

На правах рукописи

КАРЯКИН
Сергей Сергеевич

**ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КИШЕЧНИКА
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С
С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА**

14.01.09 – Инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном военном образовательном учреждении высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Научный руководитель:

Жданов Константин Валерьевич, член – корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:

Эсауленко Елена Владимировна доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии, заведующая.

Горячева Лариса Георгиевна доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», отдел вирусных гепатитов и заболеваний печени, руководитель отдела.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет».

Защита диссертации состоится 16 декабря 2019 года в 14 часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 215.002.01 на базе федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке и на официальном сайте ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ.

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2019 года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук профессор

Пономаренко Геннадий Николаевич



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Проблема хронического гепатита С (ХГС) до сих пор актуальна. По разным оценкам в мире им поражено от 71 млн до 200 млн человек, при этом ежегодно заражается около 3,5 млн, а умирает в этот же период от печеночных осложнений — цирроза (ЦП) и гепатоклеточной карциномы (ГЦК) — до 400 тыс. [Жданов К.В., 2011, ВОЗ, Информационный бюллетень, 2018, Mogofov V.A., 2018].

Длительное и бессимптомное течение ХГС в организме человека приводит к прогрессированию некровоспалительных процессов и постепенной деструкции печеночной ткани, что, в конечном итоге, ведет к декомпенсации функций печени [Балаян М.С., 1999, Сологуб Т.В., 2002, Соринсон С.Н., 1997, Сухорук А.А., 2014].

Наличие избыточной массы тела у пациентов с ХГС выступает в качестве коморбидного фактора, влияющего на темпы прогрессирования HCV-инфекции [Жданов К.В., 2018, Adinolfi L.E., 2016]. Избыточная масса тела и ожирение стимулируют развитие метаболического синдрома (МС), характеризующегося инсулинорезистентностью (ИР), сахарным диабетом 2-го типа (СД 2-го типа), артериальной гипертензией, дислипидемией и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Так, пораженность НАЖБП в мире достигает практически 25%, в США — до 46%, в РФ — 37,7% [Ивашкин В.Т., 2015, Кравчук Ю.А., 2016, Younossi Z.M., 2016].

НАЖБП и ХГС выступают как взаимоотягощающие факторы, которые могут ускорять некровоспалительные процессы в печеночной ткани с исходом в ЦП или ГЦК. В связи с высоким распространением данных заболеваний, в мире ожидается увеличение количества людей, страдающих ХГС, ассоциированным с неалкогольной жировой дистрофией печени до 40–86% [Adinolfi L.E., 2016, Naga Y., 2015].

Остается актуальной проблема взаимосвязи у больных ХГС морфофункциональных изменений в печени и кишечнике, связанных с нарушением кишечного микробиоценоза. Установлено, что развитию HCV-инфекции в 40–60% сопутствует патология желудочно-кишечного тракта, ее причиной зачастую являются дисбиотические изменения в проксимальных отделах кишечника, клинически проявляющиеся синдромом избыточного бактериального роста (СИБР) [Козлов К.В., 2015, Куртуков М.В., 2013]. Следствием изменения кишечного микробиоценоза могут являться: дисрегуляция локальных иммунных реакций в слизистой оболочке кишечника, повышенная проницаемость кишечного барьера и последующая транслокация в печень микробных липополисахаридов (ЛПС). Эти патологические процессы определяют печеночную миграцию лимфоцитов с кишечным фенотипом, что в конечном итоге может дополнительно инициировать процессы воспаления и фиброгенеза в ткани печени у больных ХГС [Trivedi P.J., 2016, Preveden T., 2017].

Наличие анатомо-физиологической и местной иммунологической связи между данными органами пищеварительного тракта, предполагает, что развитие патологических изменений на одном из «концов» оси «кишечник — печень» может инициировать и отягощать течение патологического процесса на другом [Гриневич В.Б., 2015, Arab J.P., 2018, Brandl K., 2017, Quigley E.M., 2013, Wu X., 2017].

Дисфункция кишечника, клинически проявляющаяся качественными и количественными изменениями его микробиоценоза, также принимает участие в формировании дислипидемии и НАЖБП. Последние научные данные в этой области свидетельствуют о том, что повышенное потребление продуктов, обогащенных насыщенными жирными кислотами и легкоусвояемыми сахарами, может приводить к изменениям микрофлоры и барьерной функции кишечника, что способствует возникновению метаболической эндотоксемии и неспецифических воспалительных реакций в организме. В итоге развивается ожирение с последующим формированием НАЖБП [Гриневич В.Б., 2012, Мехтиев С.Н., 2007, Kirpich I.A., 2015, Quigley E.M., 2016].

Таким образом, вектор «кишечник — печень» является универсальным механизмом, реализующим патологические процессы, которые в дальнейшем определяют развитие воспалительных реакций как в слизистой оболочке кишечника, так и в ткани печени.

Степень разработанности темы исследования

Проблему развития патологических изменений в желудочно-кишечном тракте при хронических вирусных гепатитах начал изучать в начале XXI века коллектив кафедры инфекционных болезней ВМедА [Яременко М.В., 2003, Гусев Д.А., 2006, Сукачев В.С., 2012], где показал наличие взаимосвязи между некрвоспалительными процессами в печени и слизистой оболочке желудка и верхних отделах кишечника.

В исследовании В.С. Сукачева (2012) показано, что, по данным водородного дыхательного теста с лактулозой (ВДТ), у пациентов с ХГС в 47,1% в тонкой кишке отмечались дисбиотические изменения, клинически проявлявшиеся СИБР. При этом функциональные изменения кишечника, связанные с прогрессированием СИБР, ассоциировались с повышением водорода в выдыхаемом воздухе по мере прогрессирования фиброза печени до стадии цирроза [Сукачев В.С., 2012].

В мировой и отечественной литературе в последние несколько десятилетий достаточное внимание уделяется связи дисбиотических нарушений в кишечнике с избыточной массой тела и ожирением. Изменения в функциональном состоянии кишечника, клинически проявляющиеся СИБР, также часто связаны с формированием ожирения, развитием МС и НАЖБП [Денисов Н.Л., 2016, Кравчук Ю.А., 2016, Ferolla S.M., 2014, Fialho A., 2016], которую необходимо рассматривать как дополнительный фактор, способствующий прогрессированию ХГС [Patel A., 2012].

