

На правах рукописи



БЕЛОБОРОДОВА ЕКАТЕРИНА ВИТАЛЬЕВНА

**ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ
ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ
И ИХ СОЧЕТАНИИ С АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНЬЮ
И ОПИЙНОЙ НАРКОМАНИЕЙ.
ПРОГНОЗ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДЫ**

14.00.05 – внутренние болезни

14.00.16 – патологическая физиология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Томск – 2007

Работа выполнена в ГОУ ВПО Сибирский государственный
медицинский университет Росздрава

Научные консультанты:

доктор медицинских наук Черногорюк Георгий Эдинович

доктор медицинских наук, профессор Рязанцева Наталья Владимировна

Официальные оппоненты:

академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор Дыгай Александр
Михайлович

доктор медицинских наук, профессор Тетенев Федор Федорович

доктор медицинских наук Гибадулина Ирина Олеговна

Ведущая организация:

ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет

Защита состоится «___» _____ 2007 года, в «___» часов на заседании
диссертационного совета Д 208.096.02 при Сибирском государственном
медицинском университете по адресу: 634050, г. Томск, Московский
тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научной медицинской библиотеке
Сибирского государственного медицинского университета (634050, г.
Томск, пр. Ленина, 107).

Автореферат разослан «___» _____ 2007 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



Тюкалова Л. И.

Введение

Актуальность исследования. В настоящее время практическое здравоохранение всех стран мира столкнулось с серьезной проблемой колоссального распространения среди населения гепатотропных HCV- и HBV-инфекций [Шахгильдян И. В. и соавт., 1998; Серов В. В., Апросина З. Г., 2004; Ивашкин В. Т., 2005]. При этом доказана способность большинства вирусов к длительной, нередко пожизненной персистенции в организме инфицированного. При хронических вирусных гепатитах наблюдается интенсивная скрытая циркуляция возбудителя, что, как правило, приводит к формированию асимптомных труднодиагностируемых вариантов инфекции, неуклонное прогрессирование которых обуславливает после разного по продолжительности клинически латентного периода терминальное поражение печени [Соринсон С. Н., 1998; Хайтов Р. М., 2001; Абдукадырова М. А., 2002]. Несмотря на существенные достижения отечественных и зарубежных гепатологов в изучении механизмов прогрессирования HCV- и HBV-инфекций, многие аспекты данного заболевания еще не нашли окончательного решения. Не выяснены до конца ряд вопросов патогенеза ХВГ, а именно факторы, способствующие быстрой прогрессии патологического процесса в печени [Шерлок Ш., 1998; Соринсон С. Н., 1998; Серов В. В., Апросина З. Г., 2004].

На сегодняшний день является совершенно очевидным, что течение заболеваний печени вирусного генеза имеет значительную вариабельность. В связи с этим, безусловно, актуальными являются исследования, направленные на установление факторов, способствующих быстропрогрессирующему течению патологического процесса в печени и неблагоприятным исходам заболевания [Poynard T., 1997; Kenny-Walsh E., 1999; Майер К. П., 2000; Wiese M. et al., 2000; Блюм Х. Е., 2005].

В патогенезе хронических вирусных инфекций принципиальны два основных момента: биологическая стадия жизнедеятельности вируса и характер иммунного ответа макроорганизма [Ferrari C. et al., 1998; Ярилин, А. А., 1999; Boyer N., 2000; Игнатова Т. М., 2002]. Тяжесть течения вирусной инфекции обусловлена сложным комплексом взаимодействия инфекта и хозяина [Koziel, M. J., 1997; Серов В. В., Мухин Н. А., 2000; Маммаев С. Н. и соавт., 2002; Непомнящих Г. И. и соавт., 2002]. Именно на основании реагирования иммунной системы на присутствие вируса выделяют фазы течения ХВГ, длительность и выраженность которых и обуславливают клинику заболевания и скорость прогрессирования процесса в печени [Cheu C., Liaw Y., 1997]. Результаты реакций системы иммунитета на внедрение вируса могут быть различными: вести к уничтожению инфекта; быть недостаточно эффективными, но не приносящими вреда организму и вызывать повреждение органов и тканей, когда под угрозу ставится существование организма [Голоконская Н. П. и соавт., 2001; Покровский В. И., 2003]. Чрезвычайно широкое разнообразие и распространение вирусов, способность их к длительной персистенции, тяжелые осложнения и последствия инфицирования для здоровья человека обуславливают необходимость расширения и углубления фундаментальных исследований, касающихся изучения процессов в системе возбудитель инфекция—макроорганизм.

В связи с высокой частотой обнаружения вирусных маркеров у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, закономерно встает вопрос о взаимовлиянии повреждающих факторов на печень, каждый из которых самостоятельно может обу-

славливать тяжелое поражение этого органа [Лопаткина Т. Н., 2000; Танащук Е. Л., 2002; Серов В. В., 2004]. Патогенез хронических вирусных гепатитов в сочетании с АБП сложен и малоизучен [Маевская М. В., 2006; Хазанов А. И., 2006]. Механизмы неблагоприятного синергизма алкоголя и вирусов гепатита до конца не ясны. Несмотря на большие успехи в расшифровке механизмов патологического действия этанола на печень, исследователи каждый раз сталкиваются с практической реальностью – действие алкоголя на людей крайне вариабельно и индивидуально [Шерлок Ш., 1999; Гармаш И. В., 2002; Циммерман Я. С., 2004]. Очевидно, что заболевание, обусловленное воздействием алкогольного фактора на печень, является конечным результатом сложного взаимодействия биологической ранимости организма и влияния факторов окружающей среды [Хазанов А. И., 2003], среди которых ведущая роль на современном этапе отводится именно вирусным HCV- и HBV-инфекциям. Раскрытие механизмов прогрессирования процесса в печени с развитием тяжелого фиброза при этиологических факторах алкоголь и вирус, по-видимому, должно происходить во многом с позиции иммуногенетических аспектов, учитывая возможную общность патогенеза при воздействии данных агентов на организм [French, S. W., 1996].

Учитывая, что на сегодняшний день сформировано понятие о наркозависимом эпидемиологическом процессе ХВГ, несомненно, крайне актуальной становится оценка роли токсического агента – опиатов, как во взаимодействии с вирусом, так и в поражении печени при сочетанном генезе [Кожевникова Г. М., 2000; Томилка, Г. С., 2001; Семке В. Я., 2002]. Вызывающие гепатиты вирусы выявляются, как правило, у больных алкоголизмом и наркоманией и нередко в комплексе являются причиной хронических поражений печени [Логинов А. С., 2000; Масевич Ц. Г., Ермолаева Л. Г., 2002].

Типовой реакцией на хроническое поражение печени, вызванное множеством причин, включая, алкоголь и персистирующие вирусные инфекции, является – фиброз печени [Маянский Д. Н., 1998; Гарбузенко Д. В., 2001; Пинцани М., 2002; Павлов Ч. С. и соавт., 2005]. За прошедшие 15 лет произошли большие изменения в понимании клеточных и молекулярных механизмов регуляции коллагенообразования в печени. Установлено, что накопление экстрацеллюлярного матрикса при развитии фиброза печени – не статичный или однонаправленный процесс, а динамичный и регулируемый [Веремеенко К. Н., 1997; Калашникова М. М., 2000; Непомнящих Г. И., 2002]. Суждение о прогнозе хронических заболеваний печени основывается именно на представлении о скорости прогрессирования коллагенообразования в органе [Roynard T., 1997]. Патогенетические механизмы, ведущие к фиброзу печени весьма сложны и многообразны. На сегодняшний день становится очевидным, что это сложный динамический процесс, который может подвергаться своевременной терапевтической коррекции. Учитывая это, в настоящее время особое значение отводится изучению интимных механизмов фиброобразования, что, возможно, откроет новые направления в лечении заболеваний печени.

Цель исследования. На основании комплексного анализа клинкоморфологических данных составить целостное представление об особенностях клинического течения и исходах хронических гепатитов вирусной, алкогольной и сочетанной этиологии; путем вскрытия фундаментальных механизмов повреждения печени, оценки состояния иммунной системы и роли иммуногенетических маркеров разработать патогенетически обоснованные критерии прогноза заболевания.

Задачи исследования

1. Оценить этиологическую структуру хронических заболеваний печени на современном этапе.
2. Установить клинические особенности хронических вирусных гепатитов (HCV- и HBV-инфекции), протекающих изолированно и в сочетании с алкогольной болезнью и опишной наркоманией.
3. Представить комплексно морфологическое состояние ткани печени при хронических гепатитах вирусной, алкогольной и опишной этиологии.
4. На основании сопоставления клинико-anamnestических и морфологических данных выявить значимые факторы прогрессии заболевания вирусного, алкогольного и сочетанного генеза.
5. Оценить влияние алкогольного фактора на течение хронических вирусных гепатитов с установлением токсичных доз и длительности злоупотребления алкоголя.
6. Оценить риск развития тяжелого фиброза печени и установить механизмы фиброгенеза при хронических вирусных гепатитах и их сочетании с алкогольной болезнью и опишной наркоманией.
7. Оценить значение протеолитических ферментов и их ингибиторов в прогрессии фиброза у больных с хроническими заболеваниями печени различной этиологии.
8. Оценить роль нарушений клеточного и гуморального звеньев иммунитета в патогенезе прогрессирования заболеваний печени различной этиологии.
9. Выявить особенности цитокинпродуцирующей способности мононуклеарных клеток крови при хроническом действии гепатотропных повреждающих факторов.
10. Оценить роль полиморфных вариантов генов *IL4(C-590T)*, *IL4RA(I50V)*, *TNF α (G-308A)* и *SLC11A1(D543N)* в хронизации и прогрессировании заболеваний печени различной этиологии.

