

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
«ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

На правах рукописи

КОНДУФОР ОКСАНА ВИТАЛЬЕВНА



КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА,
КОРРЕКЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ И
ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ В СОЧЕТАНИИ С
ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Специальность 14.01.04 – Внутренние болезни
(медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Луганск - 2022

Работа выполнена на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии имени В.М. Фролова ГОСУДАРСТВЕННОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

- Научный руководитель:** **Соцкая Яна Анатольевна**
доктор медицинских наук, профессор, ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ», заведующая кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии имени В.М. Фролова
- Официальные оппоненты:** **Налётова Ольга Сергеевна**
доктор медицинских наук, доцент, ГОУ ВПО «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО», профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии им. проф. И.В. Комиссарова (г. Донецк, РФ)
- Ермоленко Александр Викторович**
кандидат медицинских наук, доцент, ГОУ ВО ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ», заведующий кафедрой адаптивной физической культуры и физической реабилитации (г. Луганск, РФ)
- Ведущая организация:** **ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского»**
(г. Симферополь, РФ)

Защита диссертации состоится «27» января 2023 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.005.01 в ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» по адресу: 91045, РФ, ЛНР, г. Луганск, кв. 50-летия Оборона Луганска, дом 1г.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» (91045, РФ, ЛНР, г. Луганск, кв. 50-летия Оборона Луганска, дом 1г, библиотека).

Автореферат разослан «22» декабря 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 001.005.01
кандидат медицинских наук, доцент

И.А. Белик

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Весьма распространенными заболеваниями органов пищеварения являются хронические диффузные заболевания печени (ХДЗП) (Ивашкин В.Т., 2007; Буеверов А.О., 2012; Охотникова М.В., 2017). Существенное место среди причин нетрудоспособности и смертности занимают хронические гепатиты (ХГ) и циррозы печени (ЦП) (Lancaster E. M., 2015; Ройтберг Г.Е., 2016). Установлено увеличение числа больных ХГ и ЦП, связанных с перенесенными острыми вирусными гепатитами, хроническим алкоголизмом, а также воздействием гепатотоксических веществ, необоснованным применением лекарственных препаратов, аутоиммунными процессами, обменными и первичными билиарными нарушениями, склерозирующими изменениями гепатобилиарной системы, лежащими в основе хронических воспалительных процессов в печени (Ивашкин В.Т., 2015; Ильченко Л.Ю., 2017).

Успешная диагностика заболеваний печени определяется не только количеством использованных методов, но и тщательностью оценки клинических и лабораторных показателей. При этом обращается внимание на поиск новых и уточнение диагностического значения мало изученных исследований (Ивашкин В.Т., 2007; Буеверов А.О., 2012; Охотникова М.В., 2017). Повышение эффективности лечения больных ХГ и ЦП алкогольного генеза (АГ) остается чрезвычайно актуальной задачей современной терапии. Алкоголизация населения на современном этапе продолжается и принимает новые формы, является источником негативных социально-экономических, демографических и собственно медицинских проблем (Брезгин А.Г., 2015; Буякова Н.Г., 2016; Строжаков Г.И., 2016; Курушина О.В., 2019).

Среди ведущих причин малой эффективности терапии больных ХГ и ЦП АГ такие: недостаток знаний о механизмах формирования состояний зависимости с негативными социально-экономическими процессами и плохим качеством жизни (Хок М.М., 2009; Пестренин Л.Д., 2017; Копосова А.М., 2020) алкогольная анозогнозия; отсутствие в лечебном арсенале участковых и семейных врачей фармакотерапевтических технологий для поэтапного амбулаторного купирования ведущих симптомов и синдромов патологии печени АГ (Сас Е.И., 2015; Агтоуо V., 2015) наличие сопутствующих соматоневрологических и психических расстройств; негативные эффекты многих фармпрепаратов (антидепрессантов, нейролептиков, антипсихотических и других средств), что ограничивает их применение

в амбулаторной практике (Билалова А.Р., 2015; Костюкевич О. И., 2016; Белоглазов В.А., 2019).

Вышеупомянутый анализ позволил сформулировать рабочую гипотезу исследования: медикаментозные средства адаптационно-метаболического действия в сочетании с психотерапией, даже без применения психотропных препаратов, обеспечивают такое улучшение психического и соматоневрологического статуса больных, которое является достаточным для формирования терапевтической ремиссии в амбулаторных условиях, что будет способствовать предотвращению прогрессирования цирроза печени и предупреждению осложнений.

Степень разработанности проблемы исследования. Несмотря на достижения последних лет в терапии ХДЗП, проблема лечения ХГ и ЦП остается актуальной (Минушкин О.Н., 2016; Щупак А.Ю., 2016; Чибыева Л.Г., 2017). При выборе тактики лечения больных с ХДЗП необходимо знать не только характер патологического процесса, но и степень выраженности его активности, роль аутоиммунных изменений в прогрессировании заболевания, степень декомпенсации основных функций печени, состояние портального кровотока, а также степень выраженности нарушений функций других органов и систем (Ройтберг Г.Е., 2016; Голованова Е.В., 2016; Ермоленко А.В., 2021).

Наряду с этим, в литературе приводится мало сведений о дифференцированном применении гепатопротекторов при ХДЗП в зависимости от формы заболевания, активности патологического процесса и функционального состояния печени, а также наличия маркеров цитолиза, холестаза, иммунного воспаления и печеночноклеточной недостаточности. Неполно освещены также вопросы о влиянии гепатопротекторов на состояние желчевыделительной, желчеобразовательной и холесекреторной функции печени у больных хроническими гепатитами и циррозом печени. Изучение этих вопросов позволит расширить сведения о механизме действия гепатопротекторов на функциональное состояние гепатобилиарной системы.