В современной научной литературе проблему развития функциональных изменений в кишечнике рассматривают, как правило, только во взаимосвязи с ожирением и НАЖБП либо с течением ХГС, однако работ, достоверно отражающих особенности дисфункции кишечника на фоне избыточной массы тела и HCV-инфекции, нет.

Таким образом, недостаточная изученность вопроса, связанного с синтропией между патологией кишечника и течением ХГС, небольшое количество сведений, характеризующих течение этого заболевания в зависимости от статуса питания, отсутствие объективных данных, характеризующих морфофункциональные и иммунологические взаимосвязи по вектору «кишечник — печень» у пациентов с ХГС на фоне избыточной массы тела, и предопределили цель и задачи настоящего диссертационного исследования.

Цель исследования: оценить функциональное состояние кишечника у больных хроническим гепатитом С, имеющих избыточную массу тела.

Задачи исследования

1. Выявить взаимосвязь некоторых показателей функционального состояния кишечника с клинико-лабораторными и морфологическими особенностями хронического гепатита С у больных с избыточной массой тела.
2. Провести анализ взаимосвязи между концентрацией водорода в выдыхаемом воздухе при проведении ВДТ с лактулозой, стеатозом печени и некоторыми клинико-лабораторными показателями у больных хроническим гепатитом С с избыточной массой тела.
3. Изучить взаимосвязи между концентрацией некоторых адгезивных молекул периферической крови (sMadCAM-1 и sCCL₂₅) и морфофункциональными показателями, характеризующими состояние печени и кишечника у больных хроническим гепатитом С с избыточной массой тела.
4. Установить диагностическую значимость выявленных изменений в функциональном состоянии кишечника у больных хроническим гепатитом С с избыточной массой тела.

Гипотеза исследования.

У больных хроническим гепатитом С с избыточной массой тела процесс фиброгенеза обусловлен, помимо прямого (цитопатического) и иммуноопосредованного (апоптотического) воздействия, дополнительными путями, связанными с липотоксичностью и метаболической эндотоксинемией; пути, в свою очередь, поддерживаются ожирением, инсулинорезистентностью, стеатозом, а также нарушением микрофлоры и функционального состояния кишечника. Эти факторы инициируют каскады патофизиологических иммунных механизмов по вектору «кишечник — печень», участниками которых являются молекулы адгезии CCL₂₅ и MadCAM-1. При этом данный механизм фиброгенеза приобретает черты порочного патологического круга, что требует изучения с целью дальнейшей разработки механизмов его разрыва.

Научная новизна исследования

Впервые оценено функциональное состояние кишечника у больных ХГС с избыточной массой тела при использовании ВДТ с лактулозой. Установлены клиничко-лабораторные и морфологические особенности течения ХГС у пациентов с избыточной массой тела. Выявлены взаимосвязи между клиничко-лабораторными, морфологическими и некоторыми иммунологическими показателями (sMadCAM-1 и sCCL₂₅) течения ХГС у данных пациентов и изменениями в функциональном состоянии кишечника, обнаруженными при проведении ВДТ с лактулозой.

Установлено, что для больных ХГС с избыточной массой тела повышение значений водорода в выдыхаемом воздухе при проведении ВДТ с лактулозой происходит на фоне изменений в биохимических показателях крови, характеризующих течение цитолитического, холестатического и метаболического синдромов. При этом концентрация водорода в выдыхаемом воздухе также возрастает по мере увеличения степени воспалительной активности в ткани печени и прогрессировании заболевания со стадии умеренного фиброза.

Отмечено, что течение ХГС у больных с избыточной массой тела сопровождается в более трети случаев стеатозом печени, с повышенной частотой его встречаемости на начальных стадиях фиброза и при минимальных значениях в стадии цирроза.

Впервые установлена зависимость между уровнем sMadCAM-1, sCCL₂₅ периферической крови и клиничко-лабораторными, морфологическими и функциональными показателями, характеризующими состояние печени и кишечника у больных ХГС с избыточной массой тела. Так, отмечено увеличение концентрации sMadCAM-1 по мере прогрессирования стадий фиброза печени, при наличии СИБР в тонкой кишке (при проведении ВДТ с лактулозой) и дуоденита, а также, значения sMadCAM-1 преобладали при повышенных биохимических показателях крови, характеризующих наличие цитолитического, холестатического и метаболического синдромов, в то время как концентрация sCCL₂₅ в периферической крови у пациентов с признаками стеатоза печени и клиническими проявлениями СИБР уменьшалась.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования дополняют представления о взаимосвязи ХГС и дисбиотических изменений кишечника на фоне избыточной массы тела. Отмечены особенности течения ХГС у пациентов с избыточной массой тела. Выявлена взаимосвязь некоторых иммунологических показателей, характеризующих дисфункцию кишечника, и патологические изменения в ткани печени у больных ХГС с избыточной массой тела.

Показана целесообразность использования ВДТ с лактулозой в качестве дополнительного метода для диагностики дисбиотических нарушений в

кишечнике у пациентов с ХГС с избыточной массой тела на различных стадиях фиброза печени.

Выявленное нарастание концентрации sMadCAM-1 в периферической крови, по мере прогрессирования стадий фиброза и СИБР, позволяет использовать значения показателей этой молекулы адгезии и значения водорода в выдыхаемом воздухе для диагностики стадий ХГС у пациентов с избыточной массой тела.

С помощью обобщенного многофакторного дискриминантного анализа разработаны математические модели, позволяющие с достаточно высокой точностью и чувствительностью, без использования пункционной биопсии и непрямой эластометрии печени, оценить стадию заболевания ХГС у пациентов с избыточной массой тела.

Методология и методы исследования

При проведении данного диссертационного исследования применена общенаучная методология. Были использованы формально-логистические, специфические и общенаучные методы. Исследование относится к когортному проспективному анализу оценки функционального состояния кишечника у больных ХГС с избыточной массой тела на основе применения методов эмпирического характера, подвергшихся дальнейшей математической обработке полученных данных.

Дизайн работы относится к сравнительному открытому исследованию с использованием клинико-лабораторных, иммунологических, вирусологических, инструментальных и статистических методов. Применялись методы описательной, сравнительной непараметрической и многофакторной статистики.

Положения, выносимые на защиту

1. Показатели водородного дыхательного теста с лактулозой статистически значимо изменяются у больных хроническим гепатитом С с избыточной массой тела как на различных стадиях заболевания, так и в зависимости от некровоспалительных изменений в ткани печени, а также от лабораторных сдвигов, которые характеризуют холестатический, цитолитический и метаболический синдромы. При этом статистически значимой взаимосвязи между наличием стеатоза печени и результатами водородного дыхательного теста не установлено.