Научная новизна. Впервые комплексно и в сравнительном аспекте с применением современных иммуногенетических, молекулярно-биологических и морфологических методов исследования представлено течение и прогрессирование хронических заболеваний печени вирусного, алкогольного и сочетанного генеза с установлением тяжести поражения органа-мишени. Определена динамика фиброзообразования в печени при вирусной, алкогольной и сочетанной этиологии заболевания и установлены различные варианты прогрессии поражения печени при HCV- и HBV-инфекциях в Западно-Сибирском регионе. Впервые проведена ранжированность факторов, влияющих на тяжесть фиброза в печени и скорость его прогрессии при HCV- и HBV-инфекциях. Установлено, что в большей степени на развитие быстропрогрессирующего варианта течения заболевания влияет сопутствующее употребление алкоголя в высоких дозах, развитие перигепатоцеллюлярного фиброза, высокая гистологическая активность патологического процесса, гемосидероз печени и иммуногенетический статус пациента. Для течения хронического вирусного гепатита определен протективный аллель А гена *TNF α (G-308A)* и установлена его ассоциация с низким уровнем продукции провоспалительных цитокинов – ФНО- α и ИЛ-12, высоким содержанием ИЛ-4 и слабой степенью коллагенообразования в печени. Выявлен неблагоприятный иммуногенетический маркер –

генотип «СТ» гена *IL4(C-590T)*, ассоциированный с активными процессами коллагенообразования и тяжелым фиброзом в печени.

Впервые для жителей Западно-Сибирского региона определены токсичные дозы алкоголя и длительность алкоголизации, значимые для развития цирроза печени при сочетанном (с вирусом) и изолированном действии алкоголя с учетом пола пациента. Для алкогольного генеза поражения печени, впервые проведена ранжированность факторов прогрессии заболевания с определением высокой значимости наличия перигепатоцеллюлярного фиброза, женского пола и в меньшей степени – длительности и дозы потребляемого этанола.

Впервые при хроническом течении заболеваний печени вирусного, алкогольного и сочетанного генеза в сравнительном аспекте изучены состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета, цитокинпродуцирующая способность мононуклеаров в сопоставлении с тяжестью и длительностью течения патологического процесса. Полученные результаты позволили впервые установить однонаправленность иммунных реакций независимо от этиологического фактора поражения печени и характерные закономерности реагирования системы иммунитета в условиях хронического воздействия антигена.

Впервые установлена связь прогрессирования фиброза в печени при хроническом течении заболеваний вирусного, алкогольного и сочетанного генеза с ранним дисбалансом механизмов, регулирующих метаболизм коллагена. Уже на первой стадии фиброза печени выявлено снижение активности основных ферментов системы протеолиза, лимитирующих образование фиброзной ткани (коллагеназы, α_2 -макроглобулина). Впервые установлена стадийность в процессах прогрессирования фиброза в печени с более значимой ролью воспалительных реакций на начальных стадиях хронизации с последующим ведущим значением низкой интенсивности обмена коллагена.

Практическая значимость. В результате исследования получено целостное представление о клинико-морфологических проявлениях хронических заболеваний печени различной этиологии: вирусной (HCV, HBV), алкогольной, опийной и сочетанной, что практически значимо, как абсолютное знание, так и в дифференциально-диагностическом подходе ведения пациентов. Определена роль изученных этиологических факторов и их сочетания в прогрессии поражения печени до стадии цирротического перерождения, в развитии гепатоцеллюлярной карциномы и в летальности пациентов. Выявлены сроки формирования цирроза при вирусном, алкогольном и сочетанном генезе поражения печени, что является важным в определении прогноза течения заболевания. Установлено взаимопотенцирующее влияние вируса и высоких доз алкоголя в тяжести течения патологического процесса. Установлены значимые и ведущие факторы прогрессии, влияющие на степень и скорость поражения печени при хроническом гепатите алкогольного, вирусного и сочетанного генеза. Определены токсичные дозы алкоголя опасные по развитию цирроза печени с учетом пола пациента и длительности злоупотребления этанолом. Для пациентов с хроническим вирусным гепатитом установлены морфологические, биохимические и иммуногенетические маркеры быстропрогрессирующего течения заболевания. Полученные знания служат основой для формирования групп риска тяжелого течения заболевания печени и важны в определении тактики ведения больного.

Выявлены характерные морфологические феномены для поражения печени различного генеза, а также ключевые моменты активного коллагенообразования в органе в условиях хронического течения патологического процесса. Все это позволило установить ведущие механизмы прогрессирования фиброза в печени с учетом этиологии и тяжести заболевания, что, несомненно, является важным в понимании патогенетических аспектов коллагенообразования и прогрессии заболевания. Установленные реакции системы иммунитета и протеолиза при различном генезе заболеваний печени и тяжести патологического процесса представляют собой знания фундаментального характера о ведущих механизмах поражения органа-мишени.

Положения, выносимые на защиту.

1. Скорость прогрессирования фиброобразования в печени и тяжесть поражения органа-мишени при хроническом течении вирусных гепатитов различны, что определяется характеристикой вирусного процесса и характеристиками хозяина: фактом сопутствующего злоупотребления алкоголем, иммуногенетическим статусом пациента, особенностями метаболизма коллагена и железа в печени.

2. Тяжесть алкогольного поражения печени зависит от дозы, длительности употребления этанола, пола пациента, наличия активных вирусов гепатита. Для алкогольного генеза заболевания установлен характерный морфологический феномен – развитие перигепатоцеллюлярного фиброза, наличие которого объясняет прогрессирование алкогольного поражения печени в условиях слабой активности процесса и быструю прогрессию заболевания при сочетанной алкогольно-вирусной этиологии гепатита. Алкоголь, как фактор повреждения печени, является значительно более агрессивным и ведущим в развитии патологического процесса в сравнении с вирусами гепатита.

3. Хроническое течение заболеваний печени независимо от фактора поражения: вирус, алкоголь, опиаты или их сочетание сопровождается выраженным вторичным иммунодефицитом с высокой апоптотической готовностью лимфоцитов и низкой цитокинпродуцирующей способностью мононуклеаров. В условиях хронической персистенции антигена развивается поляризация иммунного ответа по Th-2 пути. Установленные реакции системного иммунитета, носят адаптационный характер, и отражают общие закономерности реагирования иммунной системы в условиях хронического присутствия антигена в организме.

4. Прогрессирование образования фиброзной ткани при хроническом течении заболеваний печени наблюдается на фоне раннего наступления дисбаланса в механизмах, регулирующих метаболизм коллагена. При начальных стадиях хронизации ведущая роль в коллагенообразовании отводится гистологической активности патологического процесса, что сопровождается высокой интенсивностью обмена коллагена с адаптационным значением данных реакций. При дальнейшем прогрессировании патологического процесса в печени и при развитии перигепатоцеллюлярного фиброза происходит истощение компенсаторных механизмов, и ведущее значение в активном росте фиброзной ткани приобретает низкая интенсивность обмена коллагена.

5. Тяжесть поражения печени при хроническом течении вирусных гепатитов определяется иммуногенетическим статусом пациента. Реакции системного иммунитета и процессы коллагенообразования в печени генетически детерминированы.

Внедрение в практику.

Основные результаты настоящей работы внедрены в лечебно-диагностический процесс отделений гастроэнтерологии Областной клинической больницы г. Томска, 3-й городской больницы г. Томска и медсанчасти №81 г. Северска, в клиниках Сибирского государственного медицинского университета и Томского военно-медицинского института. Основные результаты работы используются в учебном процессе кафедры терапии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов и кафедры госпитальной терапии СибГМУ. По результатам работы получено 9 патентов на изобретение с внедрением их в практику.

Апробация работы.

Основные положения работы докладывались на 9-й, 10-й, 11-й Российских гастроэнтерологических неделях (Москва, 2003–2005); на 9-й, 10-й, 11-й Российских конференциях «Гепатология сегодня» (Москва, 2004–2006); на 6-м Международном Славяно-Балтийском форуме (Санкт-Петербург, 2004); на 4-й и 5-й Восточно-Сибирских гастроэнтерологических конференциях «Клинико-эпидемиологические проблемы заболеваний органов пищеварения» (Абакан, 2004, 2005); на Фальк-симпозиуме № 144 (Берлин, 2004); на 10-й, 11-й, 12-й, 13-й Российских научно-практических конференциях «Достижения современной гастроэнтерологии» (Томск, 2002–2005); на 2-й, 4-й Областных научно-практических конференциях «Диагностика и лечение хронических гепатитов, достижения и перспективы» (Томск, 2004, 2006); на проблемной комиссии «Внутренние болезни» Сибирского государственного медицинского университета (Томск, 2003); на совместном заседании экспертной комиссии по «Внутренним болезням» и «Патофизиология» Сибирского государственного медицинского университета (Томск, 2006).