Общепризнано, что эпидемия хронических неинфекционных заболеваний, в первую очередь, болезней системы кровообращения и цереброваскулярной патологии (ЦВП), в значительной степени связана с образом жизни и возникновением вследствие этого физиологических факторов риска. Факторы риска развития ЦВП напрямую связаны с социальными, экономическими и экологическими детерминантами здоровья (Клочева Е.Г., 2014; Гнездовская Е.В., 2016; Белова Л.А., 2019). К их перечню относят наличие вредных привычек, наличие и

доступность здоровой пищи, услуг здравоохранения, физическую активность, психосоциальный стресс (Майорова Н.Г., 2011; Пирадов М.А., 2015; Танашян М.М., 2016). К наиболее значимым нарушениям, которые значительно снижают качество жизни пациента и влияют на прогноз заболевания, принадлежат сосудистые когнитивные расстройства – нарушение корковых функций, которые возникают вследствие цереброваскулярного заболевания.

Объект исследования – патогенез вторичных компенсаторно-приспособительных реакций при хроническом гепатите и циррозе печени, сочетанных с цереброваскулярной патологией, результаты лечения и медицинской реабилитации больных с данной коморбидностью.

Предмет исследования – клинические проявления, показатели метаболизма и маркеров тканевой деструкции, клеточного и гуморального иммунитета, простагландинов, цитокинов и циклических нуклеотидов у больных хроническим гепатитом и циррозом печени, протекающих на фоне алкогольной энцефалопатии, а также эффективность лечения и медицинской реабилитации пациентов с этой патологией.

Цель исследования: выявить клинико-патогенетические особенности хронического гепатита и цирроза печени, сочетанных с цереброваскулярной патологией, усовершенствовать диагностику и повысить эффективность лечения и медицинской реабилитации больных при данной патологии.

Задачи исследования:

1. Выяснить особенности клинического течения хронического гепатита и цирроза печени, сочетанных с цереброваскулярной патологией, и проанализировать изменения психического состояния у этих больных с учетом наличия алкогольной энцефалопатии.
2. Уточнить состояние перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и метаболической интоксикации у больных с хронической патологией печени на фоне цереброваскулярной патологии.
3. Исследовать клеточное и гуморальное звенья иммунитета у больных с хроническим гепатитом и циррозом печени и проследить изменения их показателей в зависимости от стадии алкогольной энцефалопатии.
4. Определить чувствительность показателей простагландинов, сывороточных интерферонов, циклических нуклеотидов и ферментопатии (как маркера тканевой деструкции) для оценки степени тяжести коморбидной патологии.

5. Установить диагностическую специфичность клинических проявлений и показателей цитокинов в качестве предикторов фиброобразования у больных с хронической патологией печени на фоне цереброваскулярной патологии.

6. Оценить эффективность применения комбинации препаратов с метаболической активностью в комплексной терапии больных хроническим гепатитом и циррозом печени при наличии у них алкогольной энцефалопатии.

7. Проанализировать целесообразность и апробировать применение современного гепатопротектора, содержащего аргинин и глутаминовую кислоту, а также комплексного препарата, в состав которого входят витамины группы В (В₁, В₆ и В₁₂), при проведении медицинской реабилитации больных хроническим гепатитом и циррозом печени на фоне цереброваскулярной патологии.

Научная новизна исследования. Выявлены клинические особенности хронического гепатита и цирроза печени на фоне цереброваскулярной патологии, проявляющиеся симптомокомплексами правого подреберья, гепатоспленомегалии и изменениями психического состояния больных в зависимости от длительности и количества приема алкоголя. Эти изменения сопровождаются алкогольными энцефалопатиями с выраженными астено-вегетативными, астеническими и астено-невротическими синдромами. Впервые установлены патологические сдвиги во вторичных компенсаторно-приспособительных реакциях у этих больных, заключающиеся в тесной взаимосвязи между степенью нарушений иммунного гомеостаза, метаболических расстройств, в том числе со стороны ферментов тканевой деструкции. Кроме того выяснено, что утяжеление течения данной сочетанной патологии сопровождается оксидативным стрессом, разнонаправленными сдвигами иммунной системы, избыточным выбросом провоспалительных и профиброгенных цитокинов, циркуляцией токсических иммунных комплексов, дисбалансом системы интерферона, большей степенью выраженности синдрома метаболической интоксикации и процесса липопероксидации при угнетении активности ферментов антиоксидантной системы.

Патогенетически обосновано и усовершенствовано комплексное лечение больных хроническим гепатитом и циррозом печени в сочетании с цереброваскулярной патологией комбинацией препаратов на основе янтарной кислоты, инозина, никотинамида и рибофлавина, а также этилметилгидроксипиридина сукцината и мельдония. Впервые показана эффективность применения у данного контингента больных медицинской реабилитации с использованием современного

гепатопротектора глутаргина, в состав которого входит аргинин и глутаминовая кислота, и мильгаммы — комплексного препарата, содержащего витамины группы В.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость результатов исследования обусловлена тем, что выделен спектр ключевых мессенджеров второго порядка (энергетических, биохимических и иммунологических), свидетельствующих об усиливающем влиянии цереброваскулярной патологии на процесс прогрессирования воспаления и фиброобразования в паренхиме печени при хроническом гепатите и циррозе печени.

Практическая значимость работы базируется на установленных специфических клинических и лабораторно-инструментальных показателях, позволяющих улучшить качество диагностики тяжелых хронических заболеваний печени, протекающих при сочетанной патологии, а также разработаны рекомендации комплексного лечения и медицинской реабилитации пациентов с хроническим гепатитом и циррозом печени на фоне цереброваскулярной патологии с использованием комбинации глутаргина, в состав которого входит аргинин и глутаминовая кислота, и мильгаммы — комплексного препарата, содержащего витамины группы В.

Методология и методы исследования. Методология исследования заключается в структуре, логической организации, методах и средствах деятельности, примененных при выполнении настоящей научной работы. Для решения задач, поставленных в исследовании, выполнена аналитико-синтетическая обработка информации по теме диссертации, динамически обследованы рандомизированные группы больных с сочетанной патологией, осуществлена их клинико-патогенетическая характеристика и выяснена эффективность предложенных способов лечения и медицинской реабилитации.