2. Ключевые сигнальные параметры дисфункции по вектору «кишечник — печень» (sMadCAM-1 и sCCL₂₅), отражающие функциональное состояние кишечника, достоверно взаимосвязаны с показателями, характеризующими течение инфекционного процесса у больных хроническим гепатитом С с избыточной массой тела.

3. Выявленные патофизиологические изменения в функциональном состоянии кишечника позволяют определить стадию фиброза у больных хроническим гепатитом С с избыточной массой тела, без использования пункционной биопсии печени и непрямой ультразвуковой эластометрии.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов определялась соблюдением критериев включения и исключения пациентов в исследование, достаточным числом случаев наблюдения и использованием обоснованных современных статистических методов анализа полученных данных и обработки информации.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на Всероссийской ежегодной научно-практической конференции «Нерешенные вопросы этиотропной терапии актуальных инфекций» (Санкт-Петербург, 2017); Всероссийской ежегодной научно-практической конференции «Нерешенные вопросы этиотропной терапии актуальных инфекций» (Санкт-Петербург, 2018); V Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (г. Новосибирск, 2018); 21-ом международном медицинском Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2019» (Санкт-Петербург, 2019).

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автор самостоятельно планировал проведение данного исследования, принимал непосредственное участие в клинико-лабораторном и инструментальном обследовании больных, лично формировал базу данных, самостоятельно занимался статистической обработкой и обобщением полученных результатов.

По материалам исследования опубликованы 6 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, входящих в перечень ВАК Минобрнауки РФ.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты работы внедрены в лечебно-диагностическую и научно-педагогическую работу кафедры и клиники инфекционных болезней ВМедА имени С.М. Кирова.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 131 странице компьютерного набора, состоит из введения, 5 глав (обзора литературы, материалов и методов исследования и трех глав собственных исследований), заключения, выводов и практических рекомендаций. Указатель литературы включает 224 источника, в том числе 31 отечественный и 193 зарубежных. В тексте содержится 52 таблицы и 2 рисунка.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

«Общая характеристика больных. Материалы и методы исследования».

В соответствии с целью и задачами исследования, с 2016 по 2019 годы были проведены опрос и антропометрическое обследование 247 человек, в результате которых участие в исследовании смогли принять 184 пациента на различных стадиях фиброза с подтвержденным с помощью ПЦР наличием РНК

НСV в периферической крови. Критериями включения в исследование явились: не леченный ранее ХГС, ИМТ $\geq 25,0$ кг/м², окружность живота у мужчин > 94 см, окружность живота у женщин > 80 см. Количество пациентов с данными критериями составило 184 человека, бóльшая их часть не страдала ожирением с выраженными клиническими признаками. ИМТ в среднем был 29,2 (95% ДИ: 28,6–29,7) кг/м². Возраст обследуемых составил от 21 до 77 лет (в среднем $44,3 \pm 11,1$ года). Из них мужчин было 149 (80,9%) человек, женщин — 35 (19,1%). При этом пациенты с ХГС, имеющие меньшие соответствующие антропометрические показатели, вошли в группу с нормальной массой тела (ИМТ $< 25,0$ кг/м²) — 52 человека со средним ИМТ 22,6 (95% ДИ: 22,2–23,1) кг/м².

Больных в зависимости от стадии ХГС разделяли на основании оценки выраженности фиброза (F) в гепатобиоптате, в соответствии со стандартизированной системой METAVIR (F₀ — отсутствие фиброза, F₁ — слабый фиброз, F₂ — умеренный фиброз, F₃ — тяжелый фиброз и F₄ — цирроз) [Desmet V.J., 2003, Poynard T., 1997] или при оценке эластичности печени методом непрямой ультразвуковой эластометрии, с последующим переводом полученных значений на шкалу METAVIR. Распределение больных ХГС в зависимости от наличия и степени стеатоза (S) в гепатобиоптате проводилось в соответствии с модифицированной системой Brunt (S₀ — нет стеатоза; S₁ — стеатоз до 33% гепатоцитов; S₂ — стеатоз 33–66% гепатоцитов; S₃ — стеатоз более 66%) [Brunt E.M., 2011] или при помощи метода контролируемого параметра затухания ультразвука (КПЗУ), с использованием М-датчика с дальнейшим переводом полученных значений в систему Brunt. В результате, пациенты с ХГС с избыточной массой тела по стадиям фиброза распределились следующим образом: F₀ — 8,3%, F₁ — 41,7%, F₂ — 27,8%, F₃ — 7,6%, F₄ — 14,6%; по степени воспалительной активности: A₀ — 8,2%, A₁ — 60,2%, A₂ — 31,6%, A₃ — не определялась ни у одного обследуемого, а стеатоз был диагностирован в 41,8% случаев с S₁ — 62,3%, S₂ — 19,5%.

Объем обследования пациентов включал: 1) клинический осмотр больного по органам и системам; 2) исследование крови с общим клиническим и биохимическим анализом; 3) общий клинический анализ мочи; 4) исследование крови на вирусные и аутоиммунные маркеры гепатитов в ИФА; 5) исследование крови на sMadCAM-1 и sCCL₂₅ в ИФА; 6) исследование сыворотки крови с помощью ПЦР-метода для оценки качественных и количественных характеристик РНК ВГС; 7) УЗИ органов брюшной полости; 8) пункционную биопсию печени с последующим морфологическим исследованием гепатобиоптата или проведение непрямой ультразвуковой эластометрии и КПЗУ печени; 9) проведение ВДТс лактулозой в дозировке 20 г с использованием прибора Gastro⁺ Gastrolyser® (Bedfont, Великобритания); 10) фиброэзофагогастроуденоскопию (ФЭГДС).