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 82 работы. Изданы 4 монографии.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 434 страницах, содержит 89 таблиц, 8 рисунков и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, четырех глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 837 источников, из них 329 отечественных и 508 иностранных.

Характеристика клинического материала и методы исследования

В работе представлены результаты обследования 418 пациентов, госпитализированных в отделение гастроэнтерологии Областной клинической больницы г. Томска в период с 2003 по 2006 г. Критериями включения пациентов в настоящее исследование служили положительные результаты на выявление маркеров вирусных гепатитов В, С в сыворотке крови, наличие алкогольного анамнеза или факта внутривенного употребления опиатов. У всех пациентов, вошедших в исследование, было установлено поражение печени, диагностированное на стадии хронического гепатита (288 пациентов – 68,9%), цирроза печени (130 больных – 31,1%) или гепатоцеллюлярной карциномы (13 пациентов – 3,1%). Согласно поставленным задачам все пациенты по этиологии заболевания были разделены на четыре основные группы и восемь подгрупп (табл. 1).

При положительных результатах ПЦР вирусное поражение расценивалось как ведущий этиологический фактор (группы I – HCV, II – HBV, IV – HCV), на фоне действия токсических агентов – алкоголя, опиатов или их сочетания (подгруппы сравнения 2, 4, 8) (табл. 1). Отдельно была выделена группа больных с развитием заболевания печени вследствие злоупотребления алкоголем (III группа – 29,1% от числа всех обследованных больных). У 2/3 из этих пациентов алкоголь явился изолированным этиологическим фактором поражения печени (подгруппа 5) и у 1/3 больных при алкогольном генезе заболевания были выявлены положительные серологические маркеры вирусных гепатитов при отрицательных результатах ПЦР (подгруппа сравнения - 6). В исследование вошли пациенты в возрасте от 16 до 73 лет (средний возраст обследованных составил $40,2 \pm 13,9$ лет), мужчин было 261 (62,4%), женщин – 157 (37,6%). У всех пациентов подробно выяснялся вирусологический анамнез с установлением возраста, длительности и пути инфицирования, а также наркотический и алкогольный анамнез (доза этанола, длительность употребления, возраст начала злоупотребления). Длительность течения вирусной инфекции в общей клинической группе пациентов в среднем составила $9,2 \pm 6,4$ лет. Длительность алкоголизации была от 1 года до 50 лет (со средними значениями – от $7,3 \pm 4,5$ лет в группе пациентов с наркотическим анамнезом до $15,8 \pm 7,7$ лет в группе с изолированным действием алкоголя). Доза потребляемого этанола в неделю в общей клинической группе колебалась от 150 до 2100 г (наиболее высокие средние значения были установлены в III группе больных – 729,8 г этанола в неделю). У пациентов IV группы (системный прием наркотиков) детализировался наркотический анамнез. Длительность употребления наркотиков, была от 2 до 26 лет. У всех пациентов с наркотическим анамнезом в сыворотке крови определялись маркеры вирусных гепатитов, как В, так и С, с наличием активной HCV-инфекции в сочетании с серологическими маркерами HBV в виде изолированных Hbscog AT. Часть пациентов (35 человек (46,7%)) употреблявших наркотики при обследовании находилась в состоянии абстиненции (с максимальным сроком 2 месяца), у других – (40 человек (53,3%)) исследования были проведены на фоне приема опиатов.

Таблица 1

Распределение пациентов по группам в зависимости от этиологии заболевания с выделением основных стадий прогрессирования патологического процесса в печени

Группы		Группа I			Группа II			Группа III			Группа IV			Всего
Подгруппы		1	2		3	4		5	6		7	8		
Состав		ХГС	ХГС+Алк	Всего	ХГВ	ХГВ+Алк	Всего	Алк	Алк+Вир	Всего	Нарк	Нарк+Алк	Всего	
Всего	абс.	101	66	167	32	22	54	84	38	122	24	51	75	418
	%	24,2	15,8	39,9	7,7	5,3	12,9	20,1	9,1	29,2	5,7	12,2	17,9	
Хронический гепатит	абс.	94	51	145	25	12	37	28	9	37	24	45	69	288
	%	32,7	17,7	50,4	8,7	4,2	12,9	9,7	3,1	12,9	8,3	15,6	24,0	
Цирроз печени	абс.	7	15	22	7	10	17	56	29	85	0	6	6	130
	%	5,4	11,5	16,9	5,4	7,7	13,1	43,1	22,3	65,4	0	4,6	4,6	
Гепатоцеллюлярная карцинома	абс.	2	0	2	3	1	4	5	2	7	0	0	0	13
	%	15,4	0	15,4	23,1	7,7	30,8	38,5	15,4	53,8	0	0	0	
Летальный исход	абс.	3	0	3	1	2	3	9	7	16	0	3	3	25
	%	12	0	12	4	8	12	36	28	64	0	12	12	

Примечание: Здесь и далее в таблицах применяются сокращенные обозначения групп: ХГС – хронический гепатит С; ХГВ – хронический гепатит В; Алк – злоупотребление алкоголем; Нарк – системная наркомания; Вир – выявлены маркеры вирусов гепатита при отрицательной ПЦР

Методы исследования.

Комплекс исследований, необходимый для решения поставленных в диссертационной работе задач, включал анализ клинико-эпидемиологических, анамнестических данных, определение биохимических показателей, специфическую диагностику вирусных гепатитов (у части пациентов определялся генотип HCV и вирусная нагрузка), патоморфологическое изучение биоптатов печени. В работе также проведена клиническая оценка ключевых параметров иммунной системы, ряда иммуногенетических маркеров, активности протеолитических ферментов и их

ингибиторов и содержание продуктов метаболизма коллагена в сыворотке крови (табл. 2).

Таблица 2

Распределение пациентов в соответствии с методами исследования

Методы исследования		Количество пациентов	
		абс.	%
I	Общеклиническое обследование	418	100
II	Морфологическое исследование ткани печени		
	Световая микроскопия биоптатов	407	97,4
	Изучение структурных особенностей гепатоцитов и клеточного состава инфильтрата портальных трактов	189	45,2
	Определение содержания Fe в ткани печени	170	40,7
III	Исследование иммунитета		
	Исследование субпопуляционного состава клеточного звена иммунитета	223	53,3
	Изучение показателей гуморального иммунитета	220	52,6
	Оценка продукции цитокинов мононуклеарами	72	17,2
IV	Иммуногенетический блок		
	Исследование полиморфизма генов цитокинов и их рецепторов	300	71,7
V	Изучение протеазно-ингибиторной системы		
	Исследование состояния протеазно-ингибиторной системы и продуктов метаболизма коллагена в сыворотке крови	359	85,9
Всего		418	100

Светооптическое исследование биоптатов печени

Взятый для исследования фрагмент ткани печени полученный методом слепой чрескожной пункционной биопсии печени под местной инфильтрационной анестезией немедленно помещали в фиксирующую жидкость, состоящую из 96% этилового спирта и формалина в соотношении 1:4. Препараты готовили по стандартной методике, заливали в парафин [Серов В. В., 1989]. Срезы толщиной 5–6 мкм исследовали с помощью следующих гистологических методик: окраска гематоксилином и эозином, окраска пикнофуксином по Ван Гизону коллагеновых волокон соединительной ткани печени, окраска пиронином по Браше на РНК, ШИК-реакция по Мак-Манусу на гликоген и гликопротеиды, окраска липидов суданом черным, реакция Перлса на верификацию железа [Серов В. В., 1989]. Биоптаты

считались информативными при обнаружении четырех и более портальных трактов с полноценными триадами (портальная вена, печеночная артерия, желчный проток). Индекс гистологической активности (ИГА) гепатита и степень фиброза рассчитывали по V. J. Desmet et al. (1994).

Изучали качественную и количественную характеристику состояния гепатоцитов как перипортальной, так и интралобулярной зон. Оценивали дистрофические процессы: гидропическую, жировую дистрофию, содержание в гепатоцитах железа. Обращали внимание на некроз гепатоцитов, портальную и интралобулярную клеточную инфильтрацию, а также характер фиброза.

Количественной оценке подвергался клеточный инфильтрат портальных трактов и внутри долек на срезах, окрашенных эозином и гематоксилином и по Браше. Подсчитывали абсолютное и относительное количество лимфоцитов, плазматических клеток, эозинофилов, нейтрофильных лейкоцитов, фибробластов во всех портальных трактах биоптата. Кроме того, подсчитывали гепатоциты со слабой, умеренной и выраженной концентрацией железа.

Для морфометрического исследования использовали компьютерную систему анализа изображений, включающую световой микроскоп с цифровой фотокамерой и программную обработку полученных изображений.

Исследования выполнены на кафедре патологической анатомии ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава (заведующий кафедрой, доктор медицинских наук, профессор Перельмутер В. М.).

Оценка иммунофенотипического профиля лимфоцитов

Определение содержания CD3+, CD4+, CD8+, CD22+, CD56+, CD95+ несущих лимфоцитов проводили иммуноцитохимическим методом с использованием набора реагентов фирмы «Дако» (Дания). Проводили подсчет 200 клеток и определяли относительное количество (%) положительно окрашенных клеток [Тоголян А. А., 2002].