Из научных методов познания использованы: эмпирический (наблюдение, сравнение, измерение) и теоретический (анализ, синтез, абстрагирование, индукция и дедукция, мысленное моделирование и идеализация).

Положения, выносимые на защиту:

1. Хронический гепатит и цирроз печени у больных с цереброваскулярной патологией проявляются в виде синдрома взаимного отягощения и отличаются большей степенью выраженности.
2. Важнейшими звеньями неспецифического патогенеза сочетанной патологии являются: метаболическая интоксикация,

активация процессов перекисного окисления липидов при угнетении ферментов системы антиоксидантной защиты, преобладание воспалительных цитокинов над противовоспалительными и дисбаланс маркеров тканевой деструкции.

3. Иммунные нарушения у больных с хроническим гепатитом и циррозом печени, сочетанных с цереброваскулярной патологией, характеризуются вторичными изменениями клеточного и гуморального иммунитета, системы фагоцитарной активности моноцитов, цитокинового профиля крови и интерферонового статуса организма.

4. В период обострения хронического процесса в печени на фоне цереброваскулярной патологии эффективна комбинация препаратов с действующими метаболически активными веществами на основе янтарной кислоты, инозина, никотинамида и рибофлавина, а также этилметилгидроксипиридина сукцината и мельдония.

5. Для замедления прогрессирования воспалительного и фиброзирующего процессов у больных хроническим гепатитом и циррозом печени, сочетанным с цереброваскулярной патологией, целесообразно проведение медицинской реабилитации с назначением гепатопротектора, содержащего аргинин и глутаминовую кислоту, и препарата, содержащего витамины группы В, оказывающих мембранопротекторное и метаболическое действие.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается рандомизацией групп и достаточным количеством пациентов в группах, современными чувствительными и специфическими методами исследования, которые соответствуют поставленным в работе целям и задачам. Научные положения, заключения и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках. Подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Основные результаты работы доложены на: XII Российской научно-практической конференции с международным участием «Воронцовские чтения» (Санкт-Петербург, 2019); VI Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (Сочи, 2019); Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать...болезнь» (Донецк, 2019); III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровый образ жизни и охрана здоровья»

(Сургут, 2020); Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2020).

Материалы диссертационной работы внедрены в практическую деятельность терапевтических отделений и поликлиник ЛНР, а также в учебный процесс кафедр терапевтического профиля ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из которых 4 статьи в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК ЛНР, 4 статьи – в профессиональных журналах и научных сборниках, 5 тезисов – в сборниках материалов съездов и научно-практических конференций.

Структура диссертации. Диссертация изложена на русском языке на 225 страницах машинописного текста, в том числе основной текст – на 199 страницах, и содержит: введение, обзор литературы, разделы собственных исследований, анализ и обобщение полученных результатов, выводы и практические рекомендации. Список использованных источников содержит 172 работы кириллицей и 22 латиницей. Диссертация иллюстрирована 30 таблицами, 5 рисунками и 8 клиническими наблюдениями.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. В условиях терапевтических отделений г. Луганска под наблюдением находились 142 пациента, среди которых – 110 больных с хроническим гепатитом и 32 – с циррозом печени. У всех пациентов хронические заболевания печени сочетались с цереброваскулярной патологией. Среди обследованных больных было 108 (76,1%) мужчин и 34 (23,9%) женщины, средний возраст которых составлял $41,5 \pm 2,7$ лет. Средне-специальное образование имели 69,5% мужчин и 70,6% женщин, среднее – 14,8% мужчин и 17,6% женщин, высшее – 15,7% мужчин и 11,8% женщин. При анализе характера занятости выяснилось, что среди обследуемых больных хроническим гепатитом и циррозом печени преобладали безработные (мужчин – 64,8%, женщин – 73,5%). Среди трудоустроенных пациентов (мужчин – 35,2%, женщин – 26,5%) были работники строительных специальностей (23,2% и 17,7% соответственно).

Все больные были рандомизированы на группы по возрасту, полу, длительности заболевания и лечению. Первую группу составили больные хроническим гепатитом с умеренной степенью активности (ХГУА) на фоне цереброваскулярной патологии – 58 человек, вторую – больные хроническим гепатитом на фоне цереброваскулярной патологии, но с выраженной степенью активности (ХГВА) – 52 человека, и в третью группу вошли больные циррозом печени (ЦП), сочетанным с цереброваскулярной патологией – 32 пациента.

Диагнозы хронический гепатит и цирроз печени были верифицированы согласно требованиям Приказа МЗ Украины № 271 от 13.06.2005 г. «Об утверждении протоколов оказания медицинской помощи по специальности «Гастроэнтерология». Цереброваскулярную патологию диагностировали согласно требованиям Приказа МЗ Украины № 487 от 17.08.2007 г. «Об утверждении протоколов оказания медицинской помощи по специальности «Неврология».

При работе с пациентами были использованы следующие исследования: клиничко-психопатологический, общеклинические и инструментальные методы обследования. Экспериментально-психологическое исследование проводилось с применением следующих методов: изучение акцентуаций характера личности – методика аутоидентификации акцентуаций характера Э.Г. Эйдемиллера; изучение самооценки исследуемых пациентов – методика Дембь-Рубинштейн; выявление основных синдромов невротических состояний – клинический опросник для выявления и оценки невротических состояний; диагностика уровня тревожности – шкала тревожности Спилбергера-Ханина (State-Trait Anxiety Inventory, STAI); оценка состояния памяти, произвольного внимания – методика «Заучивание 10 слов» А.Р. Лурия.

