

На правах рукописи

САУЛЕВИЧ
Андрей Валерьевич

**КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ
КОРРЕКЦИИ ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМИ
ЦИРРОЗАМИ ПЕЧЕНИ**

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:

Ковеленов Алексей Юрьевич доктор медицинских наук, доцент, государственное казенное учреждение здравоохранения Ленинградской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», главный врач.

Лиознов Дмитрий Анатольевич доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное учреждение «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, заведующий.

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

Защита диссертации состоится 16 декабря 2019 года в 12 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. Хронические вирусные гепатиты (ХВГ) характеризуются не только широким распространением, но и высокими показателями заболеваемости и летальности от тяжелых осложнений, поэтому они являются серьезной проблемой мирового здравоохранения, в том числе и для России [Антонова Т.В., 2011; Эсауленко Е.В. 2016; Жданов К.В., 2018].

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в современном мире зарегистрировано около 200 млн. человек, инфицированных вирусом гепатита В (ВГВ), и порядка 70-130 млн. – вирусом гепатита С (ВГС). Вирусы гепатита В и С являются основными причинами тяжелых диффузных воспалительных заболеваний печени, нередко приводящих к летальному исходу. Показатель летальности от возникших осложнений (вирусных циррозов печени (ВЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), развивающихся на фоне гепатитов В и С) составляет около 2,7% от числа всех случаев смерти. Согласно научным прогнозам, имеется тенденция к росту данного показателя в течение двух последующих десятилетий [WHO, Global hepatitis report, 2017].

Затраты на медицинское и социальное обеспечение больных ХВГ и ущерб от хронических вирусных гепатитов в России составляют 30 млрд. рублей в год, из них 13 млрд. рублей – затраты на лечение, 17 млрд. рублей – на социальное обеспечение населения в связи с развитием преждевременной инвалидности [Рудакова А.В., 2015; Козлов К.В., 2015; Попович Л.Д., 2016; Чуланов В.П., 2018].

За последнее десятилетие разработаны новые подходы и методы, позволяющие предупреждать развитие осложнений, которые влияют на качество жизни больных ХВГ, в частности, создание современных противовирусных препаратов, обеспечивающих полную элиминацию вируса гепатита С из организма человека (препараты с прямым противовирусным действием) и подавляющих репликацию ДНК вируса гепатита В (аналоги нуклеоз(т)идов). Однако элиминация гепатотропных вирусов, связанная с подавлением репликации ДНК, особенно на стадии цирроза печени, не всегда приводит к остановке патологического процесса. Тогда у больных наблюдается прогрессирование фиброза и нарушений функций печени. Следовательно, у пациентов с ВЦП необходимо проводить оценку факторов, не связанных с вирусной репликацией, которые влияют на прогрессирование заболевания в целом. На сегодняшний день к таким факторам относят сдвиги в микробиоценозе кишечника (МК) у больных ВЦП, которые приводят к развитию метаболической эндотоксинемии, хроническому воспалению, запускающих по вектору кишечник-печень каскад воспалительных и профиброгенных механизмов в печеночной ткани, что приводит к нарушению её функций [Ковеленов А.Ю., 2004; Кузьмина Т.Ю., 2015; Лобзин Ю.В., 2015; Ивашкин В.Т., 2015; Захаренко С.М., 2017; Эсауленко Е.А., 2018].

На текущий момент вопрос патогенетической взаимосвязи ВЦП и дисбиоза кишечника изучен недостаточно. Опубликованные в научных статьях данные противоречивы, носят фрагментарный характер и часто

ограничиваются клиническими наблюдениями. Авторы исследований, как правило, дают оценку эффективности тех или иных препаратов, но не раскрывают системный подход в решении вопроса коррекции дисбиоза кишечника при циррозе печени [Куртуков М.В., 2013; Scarpellini E., 2015; Fukui H., 2015].

Современной наукой получены данные, свидетельствующие о взаимосвязи МК и функционального состояния печени. Несмотря на многочисленные исследования, посвящённые роли МК в развитии алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени (АЖБП и НАЖБП), недостаточно изучены вопросы взаимодействия гепатотропных вирусов, вызванной ими печеночно-клеточной недостаточностью и МК человека [Кравчук Ю.А., 2011; Гриневич В.Б., 2015; Younossi Z.M., 2016; Jones R.M., 2016].

Понимание патогенеза наиболее распространенных и актуальных заболеваний печени, в том числе ХВГ, «золотым стандартом» диагностики которых является пункционная биопсия печени (ПБП), невозможно без современных экспериментальных исследований. При этом оценка гистологической картины в динамике имеет решающее значение.

В настоящее время анализ результатов гистологических исследований выполняется только на завершающем этапе научного эксперимента. Следовательно, экспериментальных животных приходится умерщвлять, чтобы получить гистологические образцы. Однако в посмертных образцах ткани не наблюдается объективной гистологической картины, характерной для биоптатов, полученных от живых животных [Бедарев А.В., 2018; Копоть М.Ю., 2018; Жданов К.В., 2019].

Применение прижизненной пункционной биопсии печени чрезвычайно важно, так как в этом случае возможна оценка состояния печеночной ткани у одного и того же животного в динамике, осуществление гистологического контроля на стадии индукции цирроза печени (ЦП), а также оценка эффективности проводимой терапии на протяжении всего эксперимента.

Таким образом, необходимость изучения дисбиоза кишечника у больных с ВЦП, экспериментальное и клиническое обоснование его коррекции послужили поводом для проведения настоящего диссертационного исследования.

Степень разработанности темы. Известно, что микрофлора кишечника существенно изменяется при заболеваниях печени. Результаты ряда исследований свидетельствуют о значительных различиях в составе кишечных бактерий у здоровых людей и у пациентов с АЖБП, НАЖБП, ХВГ и ГЦК [Кравчук Ю.А., 2011; Гриневич В.Б., 2015; Scarpellini E. 2015; Naque T. R., 2016].

