

БАЛАШОВА Анастасия Александровна

**РОЛЬ ИММУННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ОЦЕНКЕ ХАРАКТЕРА
АЛКОГОЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ. ТОРАСЕМИД SR В ЛЕЧЕНИИ ОТЕЧНО-
АСЦИТИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ**

14.01.04 - внутренние болезни
14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2017

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения Высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Моисеев Валентин Сергеевич

доктор медицинских наук, профессор

Кобалава Жанна Давидовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2
лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский
национальный исследовательский медицинский
университет имени Н.И. Пирогова»

Никитин Игорь Геннадиевич

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры госпитальной терапии № 2
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический
университет им. А.И. Евдокимова»

Евдокимова Анна Григорьевна

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «19» октября 2017 г. в 13 часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.18 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГБУЗ ГКБ № 64 ДЗМ).

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научной библиотеке) Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6).

Автореферат размещен на сайте www.rudn.ru

Автореферат разослан « » 2017 г.

**Ученый секретарь диссертационного
совета Д 212.203.18:**

доктор медицинских наук, профессор

Г.К. Киякбаев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Фиброз и цирроз печени является следствием постоянного воздействия повреждающих факторов, алкоголя, гепатотропных вирусов, лекарственных препаратов, а также следствием нарушения обмена веществ, избыточного накопления меди и железа, нарушение обмена углеводов и липидов (Ивкова А.Н., Никитин И. Г., Сторожаков Г. И., 2003).

Проблема злоупотребления алкоголем и связанных с ним заболеваний на сегодняшний день остается актуальной темой для специалистов широкого профиля. Злоупотребление алкоголем, согласно статистике, в 3,8% случаев является причиной смерти во всем мире. В Российской Федерации проблема хронической алкогольной интоксикации связана с избыточным потреблением алкоголя на душу населения (Моисеев В.С., 2009). Важность проблем, связанных с потреблением алкоголя, в настоящее время обусловлена высокой распространенностью индуцированных алкоголем соматических и психических расстройств, значительными последствиями для здоровья населения, затратами, которые несет здравоохранение и общество в целом на решение этих проблем. В результате цирроза печени (ЦП) и соматических заболеваний, вызванных потреблением алкоголя, средняя продолжительность жизни больных сокращается на 10 лет (Хазанов А.И., 2006). В ответ на воздействие этанола в печени развивается воспаление, запускаются процессы фиброгенеза и фибринолиза. В основе формирования фиброза печени лежит дисбаланс этих двух процессов (Lefkowitz J.H., 2005). Вследствие преобладания первого над вторым происходит накопление внеклеточного матрикса, что приводит к финальной стадии фиброза печени — циррозу. В настоящее время определен механизм повреждающего действия алкоголя на гепатоциты, однако продолжают исследования роли цитокинов в патогенезе фиброгенеза.

При воздействии различных патологических факторов на печень, реагируют не только гепатоциты, но микроциркуляторное русло. Эндотелий, являясь основным компонентом микроциркуляторного русла, играет роль в регуляции проницаемости сосудов, контроле гемостаза, выполняет транспортную и барьерную функции, участвует в регуляции процессов воспаления, регенерации и метаболизма экстрацеллюлярного матрикса. Дисфункция эндотелия относится к одному из патогенетически значимых

факторов, который может способствовать более тяжелому течению алкогольной болезни печени (Ивашкин В.Т. и соавт., 2005; Никитин И.Г., 2009).

У больных с ЦП развитие отечно-асцитического синдрома является наиболее частым осложнением. Его развитие указывает на прогрессирование заболевания и ассоциируется с 50 % летальностью в течение ближайших 5 лет. Пациенты с декомпенсированным алкогольным ЦП являются пациентами, требующими мониторинга артериального давления, электролитов, а также активного контроля в/у показателей на фоне мочегонной терапии, в связи с чем, эффективность и безопасность диуретиков является для них основополагающей характеристикой при ее проведении.

Таким образом, актуальным является изучение механизмов прогрессирования фиброза, их диагностики и пути воздействия на патологический процесс. Недостаточно данных о роли иммунно-воспалительных изменений в развитии фиброза печени при злоупотреблении алкоголем, что требует дальнейшего изучения.

Цель исследования

Изучить характер иммунно-воспалительных изменений у лиц, злоупотребляющих алкоголем, а также оценить эффективность и безопасность применения торасемида замедленного высвобождения у пациентов с циррозом печени, осложнившимся отечно-асцитическим синдромом.

Задачи исследования

1. Изучить степень фиброза печени с помощью количественной эластометрии у лиц, злоупотребляющих алкоголем.
2. Исследовать содержание прямых маркеров фиброгенеза (коллагена 4-го типа, гиалуроновой кислоты, ТИМП-1, ТИМП-2, YKL-40, ММП-2), маркеров эндотелиальной дисфункции (VEGF-A, MCP-1, s-ICAM-1, s-VCAM-1, эндотелин), а также уровень цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12p40, ИЛ-12p70, TФP-β1), участвующих в регуляции воспаления, при разной степени алкогольного фиброза печени.
3. Изучить ассоциации степени фиброза и содержания прямых маркеров фиброза, уровня цитокинов и маркеров эндотелиальной дисфункции у лиц, злоупотребляющих алкоголем.
4. Оценить эффективность и безопасность применения торасемида SR у пациентов с отечно-асцитическим синдромом на фоне декомпенсации ЦП в открытом рандомизированном исследовании.

Научная новизна

Показано, что у лиц, злоупотребляющих алкоголем, без фиброза печени (F0) и с начальными степенями фиброза печени (F1/2) по сравнению с пациентами, не злоупотребляющими алкоголем, в сыворотке крови достоверно повышаются концентрации прямых маркеров фиброза (коллаген IV типа, гиалуроновая кислота, ТИМП-1 и YKL-40). При фиброзе 3-4 степени наблюдалось значительное повышение всех исследованных маркеров фиброза.

Установлено, что злоупотребление алкоголем без фиброза печени (F0) сопровождается изменением цитокинового статуса в виде повышения провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8) и профиброгенного цитокина (ТФР- β 1). Показано, что плотность печени прямо коррелирует с концентрациями провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8) и обратно коррелирует с профиброгенным цитокином (ТФР- β 1).

Получены данные содержания маркеров эндотелиальной дисфункции при разных степенях алкогольного фиброза печени. Продемонстрировано повышение VEGF-A, MCP-1 и s-VCAM-1 у лиц, злоупотребляющих алкоголем без фиброза. Показано увеличение концентраций s-VCAM-1 и s-ICAM-1 и их корреляция со степенью алкогольного фиброза печени.