Общий объем выполненных исследований представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Общее количество выполненных исследований

Название исследования	Количество исследований
Общее число анкетированных больных	247
Общее клиническое исследование крови	184
Общий анализ мочи	184
Биохимическое исследование крови (ГГТП, общий и прямой билирубин, общий белок, альбумин, глобулины, АЛТ, АСТ, ЩФ, амилаза крови, липаза крови, сывороточное железо, трансферрин, ферритин, глюкоза, холестерин, ТГ, ЛПОНП, ЛПНП, ApoA1, ApoB, инсулин, гликозилированный Hb, креатинин, мочевины, кальций крови, фосфор, ПТИ, фибриноген)	2969
Определение длительности кровотечения по Дукке и времени свертываемости крови по Сухареву	136
Исследование крови на маркеры вирусных и аутоиммунных гепатитов в ИФА	184
Выявление в крови РНК HCV в ПЦР	184
Генотипирование ВГС	171
Количественная оценка РНК HCV (ПЦР) в крови	114
УЗИ органов брюшной полости	148
Пункционная биопсия печени	99
Непрямая ультразвуковая эластометрия печени	45
КПЗУ печени	45
Водородный дыхательный тест с лактулозой	82
ФЭГДС	161
Исследование крови на sMadCAM-1 в ИФА	88
Исследование крови на sCCL ₂₅ в ИФА	88
Всего	4882

Полученные данные собирали и статистически обрабатывали на персональном компьютере в программе Statistica 10.0 Portable для Windows [Боровиков В.П., 2016, Реброва О.Ю., 2003].

Результаты исследования.

«Клинико-инструментальная характеристика показателей функционального состояния кишечника у больных хроническим гепатитом С с избыточной массой тела». Наличие СИБР, по данным проведения ВДТ с лактулозой у пациентов с ХГС и избыточной массой тела, диагностировано у 47 человек (57,3%). В группе пациентов с ХГС и нормальной массой тела СИБР диагностирован у 24 человек (66,7%).

Выявлено, что частота развития воспаления слизистой оболочки в проксимальных отделах тонкой кишки у больных ХГС зависела от статуса питания (ИМТ $27,8 \pm 3,5$ кг/м² при наличии дуоденита в сравнении с ИМТ $26,8 \pm 4,3$ кг/м² без признаков дуоденита, $p = 0,035$). Более того, пациенты с ХГС, имеющие избыточную массу тела и СИБР, чаще подвержены развитию дуоденита по сравнению с отсутствием СИБР (26 (59,1%) против 6 (13,6%), $\chi^2 = 4,3$, $p = 0,038$). В то же время воспаление слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки больных ХГС, имеющих избыточную массу тела и

СИБР, было менее характерно для стадии цирроза (7,9%) в сравнении с фиброзом F₁ (23,6%) и F₂ (14,8%) ($\chi^2 = 9,65$, $p = 0,04$).

При проведении сравнительного анализа развития СИБР у больных ХГС с избыточной массой тела выявлена прямая умеренная корреляционная взаимосвязь между активностью АЛТ периферической крови (ед/л) и показателями водорода в выдыхаемом воздухе (ppm) при проведении ВДТ на 90 мин, 150 мин и 165 мин исследования ($r = 0,2$, $p < 0,05$). Более того, активность АЛТ у больных ХГС с СИБР и избыточной массой тела (96,8 (60,5–159,8) ед/л) была также статистически значимо выше, чем у аналогичных пациентов без СИБР (64,2 (41,0–112,4) ед/л, $p < 0,05$), что может указывать на увеличение частоты развития СИБР по мере прогрессирования повреждения печеночной ткани.

Выявлено статистически значимое преобладание концентрации водорода в выдыхаемом воздухе, соответствующего нахождению лактулозы в кишечнике, у больных с превышающими показателями инсулина крови, ТГ и низкими значениями АроА₁ в сравнении с аналогичными биохимическими показателями у пациентов, имеющих нормальные значения (таблица 2).

Таблица 2 – Взаимосвязь параметров ВДТ и биохимических показателей крови, характеризующих метаболический синдром у пациентов с ХГС и избыточной массой тела, ppm, Me (LQ–UQ)

ВДТ, мин	ТГ, ммоль/л		АроА ₁ , мг/дл		Инсулин, ед/л	
	N	<N	N	>N	N	<N
105	18,0 (10,0–34,0)	49,0 (27,0–102,0)	*17,0 (11,0–35,0)	*42,0 (30,0–63,0)	15,5 (8,5–25,5)	35,5 (32,0–49,0)
120	21,0 (10,0–34,0)	52,0 (28,0–129,0)	*29,0 (11,0–34,0)	*65,0 (42,0–129,0)	17,5 (8,0–31,5)	56,0 (40,5–86,0)
135	23,5 (11,0–43,0)	60,5 (28,0–107,0)	*28,5 (11,5–38,5)	*80,0 (48,0–107,0)	19,0 (10,0–28,0)	58,5 (41,0–96,0)
150	26,0 (12,0–39,0)	48,5 (42,0–99,0)	*32,0 (17,5–44,0)	*80,0 (42,0–118,0)	*18,0 (13,0–35,0)	*52,5 (45,0–86,0)
165	24,0 (14,0–36,0)	53,0 (25,0–59,0)	*25,0 (15,0–47,5)	*54,0 (49,0–72,0)	*19,0 (11,0–31,0)	*61,5 (42,5–9,5)
180	29,0 (16,0–35,0)	59,5 (37,0–86,0)	*33,0 (21,0–37,0)	*73,0 (62,0–88,0)	*17,5 (13,0–29,0)	*62,5 (47,0–78,0)
195	27,0 (19,0–43,0)	53,5 (25,0–94,0)	*31,0 (25,0–55,0)	*81,0 (41,0–94,0)	*22,5 (15,0–29,0)	*68,0 (52,5–76,5)
210	*30,0 (17,0–42,0)	*55,5 (39,0–76,0)	*37,0 (27,0–50,0)	*66,0 (45,0–77,0)	*18,5 (15,0–32,0)	*60,0 (46,0–65,5)
225	*28,5 (21,0–42,0)	*72,5 (58,0–94,0)	43,0 (25,0–58,0)	71,5 (48,5–84,5)	27,5 (19,0–33,0)	64,0 (43,0–72,0)
240	29,5 (18,0–42,0)	83,0 (23,0–84,0)	41,0 (23,0–51,0)	84,0 (31,0–85,0)	24,5 (18,0–48,0)	50,0 (45,0–81,0)

*** $p < 0,05$**

Также было установлено, что концентрация водорода в выдыхаемом воздухе на этапах проведения ВДТ, соответствующих нахождению тестового дисахарида в кишечнике, у пациентов с превышающими референсные значения ГТП была статистически значимо выше, чем у пациентов с нормальной активностью ГТП (таблица 3).