Иммунологические исследования проводились совместно в лаборатории клинической иммунологии НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН г. Томск.

Исследование цитокинпродуцирующей способности мононуклеаров

Определение уровней IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-4, IL-10 и IL-12 в супернатантах культивированных мононуклеаров проводили с использованием твердофазного иммуоферментного «сэндвичевого» метода. Процедуру выполнения иммуоферментного анализа проводили по инструкциям, предлагаемым производителями тест-систем («Procon», Россия; «Cytimmune», США).

Учет результатов иммуоферментного анализа производили с помощью фотометра для микропланшетов «Multiscan EX» («ThermoLabSystems», Финляндия) при длине волны 450 (для IFN- γ , TNF- α , IL-2 и IL-4) и 490 нм (для IL-10 и IL-12). Концентрацию цитокинов вычисляли по калибровочной кривой.

Молекулярно-генетическое исследование

В работе были исследованы полиморфизмы генов фактора некроза опухолей-альфа (TNF α); интерлейкина 4 (IL4); рецептора к интерлейкину 4 (IL4RA), а также полиморфизмы гена макрофагального протеина 1, ассоциированного с естествен-

ной резистентностью к инфекционным заболеваниям (*SLC11A1*). Выделение ДНК проводили методом фенольной экстракции с помощью коммерческого набора «Вектор ДНК экстракция» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Изучение полиморфных вариантов исследуемых генов проводили с помощью амплификации соответствующих участков генома методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), используя структуру праймеров и параметры температурных циклов, описанных в геномной базе данных (GDB) и литературе. Рестрикцию изучаемых участков генома проводили соответствующими рестриктазами («Сибэнзим», Новосибирск). Генотипирование проводили путем разделения рестрицированных продуктов ПЦР в 3% агарозном геле в течение 30–40 мин и окрашивания бромистым этидием, визуализацией в проходящем УФ-свете на установке фирмы «Biokad». Исследования выполнены на базе НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН г. Томск (директор – академик РАМН Пузырев В. П.)

Методы исследования активности протеолитических ферментов и их ингибиторов в сыворотке крови

В работе изучали биохимические показатели, характеризующие обмен коллагена и эластина в сыворотке крови. Плазму получали центрифугированием цитратной крови при 3000 об./мин (в течение 5 мин). В плазме крови измеряли активность коллагеназы, эластазы, α_1 -протеиназного ингибитора, α_2 -макроглобулина и содержание фракций гидроксипролина. Биохимические показатели определяли по нижеприведенным методикам.

Определение коллагенолитической активности. Принцип метода заключается в инкубации ферментсодержащей биологической жидкости с коллагеном и последующем определении продуктов распада этого белка по содержанию оксипролина [Шараев П. Н., 1987].

Определение активности эластазоподобных протеиназ. Активность эластазоподобных протеиназ определяли по гидролизу субстрата N-бутилоксикарбонил-L-аланин-p-нитрофенилового эфира (БАНЭ). Содержание образующегося в результате гидролиза эфирной связи пара-нитрофенол измеряли по приросту оптической плотности при 347,5 нм [Оглоблина О. Г., 1984].

Определение активности α_2 -макроглобулина. Активность α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) определяли по аргинин-эстеразной активности комплекса трипсин+ α_2 -макроглобулин. Этот комплекс способен гидролизовать синтетический субстрат БАЭЭ, что выражается в увеличении оптической плотности раствора при длине волны 253 нм [Нартикова В. Ф., 1979].

Определение содержания гидроксипролина. Принцип метода основан на определении оптической плотности красного хромогена, полученного в результате конденсации продуктов окисления гидроксипролина с парадиметиламинобензальдегидом [Кузнецова Т. П., 1982]. Концентрацию общего, свободного, пептидо- и белковосвязанного гидроксипролина определяли по калибровочному графику стандартного 100 мкг/л раствора гидроксипролина.

Исследования выполнены на кафедре биохимии ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава (заведующий кафедрой, доктор медицинских наук, профессор Серебров В. Ю.).

Статистические методы анализа материала

Анализ количественных данных. Проверку на нормальность распределения фактических данных проводили с помощью критерия Шапиро-Вилка. Результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me , Q_1 – Q_3), и среднего \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$).

При проведении сравнений независимых выборок, при количестве групп = 2 в случае нормального распределения и равных дисперсий в группах применяли t -критерий Стьюдента для независимых наблюдений или критерий Аспера-Уолча при неравенстве дисперсий; при отклонении распределения от нормального применяли критерий Манна-Уитни.

При количестве выборок более 2, во избежание эффекта множественных сравнений, в случае нормального распределения применяли дисперсионный анализ или его непараметрический аналог – H -критерий Краскала-Уоллиса и, при достоверных межгрупповых различиях, для попарных сравнений применяли критерий Данна и Z -критерий Краскала-Уоллиса.

Для определения взаимосвязи между переменными вычисляли коэффициенты корреляции: при соответствии нормальному закону распределения – r Пирсона, при несоответствии нормальному закону распределения или бальных оценках – R Спирмена ($R(r) < 0,5$ – отсутствие взаимосвязи; $0,75 > R(r) \geq 0,5$ – средняя сила взаимосвязи; $R(r) \geq 0,75$ – сильная взаимосвязь).

Для проведения анализа ассоциаций количественных признаков с генотипами была выполнена проверка количественных показателей на нормальность распределения по тесту Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения сравнение средних значений нескольких переменных проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа, в случае ненормального распределения – непараметрическим методом Краскала-Уоллиса и Манна-Уитни [Allison D. B., 1987].

Анализ качественных данных. Для определения взаимосвязи между качественными переменными проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия согласия χ^2 (при объеме выборки более 50 и частотах более 5) или (при невыполнении этих требований) точный критерий Фишера. При размерностях таблиц больше чем 2×2 , при достоверных различиях эмпирических форм распределения изучаемых признаков при попарных сравнениях применяли точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным – 0,05.

Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга (ПХВ) с помощью критерия χ^2 . Расчет наблюдаемой полокусной гетерозиготности проводили по формуле: $h_{obs} = N_o/N$, где $N_o = \sum E_{Nj}$ – общее число всех гетерозигот в данной выборке (N); теоретическую гетерозиготность рассчитывали: $h_{exp} = 1 - \sum p_i^2$, где p_i – частоты аллелей соответствующего локуса [Животовский Л. А., 1983].

Ожидаемую гетерозиготность рассчитывали по М. Nei (1987). Относительное отклонение ожидаемой гетерозиготности от наблюдаемой (D) рассчитывали по формуле: $D = (h_{obs} - h_{exp})/h_{exp}$, где h_{obs} и h_{exp} – ожидаемая и наблюдаемая гетерозиготность соответственно.

Для оценки ассоциаций полиморфных вариантов генов с патологическим фенотипом рассчитывали показатель отношения шансов (OR) по формуле: $OR =$

ad/bc; где a – частота анализируемого аллеля у больных; b – частота анализируемого аллеля в контрольной выборке; c и d – суммарная частота остальных аллелей у больных и в контроле соответственно. Величина OR = 1 указывает на отсутствие ассоциации, RR>1 – имеет место при положительной ассоциации «фактор риска» и RR<1 – отрицательная ассоциация аллеля с заболеванием. Обсуждение величин RR проводили при уровне значимости не более 5%.

Для оценки связи качественных признаков с исследуемыми генетическими маркерами использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Иейтса на непрерывность при числе степеней свободы равном 1 и точный тест Фишера при ожидаемом числе наблюдений, хотя бы в одной из ячеек таблицы сопряженности менее 5.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ клинического материала, представленного в работе позволил установить, что в настоящее время этиологическая структура заболеваний печени при первичном обращении пациентов в терапевтический стационар является следующей: изолированный вирусный генез выявлен почти у трети пациентов (31,8%) при ведущем значении HCV-инфекции, которая встречалась в 3 раза чаще, чем HBV. Изолированный алкогольный генез – установлен у 1/5 больных (20,1%) и сочетанная этиология поражения печени отмечена почти в половине числа случаев (48,1%) (табл. 1). При впервые диагностированном ХГ (2/3 пациентов) почти в половине случаев была установлена изолированная вирусная этиология заболевания (41,3%), с ведущим этиологическим фактором в виде HCV-инфекции (32,7%), у половины пациентов – сочетанный генез поражения печени: вирус+опиаты (24%), и с такой же частотой (25%) – вирус+алкоголь. И только в 9,7% случаев при диагнозе ХГ был выявлен изолированный алкогольный генез поражения. Этиологическая структура цирроза, который был установлен как впервые диагностированное заболевание у 1/3 обследованных пациентов, выглядела следующим образом: более чем в половине случаев ЦП был обусловлен алкогольным генезом поражения (65,4%), причем у 2/3 из этих пациентов (43,1%) наблюдалось изолированное действие алкоголя без присутствия в сыворотке крови маркеров вирусных гепатитов. Почти у четверти пациентов (23,8%) в основе цирроза была сочетанная этиология заболевания (вирус+алкоголь) и только у 10,8% пациентов диагностирован изолированный вирусный генез поражения печени с равной долей HCV и HBV инфекции (табл. 1). Таким образом, анализ этиологической структуры заболеваний печени показал, что в настоящее время, ведущее значение в генезе поражения печени имеют два этиологических фактора: это – HCV-инфекция – основная причина ХГ, и изолированное действие этанола, обуславливающее самую высокую частоту развития ЦП.