Показаны корреляционные связи маркеров фиброза, провоспалительных цитокинов и маркеров эндотелиальной дисфункции между собой и степенью фиброза печени.

Для биомаркеров, показавших наибольшую ассоциацию со степенью алкогольного фиброза печени, определены пороговые значения для наличия фиброза печени ($>F0$) и для наличия продвинутого фиброза и/или компенсированного цирроза печени ($\geq F3$).

При изучении эффектов краткосрочной терапии торасемидом замедленного высвобождения у пациентов с отечно-асцитическим синдромом в исходе алкогольного ЦП показана эффективность применения данного препарата, а именно положительные диуретический и натрийуретический эффекты, регресс отечно-асцитического синдрома, а также его безопасность в отношении артериального давления и электролитных нарушений.

Практическая значимость

Описаны корреляционные зависимости показателей фиброгенеза, воспаления и дисфункции эндотелия, что говорит об их тесной патогенетической взаимосвязи.

Определены сывороточные биомаркеры наиболее отражающие степень алкогольного фиброза печени: матриксная металлопротеиназа 2 (ММП-2) и ИЛ-8 для выявления наличия фиброза печени ($F > 0$) и ММП-2 и sVCAM-1 для выявления наличия продвинутого фиброза печени ($F \geq 3$).

Продемонстрирована целесообразность назначения торасемида замедленного высвобождения у пациентов с алкогольным циррозом печени, осложненным асцитом, в дозе 10 мг/сутки. В сочетании с минимальными дозами спиронолактона позволяет эффективно и безопасно добиться регресса отечного синдрома без развития электролитных нарушений. Наряду с физическими методами оценки эффективности проведения диуретической терапии, простым и доступным лабораторным методом является определение суточной экскреции натрия с мочой.

Положения, выносимые на защиту.

1. Ассоциации маркеров фиброза с интерлейкинами (ИЛ-6, ИЛ-8, ТФР- β 1) и маркерами эндотелиальной дисфункции (s-ICAM, s-VCAM) свидетельствует об их взаимосвязи в формировании и прогрессировании алкогольного поражения печени.

2. В качестве комплексной оценки степени поражения печени у лиц, злоупотребляющих алкоголем могут быть использованы ММП-2 (>200 нг/мл предсказывает наличие фиброза печени ($F > 0$) с чувствительностью 77,3%, специфичностью 55%, и ИЛ-8 $>3,6$ пк/мл предсказывает наличие фиброза печени ($>F_0$) с чувствительностью 75%, специфичностью 46,5%.

Содержание ММП-2 >220 нг/мл предсказывает наличие продвинутого фиброза печени ($F \geq 3$) с чувствительностью 88,6%, специфичностью 50%, а содержание s-VCAM-1 >920 нг/мл предсказывает наличие продвинутого фиброза печени ($F \geq 3$) с чувствительностью 91,4%, специфичностью 65%.

3. Применение торасемида SR при лечении пациентов с циррозом печени, осложнившимся отечно-асцитическим синдромом, не требует частой титрации дозы как самого торасемида, так и спиронолактона, является эффективным и безопасным в лечении отечного синдрома.

Внедрение в практику. Результаты работы внедрены в практическую работу и учебный процесс кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики медицинского института, кафедре внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии ФПКМР РУДН.

Апробация работы проведена на заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики медицинского института ФГАОУ ВО РУДН и сотрудников ГБУЗ ГКБ № 64 ДЗМ (Москва) 11 апреля 2017 г. Материалы по теме диссертации доложены на XIX ежегодном Российском конгрессе «Гепатология сегодня» (Москва, 2014), 40-й Научной сессии «Дискуссионные вопросы в гастроэнтерологии» (Москва, 2014), XX ежегодном Российском конгрессе «Гепатология сегодня» (Москва, 2015), двадцать первой российской гастроэнтерологической недели (Москва, 2015), 14-го Европейского конгресса терапевтов (Москва, 2015).

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 6 работ в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 111 страницах текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, иллюстрирована 8 рисунками и 20 таблицами. Список литературы включает 79 отечественных и 152 зарубежных источников.

Благодарности. Автор выражает благодарность сотрудникам лаб. биохимии НИИ наркологии, филиала ФГБУ ФМИЦПН МЗ РФ имени В.П. Сербского к.м.н., вед.н.с. лаб.биохимии Н.Н. Теребилиной, ст.н.с. лаб.биохимии В.Ю. Баронец, к.м.н. И.В. Гармаш, к.м.н. О.С. Аришевой за всестороннюю поддержку в ходе работы над диссертацией, сотрудникам отделений ГКБ №64 ДЗМ за практическую помощь в проведении экспериментальной и клинической части исследования.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Обследовано 206 человек, злоупотребляющих алкоголем. В исследование включено 132 пациента, в том числе 77 пациентов с ЦП. Из исследования исключались пациенты с заболеваниями печени неалкогольного генеза (первичный билиарный цирроз, аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит, болезнь Вильсона-Коновалова, гемохроматоз, хронический вирусный гепатит), острым алкогольным гепатитом, наличием активного воспалительного процесса, онкологическими заболеваниями и системными заболеваниями соединительных тканей.

Всем пациентам проводилась клиническая оценка (сбор анамнеза, физический осмотр), лабораторное обследование, включающее общий анализ крови, биохимический анализ крови (общего и прямого билирубина, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, альбумина и ХЭ,

холестерина, креатинина), общий анализ мочи, коагулограмму (МНО, ПИ), серологическое исследование маркеров вирусных гепатитов В и С, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, непрямая эластометрия на аппарате FibroScan 502 Touch (Echosens, Франция). Пациентам, подписавшим информированное согласие, проводилась пункционная биопсия печени под УЗ-контролем.

Методом **непрямой эластометрии** всем пациентам определяли степень фиброза (F) с помощью датчиков M и XL. Выбор датчика зависел от ИМТ пациента. Стадия F0 ставилась при показателе плотности печени до 5,8 кПа, F1 – от 5,9 до 7,2 кПа, F2 – от 7,3 до 9,5 кПа, F3 – от 9,6 до 12,5 кПа, F4 – более 12,6 кПа (с учетом данных Кокрановского обзора). 55 пациентов (41,7%) имели плотность печени менее 12,5 кПа (<F4), а 77 (58,3%) – более 12,5 кПа (F4 ЦП). Среди пациентов с плотностью печени менее 12,5 кПа распределение по степеням фиброза было следующим: F0 – 25 человек, F1 – 15, F2 – 5, F3 – 10, что соответствует 18,9%, 11,5%, 3,7%, 7,6% соответственно.