Лабораторные методы исследования включали клинический анализ крови и мочи, изучение содержания глюкозы, рутинные биохимические. Кроме этого исследовались концентрация общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности. Концентрацию средних молекул (СМ) исследовали по методу В.В. Николаичика. Содержание малонового диальдегида (МДА) методом В.С. Конюхова и диеновых конъюгатов (ДК) методом И.Д. Стальной (Стальная И.Д., 1977; Конюхова В.С., 1989). Состояние ферментного звена системы антиоксидантной защиты (АОЗ) изучали по активности каталазы (Кт) и супероксиддисмутаза (СОД) (Королюк М.А., 1988). Концентрацию цАМФ, цГМФ, ПГЕ2 и ПГF2 α в крови определяли радиоиммунным методом. Маркеры тканевой деструкции – активность фермента ЛДГ_{общ}, мкмоль/л час определяли методом электрофореза.

Методом лазерной проточной цитофлюориметрии исследовали популяции Т- (CD3+), В-лимфоцитов (CD22+), субпопуляций Т-хелперов/индукторов (CD4+) и Т-супрессоров/киллеров (CD8+). Концентрацию ЦИК определяли методом преципитации. Уровень содержания про- и противовоспалительных цитокинов определяли методом ИФА с использованием тест-систем ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург, Россия). Активность сывороточного интерферона (СИФ) определяли микрометодом.

Для оценки стадии фиброза печени использовали расчетную шкалу BARD, тест ФиброМакс, а также проводили эластометрию на аппарате «FibroScan 502 F01499». Для определения морфологического состояния печени проводили УЗИ органов брюшной полости с использованием цифровой диагностической системы SonoScape SSI 8000. Проводили эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта. Инструментальные исследования проводились на видео-эндоскопических стойках фирм Olympus и Fujinon.

Статистическую обработку результатов осуществляли на персональном компьютере Intel Pentium Core Duo с помощью одно- и многофакторного дисперсионного анализа (пакеты лицензионных программ Microsoft Office 2000, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof и Statistica, XLSTAT-Pro для MS Excel, Statistical Package for Social Science).

Результаты собственных исследований и их обсуждение.

Клиническая картина хронического гепатита и цирроза печени на фоне цереброваскулярной патологии у обследованных больных характеризовалась наличием диспепсического, абдоминально-болевого, холестатического, энцефалопатического, суставного и отечно-асцитического синдромов, а также астенического, астено-невротического или астено-вегетативного симптомокомплексов.

Диспепсический и абдоминально-болевой синдромы отмечались у большого количества пациентов (78,9% и 59,2% соответственно). Холестатический синдром, проявляющийся стойкой желтушностью мягкого неба, кожных покровов и слизистых оболочек, зудом и расчесами кожи, ладонной эритемой, наблюдался преимущественно у больных с хроническим гепатитом выраженной активности и циррозом печени на фоне цереброваскулярной патологии. У 55 (38,7%) больных наблюдался геморрагический синдром. Энцефалопатический синдром встречался также у 38,7% больных. У части больных был выявлен отечно-асцитический (26,1%) и суставной (43,7%) синдромы, которые преимущественно отмечались у больных с циррозом печени (21,8%).

До проведения лечения был проведен сравнительный анализ биохимических показателей, которые характеризуют повышение функциональных проб печени. Установлено достоверное повышение АЛТ в сыворотке крови у больных хроническим гепатитом умеренной активности в среднем в 3 раза, у больных хроническим гепатитом выраженной активности – в 4 раза и циррозом печени – в 4-5 раз. Выраженным было повышение активности АСТ, соответственно в 2,45; 4,5; 5,5 раза при сравнении с контролем. Более выраженные изменения отмечались при хроническом гепатите выраженной активности при сравнении с показателями больных хроническим гепатитом умеренной активности. Активность общей ЛДГ и ЛДГ₅ нарастала в зависимости от активности патологического процесса в печени и тяжести течения заболевания. Достоверное повышение активности ферментов при хроническом гепатите умеренной активности, еще более возрастало при хроническом гепатите выраженной активности и циррозе печени.

В первой группе больных концентрация средних молекул (СМ) в крови была выше нормы в среднем в 2,8 раза ($P<0,001$) и составляла $1,48\pm 0,06$ г/л. Содержание СМ в крови пациентов второй группы было выше нормы в среднем в 3,3 раза ($P<0,001$) и равнялось $1,72\pm 0,03$ г/л. В третьей группе показатели СМ составили $2,93\pm 0,03$ г/л, что было в 5,6 раза выше нормы.

В период очередного обострения хронического гепатита и цирроза печени у большинства обследованных больных установлено повышение перекисного окисления липидов (ПОЛ), в связи с чем было повышено в крови содержание малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, а также показателя перекисного гемолиза эритроцитов (ПГЭ). В то же время отмечен дисбаланс ферментов системы антиоксидантной защиты – разно направленные сдвиги активности каталазы и снижение активности супероксиддисмутазы.

Проведение математического анализа полученных данных у больных циррозом печени с наличием цереброваскулярной патологии позволило выявить наличие прямой корреляционной взаимосвязи между уровнем малонового диальдегида и средних молекул ($r=+0,782$), содержанием диеновых конъюгатов и активности ЛДГ₄₊₅ ($r=+0,452$), а также обратного между значением индекса Ф и активности ЛДГ₄₊₅ ($r=0,452$). Это дает основание считать патогенетически значимой взаимообусловленность усиления перекисного окисления липидов и выраженности метаболической интоксикации у больных третьей группы. Содержание восстановленного глутатиона в крови было понижено в среднем в 1,7 раза в первой группе, в 1,6 раза во второй группе и составляло соответственно $0,62\pm 0,02$ ммоль/л и $0,62\pm 0,04$ ммоль/л. Что

касается пациентов третьей группы, то у них также показатели отличались от нормы в 1,7 раза.

Проведение корреляционного анализа полученных результатов позволяет определить наличие обратной корреляционной взаимосвязи между содержанием в крови продуктов перекисаии липидов и показателями системы антиоксидантной защиты, а именно, между уровнем малонового диальдегида и активностью супероксиддисмутазы ($r=-0,589$), а также прямую корреляцию между показателем перекисного гемолиза эритроцитов и уровнем окисленного глутатиона ($r=+0,656$). Эти данные указывают на взаимообусловленность и взаимозависимость изменений перекисного окисления липидов и со стороны активности антиоксидантных механизмов в организме.