В результате исследования установлено, что независимо от генеза ХГ клинические проявления заболевания печени (на основании жалоб пациентов) оказались сконцентрированы в пяти основных синдромах: астенический, болевой, диспепсический, синдром кишечной диспепсии, геморрагический синдром. Ведущими клиническими синдромами при всех этиологических факторах поражения печени на стадии ХГ были синдромы астении и диспепсии (установлены у подавляющего большинства больных). Частота встречаемости клинических синдромов не имела какой-либо специфики в зависимости от генеза заболевания. При этом результаты объективного обследования пациентов позволили установить клинические особенности течения ХГ в зависимости от фактора поражения. Выявлено, что при изоли-

рованной вирусной этиологии заболевания (независимо от специфики инфекта) синдром гепатомегалии наблюдался менее чем в половине случаев (HCV – 39,2%, HBV – 40%) и в основном это было умеренное увеличение печени. Спленомегалия и желтуха оказались не характерны для изолированного течения ХВГ (отмечены у единичных больных – в 7,5 и 5 % случаев соответственно). При сопутствующей опийной наркомании в сравнении с изолированным вирусным генезом заболевания у пациентов достоверно чаще были установлены синдромы гепатомегалии (63%) ($p=0,05$) и спленомегалии (у ¼ больных) ($p=0,02$), что, очевидно, связано с дополнительным, активным метаболизмом наркотических веществ. Пациенты с сопутствующим злоупотреблением алкоголя также отличались от изолированного вирусного генеза поражения высокой частотой регистрации у них гепатомегалии (HCV – 70,6%, HBV – 66,7%), причем отмечалось более значительное увеличение печени, и достоверно чаще, при алкогольном анамнезе наблюдался синдром желтухи (при HCV – 28,6%, при HBV – 33,3%). Самая высокая частота регистрации гепатомегалии (89,3%), синдрома желтухи (56%) и спленомегалии (28,6%) была установлена при изолированном алкогольном генезе ХГ, что значительно отличало алкогольное поражение печени от вирусной этиологии заболевания. В результате проведения многомерного статистического анализа единственными клиническими критериями, значимо связанными с тяжелым фиброзом в печени при вирусном и сочетанном генезе заболевания оказались гепатомегалия и желтушность кожных покровов. Было установлено, что наличие у пациентов гепатомегалии увеличивало шансы тяжелого фиброза и ЦП в 5,6 раз (ДИ 1,75–17,8), а наличие желтухи – в 4,1 раз (ДИ 1,6–10,4).

Анализ внепеченочных проявлений заболевания позволил установить, что при изолированном вирусном генезе поражения уже на стадии ХГ наблюдается достаточно высокая частота регистрации эрозивных повреждений верхних отделов ЖКТ (HCV – 40,4%, HBV – 40%), гипотонии желчного пузыря (HCV – 57,5%, HBV – 50%), ЖКБ (HCV – 18,1%). В данном исследовании впервые отмечена высокая частота регистрации ЖКБ при ХГ HCV-этиологии – практически у каждого пятого больного был диагностирован холелитиаз. Кроме того, в результате исследования установлено, что более высокая частота регистрации ЖКБ при алкогольном генезе заболевания выявлена именно в случае наличия у пациентов серологических маркеров вирусных гепатитов, что также указывает на значимость вирусного агента в генезе холелитиаза. При течении ХВГ на фоне злоупотребления алкоголем, установлен достоверный рост частоты встречаемости эрозивных повреждений желудка и пищевода, и в ряде случаев зарегистрированы лабораторные проявления нефропатии, что является достаточно закономерным, учитывая системное действие алкоголя на организм. При этом необходимо отметить, что при изолированном течении вирусных гепатитов ни в одном случае не было установлено поражения почек, которое было выявлено только в группе наркоманов – у каждого пятого больного был диагностирован хронический гломерулонефрит, чаще смешанная форма.

Анализ биохимических показателей у пациентов с ХГ различного генеза позволил выделить ведущие биохимические синдромы. Установлено, что при ХГ изолированного вирусного генеза у каждого четвертого больного отсутствуют какие-либо биохимические синдромы, указывающие на поражение печени. Синдром цитолиза и иммуновоспалительный синдром были выявлены лишь у половины пациентов с ХГС и у трети с ХГВ (во всех случаях при коэффициенте де Ритиса

менее 1). Для ХГ изолированного вирусного генеза не характерны синдромы холестаза и гипербилирубинемии. При сопутствующей опишной наркомании в сравнении с изолированным течением ХВГ не было установлено достоверных отличительных признаков со стороны изученных биохимических маркеров. При этом анализ лабораторных показателей у пациентов с ХВГ в сочетании со злоупотреблением алкоголя показал, что в данной группе, в сравнении с изолированным вирусным генезом поражения, достоверно чаще регистрируется синдром цитолиза, который был выявлен у подавляющего большинства пациентов с алкогольным анамнезом (HCV – 82,4%, HBV – 58,3%), с достоверно более высокими значениями обоих трансаминаз. Анализ биохимических показателей при ХГ изолированного алкогольного генеза позволил установить, что регистрируемые у пациентов синдромы цитолиза с преобладанием митохондриального «печеночного» фермента (коэффициент де Ритиса более 1), иммуновоспалительный синдром, синдром гипербилирубинемии, с повышением именно прямой фракции фермента, характерны в основном для периода ОАГ, в состоянии которого достаточно часто (в 41%) были госпитализированы пациенты с ХАИ. Именно в результате этого изолированный алкогольный генез заболевания отличался от вирусной этиологии ХГ достоверно более высокой частотой регистрации у пациентов синдромов холестаза и гипербилирубинемии. В условиях даже непродолжительной абстиненции у пациентов с ХАГ была установлена быстрая нормализация трансаминаз с более длительным сохранением синдромов гипербилирубинемии и гепатомегалии. Необходимо отметить, что при изолированном алкогольном генезе ХГ в 18,5% случаях не было выявлено каких-либо изменений со стороны анализируемых лабораторных показателей, когда диагноз пациентам был установлен на основании наличия синдрома гепатомегалии и алкогольного анамнеза. По данным многомерного статистического анализа единственным биохимическим критерием, который оказался значимо связанным с тяжелым фиброзом в печени, было повышенное значение «печеночного» фермента АсАТ.

В большинстве случаев цирроз печени, HCV-этиологии, соответствовал классу А по Child-Pugh (57,1%), HBV- классу В (57,1%). При сравнительном анализе не было установлено достоверных различий в тяжести течения заболевания в зависимости от специфики инфекта. Не было отмечено и влияния сочетанной этиологии поражения на тяжесть ЦП. При этом ЦП алкогольного генеза отличался достоверно более тяжелым течением в сравнении с вирусной этиологией заболевания (у половины пациентов с алкогольным циррозом была установлена конечная стадия заболевания – класс С по Child-Pugh). Безусловно, основную роль в тяжести клинических проявлений цирроза алкогольной этиологии играла острая алкогольная интоксикация, в состоянии которой поступило треть пациентов с данным диагнозом. Состояние ОАГ и определило большую тяжесть алкогольного ЦП, так как именно эти больные во всех случаях соответствовали по тяжести течения заболевания классам В и С по Child-Pugh. В результате исследования не было установлено влияния наличия серологических маркеров вирусных гепатитов на тяжесть клинических проявлений алкогольного цирроза. Данный факт подчеркивает ведущее значение именно алкоголя как наиболее агрессивного фактора определяющего степень поражения печени. В условиях строгого отказа от злоупотребления, алкогольный ЦП протекает достаточно благоприятно с переходом заболевания у большинства пациентов в класс А по Child-Pugh за исключением случаев с развитием

рака печени. Анализ причин летальности (25 человек – 5,2% от всех обследованных) подтвердил это. Было установлено, что, несомненно, в отношении неблагоприятного прогноза, более опасна вирусная этиология ЦП летальный исход наступил при ней почти в 3 раза чаще, чем при алкогольном ЦП (в 28,6% и 10,6% случаев соответственно).

В работе проведена оценка этиологической структуры ГЦК, которая при изученной этиологии заболевания печени диагностирована достаточно часто – в 10% от числа всех циррозов являясь во всех случаях его осложнением. Более чем у трети пациентов ГЦК имела в основе своего развития изолированный вирусный генез ЦП без превалирования в этиологии HBV- или HCV-инфекции (23,1% и 15,4% соответственно), у четверти пациентов сочетанный генез заболевания (вирус+алкоголь) и более чем в половине случаев (53,8%) алкогольную этиологию поражения печени. В результате сравнительного анализа было установлено, что изолированный вирусный, алкогольный и сочетанный генез заболевания в равной степени обуславливают развитие рака печени.