Злоупотребление алкоголем выявлялось с помощью сбора алкогольного анамнеза, который уточнялся у самого пациента и, по возможности, у родственников, наличия физических (контрактура Дюпюитрена, гепатомегалия, “facies alcoholica”, тремор) и лабораторных стигм ХАИ (увеличение MCV, увеличение активности ГГТП, преимущественное повышение АСТ над АЛТ). Также среди пациентов проводился опрос по шкалам CAGE и AUDIT.

В первую часть исследования вошло 90 пациентов, злоупотребляющих алкоголем (мужчин 67 (74,4%), возраст 50 [43-59] лет). В этой группе пациентов также определялось содержание прямых маркеров фиброза (коллаген IV типа, ГК, ТИМП-1, ТИМП-2, YKL-40, ММП-2), цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12p70, ИЛ-12p40, ТФР-β₁) и маркеров эндотелиальной дисфункции (VEGF-A, MCP-1, s-VCAM-1, s-ICAM-1, эндотелин).

Во вторую часть - клинико-фармакологическую - вошло 42 пациента с ЦП (мужчин 22 (52,3%), возраст 58 [45-61] лет), осложненным отечно-асцитическим синдромом. Критериями исключения в данной группе являлись: гепаторенальный синдром, гипонатриемия менее 125 ммоль/л, гипокалиемия менее 3,5 ммоль/л, гиперкалиемия более 5,5 ммоль/л, нарастание печеночной энцефалопатии или печеночная кома, повышенная чувствительность к торасемиду SR и любому из

компонентов препарата, анурия, синоатриальная и AV-блокада II-III степени, артериальная гипотония (АД менее 90/60 мм рт. ст.).

Пациенты были распределены на две группы: первая группа получала торасемид SR (n=20), вторая - фуросемид (n=22). Все пациенты получали спиронолактон и стандартную терапию ЦП: переливание альбумина, свежезамороженной плазмы, прием per os лактулозы, ципрофлоксацина, анаприлина.

Мочегонные препараты принимались per os в таблетированной форме в среднем в течение 21 дня. Исходные дозы диуретиков (торасемид SR 10 мг/сут., фуросемид 40 мг/сут., спиронолактон 100 мг/сут.) увеличивались в 2 раза каждые 3 дня, в случае потери массы тела менее чем на 300 г/сут. Ограничением при этом являлось снижение массы тела более 500 г/сутки у пациентов без периферических отеков.

Эффективность и безопасность терапии оценивались по следующим клиническим показателям, которые определялись ежедневно: суточный диурез, масса тела, окружность живота, окружность голени, уровень АД, ЧСС. Уровень электролитов и креатинина крови определяли каждые 3 дня. Суточный натрийурез определяли до и после мочегонной терапии.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программного обеспечения Statistica (версия 8.0 для Windows) с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики в зависимости от характера распределения данных. Учитывая, что большинство параметров не имело правильного распределения, а также малый объем сравниваемых групп, все параметры исходно считались распределенными ненормально. Для непрерывных параметров, распределенных ненормально, была рассчитана медиана и определен интерквартильный размах. В случае нормального распределения переменных в выборке количественные данные приведены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение среднего значения. Качественные переменные описаны абсолютными (n) и относительными (%) величинами. Для оценки статистической достоверности различий между группами применялись непараметрические критерии Манна-Уитни (для несвязанных групп) и Вилкоксона (для связанных групп). Корреляционный анализ был осуществлен с использованием статистики Спирмена. Для выявления многомерных зависимостей между различными признаками использовались процедуры многофакторного пошагового регрессионного анализа. Для оценки диагностической

эффективности показателей использовали ROC–анализ с определением площади под ROC-кривой (AUC). При анализе выбирались оптимальные пороговые значения для максимальной суммы чувствительности и специфичности. Используя пороговые значения, рассчитывали чувствительность, специфичность. Для количественной оценки влияния непрерывных и дискретных факторов на бинарный параметр проводился логистический регрессионный анализ с расчетом отношения шансов (ОШ). Статистически значимым считались результаты при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования

Результаты исследования группы пациентов, злоупотребляющих алкоголем.

Оценены результаты исследования 90 пациентов, злоупотребляющие алкоголем. Группу контроля составили 15 здоровых добровольцев (мужчин 10 (66%), средний возраст 48 [40-55] лет), без сопутствующей патологии, не злоупотребляющие алкоголем, сопоставимые с исследуемой группой по основным демографическим показателям. В зависимости от степени фиброза пациенты были распределены на 4 группы (рис. 2): I (n=25) – F0, II (n=20) – F1+F2, III (n=27) – F3+F4 (ЦП класса А по Child-Turcotte-Pugh), IV (n=18) – F4 (ЦП класс В и С по Child-Turcotte-Pugh). Общая характеристика больных в сформированных группах представлена в таблице 1. Сформированные группы были сопоставимы по полу, возрасту, сроку злоупотребления алкоголем и основным лабораторным показателям (табл.1).

I, II и III группы были сопоставимы по основным лабораторным показателям. Достоверные отличия наблюдались только в группе декомпенсированного ЦП, в которой отмечалось закономерное снижение функции печени: достоверное снижение уровня общего белка (медиана составила 59,3 [46,2-61] г/л), альбумина (медиана составила 29,8 [27,4-40,8] г/л), ХЭ, тромбоцитов (медиана составила 144 [120-180] тыс./мкл), увеличение значения МНО (медиана составила 1,33 [1,26-1,52])). Группа декомпенсированного ЦП также отличалась повышением содержания АСТ (медиана составила 51,3 [36,3-97,9] Ед/л), по сравнению с группами I, II и III. Эластичность печени имела прямую корреляцию средней силы с показателями билирубина и гамма-ГТ и обратную корреляцию с признаками снижения синтетической функции печени (альбумин, ПИ, ХЭ). Однако по данным многофакторного линейного регрессионного анализа среди «рутинных» показателей крови независимую ассоциацию с

эластичностью печени показали только количество тромбоцитов ($\beta = -0,49$, $p < 0,05$) и содержание ХЭ ($\beta = -0,98$, $p < 0,05$).