Получены данные о том, что МК пациентов с ХВГ на доцирротических стадиях существенно отличается от МК больных ХВГ на стадии компенсированного ЦП. Дисбаланс кишечной микрофлоры также может быть причиной ряда осложнений, связанных с цирротической трансформацией печени: печеночной энцефалопатии, синдрома спонтанного бактериального перитонита (СБП), суб- и декомпенсации функций печени, развития ГЦК [El-Serag H.B., 2007; Ling Z., 2015].

Поскольку современные схемы противовирусной терапии (ПВТ) больных ВЦП предполагают либо элиминацию возбудителя ХГС, либо длительный вирусологический ответ при ХГВ, возникает вопрос: какое влияние оказывает дисбаланс кишечной микрофлоры на дальнейшее течение ЦП в исходе ХВГ уже после излечения от гепатита С или подавления репликации ДНК ВГВ. Экспериментальные исследования на животных в этом направлении могут быть экстраполированы на пациентов, достигших вирусологического ответа [Лопухин Ю.М., 1971; Хабриев Р.У., 2005; Constanino C, 2005; Abraldes J.G., 2006; Hayashi H., 2011; Лиознов Д.А., 2015].

К проблемам, которые до сих пор остаются нерешенными, можно отнести изучение опосредованного влияния микрофлоры на прогрессирование ЦП, развитие ГЦК, а также риска развития ССБП.

Цель исследования: на основании анализа клинико-лабораторных и экспериментальных данных обосновать необходимость и основные подходы к коррекции дисбиоза кишечника у больных хроническими вирусными гепатитами на стадии цирроза печени.

Задачи исследования:

1. Разработать метод аспирационной перкутанной пункционной биопсии печени, позволяющий динамически оценивать морфологические изменения в ткани печени у экспериментальных крыс.
2. Охарактеризовать микробоценоз кишечника у лабораторных крыс на различных стадиях формирования фибротических изменений в ткани печени.
3. Оценить эффективность рифаксими́на и *S. boulardii* для коррекции дисбиоза кишечника у экспериментальных крыс.
4. Дать характеристику микробоценоза кишечника у больных хроническими гепатитами В и С на стадии компенсированного цирроза печени.
5. Оценить эффективность рифаксими́на для коррекции дисбиоза кишечника у больных хроническими гепатитами В и С на стадии компенсированного цирроза печени.

Гипотеза исследования: заключается в предположении влияния микробоценоза кишечника на развитие и прогрессирование фибротических изменений у больных ХВГ на стадии ЦП.

Научная новизна. Состоит в том, что впервые разработан метод межреберной ПБП, позволяющий провести прижизненную гистологическую оценку гепатобиоптата при анализе ткани печени экспериментальных крыс. Данная методика дает возможность получить ткань печени в 100% случаев, при этом сохраняется длина биоптата 1 см и 8 портальных трактов (ПТ). Это обеспечивает надежную гистологическую оценку патоморфологических изменений ткани печени для определения стадии фиброза и активности воспалительного процесса в динамике [Жданов К.В., 2019]. При этом сохраняется высокий процент выживаемости экспериментальных животных в сравнении с существующим методом, который принят за аналог [Corbin I.R., 2003; Бедарев А.В., 2018].

Установлено, что нарушение микробоценоза кишечника выявляется у всех экспериментальных крыс на фоне индукции ЦП. Изменения в показателях МК начинают появляться на доцирротических стадиях, а к периоду формирования ЦП эти показатели достоверно изменяются.

Терапия рифаксимином способствует снижению роста *E. coli*, *C. difficile* и *Klebsiella spp.* При отсутствии коррекции выявленных дисбиотических изменений количественные и качественные показатели МК достоверно отличались при исследовании здоровых животных и животных, прошедших терапию рифаксимином. Отмечено, что применение схемы «рифаксимин и *S. boulardii*» достоверно менее эффективно, чем монотерапия рифаксимином, т.к. использование только рифаксимины дает более выраженный эффект в нормализации количественного и качественного состава МК. Гистологические показатели, характеризующие патоморфологические изменения в гепатоцитах, улучшаются только у животных, которым проводилась терапия рифаксимином.

Современные литературные данные свидетельствуют о том, что рифаксимин длинными курсами применяется для лечения печеночной энцефалопатии. Клинические эффекты длительных курсов в отношении состояния печени во взаимосвязи с возможным регрессом фибротических изменений, изучены не были. Терапевтическая эффективность и вероятные патогенетические механизмы рифаксимины в отношении регресса ФП, в условиях эксперимента не реализованы ввиду отсутствия до настоящего времени метода, позволяющего получить прижизненный гепатобиоптат у экспериментальных животных (крыс) в условиях многомесячного эксперимента. В связи с техническими сложностями повторных прижизненных биопсий печени существующие данные носят фрагментарный характер и требуют дальнейшего изучения, тем самым обосновывая новизну и практическую значимость настоящего диссертационного исследования.

Применение рифаксимины в дополнение к стандартам оказания медицинской помощи больным ВЦП приводит к статистически значимой коррекции нарушенного микробоценоза кишечника, улучшению белково-синтетической функции печени и пигментного обмена.

Теоретическая и практическая значимость работы. Установлено и научно обосновано, что дисбиоз кишечника выявляется у 90% больных ВЦП; сдвиги в микробоценозе кишечника значительно влияют на патогенез ВЦП, особенно после достижения вирусологического ответа на ПВТ; разработанная методика изучения микробоценоза кишечника позволяет определить качественный и количественный состав микрофлоры у лабораторных животных на любой стадии ХВГ, в том числе на стадии ЦП, в динамике сопоставить МК и характерные изменения в ткани печени; полученные результаты могут быть экстраполированы на клиническую медицину; применение рифаксимины в дополнение к стандарту медицинской помощи больным ХВГ на стадии ЦП, не только нормализует состав МК, но и улучшает функции печени у данной категории пациентов.

Методология и методы исследования. В работе применена методология специального научного познания с использованием системного подхода, основанного на методах доказательной медицины; клинические, инструментальные и лабораторные методы оценки состояния пациентов; методы описательной, сравнительной непараметрической и многофакторной статистики.