Таблица 3 – Показатели ВДТ у больных ХГС с избыточной массой тела в зависимости от активности ГГТП, ppm, Me (LQ – UQ)

ВДТ, мин	ГГТП, ед/л	
	N	<N
105	15,0 (9,0–27,0)	25,0 (9,5–44,0)
120	20,0 (9,0–29,0)	26,0 (10,0–50,0)
135	*20,0 (10,0–29,0)	*28,0 (15,0–48,0)
150	*21,5 (12,0–31,0)	*33,5 (16,0–48,5)
165	*21,5 (11,0–28,0)	*28,5 (16,5–51,5)
180	*19,0 (13,0–29,0)	*34,0 (18,0–57,0)
195	*24,0 (15,0–30,0)	*35,0 (24,0–64,0)
210	*21,0 (16,0–31,0)	*39,0 (21,0–55,0)
225	*25,0 (18,0–32,0)	*35,0 (26,0–61,5)
240	*23,0 (18,0–38,0)	*31,0 (23,0–56,0)

*p < 0,05

Различия вышеперечисленных значений водорода в выдыхаемом воздухе у пациентов с ХГС и избыточной массой тела с различными уровнями ТГ, инсулина, АроА₁ и ГГТП в крови, можно сделать вывод о том, что прогрессирование СИБР происходит на фоне метаболического и холестатического синдромов.

При анализе биохимических показателей у больных ХГС с избыточной массой тела установлено статистически значимое преобладание значений ГГТП 124,04 (81,7–166,4) ед/л, глюкозы (5,9 (5,4–6,4) ммоль/л), холестерина (4,7 (4,4–5,0) ммоль/л), ТГ (1,4 (1,1–1,7) ммоль/л), липазы крови 60,5 (45,9–75,1) ед/л при наличии стеатоза печени, по сравнению с соответствующими показателями (60,3 (40,3–80,3) ед/л, 5,1 (4,9–5,4) ммоль/л, 4,2 (3,9–4,5) ммоль/л, 1,0 (0,9–1,2) ммоль/л, 41,8 (36,1–47,6) ед/л, p < 0,05) у пациентов без признаков стеатоза печени. При этом у пациентов с ХГС и избыточной массой тела отмечались статистически значимые различия лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени, в зависимости от присутствия стеатоза (тромбоциты 228,0±58,0*10⁹/л (S⁺) и 181,0±51,0*10⁹/л (S⁻); ПТИ 103,1 (99,4–106,8) % (S⁺) и 96,4 (92,8–100,2) % (S⁻), общий билирубин 15,2 (13,2–17,1) мкмоль/л (S⁺) и 20,9 (18,8–23,04) мкмоль/л (S⁻), p < 0,05). Также по мере выраженности стеатоза у больных ХГС в стадии ожирения статистически значимо повышалась активность трансаминаз (АЛТ: 125,1 (47,7–202,6) ед/л при S₁ против 237,8 (45,5–521,1) ед/л при S₂, p < 0,05; АСТ: 79,3 (37,6–121,0) ед/л при S₁ против 135,5 (59,3–330,3) ед/л при S₂, p < 0,05).

Исходя из представленных данных, можно сделать вывод, что для больных ХГС, имеющих избыточную массу тела, с морфологическими признаками стеатоза, характерны холестатический и метаболический синдромы; при этом по мере увеличения степени стеатоза увеличивается выраженность цитолитического синдрома.

При анализе показателей ВДТ с лактулозой установлено, что концентрация водорода в выдыхаемом воздухе на этапах времени нахождения

тестового дисахарида в кишечнике у пациентов с ХГС и избыточной массой тела на стадии F₂ снижается по сравнению со стадией F₁. В дальнейшем уровень водорода начинает статистически значимо увеличиваться по мере достижения цирротической стадии (таблица 4).

Таблица 4 – Показатели ВДТ у пациентов с ХГС и избыточной массой тела в зависимости от стадии фиброза печени ppm, Me (LQ-UQ)

минуты исследования	F ₁	F ₂	F ₃	F ₄
120**	30,0 (16,0–46,0)	21,0 (8,0–29,0)	21,0 (7,0–33,0)	46,5 (16,0–95,0)
150	34,0 (22,0–52,0)	25,0(13,0–35,0)	28,0 (7,0–46,0)	45,0(22,0–104,0)
165*	29,5 (24,0–50,0)	23,0(13,0–29,0)	26,0 (9,0–44,0)	55,0 (24,0–88,0)
180*	32,0 (20,0–57,0)	21,0(10,0–34,0)	27,0 (15,0–36,0)	47,0 (21,0–75,0)
225***	36,0 (28,0–70,0)	26,0(18,5–54,0)	29,5 (16,0–36,0)	43,0 (31,0–47,0)
240	34,0 (23,0–78,0)	27,0 (15,0–48,0)	30,0 (16,0–37,0)	45,0 (31,0–50,0)

***p < 0,05 F₁–F₂–F₃–F₄, **p < 0,05 F₁ –F₂; ***p < 0,05 F₁–F₂–F₃**

Морфологические изменения в ткани печени (фиброз и стеатоз) и нарушение функционального состояния кишечника, клинически проявившимся СИБР, выявлены у пациентов разного пола и возраста.

Течение ХГС у больных с ИМТ $\geq 25,0$ кг/м² сопровождалось большей частотой стеатоза печени (36,15%), чем у пациентов с ИМТ < 25,0 кг/м² (3,76%, $\chi^2 = 15,57$, $p = 0,00008$). При этом частота его встречаемости была выше на начальных стадиях фиброза (59 (43,07%) в сравнении F_{3/4} (11 (8,03%, $\chi^2 = 18,89$, $p = 0,00008$).

Концентрация водорода в выдыхаемом воздухе при проведении ВДТ с лактулозой статистически значимо нарастала по мере увеличения степени воспалительной активности в ткани печени у пациентов с ХГС, имеющих избыточную массу тела (таблица 5).

Таблица 5 – Показатели водорода в выдыхаемом воздухе при проведении ВДТ у пациентов с ХГС и избыточной массой тела в зависимости от степени воспалительной активности (A₀/A₁ и A₂ по шкале METAVIR), ppm, M \pm Se, p < 0,05

Минуты выполнения ВДТ	Степень активности воспаления печеночной ткани по шкале METAVIR	
	A ₀ /A ₁	A ₂
150	25,9 \pm 2,8	37,2 \pm 11,7
165	25,8 \pm 2,9	35,7 \pm 10,5
180	25,7 \pm 2,5	36,0 \pm 10,3
195	29,0 \pm 2,7	38,3 \pm 12,2
210	27,8 \pm 2,7	38,6 \pm 9,7
240	33,0 \pm 4,6	42,6 \pm 11,2

У пациентов с ХГС и избыточной массой тела со стеатозом печени имелась тенденция к росту показателей водорода в выдыхаемом воздухе в исследуемом временном промежутке, который соответствовал нахождению лактулозы в кишечнике, по сравнению с аналогичными пациентами без стеатоза печени.