Таблица 1

Сравнительная характеристика и лабораторные показатели пациентов, включенных в исследование (n=90)

Показатели	Группы пациентов			
	I (n=25)	II (n=20)	III (n=27)	IV (n=18)
Степень фиброза (F)/ плотность печени, кПа	0/ 5±0,9	1-2/ 6,7±0,6	3-4 ЦП А/ 20,2±8,6	4 ЦП В и С/ 61,7±13,3
Возраст, лет	49±12,5	55,3±14,6	54,5±10,4	52,2±8,4
Мужчины, n (%)	16 (64)	14 (70)	20 (74)	12 (66)
ИМТ, кг/м ²	26,0±2,2	28,5±3,4	24,2±1,8	25,6±1,2
Срок употребления алкоголя (лет)	10,25±6,2	12,1±6,9	15,6±5,0	15,1±3,5
Число положительных ответов по тесту SAGE	3,1±0,9	3,4±0,6	3,2±0,8	3,5±0,5
Число положительных ответов по тесту AUDIT	21,2±9,2	24,7±8,6	23,4±6,7	24,7±8,6
Гемоглобин, г/л	128 [120-142]	132 [108-148]	139 [110-165]	119 [114-123]
Лейкоциты, тыс/мкл	6,1 [4,8-7,2]	6,3 [5,4-7,9]	6,6 [5-8,7]	5,9 [5,2-5,95]
Тромбоциты, тыс/мкл	205,5 [169-256]	251 [158-278]	159 [134-186]*	144 [120-180]**
СОЭ, мм/час	8 [5-15]	6 [3-12]	18 [10-40]	13 [10-26]*
АЛТ, Ед/л	25,8 [18,4-61,2]	27,7 [15,2-35,3]	34 [9,7-51,3]	23,9 [23-51,4]
АСТ, Ед/л	27,9 [20,3-53,6]	22,3 [15,3-42,7]	34 [23,3-60,1]	51,3 [36,3-97,9] *
ГГТП, Ед/л	36 [21-168]	76 [22-141]	131 [81-252] *	108 [59-284] *
Билирубин общий, мкмоль/л	11,05 [7,9-15,9]	19,9 [9-22,2]	21 [12,3-35,1] *	38,5 [20,6-73,4] **
Билирубин прямой, мкмоль/л	2,85 [1,8-4,3]	3,85 [1,7-6,7]	7,15 [3,1-12,7]*	12 [5,6-28,6]**
Общий белок, г/л	71,6 [67,7-73]	69,4 [65,5-74,5]	74,5 [61,9-76,4]	59,3 [46,2-61]*
Альбумин, г/л	43,8 [40,5-47,2]	43,5 [40,5-45,2]	37,2 [28,7-38]**	29,8 [27,4-40,8] **
Холинэстераза, Ед/л	9740 [9580-10550]	7955 [7715-8940]*	3820 [3560-4640]**	2860 [2400-3200]**
ПИ, %	98 [97-116]	109 [109-113]	92,5 [75-102]	61,5 [48-71]*
МНО	0,97 [0,84-0,99]	0,92 [0,9-0,92]	1,15 [0,99-1,35] **	1,33 [1,26-1,52] **

Примечание: здесь и далее данные представлены в виде M±SD, а также медианы и интерквартильного диапазона (LQ-UQ); * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ по сравнению с F0.

Исследованы содержание прямых маркеров фиброза (таблица 2), цитокинов (таблица 3) и маркеров эндотелиальной дисфункции (таблица 4).

Определяемые маркеры фиброза коррелировали с прогрессированием фиброза: прямая сильная связь наблюдалась у коллагена IV типа и ММП-2 ($r=0,72$ и $0,73$ соответственно, $p < 0,05$); средней силы связь наблюдалась у гиалуроновой кислоты, ТИМП-2 и УКЛ-40 ($r=0,66$, $0,58$ и $0,51$ соответственно, $p < 0,05$); слабой силы связь наблюдалась у ТИМП-1 ($r=0,39$, $p < 0,05$).

Прямые маркеры фиброза у пациентов в сформированных группах

Показатели	Группы пациентов				
	контроль (n=15)	I (n=25) (5±0,9 кПа) #	II (n=20) (6,7±0,6 кПа)	III (n=27) (20,2±8,6 кПа)	IV (n=18) (61,7±13,3 кПа)
Коллаген IV типа, мкг/л	74 [70-78]	96 [76,9-116,1] #	106,15 [90,5-136,4]	192,7 [120,7- 365,7]**, bb	357,2 [229-427]**, aa
Гиалуроновая кислота, нг/мл	8,4 [8,1-8,9]	20 [13,9-33,3] #	22,9 [16,7-32,3]	57,7 [23,8-367]**, bb	950,3 [143,2-1054] **, aa
ТИМП-1, нг/мл	150 [70-210]	718 [612-878] #	821,5 [705,5-937]	903 [738-1051]*	970 [740-1304,5] **
ТИМП -2, нг/мл	110 [90-220]	102,5 [85-120]	105 [92,5-137,5]	135 [110-225]**, b	242,5 [180-300] **, aa
УКЛ-40, нг/мл	45 [30-60]	94,6 [56,5-147,8] #	148,6 [86,9-223,2]*	133,3 [82-255,6]*	247,2 [172,3-264,9] **, a
ММП-2, нг/мл	220 [174-276]	196 [168-216]	197 [176-221]	242 [212-289]**, bb	403,5 [322-450] **, aa

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ по сравнению с гр. I; # - $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$ по сравнению с гр. контроля; ^a - $p < 0,05$; ^{aa} - $p < 0,01$ между III и IV; b - $p < 0,05$; bb - $p < 0,01$ между II и III.

Из проведенного анализа следует, что степень тяжести фиброза печени связана с изменением концентрации прямых маркеров фиброза и наиболее выражена у пациентов с декомпенсированным ЦП. Также обращает внимание на себя то, что во всех определяемых показателях имела место достоверная разница между компенсированным и декомпенсированным ЦП.

Выявлено, что у пациентов, злоупотребляющих алкоголем без фиброза печени (I группа) содержание ИЛ-6, ИЛ-8 и ТФР- β 1 были достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,005$). Содержание ИЛ-8 не зависела от стадии заболевания печени. Наибольшее содержание ИЛ-6 и ИЛ-8 отмечалось при ЦП. Во II-й группе ИЛ-6 и ИЛ-8 были выше, чем в I-й ($p < 0,05$), в III группе ИЛ-6 и ИЛ-8 были ниже, чем во второй ($p < 0,05$), в IV-й группе выше, чем в I-й ($p < 0,005$). Плотность печени достоверно ($p < 0,05$) коррелировала с уровнем ИЛ-6 ($r = 0,47$, $p < 0,05$) и ИЛ-8 ($r = 0,58$, $p < 0,05$). Выявлена отрицательная корреляция средней силы плотности печени с содержанием ТФР- β 1 ($r = -0,35$, $p < 0,05$). Статистически значимых изменений ИЛ-12 выявлено не было. По данным многофакторного линейного регрессионного анализа среди интерлейкинов независимую ассоциацию с плотностью печени показали содержание ТФР- β 1 ($\beta = -0,35$, $p < 0,05$), ИЛ-6 ($\beta = 0,333$, $p < 0,05$) и ИЛ-8 ($\beta = 0,389$, $p < 0,05$).