При этом концентрация ПГЕ₂ увеличивалась незначительно и существенно от нормы не отличалась ($P=0,1$), в то же время как для ПГФ_{2α} установлено более значительное увеличение его уровня в трех группах – в среднем в 2,8; 2,9; 3,1 раза ($P<0,01$). В результате дисбаланса содержания в крови изученных простагландинов (ПГ), значения коэффициента ПГЕ₂/ПГФ_{2α} имели четко выраженную тенденцию к снижению (в среднем в 2,4 раза) вследствие более существенного увеличения уровня ПГ класса F_{2α}. У остальных 15,7% пациентов с хроническим гепатитом и циррозом печени на фоне цереброваскулярной патологии не было отмечено существенной разницы уровня ПГ от верхней границы нормы ($P<0,05$). Это были больные с преобладанием цитолитического синдрома в период обострения хронического гепатита и цирроза печени на фоне цереброваскулярной патологии.

До проведения лечения уровень аденозиндифосфата (АДФ) был умеренно повышен у пациентов всех трех групп: в первой – в среднем в 1,18 раза ($P<0,01$), во второй группе – в 1,2 раза ($P<0,1$), в третьей – в 1,42 раза по отношению к норме ($P<0,05$). У всех обследованных больных до начала проведения лечения отмечено существенное увеличение концентрации аденозинмонофосфата (АМФ) в крови: в первой группе в среднем в 1,5 раза ($P<0,01$), во второй группе – в 1,8 раза ($P<0,01$), в третьей – в 1,9 раза относительно нормы ($P<0,01$). При анализе значений интегрального показателя электрического заряда эритроцитов (ЭЗЭ) было установлено, что до лечения этот индекс был существенно понижен у больных хроническим гепатитом и циррозом печени на фоне цереброваскулярной патологии, в том числе: в первой группе – в среднем в 2,48 раза, в третьей группе – в 3,51 раза и во второй группе – в 2,51 раза ($P<0,001$) по отношению к норме, что указывало на снижение энергообеспеченности тканей организма

обследованных больных.

Установлено также, что до проведения лечения имело место повышение общей активности ЛДГ, то есть была повышена у пациентов всех трех групп в среднем в 1,2-1,4 раза относительно нормы ($P<0,05$). Это повышение сопровождалось изменениями ее изоферментного спектра, а именно снижением концентрации «аэробных» фракций – ЛДГ1+2 при содержании так называемых «печеночных» фракций – ЛДГ4+5.

Концентрация IL-1 β у пациентов третьей группы была в этот период в среднем в 2,36 раза выше нормы и равнялась $44,3\pm 1,3$ пг/мл ($P<0,001$), у лиц второй группы – в 2,3 раза превышала нормальные значения и составляла $43,2\pm 1,2$ пг/мл, а у обследованных первой группы – в 1,64 раза, то есть до $30,8\pm 1,5$ пг/мл. Уровень IL-2 у лиц третьей группы превышал норму в среднем в 1,86 раза и составлял $38,7\pm 1,4$ пг/мл, у больных второй группы – в 1,8 раза $37,6\pm 0,9$ пг/мл и у пациентов первой группы – в 1,54 раза до $32,0\pm 1,3$ пг/мл.

Содержание TNF α у обследованных третьей группы был повышен в среднем в 1,79 раза до $70,8\pm 2,1$ пг/мл, у лиц второй группы – в 1,74 раза до $68,9\pm 1,8$ пг/мл и у пациентов первой группы – в 1,51 раза до $59,7\pm 1,6$ пг/мл выше нормы. Наоборот, уровень противовоспалительного ЦК IL-4 умеренно повышался: в третьей группе пациентов – в 1,19 раза до $56,1\pm 1,7$ пг/мл, во второй группе – в 1,16 раза до $54,7\pm 2,63$ пг/мл и в первой – в 1,13 раза $53,3\pm 1,9$ пг/мл. Исходя из этого, коэффициенты которые отражают соотношение ЦК в крови с провоспалительной и противовоспалительной активностью, были повышенными: индекс IL-1 β /IL-4 в среднем в 2,2 раза применительно к норме ($P<0,05$), IL-2/IL-4 – в 1,57 раза ($P<0,05$), TNF α /IL-4 – в 1,52 раза ($P<0,05$), IL-6/IL-4 – в 1,58 раза ($P<0,05$). Это свидетельствовало о превалировании в сыворотке крови больных хроническим гепатитом и циррозом печени на фоне цереброваскулярной патологии провоспалительных свойств крови над противовоспалительными.

Проведение повторного биохимического исследования после лечения позволило установить понижение уровня средних молекул, что говорит о существенном уменьшении интенсивности и даже полной ликвидации синдрома метаболической интоксикации. При этом было установлено, что в первой группе больных за указанные сроки отмечена практически полная нормализация показателей ПОЛ и системы АОЗ – снижение до нормы концентрации МДА и ДК в сыворотке крови, снижение показателя ПГЭ, повышение активности ферментов системы АОЗ – Кт и СОД. Исходя из этого показателя, Ф в первой группе

повысился в 2,1 раза относительно исходного уровня, то есть имел четкую тенденцию к нормализации.

Во второй и третьей группах указанные показатели также имели тенденцию к улучшению, но существенно меньше, чем в первой группе.