Таким образом, отмечается увеличение выраженности СИБР в тонкой кишке по мере прогрессирования ХГС со стадии умеренного фиброза и степени воспалительной активности у пациентов с избыточной массой тела. При этом стеатоз печени достоверно не влиял на показатели ВДТ.

«Изучение взаимосвязи некоторых иммунологических показателей по вектору “кишечник — печень” с морфофункциональным состоянием печени и кишечника у больных хроническим гепатитом С с избыточной массой тела». Уровни показателей sMadCAM-1 и sCCL₂₅ у пациентов с ХГС и избыточной массой тела анализировались в зависимости от наличия некоторых жалоб на состояние здоровья. Установлено преобладание уровня sMadCAM-1 у больных, предъявлявших жалобы на жидкий стул, тяжесть в правом подреберье и метеоризм. Менее значимые различия в уровне молекул данного адресина отмечались у пациентов, имеющих жалобы на слабость (таблица 6). Содержание sCCL₂₅ в крови аналогичной статистической значимой разницы не показало.

Таблица 6 – Уровень sMadCAM-1 в периферической крови у пациентов с ХГС с избыточной массой тела в зависимости от наличия некоторых жалоб, Ме (LQ-UQ)

Жалобы	Уровень sMadCAM-1, нг/мл	
	Наличие жалоб	Отсутствие жалоб
Слабость*	394,50 (350,31–597,94)	369,46 (334,11–417,13)
Жидкий стул*	594,84 (505,08–759,84)	372,22 (334,11–505,07)
Запор	434,32 (361,21–572,68)	377,75 (334,11–523,25)
Тяжесть в эпигастральной области	350,31 (302,35–630,04)	377,76 (344,88–535,52)
Тяжесть в правом подреберье*	505,07 (361,22–636,53)	350,31 (326,37–383,31)
Метеоризм*	502,06 (361,22–610,71)	377,76 (334,11–523,25)

*p<0,05

Представленные данные могут косвенно указывать на усиление экспрессии sMadCAM-1 при дисфункции кишечника и развитии патологических процессов в печени.

Установлено значимое увеличение уровня sMadCAM-1 в периферической крови пациентов по мере нарастания ИМТ, фиброза печени, СИБР и развития дуоденита. При этом концентрация sCCL₂₅ достоверно уменьшалась у пациентов с ХГС и избыточной массой тела при наличии стеатоза печени и СИБР в тонкой кишке (таблица 7).

Таблица 7 – Взаимосвязь концентрации sMadCAM-1, sCCL₂₅ и морфофункциональных показателей, характеризующих состояние печени и кишечника, Ме (LQ-UQ)

Показатели		sMadCAM-1, нг/мл	sCCL ₂₅ , пг/мл
F	F ₀	*349,10 (324,27–373,92)	76,51 (71,54–81,6)
	F _{1/2}	*439,69 (406,43–472,94)	79,85 (56,94–86,34)
	F _{3/4}	*1057,82 (593,38–1522,26)	70,51 (62,05–131,11)
S	S ⁺	383,31 (344,88–578,96)	*73,52 (67,21–78,81)
	S ⁻	363,96 (334,11–505,07)	*81,49 (72,25–90,73)

Показатели		sMadCAM-1, нг/мл	sCCL ₂₅ , пг/мл
СИБР	есть	*445,90 (350,31–585,31)	*66,26 (56,32–72,18)
	нет	*369,46 (334,11–383,31)	*75,74 (69,19–79,21)
Дуоденит	есть	*451,70 (361,22–597,94)	70,52 (62,05–80,57)
	нет	*366,71 (334,11–417,13)	71,84 (66,58–83,99)
ИМТ	30,0 кг/м ² > ИМТ ≥ 25,0 кг/м ²	*377,76 (344,88–499,06)	68,54 (56,95–79,89)
	ИМТ ≥ 30,0 кг/м ²	*547,79 (372,22–636,53)	75,17 (67,23–86,76)

*p < 0,05

У больных ХГС с избыточной массой тела концентрации sMadCAM-1 и sCCL₂₅ периферической крови в зависимости от степени воспалительной активности печеночной ткани различались менее значимо.

При изучении зависимости концентрации данных молекул адгезии от биохимических параметров крови, характеризующих нарушение пигментного, углеводного, липидного обменов, цитолитического и холестатического синдромов, установлено, что значения sCCL₂₅ достоверно не связаны с данными изменениями в отличие от sMadCAM-1 (таблица 8).

Таблица 8 – Взаимосвязь концентрации sMadCAM-1 и биохимических показателей, характеризующих пигментный обмен, цитолитический, холестатический и метаболический синдромы у больных ХГС с избыточной массой тела

Показатель	Концентрация sMadCAM-1, нг/мл	
	При нормальных биохимических показателях	При повышенных биохимических показателях
АЛП*	381,04 (345,49–416,58)	502,54 (432,04–573,03)
АСТ	414,76 (363,35–466,16)	487,79 (416,2–559,34)
Билирубин общий*	437,18 (392,29–492,07)	546,59 (461,46–631,72)
ГГТП*	400,86 (365,13–436,59)	550,59 (453,31–647,88)
ЩФ*	468,70 (408,50–528,90)	572,20 (353,70–790,80)
Глюкоза*	438,34 (391,36–485,31)	562,93 (369,59–756,27)
Холестерин	443,87 (369,66–518,08)	481,56 (336,54–626,57)
Триглицериды*	421,69 (379,41–463,97)	681,15 (387,81–974,49)
ЛПОНП*	434,47 (389,45–479,48)	809,65 (124,04–1495,28)

*p < 0,05

Таким образом, следует полагать, что концентрация sMadCAM-1 в периферической крови больных ХГС с избыточной массой тела повышается по мере прогрессирования повреждения желчных протоков, деструкции гепатоцитов и повышения концентрации в крови ТГ, ЛПОНП и глюкозы, которые во многом характеризуют метаболические нарушения, взаимосвязанные со стеатозом печени, и могут косвенно характеризовать липотоксичность.