Морфологическое исследование биоптатов печени позволило установить, что при изолированном течении ХВГ (HCV и HBV этиологии) у большинства пациентов наблюдается слабая степень активности патологического процесса (65,6% и 71,4% соответственно) и в половине случаев только I стадия хронизации (48,5% и 53,1% соответственно) (табл. 3). ЦП HCV-этиологии был установлен у единичных больных (7,2%), при этом HBV-инфекция по результатам исследования явилась причиной развития цирроза в 3 раза чаще, чем ХГС (21,9%). Однако в половине случаев при хроническом течении HCV и HBV инфекций у пациентов был выявлен умеренный (35,1% и 21,9% соответственно) и тяжелый фиброз печени (III-IV стадии) (16,5% и 25% соответственно) (табл. 3). Для установления факта влияния на тяжесть поражения печени данных вирусологического анамнеза и характеристик вируса, основные морфологические показатели были проанализированы в работе с учетом возраста инфицирования пациентов и длительности течения вирусного процесса. При анализе также учитывались путь заражения, генотип, вирусная нагрузка HCV и дополнительное наличие в сыворотке крови HBsAg Ab. Результаты исследования показали, что на тяжесть поражения печени при ХВГ влияет путь инфицирования и длительность персистенции инфекта в организме свыше 10 лет. При инфицировании в результате гемотрансфузий достоверно чаще (в 3 раза) у пациентов был диагностирован ЦП в сравнении с заражением (HCV, HBV) путем внутривенной наркомании (в 23,7% и в 6,7% соответственно).

Для заболевания изолированного вирусного генеза в работе установлен определенный временной рубеж – 10 лет, по истечению которого у пациентов регистрируется достоверно более тяжелое поражение печени. А именно, достоверно чаще при персистенции инфекта свыше 10 лет у пациентов наблюдалась умеренная и высокая активность процесса (30,6% и 65,1% соответственно), а также тяжелый фиброз печени (стадия III–IV) (18,5% и 37,6% соответственно). То есть результаты исследования показали, что поражения печени вирусного генеза с течением времени имеет прогрессирующий характер, причем прогрессирование коллагенообразования при вирусной этиологии заболевания в основном происходит на фоне высокой активности патологического процесса. Это подтверждается и установленной в работе именно при вирусной этиологии поражения печени высокой корреляционной связью между ИГА процесса и стадией фиброза ($p < 0,001$; $R = 0,78$).

У пациентов с изолированным алкогольным генезом заболевания, также была установлена положительная корреляционная связь между гистологической активностью процесса и тяжестью фиброза, однако эта зависимость оказалась слабой ($R=0,52$), что подчеркивает разные механизмы коллагенообразования в печени при действии вирусного и алкогольного агента.

Таблица 3

Данные морфологического исследования биоптатов печени у пациентов с различной этиологией заболевания

Группы		ХГС	ХГС+	ХГВ	ХГВ+	Алк	Алк+	Нарк	Нарк+	Р парн.		
		1	Алк 2	3	Алк 4	5	Вир 6	7	Алк 8			
Активность процесса	Слабая	abc	61	33	20	4	21	6	16	18	p2:4=0,04 p3:4=0,01 p7:8=0,01	
		%	65,6	60,0	71,4	26,7	51,2	46,2	80,0	43,9		
	Умеренная	abc	26	18	7	7	14	4	3	20		p7:8=0,01
		%	28,0	32,7	25,0	46,7	34,2	30,8	15,0	48,8		
	Высокая	abc	6	4	1	4	6	3	1	3		p3:4=0,04
		%	6,5	7,3	3,6	26,7	14,6	23,1	5,0	7,3		
Стадия фиброза	I	abc	47	13	17	3	9	2	11	12	p1:2<0,001 p1:5<0,001 p3:4=0,004 p7:8=0,03	
		%	48,5	19,7	53,1	13,6	11,0	5,3	52,4	24,5		
	II	abc	34	28	7	6	10	3	8	23		p1:5<0,001
		%	35,1	42,4	21,9	27,3	12,2	7,9	38,1	46,9		
	III	abc	9	10	1	3	9	4	2	8		ns
		%	9,3	15,2	3,1	13,6	11,0	10,5	9,5	16,3		
	IV	abc	7	15	7	10	54	29	0	6	p1:2=0,009 p1:3=0,04 p1:5<0,001 p2:5<0,001 p5:8<0,001	
		%	7,2	22,7	21,9	45,5	65,9	76,3	0	12,2		

Кроме того, в исследовании было установлено, что на тяжесть поражения печени при вирусном генезе заболевания влияют так называемые факторы хозяина - наличие ожирения и ЖКБ. При сопутствующем ожирении у больных с ХГС достоверно чаще регистрировалась умеренная и высокая активность гепатита в сравнении с пациентами, не имеющими избыток веса (54,8% и 36,1% соответственно). При сопутствующем холелитиазе достоверно чаще, более чем в 2 раза у пациентов был диагностирован тяжелый фиброз печени (в 51,7% случаев в сравнении с

26,1%). При этом не было установлено влияния на тяжесть поражения печени характеристик вируса HCV (вирусная нагрузка, генотип), наличия сопутствующих HBeAg Ab не влиял также пол и возраст инфицирования пациента.

В результате исследования выявлена определенная динамика фиброобразования в печени при изолированном течении вирусных гепатитов: фиброз I стадии был установлен в среднем через 7,6 лет после факта инфицирования; II стадии – через 8,4 лет; III стадия – через 12,4 лет и цирроз печени вирусного генеза – через 19,5 лет.

Предполагая, что интенсивность коллагенообразования не изменяется со временем и, ориентируясь на выводы о средней скорости прогрессирования фиброза в печени [Roynard, T., 1997], в исследовании было установлено, что практически у трети пациентов с ХВГ (30,3%) наблюдается быстропрогрессирующий вариант течения заболевания, когда умеренный фиброз (II стадия) был сформирован в течение 5 лет и менее, а тяжелый фиброз в течение – 10 лет и менее персистирования вирусов в организме. Практически у половины больных (46,8%) имеет место средняя прогрессия ХВГ: умеренный фиброз (II стадия) был установлен в среднем через 10 лет от начала инфицирования, и у 23% пациентов отмечен медленный рост фиброзной ткани в печени (при длительности инфицирования 20 лет и более установленная стадия хронизации процесса соответствовала I или II).

Учитывая, что в задачи работы входила оценка влияния сопутствующей опийной наркомании и злоупотребления алкоголем на тяжесть поражения печени при ХВГ, в исследование был включен сравнительный анализ данных морфологического исследования ткани печени при сочетанном генезе поражения и изолированном течении вирусных инфекций с учетом анамнестических данных. В результате исследования установлено, что опийная наркомания как изолированный токсический фактор не влияет на тяжесть поражения печени при хроническом течении вирусных гепатитов, что доказано и при анализе морфологических данных, полученных у пациентов без абстинентного синдрома. Средние показатели ИГА и стадии фиброза в сравниваемых группах достоверно не различались. При сопутствующем внутривенном употреблении наркотиков слабая активность процесса была выявлена, как и при изолированном течении ХГС в большинстве случаев (80%), и также у большинства пациентов с наркотическим анамнезом установлена только I стадия хронизации процесса (52,4%).

При этом анализ влияния алкогольного фактора на течение ХВГ четко показал, что злоупотребление алкоголем значительно отягощает патологический процесс в печени при HCV и HBV-инфекциях. Так, потребление этанола в высоких дозах – средние дозы этанола в неделю у пациентов с HCV-инфекцией составили – 471,1 г (суточная доза – 67,3 г), при HBV – 467,3 г (66,8 г) и продолжительное по времени (9,4 и 12,6 лет соответственно) обуславливает высокую активность процесса в печени (при HBV генезе), а также развитие достоверно более тяжелого фиброза. При злоупотреблении алкоголем в условиях выявленных высоких доз потребляемого этанола (в среднем 70 г в день) происходит достоверное увеличение количества больных с ЦП (при HCV-инфекции – в 3 раза, при HBV-инфекции – в 2 раза) и быстропрогрессирующим вариантом течения заболевания, что было установлено более чем у половины пациентов с сочетанной этиологией поражения печени (в 57%). Подтверждает последнее и то, что сопутствующее злоупотребление алкоголем приводит к значительному и достоверному сокращению срока, не-

обходимого для формирования ЦП (почти в 2 раза). Так, при сочетанной этиологии заболевания ЦП был в среднем сформирован за 11,7 лет, при изолированном течении ХВГ – за 19,5 лет. Результаты многомерного статистического анализа также подтвердили высокую значимость злоупотребления алкоголем в развитии более тяжелого фиброза в печени при ХВГ. Было установлено, что при сочетанном генезе поражения шанс развития умеренного и тяжелого фиброза (II–III стадии) был в 5,2 раза выше (ДИ 2,2–12,3) в сравнении с изолированной вирусной этиологией заболевания.

Поражение печени у пациентов с алкогольной болезнью, где этанол явился единственным этиологическим фактором повреждения, оказалось в нашем исследовании самым тяжелым. У большинства пациентов с алкогольной болезнью, как было отмечено выше, была установлена стадия ЦП. При этом необходимо отметить, что, несмотря на выявленный тяжелый фиброз при изолированном действии алкоголя заболевание печени в половине случаев протекало только со слабой активностью патологического процесса. Наличие серологических маркеров вирусных гепатитов при ведущей этиологической роли алкоголя не влияло на тяжесть поражения печени. При алкогольной этиологии заболевания фиброз в печени оказался даже более тяжелым, чем при сочетанном генезе поражения в виде вируса и алкоголя. Так, ЦП при алкогольной болезни был выявлен в 3 раза чаще, что очевидно связано с достоверно более отягощенным алкогольным анамнезом у пациентов с «изолированным» токсическим генезом заболевания (доза этанола в сутки в среднем составила 101 г в течение 16 лет). Установленный факт еще раз подчеркивает ведущее и определяющее значение в повреждении ткани печени именно этанола среди всех изученных факторов агрессии.

