот факт можно объяснить тем, что эффективность УДХК зависит не только от дозы препарата и длительности приема, но и от базального уровня (до назначения терапии) биохимических показателей крови пациентов [1].

Таблица 1

Клиническая характеристика групп

	Контроль	СТ	НАСГ-CA0	НАСГ-CA1	НАСГ-УA0	НАСГ-УA1
Всего доноров (n)	62	28	43	11	17	10
Возраст, лет	47,49±1,18	47,67±3,08	49,46±1,96	47,45±3,49	50,31±3,52	52,50±3,31
АЛАТ, Ед/л	17,79±1,33	25,44±2,89* (p=0,043)	34,97±2,92 ^{^A} (p<0,0001, p=0,029)	38,54±3,75	82,90±8,48 ^{^A, #} (p<0,0001, p<0,0001; p<0,0001)	53,34±6,57 ^{**} (p=0,024)
АСАТ, Ед/л	21,29±1,91	25,20±1,36* (p=0,004)	32,80±2,32 ^{^A} (p=0,0001, p=0,035)	26,49±2,63	57,48±5,99 ^{^A, #} (p<0,0001, p<0,0001, p<0,0001)	38,29±5,65 ^{**} (p=0,033)
ЩФ, Ед/л	132,83±20,79	207,72±10,12 [*] (p=0,008)	184,07±9,63 [*] (p=0,025)	166,06±14,96	221,50±11,19 [*] (p=0,016)	203,22±10,94 ^{**} (p=0,034)
ОХС, ммоль/л	5,56±0,19	5,75±0,21	6,01±0,17 [*] (p=0,021)	5,98±0,56	6,58±0,57 [*] (p=0,034)	6,41±0,21
ЛПВП, ммоль/л	1,90±0,19	1,36±0,16* (p=0,034)	1,29±0,06* (p=0,020)	1,23±0,34	1,25±0,12* (p=0,033)	1,47±0,15
ЛПНП, ммоль/л	3,23±0,18	3,47±0,28	3,85±0,18* (p=0,018)	4,41±0,77	4,22±0,37* (p=0,021)	4,14±0,30
ТГ, ммоль/л	1,40±0,10	2,70±0,36* (p<0,0001)	2,85±0,77* (p=0,003)	1,88±0,21	3,69±1,62* (p=0,016)	2,67±0,73
Глюкоза, ммоль/л	5,14±0,15	5,57±0,11* (p=0,001)	6,03±0,25* (p<0,0001)	6,18±0,41	6,47±0,27	5,21±0,21 ^{**} (p=0,030)
TNFα, пг/мл	4,77±0,46	7,32±0,02* (p=0,015)	6,60±0,67* (p=0,017)	3,99±0,81 ^{**} (p=0,023)	6,52±0,53	3,17±1,32 ^{**} (p=0,019)

Примечание: проводили сравнение биохимических показателей между группами: контрольной, группой СТ, группами НАСГ-CA0 и НАСГ-УA0 (достоверные отличия: * – по сравнению с контрольной группой, [^] – по сравнению с группой СТ, # – по сравнению с группой НАСГ-CA0); между группами НАСГ-CA0 и НАСГ-CA1; между группами НАСГ-УA0 и НАСГ-УA1 (достоверные отличия: ** – по сравнению с группой пациентов с НАСГ той же степени активности в отсутствие терапии УДХК).

В настоящем исследовании мы также оценивали уровень TNFα в крови пациентов с разными формами НАЖБП: стеатозом, стеатогепатитом слабой и умеренной активности в отсутствие гепатопротекторной терапии и на фоне терапии УДХК. TNFα относят к ключевым факторам развития и прогрессирования НАЖБП, поскольку в ряде работ показано, что уровень данного цитокина в крови пациентов с НАЖБП коррелирует со степенью инсулинорезистентности и степенью фиброза печени [6, 7]. Важно отметить, что в работах, касающихся изучения противовоспалительного действия УДХК, как правило, не оценивается эффективность препарата в зависимости от степени активности НАСГ. Есть данные, констатирующие дозо-зависимый эф-

фekt УДХК на концентрацию TNF α , выражающийся в снижении продукции TNF α в крови крыс с экспериментальным алкогольным стеатогепатитом [8]. Также показано, что УДХК снижает внутрипеченочную продукцию TNF α при индуцированном повреждении печени у мышей [9]. Нами выявлено противовоспалительное действие УДХК в дозе 10-12 мг/кг в течение 4 недель при НАСГ слабой и умеренной активности, в обеих группах на фоне терапии УДХК уровень TNF α в крови соответствовал норме (от 0 до 6 пг/мл), указанной в спецификации к ИФА-тест-системе, и был достоверно ниже, чем у пациентов, не получающих УДХК (табл. 1).