Таблица 3

Содержание цитокинов у пациентов в сформированных группах

Показатели	Группы пациентов				
	контроль (n=15)	I (n=25) (5±0,9 кПа)	II (n=20) (6,7±0,6 кПа)	III (n=27) (20,2±8,6 кПа)	IV (n=18) (61,7±13,3 кПа)
ИЛ-6, пг/мл	0,5 [0,4-0,6]	1,6 [0,8-18,8]	4,8 [1-15,8]	2,6 [0,2-6,3]*	3,2 [0,7-18,5] *
ИЛ-8, пг/мл	0,4 [0,3-0,5]	5,3 [0-12,7]	14,3 [1,2-18,2]	4,2 [0-11,7]	19,2 [6,95-51,25] *
ИЛ-12/p70, пг/мл	88,7 [47,8-101,2]	78,7 [74,9-114,9]	76,7 [33,3-101,4]	110 [47,2-242,1]	104,6 [77,5-174,8]
ИЛ-12/p40, пг/мл	35 [33-37]	77,8 [51,7-119,5]	92,7 [45,9-129,8]	70,2 [45,7-160,3]	84,55 [58,45-148]
ТФР-β ₁ , нг/мл	8,3 [6,8-10,2]	38 [29,3-50,3]	41,6 [31,6-48]	35,5 [16,7-40,3]	22,65 [18,05-30,25] *

Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,01 по сравнению с гр. I.

При изучении содержания маркеров эндотелиальной дисфункции в группе I было выявлено достоверное повышение (по сравнению с контрольной группой) VEGF-A, MCP-1 и s-VCAM-1, однако их содержание достоверно не различались между группами.

Таблица 4

Содержание маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов в сформированных группах

Показатели	Группы пациентов				
	контроль (n=15)	I (n=25) (5±0,9 кПа)	II (n=20) (6,7±0,6 кПа)	III (n=27) (20,2±8,6 кПа)	IV (n=18) (61,7±13,3 кПа)
VEGF-A, пг/мл	272,5 [252-292]	534 [222,2-754,8] [#]	449,6 [289,2-878,4]	444 [171,7-724,4]	440 [151,15-723,5]*
MCP-1, пг/мл	395 [355-430]	480 [388,5-544,5] [#]	589,5 [521,5-752,5]	533 [383-848]	622,25 [383-848]
s-VCAM, нг/мл	682 [653-707]	850 [565-1170] [#]	840 [735-1380]	1580 [1110-3227,5]**	2011,4 [1137,5-3253,75]**, ^{aa}
s-ICAM, нг/мл	310 [301-322]	300 [230-380]	330 [250-420]	480 [330-685]**	459,2 [340-620]**, ^{aa}
эндотелин, фмоль/мл	1,15 [1-1,3]	0,8 [0,5-1,8]	0,7 [0-2]	1,1 [0,3-3,05]*	1,95 [0,45-8,9]*

Примечание: [#] - p<0,05; ^{##} - p<0,01 по сравнению с группой контроля; * - p<0,05; ** - p<0,01 по сравнению с гр. I; ^a - p<0,05; ^{aa} - p<0,01 между III и IV.

В IV группе отмечалось достоверное снижение содержания VEGF-A (по сравнению с гр. I). Наблюдалось достоверные отличия содержания s-VCAM-1 и s-ICAM-1 в III и IV группах по сравнению с гр. I. Также в последних были выявлены положительные корреляционные связи между плотностью печени (кПа) и их содержанием (соответственно, r=0,59 и r=0,55, p<0,05). По данным многофакторного линейного регрессионного анализа среди интерлейкинов независимую ассоциацию с плотностью

печени показали содержание s-VCAM-1 ($\beta=0,438$, $p<0,05$) и s-ICAM-1 ($\beta=0,333$, $p<0,05$).

Полученные корреляционные связи (таблица 5) отражают взаимосвязи механизмов печеночного фиброгенеза с воспалительной активностью и активностью микрососудистого русла.

Прогрессирование фиброза в печени сопровождается сочетанным увеличением в сыворотке крови содержания коллагена IV типа, гиалуроновой кислоты, тканевых ингибиторов металлопротеиназы-1 и -2, гликопротеина YKL-40. Показана прямая ассоциация этих показателей с обладающей антифибротической активностью MMP-2.

Таблица 5

Коэффициенты корреляции (r , $p\leq 0,05$) маркеров фиброза между собой, цитокинами и маркерами эндотелиальной дисфункции

	<i>коллаген IV типа</i>	<i>ГК</i>	<i>ТИМП-1</i>	<i>ТИМП-2</i>	<i>YKL-40</i>	<i>MMP-2</i>
коллаген IV типа	-	0,76	0,64	0,74	0,67	0,80
ГК	0,76	-	0,39	0,73	0,58	0,74
ТИМП-1	0,64	0,39	-	0,35	0,52	0,37
ТИМП-2	0,74	0,73	0,35	-	0,57	0,81
YKL-40	0,67	0,58	0,52	0,57	-	0,51
MMP-2	0,80	0,74	0,37	0,81	0,51	-
ИЛ-6	0,67	0,52	0,64	0,33	0,61	0,52
ИЛ-8	0,29	0,28	0,43	-	0,32	0,23
ИЛ-12/p70	-	0,29	-	0,32	-	-
ИЛ-12/p40	-	0,28	-	0,24	-	-
ТФР-β_1	-0,32	-0,56	-	-0,52	-	-0,54
VEGF-A	-	-0,34	0,28	-0,33	-	-0,33
MCP-1	0,42	0,23	0,47	-	0,40	-
s-VCAM	0,53	0,64	0,36	0,59	0,53	0,59
s-ICAM	0,74	0,62	0,55	0,59	0,62	0,58
эндотелин	0,19	0,25	-	-	-	-

Среди цитокинов обращает на себя внимание средней силы прямая связь ИЛ-6 и средней силы обратная ТФР- β_1 с маркерами фиброза. Среди маркеров ЭД наиболее выраженные связи с маркерами фиброза наблюдались в содержании s-VCAM-1 и s-ICAM-1. С помощью ROC-анализа определены пороговые значения показателей (табл.6), ассоциированных с наличием фиброза и/или продвинутого фиброза печени. Логистический регрессионный анализ показал, что повышение металлопротеиназы-2 (MMP-2) $>200,0$ нг/мл [ОШ 38,5 (95% ДИ 2,3-300,2), $p=0,011$] и ИЛ-8 $>3,6$ пк/мл [ОШ 10,8 (95% ДИ 0,87-134,3), $p=0,044$] независимо увеличивает вероятность наличия фиброза ($F>0$).