И, безусловно, алкоголь в высоких дозах показал себя значительно более агрессивным агентом для печени, чем вирусы гепатита, обуславливая существенно большую частоту развития ЦП – почти в 10 раз при сравнении с HCV-инфекцией и в 3 раза с – HBV. При проведении многомерного статистического анализа было установлено, что изолированный алкогольный генез заболевания, в сравнении с вирусной этиологией поражения, обуславливает шансы развития тяжелого фиброза и ЦП в 9,1 раз выше (ДИ 1,6–48,9).

Тщательный анализ анамнестических данных четко показал значимую роль в тяжести алкогольного поражения печени дозы потребляемого этанола и длительности ХАИ, как при изолированном действии алкогольного фактора, так и сочетанной этиологии заболевания, что нашло свое отражение и в результатах многомерного статистического анализа.

Кроме того, было установлено, что алкоголь наиболее значительно поражает печень у женщин, обуславливая существенно более высокую частоту развития у них ЦП - при «изолированном» действии алкоголя – в 1,5 раза, при сочетанной этиологии – в 3,5 раза. И именно женский пол по результатам многомерного статистического анализа оказался наиболее высоко и значимо ассоциирован с тяжелым фиброзом в печени. У злоупотребляющих алкоголем женщин шанс развития тяжелого фиброза был в 6,3 раза выше, чем у мужчин (ДИ 1,6–24,6). При этом токсичная доза этанола для развития ЦП у них была в 2 раза меньше.

Для установления факта взаимовлияния вируса и алкоголя на тяжесть поражения печени был проведен сравнительный анализ длительности и дозы потребляемого этанола между группами пациентов с сочетанной этиологией заболевания,

и только с изолированным алкогольным генезом поражения при разных стадиях фиброза. Было установлено, что при наличии у злоупотребляющих пациентов активных вирусов гепатита, как умеренный фиброз, так и ЦП развивается у них за достоверно меньший срок течения заболевания в сравнении с действием на печень только этанола (при II стадии фиброза – срок оказался в 2 раза меньше, при ЦП – почти на 1/3). Полученные данные подчеркивают роль вируса как отягощающего и взаимодействующего фактора с этанолом в прогрессии заболевания.

В исследовании было изучено влияние малых доз этанола (менее 120 г в неделю) на тяжесть поражения печени при HCV- и HBV-инфекциях. В результате анализа было установлено, что малые выше обозначенные дозы при регулярном их употреблении не отягощают течение ХВГ (не влияют на тяжесть фиброза и активность процесса в печени). При этом необходимо отметить выявленные в работе крайне высокие дозы потребляемого алкоголя (у большинства злоупотребляющих пациентов), часто превышающие принятые токсичные дозы по развитию ЦП, причем это касается и больных с сочетанной этиологией заболевания в ряде случаев, у которых был установлен только умеренный фиброз печени, что, безусловно, требует анализа генетических аспектов.

В результате проведения морфологического блока работы в исследовании было изучено состояние перипортальных и интралобулярных гепатоцитов, а также клеточный состав инфильтрата портальных трактов с учетом этиологии заболевания. Данный анализ преследовал цель установить дифференциально-диагностические критерии поражения печени при различной этиологии заболевания и приблизиться к пониманию патогенетических механизмов прогрессии патологического процесса в печени при действии различных гепатотропных агентов. В результате исследования было установлено, что по данным световой микроскопии невозможно достоверно и четко судить о генезе поражения печени (вирус, алкоголь, сочетанный генез). Выявлена лишь достоверно большая частота встречаемости жировой дистрофии гепатоцитов при сочетанной этиологии заболевания печени (в 12,0%) и при алкогольной болезни (в 6,0%) в сравнении с вирусным генезом поражения ($p < 0,001$), при котором в среднем только 2,3% гепатоцитов находились в состоянии жировой инфильтрации. Гидропическая дистрофия интралобулярных и перипортальных гепатоцитов имела место при различной этиологии заболевания печени, без достоверной разницы между группами сравнения (выявлена с минимальным средним – в 21% гепатоцитах при вирусном генезе поражения и с максимальным средним – в 34% – при сопутствующем влиянии опиатов). В результате исследования было установлено, что как при вирусном, алкогольном, так и сочетанном генезе поражения печени воспалительный инфильтрат портальных трактов был представлен в основном лимфоцитами (43,9%–47,5% от всех клеток) и мононуклеарами (40,6%–43,3% от всех клеток) с меньшим числом содержания плазмациитов, эозинофилов и нейтрофилов. Полученные результаты подтверждают и подтверждают общность механизмов повреждения ткани печени при хроническом воздействии как вирусного, так и алкогольного агента с ведущим значением именно иммуноопосредованного поражения ткани печени.

При проведении световой микроскопии биоптатов в работе был сделан акцент на выявление фиброза центральных вен, так как, именно эта локализация фиброзной ткани, по мнению ряда авторов [Серов В.В., Лапиш К., 1989] является характерной для токсического поражения печени. Фиброз центральных вен был

выявлен у подавляющего большинства пациентов, как с сочетанной этиологией заболевания печени (73,9%), так и при изолированном действии алкоголя (70,2%) и в обоих случаях достоверно чаще, чем при вирусном генезе поражения печени (17,8%) (табл. 4). Кроме того, фиброз центральных вен достоверно чаще был зарегистрирован в группе пациентов с сопутствующим влиянием на печень наркотических веществ (46,1% случаев), что позволяет рассматривать данную локализацию фиброзной ткани и как диагностический признак токсического действия опиатов. Факт выявления фиброза центральных вен у подавляющего большинства пациентов с алкогольным анамнезом, который обнаружен достаточно редко при вирусном генезе поражения печени, соответствует существующей в настоящее время теории о различных вариантах эволюции фиброза при воздействии гепатотропных агентов.

Таблица 4
Особенности фиброзообразования в печени при хронических заболеваниях
печени различной этиологии

Показатели		ХВГ	ХВГ+ Алк.	Алк.	Нарк.	Р м/гр	Р парные
		1	2	3	4		
Фиброз центральных вен	абс.	13	34	40	6	<0,001	p1-2<0,0001
	%	17,8	73,9	70,2	46,1		p1-3<0,0001
							p1-4=0,034
Перигепато- целлюлярный фиброз	абс.	29	30	43	4	<0,001	p1-2=0,007
	%	39,5	66,7	75,4	30,8		p2-4=0,028
							p1-3<0,0001
							p3-4=0,006

Кроме того, в результате исследования для алкогольного поражения печени установлена еще одна характерная локализация фиброзной ткани – это развитие перигепатоцеллюлярного фиброза (табл. 4). Данный морфологический феномен был выявлен у подавляющего большинства пациентов с алкогольным анамнезом (АБП – 75,4%; сочетанная этиология – 66,7%) и достоверно чаще в сравнении с изолированным течением ХВГ (39,7%). Перигепатоцеллюлярный фиброз представляет собой коллагенизацию базальной мембраны гепатоцитов. Несомненно, данная локализация фиброза значительно нарушает кровоснабжение клеток печени и обменные процессы в гепатоцитах, обуславливая их гибель, по-видимому, именно путем апоптоза без некротического повреждения. Предполагаемая логическая цепочка событий одного из механизмов повреждающего действия этанола на печень при ХАИ подтверждается в исследовании и тем, что тяжелый фиброз при воздействии алкогольного фактора выявлен в большинстве случаев на фоне слабой активности патологического процесса. Причем, в результате проведения многофакторного статистического анализа было установлено, что наличие у пациентов с алкогольным анамнезом перигепатоцеллюлярного фиброза увеличивает шансы развития у них тяжелого фиброза и цирроза печени в 48 раз (ДИ 3,9–445). Кроме того, в исследовании было отмечено, что развитие перигепатоцеллюлярного фиброза имеет место и у трети пациентов с изолированным течением ХВГ (39,5%). При этом результаты многофакторного статистического анализа показали, что

именно этот критерий наиболее высоко и значимо связан с быстрой прогрессией вирусного заболевания. Шансы быстро прогрессирующего течения ХВГ при наличии в печени перигепатоцеллюлярного фиброза увеличивались в 54,2 раза (ДИ 3,8–765), при этом рост ИГА процесса на 1 балл повышал шансы быстрой прогрессии заболевания только на 10% (ДИ 1,327–2,446). Однако, учитывая установленную в работе при вирусном генезе поражения высокую корреляционную связь между ИГА и тяжестью фиброза, основной путь прогрессирования вирусного процесса в печени происходит все-таки на фоне высокой активности гепатита с некрозом гепатоцитов. Таким образом, по данным проведенного исследования становится очевидным, что процессы прогрессирования фиброза в печени при воздействии вируса и алкоголя протекают с преобладанием различных механизмов – через некроз гепатоцитов или при ведущем значении перигепатоцеллюлярной коллагенизации клеток печени, с последующей их гибелью путем апоптоза. Второй путь прогрессирования по данным нашей работы является одним из характерных механизмов развития патологического процесса в печени в условиях ХАИ и при быстро прогрессирующем варианте течения ХВГ.