«Оценка диагностической значимости показателей, характеризующих функциональное состояние кишечника, у больных хроническим гепатитом С с избыточной массой тела». Выявленные взаимосвязи между параметрами, характеризующими морфофункциональное

состояние кишечника и печени у больных ХГС с избыточной массой тела, позволили разработать математическую модель для диагностики стадии заболевания у этой категории пациентов. Так, с учетом особенностей течения СИБР, динамики концентрации sMadCAM-1 и морфологических особенностей печени у больных ХГС с избыточной массой, на основании обобщенного многофакторного дискриминантного анализа, получены статистически значимые линейные классификационные функции, позволяющие с учетом некоторых клинико-лабораторных показателей и ВДТ с лактулозой (возраст пациента, значение ПТИ, sMadCAM-1 в периферической крови, наличие или отсутствие стеатоза печени, а также значения водорода в выдыхаемом воздухе на 75-й, 90-й, 105-й, 120-й и 150-й минутах ВДТ с лактулозой) провести диагностику стадий фиброза печени при ХГС ($F_0 - F_{1/2} - F_{3/4}$ по шкале METAVIR) без применения пункционной биопсии или непрямой ультразвуковой эластометрии.

1) Для пациентов с отсутствием фиброза

$$\text{ЛКФ } (F_0) = -59,2618 + 0,3367 \times X1 + 0,8171 \times X2 + 0,0335 \times X3 + 0,5501 \times X4 - 0,2439 \times X5 - 0,4749 \times X6 + 0,4024 \times X7 - 0,0643 \times X8 + 0,9410 \times X9;$$

2) Для пациентов с начальными стадиями фиброза:

$$\text{ЛКФ } (F_{1/2}) = -74,9855 + 0,7563 \times X1 + 0,8253 \times X2 + 0,0329 \times X3 + 0,7039 \times X4 - 0,2009 \times X5 - 0,5733 \times X6 + 0,3783 \times X7 + 0,0182 \times X8 + 4,4773 \times X9;$$

3) Для пациентов с продвинутыми стадиями фиброза:

$$\text{ЛКФ } (F_{3/4}) = -104,023 + 0,385 \times X1 + 0,785 \times X2 + 0,101 \times X3 + 1,416 \times X4 - 0,534 \times X5 - 1,186 \times X6 + 0,975 \times X7 - 0,286 \times X8 + 6,861 \times X9,$$

где: X1 — возраст (лет); X2 — протромбиновый индекс (%); X3 — sMadCAM-1 (нг/мл); X4 — показатели ВДТ на 75 мин (ppm); X5 — показатели ВДТ на 90 мин (ppm); X6 — показатели ВДТ на 105 мин (ppm); X7 — показатели ВДТ на 120 мин (ppm); X8 — показатели ВДТ на 150 мин (ppm); X9 — стеатоз печени (есть — 1/нет — 0).

Большой относится к той группе, для которой ЛКФ принимает максимальное значение.

Диагностика фиброза по решающим правилам характеризовалась высокой точностью (для F_0 — 100%, для $F_{1/2}$ — 86,7%, для $F_{3/4}$ — 100%), чувствительностью (для F_0 — 82,2%, для $F_{1/2}$ — 81,8%, для $F_{3/4}$ — 77,8%) и специфичностью (для F_0 — 87,1%, для $F_{1/2}$ — 88,5%, для $F_{3/4}$ — 97,4%).

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с хроническим гепатитом С и избыточной массой тела изменение функционального состояния кишечника статистически значимо коррелировало со стадией заболевания, активностью воспалительного процесса в печени и лабораторными показателями, характеризующими течение холестатического, цитолитического и метаболического синдромов.

2. Течение хронического гепатита С у 36,2% пациентов с избыточной массой тела было сопряжено с наличием стеатоза печени, который достоверно ассоциировался с биохимическими изменениями крови, характеризующими метаболический, холестатический и цитолитический синдромы, и регрессировал по мере усиления фиброза печени. В то же время отсутствие статистически значимой взаимосвязи между наличием стеатоза и результатами

водородного дыхательного теста косвенно свидетельствовало о незначительном влиянии метаболических изменений в печени на функциональное состояние кишечника.

3. Изменение функционального состояния кишечника у больных хроническим гепатитом С с избыточной массой тела приводит к повышению концентрации sMadCAM-1 в периферической крови, что сопряжено с прогрессированием фиброгенеза в печени и достоверно взаимосвязано с изменениями в лабораторных показателях, характеризующих синдромы цитолиза, холестаза и ряда метаболических изменений.

4. Статистически значимое снижение концентрации sCCL₂₅ у больных хроническим гепатитом С с избыточной массой тела наблюдалось при наличии морфологических признаков стеатоза, а также при нарастании в кишечнике функциональных изменений, связанных с увеличением количества амилотической микрофлоры, выявленных при проведении водородного дыхательного теста с лактулозой.

5. На основании полученных результатов рассчитаны достоверные линейные дискриминантные функции ($p < 0,01$), позволяющие с высокой точностью (для F_0 — 100%, для $F_{1/2}$ — 86,7%, для $F_{3/4}$ — 100%), чувствительностью (для F_0 — 82,2%, для $F_{1/2}$ — 81,8%, для $F_{3/4}$ — 77,8%) и специфичностью (для F_0 — 87,1%, для $F_{1/2}$ — 88,5%, для $F_{3/4}$ — 97,4%) диагностировать стадию фиброза печени у больных хроническим гепатитом С, имеющих избыточную массу тела.

РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявленное повышение значений ВДТ с лактулозой, более 20 ppm, в интервале с 105 по 240 мин исследования, у пациентов с хроническим гепатитом С и избыточной массой тела, является основанием для назначения терапии, направленной на коррекцию дисбиоза кишечника.

2. При диагностике СИБР у больных хроническим гепатитом С с избыточной массой тела (значимое повышение водорода в выдыхаемом воздухе со 105 по 240 мин ВДТ) целесообразно определять концентрацию sMadCAM-1 в периферической крови для последующей неинвазивной оценки стадии фиброза печени.