Положения, выносимые на защиту:

1) Разработанная методика аспирационной перкутанной пункционной биопсии печени позволяет оценивать морфологические изменения в ткани печени экспериментальных крыс в динамике.

2) Лечение рифаксимином на стадии цирроза печени у лабораторных крыс приводит к коррекции микробоценоза кишечника, регрессии патологических изменений гепатоцитов и препятствует формированию новых очагов некроза централобулярных отделах печеночных долек.

3) Коррекция изменений микробоценоза кишечника рифаксимином у больных хроническими вирусными гепатитами В и С на стадии компенсированного цирроза печени в составе комплексной терапии способствует улучшению функционального состояния печени и купированию некротических изменений гепатоцитов.

Степень достоверности и апробация результатов. Высокая достоверность результатов определена соблюдением критериев включения пациентов и лабораторных крыс в исследование, достаточным числом наблюдений и использованием обоснованных современных статистических методов анализа полученных данных и методов обработки информации.

Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на Всероссийской ежегодной научно-практической конференции «Нерешенные вопросы этиотропной терапии актуальных инфекций» (Санкт-Петербург, 2016, 2018); V Конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (г. Новосибирск, 2018), IV Международная научно-практическая конференция «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика» (Москва, 2018), V Международная научно-практическая конференция «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика» (Москва, 2019).

Личный вклад автора в проведенное исследование. Автор самостоятельно планировал проведение данного исследования, принимал непосредственное участие в клинко-лабораторном и инструментальном обследовании больных. Лично формировал базу данных, самостоятельно занимался статистической обработкой и обобщением полученных результатов. Автором разработана оригинальная методика ПБП.

По материалам исследования опубликованы 5 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, входящих в перечень ВАК Минобрнауки РФ и 1 патент на изобретение.

Внедрение результатов исследования в практику Результаты работы внедрены в лечебно-диагностическую и научно-педагогическую работу кафедры и клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМедА).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 109 страницах компьютерного набора, состоит из введения, 5 глав (две главы содержат обзор литературы, материалы и методы исследования, три главы посвящены собственным исследованиям), заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 211 источников: 45 отечественных, 166 зарубежных. Текст содержит 24 таблицу и 10 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования.

Экспериментальная работа одобрена независимым этическим комитетом при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова: протокол № 191 от 20.06.2017 г. В экспериментальное исследование были включены 60 самцов крыс линии Wistar, массой 250 ± 50 г, у которых индуцировали ЦП [Скуратов А.Г., 2012; Копоть М.Ю., 2018]. На 85-е сутки эксперимента крысам было прекращено введение 50% четыреххлористого углерода и 10% раствора этилового спирта, после чего они методом случайной выборки были разделены на 3 группы. Первая группа – контрольная, состоявшая из 20 крыс, которые получали обычный рацион питания. Остальные группы – опытные: вторая, состоявшая из 20 крыс, которым назначался рифаксимин; третья, включавшая 20 крыс, которым проводилась комбинированная терапия рифаксимином и *S. boulardii*. Крысы обеих опытных групп получали препараты в течение 28 дней.

Общая продолжительность эксперимента составила 143 дня. В процессе эксперимента были определены 5 контрольных точек, в которых производилась оценка показателей функционального состояния лабораторных животных: начальная точка – 1 (Т1), которая соответствовала первым суткам эксперимента; промежуточные точки (точка 2 (Т2) – 28-е сутки, точка 3 (Т3) – 67-е сутки, точка 4 (Т4) – 85-е сутки – стадия сформировавшегося ЦП) и конечная точка 5 (Т5) – 143-и сутки.

Биопсия печени выполнялась всем животным первой, второй и третьей групп. Каждому лабораторному животному было проведено по 4 ПБП (точки Т1, Т2, Т3, Т4). Методика проведения ПБП у крыс была разработана в процессе выполнения диссертационного исследования, ее описание изложено в Главе 3. Гистологические срезы, полученные при ПБП, окрашивались гематоксилином-эозином и пикрофуксином по Ван Гизон, после чего помещались под покровные стекла [Joselyn H, 1974] и в дальнейшем изучались с помощью бинокулярного микроскопа в проходящем свете при суммарном увеличении $\times 50$, $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$. Полуколичественная оценка степени выраженности фиброза определялась по системе Metavir (F0 – отсутствие фиброза, F1 – звездчатое расширение порталных трактов без образования септ, F2 – расширение порталных трактов с редкими порто-портальными септами, F3 – множественные порто-центральные септы без цирроза, F4 – цирроз печени)

[Исаков В.А., 2009, Карев В.Е., 2016, Цинзерлинг В.А., 2017, Knodell R.G., 1981, Desmet V.J., 1994, Bedossa P., 1996, Poynard T., 1997].

Оценку показателей МК проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с флуоресцентной детекцией результатов амплификации с применением тест-системы «Колонофлор-8» ® [Суворова М.А., 2011].

Для коррекции микробоценоза кишечника применялись следующие схемы терапии: рифаксимин (РИФ) в дозе 50 мг/кг (утром и вечером), на протяжении 28 дней.

Комбинированная терапия животным третьей опытной группы – рифаксимин и *S. boulardii* (SB). Рифаксимин назначался в дозе 50 мг/кг (утром и вечером) на протяжении 28 дней, *S. boulardii* были восстановлены в стерильной дистиллированной воде в концентрации 0,1 г/мл (1 г порошка на мл содержал 10 колониеобразующих единиц). Крысы получали по 150 мл суспензии *S. boulardii*, приготовленной ежедневно в свободном доступе через поильник, начиная с 14 суток терапии рифаксимин, в течение 15 дней.

Углубленное обследование и лечение пациентов выполнялось на базе клиники инфекционных болезней ВМедА. Под наблюдением находились 98 лиц мужского пола в возрасте от 19 до 50 лет (в среднем – 41,7), из них 78 больных с диагнозом ХВГ на стадии компенсированного ЦП и 20 здоровых людей (контрольная группа). По диагнозу пациенты распределились следующим образом: ХГС – 50 человек и ХГВ – 28 человек. Общая продолжительность терапии составила 28 дней как во второй, так и в третьей группах.