В первой группе обследованных пациентов концентрация IL-1 β снизилась относительно исходного показателя в 1,56 раза и составляла $19,7\pm 1,6$ пг/мл, что было в пределах верхней границы нормы ($P>0,1$). Уровень IL-2 уменьшился относительно начального показателя в 1,52 раза и достиг верхней границы нормы – $21,4\pm 1,8$ пг/мл ($P>0,1$). Содержание TNF α в сыворотке крови больных первой группы также снизилось в среднем в 1,5 раза относительно исходного значения и составляло $40,8\pm 2,4$ пг/мл, что существенно не отличалось от нормы ($P>0,1$). Уровень противовоспалительного ЦК IL-4 также понизился относительно начального значения в среднем в 1,15 раза и достиг нормальных показателей. Исходя из этого, коэффициенты, которые отображают соотношение ЦК с провоспалительной и противовоспалительной активностью у больных первой группы существенно снизились относительно исходных значений под влиянием лечения с включением комбинации препаратов на основе янтарной кислоты, инозина, никотинамида и рибофлавина, а также этилметилгидроксипиридина сукцината и мельдония и практически не отличались от нормы ($P>0,1$). У пациентов второй и третьей группы показатели цитокинов значительно улучшились в сравнении с исходным значением, но все-таки не достигали нижней границы нормы и значения аналогических показателей у пациентов первой группы.

Показаниями для проведения медицинской реабилитации было наличие нестойкой ремиссии, то есть сохранение тяжести в правом подреберье, увеличение печени, субиктеричность склер, астенической или астено-невротической симптоматики, а в лабораторном плане – повышение фракции прямого билирубина, трансаминаз, содержания СМ и ЦИК в крови. Пациенты, находившиеся под наблюдением, были распределены на две подгруппы – первую (34 пациента) и вторую (32 больных). В первую подгруппу вошли пациенты: 7 (20,6%) – с ХГУА, 13 (38,2%) – с ХГВА, 14 (41,2%) – ЦП. Вторую подгруппу составили: 7 (21,9%) – с ХГУА, 12 (37,5%) – с ХГВА, 13 (40,6%) – ЦП. Для комплекса медицинской реабилитации использовали препараты современного гепатопротектора – глутаргина и мильгамму. Глутаргин назначали по 0,75 в таблетках 3 раза в сутки сублингвально под язык, рассасывая, в течение 30-40 дней, и мильгамму, которую целесообразно начинать с 2 мл ежедневно в течение 5-10 дней, в дальнейшем переходят на более редкие инъекции (2-3 раза в неделю в течение 2-3 недель) с возможным

продолжением терапии таблетированной формой для приема внутрь 1 раз в сутки до 28 дней, больные второй подгруппы принимали лишь общепринятое лечение (гепатопротекторы, спазмолитики, энтеросорбенты).

По данным диспансерного наблюдения после завершения курса МР длительность сохранения полноценной клинко-биохимической ремиссии у 26 (76,5%) больных первой подгруппы составляла 12 месяцев и более (длительность диспансерного наблюдения) и у 8 (23,5%) – от 6 до 11 месяцев. Во второй подгруппе длительность ремиссии в большинстве случаев была меньше и составляла у 17 (53,1%) больных от 3 до 6 месяцев, у 8 (25,0%) – от 7 до 11 месяцев и у 7 (21,9%) – 12 месяцев. Таким образом, использование данной комбинации у больных с сочетанной патологией способствует более быстрой ликвидации клинко-биохимических обострений патологического процесса в печени, а также полноценному восстановлению показателей метаболического и иммунологического гомеостаза, функциональных и морфологических показателей, что способствует более длительной ремиссии, стабилизации прогрессирования фиброза, предупреждению осложнений и улучшению качества жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационной работе приведено новое решение научной задачи в области медицинских наук, а именно – внутренних болезней, которое заключается в том, что установлены вторичные компенсаторно-приспособительные патогенетические механизмы обострения и прогрессирования хронического гепатита и цирроза печени на фоне цереброваскулярной патологии и разработаны рациональные способы лечения и реабилитации больных с данной коморбидностью. Основой заключения являются следующие выводы:

1. Клиническая картина хронического гепатита и цирроза печени у больных с цереброваскулярной патологией характеризуются наличием симптомокомплекса правого подреберья (82,4%), диспепсического синдрома (78,9%) и гепатоспленомегалии (68,2%), а также психическими расстройствами, зависящими от дозы и длительности потребления алкоголя и проявляющимися алкогольными энцефалопатиями с выраженным астено-вегетативным (45,1%), астеническим (28,9%) и астено-невротическим (20,4%) синдромами.

2. У больных циррозом печени, сочетанным с цереброваскулярной патологией, наблюдается более тяжелое течение заболевания, чем у больных с хроническим гепатитом на фоне цереброваскулярной

патологии, которое проявляется выраженными синдромами цитолиза, холестаза, иммунного воспаления и печеночно-клеточной недостаточности.

3. Цирроз печени при наличии цереброваскулярной патологии сопровождается патологическими изменениями вторичных биологических мессенджеров адаптации организма – ПГФ2 α увеличен в 4,1 раза ($P<0,001$), ПГЕ2 – в 1,3 раза ($P<0,001$), цАМФ – в 2,6 раза ($P<0,001$) и цГМФ в 2,1 раза ($P<0,001$).

4. У пациентов с сочетанием цирроза печени и цереброваскулярной патологии отмечается снижение ферментов системы антиоксидантной защиты и усиление оксидантного стресса в виде повышения интенсивности процессов липопероксидации с накоплением в крови продуктов перекисного окисления липидов (МДА и ДК) при более выраженном синдроме метаболической интоксикации с увеличением концентрации средних молекул.

5. Высокая активность хронического гепатита на фоне цереброваскулярной патологии проявляется иммунологическими нарушениями, которые характеризуются Т-лимфопенией, дисбалансом субпопуляционного состава Т-лимфоцитов с дефицитом циркулирующих CD4 $^{+}$ лимфоцитов, а также значительным угнетением реакции бласттрансформации лимфоцитов. Выявленный вторичный иммунодефицит, обусловленный снижением показателей фагоцитарной активности моноцитов (фагоцитарного числа, фагоцитарного индекса, индекса аттракции и особенно индекса переваривания), незавершенностью процессов фагоцитоза и накоплением в крови средне- и низкомолекулярных фракций циркулирующих иммунных комплексов, в большей степени выражен у пациентов с циррозом печени на фоне цереброваскулярной патологии.