**Пороговые значения маркеров, ассоциированных с наличием
фиброза/продвинуто фиброза печени**

	Пороговые значения наличия фиброза печени (F>0)					
	ГК	ММП-2	ИЛ-6	ТФР-β1	s-VCAM-1	s-ICAM-1
Пороговое значение	>22,6 нг/мл	>200,0 нг/мл	>0,2 пк/мл	<35 нг/мл	>920 нг/мл	>325 нг/мл
AUC	0,767	0,786	0,700	0,300	0,790	0,742
95% ДИ	0,641-0,892	0,669-0,903	0,535-0,866	0,113-0,486	0,674-0,906	0,598-0,886
чувствительность	81,8%	77,3%	52,3%	50%	77,3%	81,8%
специфичность	55%	55%	95%	56%	54,5%	54,5%
	Пороговые значения наличия продвинутого фиброза печени (F≥3)					
Пороговое значение	>24,5 нг/мл	>220 нг/мл	>0,2 пк/мл	<32,5 нг/мл	>920 нг/мл	>340 нг/мл
AUC	0,801	0,874	0,720	0,245	0,889	0,811
95% ДИ	0,684-0,917	0,780-0,967	0,579-0,861	0,110-0,380	0,800-0,978	0,696-0,926
чувствительность	80%	88,6%	60%	55%	91,4%	88,6%
специфичность	50%	50%	85%	80%	65%	60%

Логистический регрессионный анализ показал, что повышение металлопротеиназы-2 (ММП-2) >220,0 нг/мл [ОШ 15,0 (95% ДИ 1,7-130,7), p=0,014] и sVCAM-1 >920 нг/мл [ОШ 9,4 (95% ДИ 0,91-96,4), p=0,048] независимо увеличивает вероятность наличия продвинутого фиброза (F≥3).

Результаты исследования мочегонного препарата торасемид замедленного высвобождения (SR) у пациентов с отечно-асцитическим синдромом на фоне цирроза печени.

Оценены результаты обследования 42 пациентов с ЦП алкогольного генеза классов В (29%) и С (71%) по шкале Child-Turcotte-Pugh. Исследуемые группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям (табл.7), тяжести течения заболевания (отеки нижних конечностей (100%), асцит 3 степень (86%), желтуха (100%), признаки печеночной энцефалопатии, снижение синтетической функции печени на фоне незначительной биохимической активности, в основном за счет АСТ).

Исходные дозы диуретиков (торасемид SR 10 мг/сут., фуросемид 40 мг/сут., спиронолактон 100 мг/сут.) корректировались с учетом диуреза, показателей электролитов, уровня артериального давления. В 1 группе (торасемид SR) к концу наблюдения у 2 пациентов (10%) потребовалось увеличение дозы в 2 раза (до 20

мг/сут.), у 12 пациентов (60%) доза была снижена до 5 мг/сут., у 6 пациентов (30%) коррекция дозы не потребовалась.

Во 2 группе (фуросемид) к концу наблюдения 18 пациентов (81%) доза фуросемида увеличилась, причем у 7 из них (32%) – увеличилась вдвое (до 80 мг/сут.), у 2 пациентов (9%) – снизилась до 20 мг/сут., у 2 пациентов коррекции дозы не требовалось (9%).

Доза спиронолактона в 1 группе у 6 пациентов (30%) уменьшена до 75 мг/сут., у 14 пациентов (70%) коррекции спиронолактона не потребовалось. Во 2 группе у 18 пациентов (81%) доза спиронолактона увеличена до 150-200 мг/сут., у 4 пациентов (9%) увеличение дозы не потребовалось, уменьшение дозы не проводилось ни у одного пациента.

Таблица 7

Сравнительная характеристика и лабораторные показатели больных циррозом печени, включенных в исследование (n=42)

<i>Показатель</i>	<i>Торасемид SR (n=20)</i>	<i>Фуросемид (n=22)</i>	<i>p</i>
Возраст, лет	58±10	57,3±12,6	0,84
Мужчины, чел (%)	10 (50)	12 (55)	0,77
Длит. госпитализации, дни	18,4±2,2	21,2±3,8	0,28
Чайлд-Пью (класс В/С), чел.(%)	6/14 (30/70)	6/16 (28/72)	0,9
Средний балл по Чайлд-Пью	12,8±2,6	13,2±2,7	0,29
По этиологии: алкоголь/смешанные (алкоголь+вирус)	18/2	21/1	0,86
Прием мочегонных ранее, чел. (%)	8 (40)	10 (45)	0,72
Вес, кг	77,0±4,0	77,6±11,0	0,83
Асцит, чел (%)	20 (100)	22 (100)	1,0
Степень 2, чел (%)		6 (27)	
Степень 3, чел (%)	20 (100)	16 (73)	0,12
Отеки нижних конечностей, чел (%)	20 (100)	20(100)	1,0
Гепатомегалия, чел (%)	20 (100)	22 (100)	1,0
Энцефалопатия, чел (%)	20 (100)	22 (100)	1,0
Желтуха, чел (%)	20 (100)	22 (100)	1,0
САД, мм рт. ст.	110±8	112±6	0,42
ДАД, мм рт. ст.	70±10	76±8	0,55
Лабораторные показатели			
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	4,5±1,2	4,0±2,1	0,9
Гемоглобин, г/л	120±15	110±24	0,74
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	112±24	170±35	0,35
Билирубин общий, ммоль/л	110±46	100±30	0,82
Калий, мкмоль/л	3,9±0,3	4,0±0,5	0,48
Натрий, мкмоль/л	135,0±3,0	139±3,7	0,1
АСТ, Ед/л	46±15	54±10	0,78
АЛТ, Ед/л	24±8	26±10	0,84
Щелочная фосфатаза, Ед/л	120±15	124±12	0,26
Креатинин, ммоль/л	106±23,8	94,8±29,7	0,21
О. белок, г/л	46±3,5	50±5,2	0,75
Альбумин, г/л	26,9±3,7	26,7±8,4	0,86
Холинэстераза, Ед/л	3,9±0,9	4,0±1,1	0,8
Протромбиновый индекс, %	46±18	52±12	0,38
Экскреция Na с мочой, ммоль/сут.	117±90	96±35	0,21