50 пациентов с ХГС (генотип 1b) и компенсированным ЦП в течение 12 недель получали терапию препаратами, обладающими прямым противовирусным действием: омбитасвир/паритапревир/ритонавир + дасабувир ± рибавирин (3D-терапия). После регистрации на 12-й неделе наблюдения устойчивого вирусологического ответа (УВО) (РНК HCV «—») части пациентов (группа 1, n=30) помимо стандартной патогенетической терапии назначался рифаксимин в дозе 1200 мг/сут., а остальным пациентам (группа 2, n=20) проводилась терапия в соответствии со стандартом оказания медицинской помощи.

Больным ХГВ (группа 3, n=20) после подавления репликации вируса гепатита В препаратами тенофовир в дозе 300 мг/сут или энтекавир в дозе 0,5-1,0 мг/сут на их фоне назначался рифаксимин в таких же дозах. У больных ХГВ (группа 4, n=8) проводилась только противовирусная терапия.

В пятую контрольную группу были включены 20 здоровых людей.

Комплексное обследование включало в себя: сбор жалоб, анамнеза заболевания, объективное обследование по органам и системам, общеклинические анализы крови и мочи, биохимические исследования крови, исследование крови на специфические маркеры вирусных гепатитов методом иммуноферментного анализа (ИФА), молекулярно-биологические исследования крови с использованием ПЦР с качественным и количественным определением

генетического материала ВГВ и ВГС, определение генотипа HCV, пункционную биопсию печени с последующим гистологическим исследованием биоптата, исследование кала на микрофлору кишечника методом ПЦР «Колонофлор-8». Общий объем выполненных исследований представлен в таблице 1.

Таблица 1. – Общее количество выполненных исследований

Название исследования	Количество исследований	
	Первично (n=98)	Повторно (n=78)
Общеклиническое исследование крови	78	78
Общий анализ мочи	78	78
Биохимическое исследование крови (23 показателя)	78	78
Исследование крови на маркеры ВГ в ИФА	78	78
Исследование кала на микрофлору кишечника «Колонофлор-8»	98	78
Генотипирование HCV	50	0
Выявление в крови генетического материала ХГС и ХГВ (ПЦР качественно)	78	78
ВСЕГО	538	468

Исходные данные заносились в индивидуальные регистрационные карты (ИРК), накапливались и подвергались статистической обработке на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 Portable для Windows [Боровиков В.П., 2016, Реброва О.Ю., 2003]. Частота выявления некроза гепатоцитов центрлобулярных отделов печеночных долек рассчитывалась по формуле Бернулли и по критерию χ^2 .

Результаты исследования.

«Разработка метода слепой перкутанной пункционной биопсии печени у экспериментальных крыс». Биопсия печени у животных выполнялась натошак. В условиях операционной всем крысам вводился общий комбинированный анестетик диссоциативного действия, содержащий тилетамина гидрохлорид и золепама гидрохлорид, в дозе 20 мг/кг. После наступления анестезии у животного сбривалась шерсть в области брюшка и грудной клетки справа, после чего осуществлялась фиксация на операционном столе.

Операционное поле обрабатывалось антисептическим раствором по Филончикову–Гроссиху [Зубарев П.Н., 2011]. Пальпаторно определялся мечевидный отросток и край правой реберной дуги. При помощи скальпеля с градуированной линейкой откладывался интервал 2 см от нижнего края мечевидного отростка в сторону правой области грудной клетки. Полученная точка D соответствовала месту прикрепления диафрагмы к грудной клетке. Затем определялась точка пункции (Р), которая находилась на расстоянии 0,5 см от точки D в сторону края реберной дуги на протяжении разреза и соответствовала межреберью VII и VIII ребра. Используя точку Р, исключалась вероятность повреждения диафрагмы. В сагиттальной плоскости, проходящей через точку Р под углом 45 градусов в направлении к нижнему краю мечевидного отростка, осуществлялся прокол на глубину приблизительно 3-5 мм (до ощущения провала в брюшинную полость), после этого игла возвращалась в вертикальное положение

Далее осуществлялся прокол капсулы печени на глубину приблизительно 0,2 см. Следует отметить, что игла погружалась не более чем на 0,4 см, так как во время нажатия на спусковой механизм автоматической системы (АС) для ПБП происходило выдвижения троакара из просвета коаксиальной иглы на 1 см, вследствие чего появлялся риск прокола печени насквозь с последующим повреждением нижележащих органов. После этого взводился спусковой механизм АС и нажатием на рычаг вырезался биоптат печени. Полученный биоптат помещался в пробирку с формалином.

С целью профилактики кровотечения крысе однократно вводился 0,1 мл 12,5% этамзилата, после чего животное укладывалось животом на предварительно обернутый пленкой пузырь со льдом на 20-30 минут. На завершающем этапе процедуры животное помещалось в чистую клетку.

В результате летальные исходы зарегистрированы не были. От крыс первой, второй и третьей группы было получено 240 образцов ткани печени.

При гистологическом исследовании всех биоптатов в 100% случаев определялись ПТ. Количество ПТ, позволяющее определить стадию фиброза печени, составляло 8, размер биоптата – 1 см.

«Экспериментальное обоснование методов коррекции микробоценоза кишечника на фоне индуцированного цирроза печени с оценкой гистологических результатов в динамике». В первой контрольной точке (Т1) определялись исходные показатели, которые были приняты за нормобиоз кишечника у лабораторных животных. Нарастающий дисбаланс в микрофлоре кишечника наблюдался на этапе формирующегося цирроза печени. В Т4 (ЦП) было отмечено достоверное снижение общей бактериальной массы (ОБМ), количества *Bacteroroides fragilis group* (BFG), *E. coli* и *F. prausnitzii* ($p < 0,05$), а также увеличение содержания *Klebsiella spp.* ($p < 0,05$) (таблица 2).