6. Степень фиброзообразования при циррозе печени, сочетанном с цереброваскулярной патологией, прямо коррелирует ($r=2,31$; $P<0,05$) с высоким уровнем системного воспаления, которое проявляется длительным повышением концентрации в крови воспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-6) и снижением противовоспалительных (IL-4) при значительном повышении коэффициентов соотношения: индекс IL-1 β /IL-4 увеличен в 2,2 раза ($P<0,05$), IL-2/IL-4 – в 1,57 раза ($P<0,05$), TNF α /IL-4 – в 1,52 раза ($P<0,05$) и IL-6/IL-4 – в 1,58 раза ($P<0,05$).

7. Комплексная терапия больных хроническим гепатитом и циррозом печени, сочетанных с цереброваскулярной патологией, с использованием комбинации препаратов с метаболически активными веществами на основе янтарной кислоты, инозина, никотинамида и

рибофлавина, а также этилметилгидроксипиридина сукцината и мельдония положительно влияет на течение коморбидной патологии, что проявилось в ликвидации дисбаланса в гуморальном и клеточном звеньях иммунитета, нормализации цитокинового профиля крови, снижении активности метаболической интоксикации (уровень СМ уменьшился в 2,4 раза; $p < 0,05$), процесса липопероксидации (уровень ДК снизился в 2,1 раза; $p < 0,01$), и повышении активности ферментов системы АОЗ (активность СОД увеличилась на 1,9 раза; $p < 0,05$).

8. Проведение медицинской реабилитации пациентов с хроническим гепатитом и циррозом печени на фоне цереброваскулярной патологии с остаточными явлениями обострения заболеваний целесообразно с применением препаратов, содержащих аргинин и глутаминовую кислоту, а также комплекс витаминов группы В, оказывающих мембранопротекторное и метаболическое действие, способствует улучшению функционального состояния печени и обеспечивает стойкую клинико-биохимическую ремиссию и длительную субкомпенсацию патологического процесса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В предварительной диагностике хронических гепатитов и циррозов печени, сочетанных с цереброваскулярной патологией, необходимо уделять особое внимание проявлениям заболеваний печени (симптомокомплекс правого подреберья, диспепсические расстройства, гепатоспленомегалия) и психическим нарушениям при алкогольной энцефалопатии (астенический, астено-вегетативный и астено-невротический синдромы).

2. Критериями обострения и прогрессирования хронического гепатита и цирроза печени на фоне цереброваскулярной патологии служит дисбаланс цитокинов в сыворотке крови – увеличение содержания воспалительных (IL-1 β , IL-2, ФНП- α) и разнонаправленные изменения противовоспалительных (IL-4) цитокинов, а также увеличение концентрации средних молекул и угнетение активности ферментов системы антиоксидантной защиты – каталазы и супероксиддисмутазы.

3. Для достижения стойкой клинико-биохимической ремиссии и стабилизации фиброза при хроническом гепатите и циррозе печени на фоне цереброваскулярной патологии показана комбинированная терапия с использованием следующих препаратов: цитофлавин 10 мл внутривенно капельно 2 раза/сут в течение 10-12 дней, таблетированные формы – внутрь по 2 таб. 2 раза/сут, продолжительность курса лечения

составляет 25 дней; мексидол – 200-500 мг 1-2 раза/сут, внутривенно капельно медленно на 100 мл 0,9% раствора NaCl на протяжении 14 дней, затем в/м 100-250 мг/сут на протяжении 2 недель, затем таблетки 125-250 мг 3 раза/сут, длительность лечения – 2-6 недель; метамакс по 500 мг внутривенно 1 раз в сутки, курс лечения – 10-14 дней, затем переход на таблетированные формы, доза составляет 500 мг в сутки, продолжительность курса лечения составляет 4-6 недель.

4. При наличии остаточных явлений активности патологического процесса у больных с хронической патологией печени и цереброваскулярной патологией после стационарного лечения целесообразно проведение медицинской реабилитации с использованием комбинации препаратов глутаргина в таблетках по 0,75 3 раза в сутки, в течение 30-40 дней и мильгаммы внутримышечно по 2 мл ежедневно в течение 5-10 дней, в дальнейшем переход на более редкие инъекции (2-3 раза в неделю в течение 2-3 недель) с возможным продолжением терапии таблетированной формой для приема внутрь 1 раз в сутки до 28 дней.

Основные научные публикации по теме диссертационного исследования

*Статьи, опубликованные в рецензируемых научных изданиях,
рекомендованных ВАК при МОН ЛНР для публикации основных
результатов диссертационных исследований*

1. Кондуфор, О.В. Динамика показателей системы интерферона у больных с хроническим токсическим гепатитом этаноловой этиологии в сочетании с цереброваскулярной патологией / О.В. Кондуфор, Я.А. Соцкая // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. Сборник научных трудов. – Луганск. – 2019. – Выпуск 3 (153). – С. 13-20.

2. Структура психических расстройств у пациентов с цереброваскулярной патологией в зоне локального конфликта на Донбассе / Г.С. Рачкаускас, С.И. Радионова, О.А. Бобык, О.В. Кондуфор, Н.Э. Булкина // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2019. – Т. 4, № 4. – С. 174-180.

3. Кондуфор, О.В. Оценка уровня эндогенной интоксикации у больных с алкогольной болезнью печени, сочетанной с цереброваскулярной патологией в динамике лечения / О.В. Кондуфор, Я.А. Соцкая // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. Сборник научных трудов. – Луганск. – 2022. – Выпуск 4 (172). – С. 15-21.

4. Кондуфор, О.В. Перспективные подходы к лечению цереброваскулярных расстройств у лиц с хроническим гепатитом, вызванным алкогольного генеза / О.В. Кондуфор, Я.А. Соцкая // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2022. – Т. 20, № 2. – С. 32-37.