По сопутствующей терапии группы были сопоставимы. На фоне диуретической терапии в обеих группах у всех пациентов отмечалось уменьшение отечного синдрома: у всех пациентов наблюдался регресс асцита до 1 степени. В группе торасемида SR у 2 человек (10%) сохранялась пастозность голеней и стоп; в группе фуросемида - у 6 (27 %). Более выраженный диуретический эффект отмечался в группе торасемида SR. В группе торасемида SR диурез в среднем увеличился на 865 ± 660 мл, а в группе фуросемида - 400 ± 300 мл ($p=0,018$). Снижение массы тела более выражена в группе торасемида, однако разница не была достоверна: в группе торасемида SR масса тела уменьшилась на 8 ± 4 кг, в группе фуросемида на $5,8 \pm 3,8$ кг ($p=0,06$). В группе пролонгированной формы торасемида отмечалось достоверно большее усиление суточной экскреции натрия с мочой, по сравнению с группой фуросемида (соответственно, $\Delta 93 \pm 63,0$ и $\Delta 51 \pm 20,0$ ммоль/сут., $p=0,012$). Статистически значимых различий по уровню калия и натрия плазмы крови в двух группах получено не было. В ходе лечения функция почек оставалась стабильной, уровень креатинина не нарастал. Ни у одного пациента не развился гепаторенальный синдром. У всех больных отмечалось достоверное снижение среднего балла по шкале Child-Turcotte-Pugh ($p=0,003$). При сравнении торасемида SR с фуросемидом в исследуемых группах был получен достоверно больший диуретический и салурический эффект. При этом статистически значимой разницы в снижении веса и регрессе отечного синдрома выявлено не было.

Таблица 7

Влияние диуретической терапии на уровень АД, электролитов и креатинина

	<i>Торасемид SR (n= 20)</i>		<i>Фуросемид (n=22)</i>	
	до	после	до	после
САД, мм рт.ст.	110 \pm 4	104 \pm 2	112 \pm 6	106 \pm 6
ДАД, мм рт.ст.	70 \pm 2	66 \pm 2	76 \pm 8	68 \pm 6
Калий, мкмоль/л.	4,1 \pm 0,3	4,0 \pm 0,1	4,1 \pm 0,2	4,0 \pm 0,2
Натрий, мкмоль/л.	135 \pm 5	134 \pm 3	139,1 \pm 4	137,2 \pm 2
Креатинин, ммоль/л.	102 \pm 8	100 \pm 6	94,8 \pm 2,8	90 \pm 3,6
Натрийурез, ммоль/сут.	117 \pm 90	210 \pm 10*	96 \pm 35	147 \pm 8

Примечание: * $p < 0,05$ между группами

ВЫВОДЫ

1. У лиц, злоупотребляющих алкоголем без признаков фиброза (F0) достоверно повышались показатели фиброгенеза (коллаген, гиалуроновая кислота, YKL-40 и ТИМП-1), показатели воспаления (ИЛ-6, ИЛ-8, ТФР), в то время, как повышения концентрации сосудистых адгезивных молекул не наблюдалось.
2. Нарастание степени тяжести фиброза печени у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, находится в прямой (ИЛ-6, ИЛ-8) или обратной (ТФР- β 1) корреляционной взаимосвязи с маркерами воспаления, прямой корреляционной связью с маркерами эндотелиальной дисфункции (s-ICAM, s-VCAM), а также прямой корреляционной связью с маркерами фиброза (коллаген IV типа, гиалуроновая кислота, ТИМП-1, ТИМП-2, YKL-40, ММП-2).
3. Определены биомаркеры, обладающие наибольшей предикторной способностью наличия фиброза печени (F>0) и продвинутого фиброза печени (F \geq 3) и определены их пороговые значения. Содержание матриксной металлопротеиназы 2 (ММП-2)>200 нг/мл предсказывает наличие фиброза печени (>F0) с чувствительностью 77,3%, специфичностью 55%, а содержание ИЛ-8>3,6 пк/мл предсказывает наличие фиброза печени (F>0) с чувствительностью 75%, специфичностью 46,5%. Содержание ММП-2>220 нг/мл предсказывает наличие продвинутого фиброза печени (\geq 3) с чувствительностью 88,6%, специфичностью 50%, а содержание s-VCAM-1>920 нг/мл предсказывает наличие продвинутого фиброза печени (F \geq 3) с чувствительностью 91,4%, специфичностью 65%.
4. Подтверждена взаимосвязь фиброгенеза и активности эндотелия: выявлены корреляционные связи между изменениями содержания маркеров фиброза (матриксная металлопротеиназа-2, тканевой ингибитор металлопротеиназы-1, тканевой ингибитор металлопротеиназы-2, гликопротеин YKL-40) и показателями эндотелиальной дисфункции (молекулы межклеточной адгезии 1 типа, молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа).

5. Применение торасемида SR не приводит к развитию электролитных нарушений, в частности к развитию гипокалиемии, является эффективной и безопасной альтернативой фуросемиду в лечении алкогольного цирроза печени, осложнившимся асцитом, требуется меньшая доза мочегонных при сочетании со спиронолактоном.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендуется исследование металлопротеиназы-2 (ММП-2) и sVCAM-1 для выявления наличия продвинутого фиброза ($F \geq 3$).

Применение торасемида SR в качестве альтернативы фуросемиду может быть рекомендовано в лечении отечного синдрома на фоне алкогольного цирроза печени.

Рекомендуется определение суточной экскреции натрия с мочой для оценки эффективности мочегонной терапии у пациентов с алкогольным циррозом печени