3. С целью разграничения стадий хронического гепатита С у пациентов с избыточной массой тела, без пункционной биопсии печени и непрямой ультразвуковой эластометрии, возможно использование следующих формул:

1) для пациентов с отсутствием фиброза:

$$\text{ЛКФ } (F_0) = -59,2618 + 0,3367 \times X_1 + 0,8171 \times X_2 + 0,0335 \times X_3 + 0,5501 \times X_4 - 0,2439 \times X_5 - 0,4749 \times X_6 + 0,4024 \times X_7 - 0,0643 \times X_8 + 0,9410 \times X_9;$$

2) для пациентов с начальными стадиями фиброза:

$$\text{ЛКФ } (F_{1/2}) = -74,9855 + 0,7563 \times X_1 + 0,8253 \times X_2 + 0,0329 \times X_3 + 0,7039 \times X_4 - 0,2009 \times X_5 - 0,5733 \times X_6 + 0,3783 \times X_7 + 0,0182 \times X_8 + 4,4773 \times X_9;$$

3) для пациентов с продвинутыми стадиями фиброза:

ЛКФ ($F_{3/4}$) = $-104,023 + 0,385 \times X1 + 0,785 \times X2 + 0,101 \times X3 + 1,416 \times X4 - 0,534 \times X5 - 1,186 \times X6 + 0,975 \times X7 - 0,286 \times X8 + 6,861 \times X9$,

где: X1 — возраст (лет); X2 — протромбиновый индекс (%); X3 — sMadCAM-1 (нг/мл); X4 — показатели ВДТ на 75 мин (ppm); X5 — показатели ВДТ на 90 мин (ppm); X6 — показатели ВДТ на 105 мин (ppm); X7 — показатели ВДТ на 120 мин (ppm); X8 — показатели ВДТ на 150 мин (ppm); X9 — стеатоз печени (есть — 1/нет — 0).

Большой относится к той группе, для которой ЛКФ принимает максимальное значение.

Перспективы дальнейшей разработки темы

1. Для более детального анализа взаимосвязи морфофункциональных изменений в печени и кишечнике у больных хроническим гепатитом С с избыточной массой тела необходимо изучение непосредственной экспрессии MadCAM-1 и CCL₂₅ в тканях печени и слизистой оболочки кишечника.

2. В дальнейшем также требуется изучение содержания в крови sCCL₂₅ и sMadCAM-1 у пациентов с другими хроническими диффузными заболеваниями печени — как с целью оценки их прогностической значимости, так и анализа взаимосвязи с функциональным состоянием кишечника.

3. В будущем возможно рассмотрение системы MadCAM-1/ $\alpha_4\beta_7$ в качестве возможной точки приложения антифибротической терапии с прямым механизмом действия.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Жданов, К.В. Хронический гепатит С и неалкогольная жировая болезнь печени. Основные аспекты патогенеза / К.В. Жданов, С.С. Карякин, К.В. Козлов, Д. А. Гусев [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2018. — № 1(61). — С. 216–221.

2. Жданов, К.В. Метаболический синдром при HCV-инфекции / К.В. Жданов, А.М. Иванов, М.В. Яременко, С.С. Карякин [и др.]: Мат-лы V Конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням // Журнал инфектологии. — 2018. — Т. 10, № 2, S1. — С. 45–46.

3. Жданов, К.В. Оценка состояния липидного обмена при HCV-инфекции / К.В. Жданов, А.М. Иванов, М.В. Яременко, С.С. Карякин [и др.]: Мат-лы V Конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням // Журнал инфектологии. — 2018. — Т. 10, № 2, S1. — С. 46.

4. Жданов, К.В. Элиминация HCV-инфекции: история с продолжением / К.В. Жданов, К.В. Козлов, В.С. Сукачев, С.М. Захаренко, С.С. Карякин [и др.] // Журнал инфектологии. — 2018. — Т. 10, № 4. — С. 6–13.

5. Жданов, К.В. Неалкогольная жировая болезнь печени как фактор коморбидности при ВИЧ-инфекции / К.В. Жданов, К.В. Козлов, В.С. Сукачев, С.С. Карякин [и др.] // Клиническая патофизиология. — 2018. — № 4. — С. 29–36.

6. Жданов, К.В. sMadCAM-1 как иммунологический маркер в системе «кишечник — печень» у пациентов с хроническим гепатитом С и избыточной массой тела / К.В. Жданов, А.В. Семенов, С.С. Карякин, К.В. Козлов [и др.] // Журнал инфектологии. — 2019. — Т. 11, № 2. — С. 63–70.

Список сокращений, использованных в автореферате

АЛТ — аланинаминотрансфераза	ЦП — цирроз печени
АСТ — аспаратаминотрансфераза	ЩФ — щелочная фосфатаза
ВГС — вирус гепатита С	АpoA ₁ — аполипопротеин A ₁
ВДТ — водородный дыхательный тест	АpoB — аполипопротеин B
ИР — инсулинорезистентность	A ₀ - минимальная степень воспалительной активности в ткани печени по стандартизированной шкале METAVIR
ИФА — иммуноферментный анализ	A ₁ — слабо выраженная степень воспалительной активности в ткани печени по стандартизированной шкале METAVIR
КПЗУ — контролируемые параметры затухания ультразвука	A ₂ — умеренная степень воспалительной активности в ткани печени по стандартизированной шкале METAVIR
ЛКФ — линейная классификационная функция	A ₃ — выраженная степень воспалительной активности в ткани печени по стандартизированной шкале METAVIR
ЛПС — липополисахарид бактериальной стенки	F ₀ — отсутствие фиброза по стандартизированной шкале METAVIR
МС — метаболический синдром	F ₁ — слабый фиброз по стандартизированной шкале METAVIR
НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени	F ₂ — умеренный фиброз по стандартизированной шкале METAVIR
НСV — вирус гепатита С	F ₃ — тяжелый фиброз по стандартизированной шкале METAVIR
НУЭ — непрямая ультразвуковая эластометрия	F ₄ — цирроз по стандартизированной шкале METAVIR
ОЖ — окружность живота	S — стеатоз печени
ПЦР — полимеразная цепная реакция	S ₁ — 1-я степень стеатоза печени по шкале Brunt
РНК — рибонуклеиновая кислота	S ₂ — 2-я степень стеатоза печени по шкале Brunt
СД 2-го типа — сахарный диабет 2-го типа	S ₃ — 3-я степень стеатоза печени по шкале Brunt
СИБР — синдром избыточного бактериального роста кишечника	sCCL ₂₅ — растворимая форма молекулы тимусного хемокина
ТГ — триглицериды крови	sMadCAM-1 — растворимая форма молекулы адрессина эндотелия сосудов слизистой оболочки тонкой кишки 1-го типа
ХГС — хронический гепатит С	