Таблица 2. – Сравнительная оценка показателей микробоценоза кишечника у крыс в исходной точке (Т1) и на этапе сформировавшегося цирроза печени (Т4) (критерий Уилкоксона)

Показатели	Контрольные точки					
	Т1 (исход. знач.) Me[Q1; Q3]lg n=60	Т4 (ЦП) Me[Q1; Q3]lg n=60	n	T	Z	p
ОБМ	11,3[10,7;11,4]	9,7[8,8; 10,4]	20	4,5	1,08	0,0001
LB spp.	7,5[6,9; 8,3]	8,2[7,6; 8,6]	20	76	1,8	0,27
BB spp.	9,4[8,4; 9,9]	9,1[8,8; 10,6]	20	95,5	0,35	0,7
E. coli	6,0[5,7; 6,6]	5,9[5,9; 6,0]	18	33,5	2,26	0,02
BFG	10,9[9,9; 11,3]	8,9[8,5; 9,5]	20	18	3,24	0,001
F. prausnitzii	8,4[7,8; 8,8]	7,0[6,2; 7,9]	18	24	2,67	0,007
C B/F	2,3[1,3; 3,0]	2,3[1,6; 2,5]	20	89	0,59	0,55
C. difficile	0[0; 0]	0[0; 0]	0	0	0	0
KL spp.	0[0; 0]	0,6[0; 2,0]	5	0	2,02	0,04
CA spp.	0[0; 0]	0[0; 0]	0	0	0	0
S. aureus	0[0; 0]	0[0; 0]	2	0	1,34	0,17

В период с Т4 по Т5 в группе 1 (контроль) установлено достоверное увеличение ОБМ ($p<0,05$), числа *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroroides fragilis group* и *F. prausnitzii* ($p<0,05$), при достоверном уменьшении содержания *Lactobacillus spp.* ($p<0,05$) и соотношения *Bacteroroides fragilis group*/*Faecalibacterium prausnitzii* (таблица 3). Отмечено, что в группе 1 в точке Т5 по мере прогрессирования ЦП увеличилось количество *E. coli* (на 1,4 lg), а также статистически значимо увеличилось число представителей условно патогенной микрофлоры *C. difficile* и *Klebsiella spp.* ($p<0,05$) по сравнению с референсным значением в исходной точке Т1 (таблица 3).

Таблица 3. – Сравнительная оценка показателей микробоценоза кишечника у крыс на стадии цирроза печени в точке 4 эксперимента с группами 1, 2, 3 в точке 5 (критерий Уилкоксона)

Показатели	Контрольные точки			
	T4 ЦП Me[Q1; Q3]lg n=60	T5 – гр. 1 контроль Me[Q1; Q3]lg n=20	T5 – гр. 2 РИФ Me[Q1; Q3]lg n=20	T5 – гр. 3 РИФ + SB Me[Q1; Q3] lg n=20
ОБМ	9,7[8,8; 10,4]	10,6[10,6;10,6] *	10,4[10,0; 10,6] *	10,6[10,0; 11,3] *
LB spp.	8,2[7,6; 8,6]	5,0[5,0; 5,3] *	5,0[5,0; 6,9]	5,0[5,0; 6,2] *
BB spp.	9,1[8,8; 10,6]	9,7[5,0; 9,7] *	8,2[8,0; 9,6] *	7,8[5,0; 8,4] *
E. coli	5,9[5,9; 6,0]	7,4[7,3; 7,4] *	5,0[5,0; 7,3]	5,8[5,7; 6,6]
BFG	8,9[8,5; 9,5]	10,0[9,7; 10,0] *	10,0[9,7; 10,3] *	10,3[8,4; 11,1]
F. prausnitzii	7,0[6,2; 7,9]	7,9[6,6; 8,3] *	7,9[6,6; 8,3]	7,8[7,6; 8,7] *
C B/F	2,3[1,6; 2,5]	2,0[1,6; 2,0] *	2,0[2,0; 3,0]	1,5[0,7; 2,7]
C. difficile	0[0; 0]	0,6 [0; 3,1] *	0[0; 0] **	0[0; 0] **
KL spp.	0,6[0; 2,0]	0,6 [0; 5,0] *	0[0; 0] *	0[0; 0] *
CA spp.	0[0; 0]	0[0; 0]	0[0; 0]	0[0; 0]
* – $p<0,05$ при сравнении T4 и T5 (группы 1, 2 и 3);				
** – $p<0,05$ при сравнении T5 (группа 1) и T5 (группы 2 и 3)				

В точке T5 в сравнении с T4 у животных, получавших рифаксимин (группа 2), на фоне статистически значимого увеличения общей бактериальной массы и числа *Bacteroroides fragilis group* отмечено значительное снижение (на 1,5 lg) количества *Bifidobacterium spp.* ($p<0,05$), а также отсутствие активного роста популяций *E. coli*, *C. difficile* и *Klebsiella spp.* при статистически незначимом снижении количества *Lactobacillus spp.* (таблица 3).

Результаты статистического анализа показателей МК группы 3, которые получали рифаксимин и *S. boulardii*, в точке T5 в сравнении с T4, свидетельствовали о еще более выраженном статистически значимом снижении *Bifidobacterium spp.* (1,9 lg) на фоне снижения *Lactobacillus spp.* ($p<0,05$), а также об отсутствии активного роста *E. coli*, *C. difficile* и *Klebsiella spp.* (таблица 3).

Для объективной оценки гистологической картины нами были введены следующие критерии оценки: масса печени (МП), сближение порталных трактов (СПТ), припортальный сегментарный фиброз (ПСФ), септы, внутريدольковый фиброз (ВФ), фиброз стенок печеночных вен (ФСПВ), холестаза, гранулемы, балонная дистрофия гепатоцитов (БДГ), некроз гепатоцитов центрлобулярных отделов печеночных долек (НГЦОПД), нарушение балочного строения паренхимы (НБСП).

У всех крыс сформировался цирроз печени, после оценки результатов исследования на фоне проведенной терапии установлено: в контрольной группе (как и в опытных) одинаковыми были показатели СПТ, ПСФ, ВФ, ФСПВ, холестаза, гранулемы, БДГ, НБСП, но во 2 и 3 группах выявлены отличия в показателе НГЦОПД (таблица 4), что отражало снижение выраженности

некровоспалительных изменений в центральных отделах печеночных долек, после проведенной патогенетической терапии.