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

- 1. Балашова А.А. Неинвазивные методы диагностики фиброза печени и их использование в клинической практике / А.А. Балашова, В.А. Романова, О.С. Аришева, И.В. Гармаш, Ж.Д. Кобалава, В.С. Моисеев // Врач. – 2014. № 10. - с. 85-88.**
- 2. Балашова А.А. Биохимические маркеры в диагностике фиброза у лиц с алкогольной болезнью печени / А.А. Балашова, Е.Н. Трухина, О.С. Аришева, И.В. Гармаш, Н.Н. Терехина, В.Ю. Баронец, Л.Ф. Панченко, Ж.Д.Кобалава, В.С. Моисеев // Материалы XIX ежегодного Российского конгресса «Гепатология сегодня» 24-26 марта 2014 г., Россия, Москва. с. 9.**
- 3. Балашова А.А. Торасемид SR у пациентов с отечно-асцитическим синдромом при циррозе печени / А.А. Балашова, О.С. Аришева, И.В. Гармаш, Л.М. Голостенова, Ж.Д. Кобалава, В.С. Моисеев // Материалы XX ежегодного Российского конгресса «Гепатология сегодня» 30 марта – 1 апреля 2015 г., Россия, Москва. с. 62.**
- 4. Панченко Л.Ф. Сывороточные маркеры фиброза и эндотелиальной дисфункции у больных алкоголизмом с различной степенью фиброза печени / Л.Ф. Панченко, Н.Н. Терехина, С.В. Пирожков, Т.А. Наумова, В.Ю. Баронец, А.А. Балашова, И.В. Гармаш // Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 2015, №3, с. 18-27**
- 5. Балашова А.А. Торасемид с замедленным высвобождением у пациентов с отечно-асцитическим синдромом при циррозе печени / А. А. Балашова, О. С. Аришева, И. В. Гармаш, Л. М. Голостенова, Ж. Д. Кобалава, В. С. Моисеев // Лечащий врач – 2015. № 12. - с.58-62**
- 6. Балашова А.А. Торасемид замедленного высвобождения у пациентов с отечно-асцитическим синдромом при циррозе печени / А.А. Балашова, О.С. Аришева, И.В. Гармаш., Ж.Д. Кобалава // Материалы двадцать первой российской гастроэнтерологической недели, 12–14 октября 2015 г., Россия, Москва. с. 64**
- 7. Балашова А.А. Торасемид пролонгированного действия у пациентов с отечно-асцитическим синдромом / А.А. Балашова, О. С. Аришева, И. В. Гармаш, Л. М. Голостенова, Ж. Д. Кобалава, В. С. Моисеев // Фарматека. – 2015. N 15.- с.30-35.**
- 8. Balashova A.A. Prolonged-release torasemide on edema and ascites in patients with cirrhosis / Balashova A.A., Arisheva O.S., Garmash I.V., Kobalava Z.D., Moiseev V.S // Материалы 14-го Европейского конгресса терапевтов, 14-16 октября, 2015, Россия, Москва. p.126**
- 9. Панченко Л.Ф. Иммуноклеточные маркеры фиброза у больных алкогольными заболеваниями печени / Л.Ф. Панченко, Н.Н. Терехина, С.В. Пирожков, Т.А. Наумова, В.Ю. Баронец, А.А. Балашова, И.В. Гармаш // Наркология, 2016, №6, с.54-61**
- 10. Балашова А.А. Цитокины и алкогольная болезнь печени / А.А. Балашова, О. С. Аришева, И. В. Гармаш, Н.Н. Терехина, В.Ю. Баронец, В.С. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия, 2017, 26 (1), с. 41-46**

Балашова Анастасия Александровна (Российская Федерация)
Роль иммуно-воспалительных изменений в оценке характера алкогольного поражения печени. Торасемид SR в лечении отечно-асцитического синдрома при циррозе печени

Обследовано 132 пациента, злоупотребляющих алкоголем, включая 77 пациентов с циррозом печени. Показана целесообразность проведения транзистентной эластометрии для оценки степени фиброза печени, у лиц, злоупотребляющих алкоголем, и выявления среди них пациентов с продвинутым фиброзом печени (F3) и компенсированным циррозом печени (F4). Описаны корреляционные зависимости показателей фиброгенеза, воспаления и дисфункции эндотелия, что говорит об их тесной патогенетической взаимосвязи. Определены сывороточные биомаркеры наиболее отражающие степень алкогольного фиброза печени и определены их пороговые значения для выявления наличия продвинутого фиброза печени ($F \geq 3$).

У 42 пациентов с циррозом печени, течение которого осложнилось отечно-асцитическим синдромом, изучены эффективность и безопасность применения торасемида SR в сравнении с фуросемидом. Продемонстрирована целесообразность назначения торасемида SR у пациентов с алкогольным циррозом печени, осложненным асцитом, в дозе 10 мг/сутки. В сочетании с минимальными дозами спиронолактона позволяет эффективно и безопасно добиться регресса отека без развития электролитных нарушений.

Balashova Anastasiia Aleksandrovna (Russian Federation)
The role of immune and inflammatory changes in evaluation of the nature of liver damage in alcohol abusers. Torasemide-PR in the treatment of edematous-ascitic syndrome in liver cirrhosis

132 alcohol abusers, including 77 patients with liver cirrhosis were included in the study. Transient elastometry was shown to be feasible for assessment of the degree of liver fibrosis in alcohol abusers and identification of patients with advanced liver fibrosis (F3) and compensated liver cirrhosis (F4) in this population. Correlation between markers of fibrogenesis, inflammation and endothelial dysfunction was described, which indicates their close pathogenetic relationship. We determined the most reliable serum biomarkers that reflect the degree of alcoholic liver fibrosis and their threshold values detect the presence of advanced liver fibrosis ($F \geq 3$).

42 patients with liver cirrhosis complicated by ascites and edema were enrolled to evaluate the efficacy and safety of prolonged-release torasemide. We demonstrated the effectiveness of torasemide-PR 10 mg daily in patients with alcoholic liver cirrhosis complicated by ascites. In combination with minimal doses of spironolactone torasemide-PR exerts provides significantly greater diuretic effect and greater daily urinary sodium excretion without causing the development of electrolyte disorders.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	аланиновая аминотрансфераза
АСТ	аспарагинаминотрансфераза
БП	биопсия печени
ГГТП	гамма-глутамилтранспептидаза
ГК	гиалуроновая кислота
ИЛ-6	интерлейкин-6
ИЛ -8	интерлейкин-8
ИЛ-12	интерлейкин-12
ИМТ	индекс массы тела
ММП-2	матриксная металлопротеиназа 2
МНО	международное нормализованное отношение
ПИ	протромбиновый индекс
ТИМП-1,-2	тканевой ингибитор металлопротеиназы-1, -2
ТЭ	транзиентная эластография
ТФР-β1	трансформирующий фактор роста бета-1
ФП	фиброз печени
ЦП	цирроз печени
ЩФ	щелочная фосфатаза
ХАИ	хроническая алкогольная интоксикация
ХЭ	холинэстераза
ЭД	эндотелиальная дисфункция
s-ICAM-1	soluble InterCellular Adhesion Molecule–1 (растворимая молекула межклеточной адгезии–1)
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein – 1 (моноцитарный хемоаттрактантный белок-1)
s-VCAM-1	soluble Vascular Cellular Adhesion Molecule-1 (растворимая молекула адгезии сосудистого эндотелия-1)
VEGF-A	Vascular endothelial growth factor A (эндотелиальный сосудистый фактор роста-A)
YKL-40	гликопротеин YKL-40