*Статьи в журналах, сборниках научных трудов
и материалов конференций*

5. Кондуфор, О.В. Динамика изоферментного спектра лактатдегидрогеназы у больных с хроническим токсическим гепатитом этаноловой этиологии в сочетании с цереброваскулярной патологией / О.В. Кондуфор, Я.А. Соцкая // Сборник научных трудов по материалам XVII международной научной конференции «Наука России: Цели и задачи». – Екатеринбург, 10 октября 2019 г. – С. 60-64.

6. Кондуфор, О.В. Значение показателей метаболического гомеостаза в оценке эффективности терапии больных с хроническим токсическим гепатитом этаноловой этиологии в сочетании с цереброваскулярной патологией / О.В. Кондуфор, Я.А. Соцкая // Сборник научных статей XXIV ежегодной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы инфекционных болезней в клинике и эксперименте». – Махачкала, 25-26 октября 2019 г. – С. 287-294.

7. Анализ и прогнозирование спектра аффективных расстройств у пациентов с цереброваскулярной патологией / Р.Б. Бондарь, Г.С. Рачкаускас, О.В. Кондуфор [и др.] // Материалы международной научно-практической конференции, посвящённой 75-летию Победы в Великой Отечественной войне «Интеграционная медицина, реабилитационные технологии: образование, наука и практика». – Донецк, 09 сентября 2020 г. – С. 51-54.

8. Кондуфор, О.В. Значение определения показателей цитокинового профиля крови у больных с алкогольной болезнью печени, сочетанной с цереброваскулярной патологией, в динамике лечения / О.В. Кондуфор, Я.А. Соцкая // Сборник научных трудов VIII съезда терапевтов Забайкальского края. – Чита, 24-25 сентября 2020 г. – С. 43-45.

Доклады на научных конференциях

9. Кондуфор, О.В. Оценка показателей цитокинового профиля крови у больных хроническим токсическим гепатитом, сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом / О.В. Кондуфор // Материалы XII Российской научно-практической конференции с

международным участием «Воронцовские чтения». – Санкт-Петербург, 28 февраля-2 марта 2019 г. – С. 36-38.

10. Кондуфор, О.В. Особенности цитокинового профиля крови у больных с хроническим токсическим гепатитом этаноловой этиологии на фоне хронической персистирующей герпесвирусной инфекции в сочетании с цереброваскулярной патологией / О.В. Кондуфор, Я.А. Соцкая // Материалы VI Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания». – Сочи, 30 октября-2 ноября 2019 г. – С. 109-110.

11. Применение цитофлавина в комплексной терапии расстройств невротического спектра / Г.С. Рачкаускас, Т.И. Ромашова, С.И. Радионова, Н.Э. Булкина, О.В. Кондуфор // Материалы Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать...болезнь». – Донецк, 14-15 ноября 2019 г. – С. 346-347.

12. Кондуфор, О.В. Значение определения уровня простагландинов и циклических нуклеотидов у больных с алкогольной болезнью печени в сочетании с цереброваскулярной патологией / О.В. Кондуфор, Я.А. Соцкая // Материалы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровый образ жизни и охрана здоровья». – Сургут, 3 апреля 2020 г. – С. 28.

13. Кондуфор, О.В. Оценка показателей системы глутатиона у больных с алкогольной болезнью печени, сочетанной с цереброваскулярной патологией / О.В. Кондуфор, Я.А. Соцкая // Материалы Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием «Боткинские чтения». – Санкт-Петербург, 16-17 мая 2020 г. – С. 134-135.

АННОТАЦИЯ

Кондуфор О.В. Клинико-патогенетическая характеристика, коррекция лечения и медицинская реабилитация больных хроническим гепатитом и циррозом печени в сочетании с цереброваскулярной патологией. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки). – ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ». – Луганск, 2022.

В ходе обследования 142 больных ХГ и ЦП на фоне ЦВП выявлены: синдром «метаболической» интоксикации наряду с изменениями уровня ферментов системы антиоксидантной защиты, вторичных мессенджеров, дисбаланс иммунологического гомеостаза, провоспалительных и профиброгенных ЦК в сыворотке крови. Доказана целесообразность использования комбинации препаратов на основе ЯКИНР, ЭМГП и мельдоний, а при МР – АГК и ТПЦ, что способствовало улучшению общего состояния больных, нормализации изученных биохимических, иммунологических показателей.

Ключевые слова: хронический гепатит, цирроз печени, цереброваскулярная патология, клиника, патогенез, лечение, медицинская реабилитация.

SUMMARY

Kondufor O.V. Clinical and pathogenetic characteristics, correction of treatment and medical rehabilitation of patients with chronic hepatitis and cirrhosis of the liver in combination with cerebrovascular pathology. – The manuscript.

Dissertation for the degree of candidate of medical Sciences in the specialty 14.01.04 - Internal Diseases (medical sciences). - SAINT LUKA LSMU. - Lugansk, 2022.

During the examination of 142 patients with HCG and CP against the background of CVP, the following were revealed: the syndrome of "metabolic" intoxication along with changes in the level of enzymes of the antioxidant defense system, secondary messengers, an imbalance of immunological homeostasis, proinflammatory and profibrogenic CC in blood serum. The expediency of using a combination of drugs based on YAKIR, EMGP and мельдоний, as well as MRAK and so on, which contributed to improving the general condition of patients, normalization of the studied biochemical, immunological parameters, was proved.

Keywords: chronic hepatitis, cirrhosis of the liver, cerebrovascular pathology, clinic, pathogenesis, treatment, medical rehabilitation.

Подписано в печать 28.11.2022 г.

Формат 60x84/16. Бумага офсетная. Гарнитура Times.

Печать офсетная. Усл. печ. л. 1.0.

Тираж 100 экз. Заказ № 39.

Цена договорная.

Отпечатано в

ФЛП Пальчак Андрей Владимирович
на цифровом издательском комплексе RankXeroxDocuTech 135
91061, г. Луганск, ул. Коцюбинского, 2 оф.2,
Тел: +38-(0642)-53-19-83, e-mail: elton21ug@mail.ru