Таким образом, на фоне терапии УДХК в дозе 10-12 мг/кг в течение 4 недель у больных НАСГ умеренной степени активности выявлено достоверное снижение активности АЛАТ, АСАТ и ЩФ, а также уровня глюкозы в крови по сравнению с группой пациентов с НАСГ той же степени активности в отсутствие терапии УДХК. В группах пациентов с НАСГ слабой и умеренной активности на фоне терапии УДХК уровень TNF α в крови достоверно ниже, чем у пациентов, не получающих УДХК.

Финансовое обеспечение исследований осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания (Тема № 0221-2014-0008). Работа также поддержана стипендией Президента Российской Федерации для молодых ученых и аспирантов, осуществляющих перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики на 2015-2017 гг.

Список литературы:

1. Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F., Ye Y.F., Zheng L., Yang Y.D., Li Y.M., Jin X. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review // *BMC Gastroenterol.* 2013. Vol. 13, № 140. Online. <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/13/140>.
2. Танченко О.А., Нарышкина С.В., Сивякова О.Н. Урсодезоксихолевая кислота в комплексном лечении больных с метаболическим синдромом // *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии.* – 2012. – Т. 22, № 1. – С. 82-86.
3. Chang C.Y., Argo C.K., Al-Osaimi A.M., Caldwell S.H. Therapy of NAFLD: antioxidants and cytoprotective agents // *J. Clin. Gastroenterol.* 2006. № 40. Suppl 1. P. S51-S60.
4. Lindor K.D., Kowdley K.V., Heathcote E.J., Harrison M.E., Jorgensen R., Angulo P., Lypm J.F., Burgart L., Colin P. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: Results of a randomized trial // *Hepatology.* 2004. Vol. 39, № 3. P. 770-778.
5. Utzschneider K.M., Kahn S.E. The Role of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91, № 12. P. 4753-4761.

6. Hotamisligil G.S., Arner P., Caro J.F., Atkinson R.L., Spiegelman B.M. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance // J. Clin. Invest. 1995. Vol. 95, № 5. P. 2409-2415.

7. Lesmana C.R., Hasan I., Budihusodo U., Gani R.A., Krisnuhoni E., Akbar N., Lesmana L.A. Diagnostic value of a group of biochemical markers of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis // J. Dig. Dis. 2009. Vol. 10, № 3. P. 201-206.

8. Белоновская Е.Б., Нарута Е.Е., Лукивская О.Я., Абакумов В.З, Буко В.У. Профилактическое применение новых производных урсодезоксихолевой кислоты при экспериментальном алкогольном стеатогепатите // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т. 76, № 1. – С. 25-29.

9. Ishizaki K., Iwaki T., Kinoshita S., Koyama M., Fukunari A., Tanaka H., Tsurufuji M., Sakata K., Maeda Y., Imada T., Chiba K. Ursodeoxycholic acid protects concanavalin A-induced mouse liver injury through inhibition of intrahepatic tumor necrosis factor-alpha and macrophage inflammatory protein-2 production // Eur. J. Pharmacol. 2008. Vol. 578, № 1. P. 57-64.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗУЧЕНИЯ ИДЕНТИФИКАЦИОННЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЛИЧНОСТИ ВОСПИТАННИКОВ ИНТЕРНАТНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ

© **Решетников М.М.***, **Уласень Т.В.♦**, **Сулимова Н.В.♥**

Восточно-Европейский институт психоанализа, г. Санкт-Петербург
Смоленский государственный медицинский университет г. Смоленск

Областное государственное бюджетное учреждение

Смоленский социально-реабилитационный центр
для несовершеннолетних «Феникс», г. Смоленск

В статье акцентировано внимание на проблеме личностной идентичности воспитанников социально-реабилитационных центров. Представлен аналитический обзор, посвященный теоретической интерпретации идентичности. Акцентировано внимание на необходимости изучения идентификационных особенностей личности подростков, ока-

* Ректор Восточно-Европейского института психоанализа, доктор психологических наук, профессор, Заслуженный Деятель науки РФ.

♦ Доцент кафедры Психиатрии, наркологии и психотерапии факультета дополнительного профессионального образования Смоленского государственного медицинского университета, кандидат медицинских наук.

♥ Директор областного государственного бюджетного учреждения Смоленский социально-реабилитационный центр для несовершеннолетних «Феникс», кандидат медицинских наук.