Таблица 4. – Сравнительная оценка частоты выявления некроза гепатоцитов центролобулярных отделов печеночных долек (НГЦОПД) в Т5 у лабораторных крыс в зависимости от метода коррекции микробоценоза кишечника (%)

Показатель	Группа 1 (контрольная) n=20	Группа 2 (РИФ) n=20	Группа 3 (РИФ+SB) n=20
НГЦОПД «+»	70 %	0%	0%
НГЦОПД «-»	30 %	100%	100%
$\chi^2 > 3$	(p=0,0369)	(p=0,00001)	(p=0,00001)

Таким образом, у крыс группы 1 (контроль) продолжали достоверно нарастать признаки нарушения микробоценоза кишечника, а также микробно-опосредованные процессы, усугубляющие течение ЦП (p<0,05). В свою очередь, применение терапии, направленной на коррекцию МК, было ассоциировано с восстановлением соотношения про- и противовоспалительных бактериальных групп в составе микробоценоза кишечника, а также купированием некротических изменений в гепатоцитах.

«Коррекция дисбиоза кишечника у пациентов, страдающих ХВГ на стадии цирроза печени». С целью изучения состава МК, а также коррекции выявленных изменений, было проведено обследование 78 пациентов, у которых был диагностирован ХВГ на стадии компенсированного ЦП. 50 пациентам, инфицированным ВГС (генотип 1b), был проведен курс противовирусной 3D – терапии. Частота формирования УВО составила 100%. Больные ХГВ в течение 1 года и более получали нуклеоз(т)идные аналоги. ДНК HBV в крови до начала настоящего клинического исследования не выявлялась на протяжении 6 и более месяцев. Таким образом, у всех больных ВЦП был достигнут вирусологический ответ.

Всем пациентам было проведено исследование кала методом ПЦР «Колонофлор-8», а также биохимическое исследование крови с определением показателей, характеризующих синдром цитолиза и нарушение функций печени. В качестве контрольных значений использовались результаты, полученные от здоровых людей.

В результате проведенного обследования установлено, что у больных как ХГВ, так и ХГС на стадии ЦП значительно снижены не только показатели ОБМ, но и количество *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Escherichia coli*, *Bacteroroides fragilis group*, а также отмечено увеличение числа *Klebsiella spp.* ($p<0,05$). Достоверных различий в составе МК между больными ХГВ и ХГС получено не было. Результаты количественного анализа МК в сравнении с референсными значениями представлены в таблице 5.

Таблица 5. – Характеристика микробоценоза кишечника у больных хроническими гепатитами С и В на стадии компенсированного цирроза печени в сравнении показателями нормы (критерий Уилкоксона)

Вид	Контрольная группа (n=20) Me[Q1; Q3]lg	ХГС (n=50) Me[Q1; Q3]lg	ХГВ (n=28) Me[Q1; Q3]lg
ОБМ	12,0[11,0; 13,0]	9,7[9,6; 10,0] *	9,6[9,5; 10,0] *
LB spp.	7,5[7,0; 8,0]	5,0[5,0; 5,3] *	5,2[5,0; 5,4] *
BB spp.	9,5[9,0; 10,0]	8,4[8,0; 9,6] *	8,2[8,0; 9,6] *
E. coli	7,5[7,0; 8,0]	5,4[5,0; 5,9] *	5,3[4,9; 5,9] *
BFG	10,0[9,0; 12,0]	8,9[8,3; 9,6] *	8,6[8,0; 9,4] *
F. prausnitzii	9,5[8,0; 11,0]	9,3[8,6; 9,6]	9,3[8,6; 9,6]
C. difficile	0[0; 0]	0[0; 0]	0[0; 0]
KL spp.	0[0; 3,8]	1,5[0; 5,6] *	0[0; 5,4] *
CA spp.	0[0; 0]	0[0; 0]	0[0; 0]
S. aureus	0[0; 1,6]	0[0; 0]	0[0; 0]
* – $p<0,05$ при сравнении с контрольной группой			

На следующем этапе работы проводилась коррекция выявленных изменений рифаксиминотерапией. После проведенной терапии отмечалось увеличение ОБМ, количества *Bacteroroides fragilis group*, а также значительное снижение числа *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *E. coli* и *Klebsiella spp.* ($p<0,05$). Отличия в показателях МК до лечения рифаксиминотерапией и после него достоверны как у больных ХГВ, так и ХГС на стадии компенсированного ЦП ($p<0,05$). Результаты исследования представлены в таблицах 6 и 7.

Таблица 6. – Показатели микробоценоза у больных хроническим гепатитом С на стадии компенсированного цирроза печени после терапии рифаксимином (критерий Уилкоксона)

Показатели	Контрольные точки		
	ХГС до лечения РИФ Me[Q1; Q3]lg n=50	ХГС после лечения РИФ Me[Q1; Q3]lg n=30	ХГС без лечения РИФ Me[Q1; Q3]lg n=20
ОБМ	9,7[9,6; 10,0]	10,4[10,0; 10,6] *	9,5[9,5; 10,0]
LB spp.	5,0[5,0; 5,3]	4,0[3,0; 4,8] *	5,0[5,0; 5,3]
BB spp.	8,4[8,0; 9,6]	7,2[7,0; 8,6] *	8,3[7,9; 9,5]
E. coli	5,4[5,0; 5,9]	3,8[4,0; 5,6] *	5,0[4,6; 5,8]
BFG	8,9[8,3; 9,6]	10,5[9,7; 11,3] *	8,7[8,3; 9,5]
F. prausnitzii	9,3[8,6; 9,6]	9,6[8,6; 9,8]	9,2[8,4; 9,6]
C. difficile	0[0; 0]	0[0; 0]	0[0; 0]
KL spp.	1,5[0; 5,6]	0[0; 0] *	1,6[1,0; 5,6]
CA spp.	0[0; 0]	0[0; 0]	0[0; 0]
S. aureus	0[0; 0]	0[0; 0]	0[0; 0]
* – $p<0,05$ при сравнении с больными до лечения РИФ			

Таблица 7. – Показатели микробоценоза у больных хроническим гепатитом В на стадии компенсированного циррозом печени после терапии рифаксимином (критерий Уилкоксона)

Показатели	Контрольные точки		
	ХГВ до лечения РИФ Me[Q1; Q3]lg n=28	ХГВ после лечения РИФ Me[Q1; Q3]lg n=20	ХГВ без лечения РИФ Me[Q1; Q3]lg n=8
ОБМ	9,6[9,5; 10,0]	10,4[10,0; 10,6] *	9,4[9,3; 10,0]
LB spp.	5,2[5,0; 5,4]	3,4[2,6; 4,5] *	5,0[5,0; 5,4]
BB spp.	8,2[8,0; 9,6]	7,0[6,8; 8,4] *	8,2[8,0; 9,6]
E. coli	5,3[4,9; 5,9]	3,9[4,0; 5,6]	4,3[4,0; 5,7]
BFG	8,6[8,0; 9,4]	10,0[9,2; 11,0] *	8,6[8,0; 9,4]
F. prausnitzii	9,3[8,6; 9,6]	9,7[8,6; 9,7]	9,2[8,6; 9,4]
C. difficile	0[0; 0]	0[0; 0]	0[0; 0]
KL spp.	0[0; 5,4]	0[0; 0] *	2,0[1,5; 5,8]
CA spp.	0[0; 0]	0[0; 0]	0[0; 0]
S. aureus	0[0; 0]	0[0; 0]	0[0; 0]
* – $p<0,05$ при сравнении с больными до лечения РИФ			

На основании биохимических показателей крови после проведенной терапии рифаксимином установлено, что достоверно снижались уровень билирубина у больных ХГВ и ХГС на стадии ЦП и активность АлАТ и АсАТ соответственно ($p<0,05$), отмечалось значительное увеличение содержания альбумина ($p<0,05$).

Статистически значимо снижалась выраженность нарушений функций печени, интегрально оцененных по шкале Чайлда-Пью баллов, у больных хроническим гепатитом В и С ($p<0,05$), что свидетельствовало об уменьшении тяжести течения цирроза печени и улучшении прогноза в отношении выживаемости данной категории больных. Результаты оценки биохимических показателей у пациентов с ХВГ на стадии компенсированного цирроза печени представлены в таблицах 8 и 9.

Таблица 8. – Изменение показателей, характеризующих тяжесть заболевания печени, на фоне проведенной терапии рифаксимином у больных хроническим гепатитом В (критерий Уилкоксона)

Признак	ХГВ до лечения РИФ Me[Q1; Q3] n=28	ХГВ после лечения РИФ Me[Q1; Q3] n=20	ХГВ без лечения РИФ Me[Q1; Q3] n=8
Билирубин общ. (мкмоль/л)	34,5[32,8; 36,6]	33,0[31,8; 35,0] *	34,0[32,2; 35,6]
АлАТ (Ед/л)	48,0[35,0; 65,5]	47,2[34,8; 63,2] *	47,6[35,2; 63,8]
АсАТ (Ед/л)	72,0[70,0; 78,5]	71,9[68,2; 75,0] *	71,2[69,6; 76,9]
Альбумин (г/л)	36,5[34,5; 37,7]	37,0[35,5; 38,6] *	36,6[35,2; 38,2]
Чайлда-Пью	6,5[5,9; 7,0]	5,6[5,3; 6,5] *	6,0[5,6; 6,8]
* – $p<0,05$ при сравнении с больными до лечения РИФ			

Таблица 9. – Изменение показателей, характеризующих тяжесть заболевания печени, на фоне проведенной терапии рифаксимином у больных хроническим гепатитом С (критерий Уилкоксона)

Признак	ХГС до лечения РИФ Me [Q1; Q3] n=50	ХГС после лечения РИФ Me[Q1; Q3] n=30	ХГС без лечения РИФ Me[Q1; Q3] n=20
Билирубин общ. (мкмоль/л)	34,0[32,5; 36,4]	31,7[30,3; 33,5] *	33,6[32,2; 35,6]
АлАТ (Ед/л)	47,9[35; 65,0]	45,4[34,8; 54,0]	46,6[35,0; 63,5]
АсАТ (Ед/л)	71,7[70,0; 78,0]	67,0[64,0; 71,0] *	70,4[69,6; 76,9]
Альбумин (г/л)	36,1[34,5; 37,4]	37,1[36,2; 38,3] *	36,9[35,4; 38,2]
Чайлда-Пью	6,5[6,0; 7,0]	5,4[5,0; 6,0] *	6,0[5,6; 6,8]
* – $p<0,05$ при сравнении с больными до лечения РИФ			

Итак, применение антибактериального препарата рифаксимины способствует тенденции к уменьшению степени выраженности синдрома цитолиза.

ВЫВОДЫ

1. Разработанный экспериментальный метод аспирационной перкутанной пункционной биопсии печени у лабораторных крыс безопасен и обеспечивает надежную прижизненную гистологическую оценку патоморфологических изменений ткани печени в динамике.

2. На стадии цирроза печени экспериментальных крыс отмечено достоверное снижение общего микробного числа до 9,7[8,8; 10,4], показателей количества *Bacteroroides fragilis group* и *F. prausnitzii* (до 8,9[8,5; 9,5]lg и 7,0[6,2; 7,9]lg, соответственно, $p < 0,05$), что определило условия для увеличения количества условно-патогенных и патогенных микроорганизмов (*E. coli*, *C. difficile* и *Klebsiella spp.*).

3. У экспериментальных крыс на фоне монотерапии рифаксимином зафиксировано статистически значимое увеличение общего микробного числа, *Bacteroroides fragilis group* (до 10,4[10; 10,6]lg и 10,0[9,7; 10,3]lg, соответственно, $p < 0,05$), снижение числа *Bifidobacterium spp.* 8,2[8,0; 9,6]lg ($p < 0,05$) на фоне отсутствия активного роста *E. coli*, *C. difficile* и *Klebsiella spp.*, количество *Lactobacillus spp.*, *F. prausnitzii* достоверно не изменялось; при комбинированной терапии рифаксимином и *S. boulardii* наблюдались аналогичные изменения в составе изученных микроорганизмов, зарегистрировано достоверно значимое снижение количества лактобацилл 5,0[5,0; 6,2]lg ($p < 0,05$).

4. В результате монотерапии рифаксимином и комбинированной терапии рифаксимином и *S. boulardii* в течение 28 дней на стадии индуцированного цирроза печени лабораторных крыс отмечен достоверный регресс некроза гепатоцитов централобулярных отделов печеночных долек ($p = 0,00001$).

5. Микробоценоз кишечника у больных хроническим гепатитом В и С на стадии цирроза печени характеризуется достоверным снижением показателей общей бактериальной массы, *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Escherichia coli* с нормальной ферментативной активностью, *Bacteroroides fragilis group*, а также увеличением числа *Klebsiella spp.*

6. Применение рифаксимины в составе комплексной терапии больных хроническим гепатитом В и С на стадии цирроза печени способствовало статистически значимому снижению количества *E. coli* и *Klebsiella spp.* на фоне повышения общей бактериальной массы и количества *Bacteroroides fragilis group*, достоверному улучшению показателей пигментного обмена, белковосинтетической функции печени, снижению цитолиза гепатоцитов и уменьшению степени тяжести цирроза печени, интегрально оцениваемой по шкале Чайлда-Пью.

РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выполнения экспериментальных работ, связанных с изучением фиброгенеза печени на крысах, с целью прижизненной оценки гистологической картины патологических изменений и изучения их в динамике рекомендовано выполнять пункционную биопсию печени. (Саулевич, А.В. и др. Способ перкутанной аспирационной пункционной биопсии печени у крыс. Патент на изобретение № 2684195, Российская Федерация RU 04.04.2019).

2. У больных ХВГ на стадии компенсированного цирроза печени необходимо оценивать показатели МК с использованием ПЦР тест-системы «Колонофлор-8». Развитие дисбиотических изменений является показанием для терапии пациентов с ХВГ рифаксимин.

3. Больным ХВГ на стадии компенсированного цирроза печени рифаксимин следует назначать внутрь в дозе 1200 мг/сут. не менее 30 дней.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Дальнейшего изучения требуют вопросы взаимного влияния МК и патологических процессов, проходящих в ткани печени, у больных ХВГ на доцирротических стадиях.

2. Для наиболее полного понимания влияния МК на процессы фиброгенеза в печени необходимо изучить энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот и влияние бактерий кишечника на их трансформацию.

3. Необходимо изучить влияние изменений в МК на фарнезоидные рецепторы FRX, как одного из механизмов, обеспечивающих биохимические процессы регуляции синтеза желчных кислот.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи:

1. Саулевич, А.В. Способ перкутанной аспирационной пункционной биопсии печени у крыс / А.В. Саулевич и др. // Патент на изобретение № 2684195, Российская Федерация RU 04.04.2019.

2. Жданов, К.В. Элиминация HCV-инфекции: история с продолжением / К.В. Жданов, К.В. Козлов, А.В. Саулевич, В.С. Сукачев и др. // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10, № 4. – С. 6-13.

3. Жданов, К.В. Сравнительная оценка эффективности применения аспирационной и автоматической систем для перкутанной биопсии печени у экспериментальных крыс / К.В. Жданов, А.В. Саулевич, К.В. Козлов, В.С. Сукачев и др. // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2019. – Т. 11, № 2. – С. 133-139.

Тезисы:

1. Жданов К.В. Метаболический синдром при HCV – инфекции /Жданов К.В., Иванов А.М., Яременко М.В., Саулевич А.В. и др. : Материалы V конгресса Евро-азиатского общества по инфекционным болезням // Журнал инфектологии. – 2018. – Т.10. – №2. – С. – С. 45-46.

2. Жданов К.В. Оценка состояния липидного обмена при HCV – инфекции. /Жданов К.В., Иванов А.М., Яременко М.В., Саулевич А.В. и др. : Материалы V конгресса Евро-азиатского общества по инфекционным болезням // Журнал инфектологии. – 2018. – Т.10. – №2. – С. 46.

Список сокращений, использованных в автореферате

АС – автоматическая система	ПЭ – печеночная энцефалопатия
АЛТ – аланинаминотрансфераза	РИФ – рифаксимин
АСТ – аспаратаминотрансфераза	СПТ – сближение портальных трактов
БДГ – баллонная дистрофия гепатоцитов	ССБП – синдром спонтанного бактериального перитонита
ВФ – внутريدольковый фиброз	УВО – устойчивый вирусологический ответ
ВЦП – Вирусные циррозы печени	ФСПВ – фиброз стенок печеночных вен
ГЦК – гепатоцеллюлярной карциномы	SB – <i>S. boulardii</i>
ИФА – иммуноферментного анализа	ХВГ – Хронические вирусные гепатиты
МК – микробоценоза кишечника	ХГВ – вирусный гепатит В
НАЖБП – неалкогольной жировой болезни печени	ХГС – вирусным гепатитом С
НБСП – нарушение балочного строения паренхимы	ЦП – цирроз печени
НГЦОПД – некроз гепатоцитов централобулярных отделов печеночных долек	BB spp. – <i>Bifidobacterium spp.</i>
ОБМ – общая бактериальная масса	BFG – <i>Bacteroroides fragilis group</i>
ПБП – пункционная биопсия печени	CA spp. – <i>Candida spp.</i>
ПВТ – противовирусную терапию	С В/Ф – соотношения <i>Bacteroroides fragilis group</i> / <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>
ПОППД – препараты, обладающие прямым противовирусным действием	3D-терапия – (омбитасвир / паритапревир/ритонавир + дасабувир) ± рибавирин
ПСФ – припортальный сегментарный фиброз	KL spp. – <i>Klebsiella spp.</i>
ПТ – портальные тракты	LB spp. – <i>Lactobacillus spp.</i>