Учитывая, что при вирусном и алкогольном генезе заболевания в ряде работ подчеркивается значимая роль железа в прогрессии патологического процесса, в исследовании была проведена дополнительная окраска препаратов ткани печени на выявление данного активного микроэлемента в гепатоцитах. Было установлено, что наличие в этиологии заболевания алкогольного фактора обуславливает достоверно более высокую частоту регистрации железа в ткани печени в сравнении с вирусной этиологией заболевания (табл. 5). Кроме того, именно при алкогольной и сочетанной этиологии поражения достоверно чаще было установлено высокое содержание железа в гепатоцитах в сравнении с изолированным течением ХВГ.

Таблица 5

Сравнительная характеристика содержания Fe в гепатоцитах при заболеваниях печени различной этиологии

Содержание Fe в гепатоцитах		ХВГ	ХВГ + Алк.	Алк.	Р
Не выявлено	абс.	24	8	4	p1-2=0,016
	%	28,9	12,1	19,0	
Слабое	абс.	43	31	7	ns
	%	51,8	47,0	33,3	
Умеренное и выраженное	абс.	16	27	10	p1-3=0,011 p1-2=0,006
	%	19,3	40,9	47,6	

Сопоставление концентрации железа в ткани печени с основными морфологическими критериями тяжести ее поражения (ИГА, стадия фиброза) показало, что имеет место значимая положительная корреляционная связь умеренной силы между содержанием железа в гепатоцитах и морфологической активностью процесса ($p < 0,001$; $R = 0,64$) а также стадией фиброза ($p < 0,001$; $R = 0,63$).

Значимая роль железа в прогрессии заболевания, как при вирусном, так и алкогольном генезе поражения, подтверждена в работе результатами многофакторного статистического анализа. При всех изученных этиологических факторах заболевания было установлено, что наличие в гепатоцитах умеренной и высокой концентрации железа против его низкого содержания или отсутствия увеличивает шансы развития тяжелого фиброза и ЦП в 2,5 раза (ДИ 1,39–4,60).

Учитывая, ведущее значение иммуноопосредованных механизмов в поражении ткани печени, как при вирусном, так и алкогольном генезе заболевания, в работе проведен анализ состояния клеточного звена иммунной системы, как основного «участника» прогрессирования патологического процесса при изучаемой этиологии. В результате исследования было установлено, что при всех изученных этиологических факторах поражения печени, в условиях их хронического воздействия, имеют место Т-клеточный иммунодефицит (абсолютная лимфопения, низкое содержание зрелых Т-лимфоцитов, низкий иммунорегуляторный индекс), угнетение неспецифического звена защиты (низкое число натуральных киллеров) с высоким содержанием количества лимфоцитов с повышенной апоптотической готовностью (свидетельствует в пользу их функциональной неполноценности) и высокая активность гуморального звена иммунитета (повышенное значение IgM, IgG и ЦИК-ов), отражающая индуцированный вирусом и алкоголем аутоиммунный механизм повреждения. Установленный факт высокого содержания лимфоцитов с повышенной апоптотической готовностью (в 2 раза в сравнении с нормой) свидетельствует о системности воздействия алкоголя и вирусов гепатита и подтверждает их цитопатическое действие на клетки Т-звена иммунитета, отчасти объясняя выявленный вторичный иммунодефицит у обследованных нами пациентов.

При течении ХВГ на фоне злоупотребления алкоголем, в сравнении с изолированным вирусным генезом заболевания, выявлена более глубокая депрессия Т-клеточного звена иммунитета (низкий иммунорегуляторный индекс), с высоким содержанием цитотоксических лимфоцитов и значительная активизация гуморального ответа (высокая концентрация IgM), что, безусловно, определяет и отчасти объясняет более тяжелое поражение печени в условиях сочетанного воздействия повреждающих факторов.

В результате дальнейшего анализа было установлено, что у пациентов с изолированным течением вирусных гепатитов Т-клеточный иммунодефицит, истощение неспецифического звена защиты и высокое содержание готовых к апоптозу лимфоцитов имели место уже на ранних этапах течения заболевания (до 5 лет), не нарастая с увеличением срока персистенции инфекта в организме. Кроме того, было отмечено, что иммунофенотипический состав лимфоцитов периферической крови не отражает степень активности патологического процесса в печени и стадию фиброза, за исключением ЦП, при развитии которого был установлен достоверно более выраженный иммунодефицит, чем при течении процесса в рамках ХГ. Отсутствие связи между показателями системного иммунитета и тяжестью поражения печени у пациентов с хроническим течением заболевания, очевидно, обусловлено глубоким истощением Т-клеточного звена на периферии, либо является отражением адаптационных механизмов реакций системного иммунитета вследствие хронического присутствия патологического агента в организме. Данный факт, возможно, связан и с миграцией лимфоцитов непосредственно в повреждаемые ткани, а также с запуском при развитии фиброза, механизмов автономной работы

клеток Купфера способствующих дальнейшему прогрессированию коллагенообразования в печени.

На основании изучения цитокинпродуцирующей способности мононуклеаров было установлено, что в условиях длительной антигенной стимуляции (вирус, алкоголь, опиаты или их сочетание) независимо от фактора повреждения печени наблюдается угнетение и истощение продукции, как про-, так и противовоспалительных цитокинов (получены низкие значения ИЛ-2, ИФН- γ , ФНО- α и ИЛ-4), что с нашей точки зрения, является, закономерным, учитывая установленный Т-клеточный иммунодефицит во всех обследуемых клинических группах пациентов. При этом необходимо отметить, что продукция основного противовоспалительного цитокина ИЛ-10, во всех изученных группах значительно превышало контроль. Результаты исследования, а именно выявленные в работе независимо от генеза патологического процесса низкие значения провоспалительных цитокинов (продукты Th-1 типа) и высокий уровень ИЛ-10, позволяют нам говорить о факте переключения иммунного ответа у пациентов с хроническими заболеваниями печени с Th-1 на преимущественно Th-2 путь. Данный факт, в свою очередь, свидетельствует о неспособности организма к элиминации патогенна (вируса) и о хроническом течении патологического процесса, что подтверждается также установленным в работе высоким уровнем ИЛ-12 – цитокина стимулирующего активность цитотоксических лимфоцитов. В результате проведенного исследования выявлена достоверная связь между увеличением гистологической активности патологического процесса и ростом индуцибельного уровня ИЛ-12, а также снижением продукции противовоспалительного цитокина ИЛ-10, что, безусловно, подтверждает ведущее значение именно Th-1 типа в иммуноопосредованном поражении ткани печени. Поляризация иммунного ответа в направлении Th-2 пути отражает адаптационные механизмы реакций системного иммунитета в условиях хронического присутствия антигена в организме.

В результате исследования установлены особенности цитокиновой продукции в зависимости от генеза поражения, что является важным в понимании механизмов развития патологического процесса в печени в условиях разной этиологии заболевания. Так, у пациентов с сопутствующим употреблением опиатов установлен крайне низкий уровень ведущего провоспалительного цитокина ФНО- α , который в свою очередь является и активным стимулятором клеток Купфера к фиброзообразованию, что в определенной степени объясняет относительно проградентное течение хронических вирусных гепатитов на фоне опиной наркомании. При алкогольном генезе заболевания напротив установлен самый высокий уровень ФНО- α (единственная группа, где значение ФНО- α достоверно превышало контроль) с истощением его индуцибельной продукции, что еще раз подчеркивает значение этанола в стимуляции секреции данного цитокина и логично объясняет более интенсивное фиброзообразование и активность цитотоксических лимфоцитов на фоне воздействия алкогольного фактора.

Учитывая значимую роль белков протеазно-ингибиторной системы, в регуляции воспалительных реакций и процессов фиброзообразования в ткани печени в исследование был включен анализ активности ведущих протеолитических ферментов и их ингибиторов, участвующих в обмене коллагена и эластина. В работе также изучено содержание в сыворотке крови продуктов метаболизма коллагена, представленных в виде фракций гидроксипролина (свободная, пептидосвязанная, бел-

ковосвязанная) и содержание фибронектина – структурного белка стромы печени, отражающего процессы регенерации в органе и обеспечивающего адгезию клеток между собой. Проведение работы в рамках данного раздела преследовало цель приблизиться к пониманию патогенетических механизмов развития патологического процесса в ткани печени с возможным установлением сывороточных маркеров, отражающих стадию фиброза и степень активности воспаления.

В результате исследования было установлено, что при хроническом течении заболеваний печени прогрессирование фиброза происходит на фоне значительного снижения активности коллагеназы и $\alpha 2$ -МГ– основных ферментов системы протеолиза контролирующих процессы коллагенообразования в печени. Причем низкая активность данных ферментов зарегистрирована уже на ранних этапах развития фиброза, что свидетельствует о быстром наступлении дисбаланса в регулирующих механизмах и, что фактически способствует дальнейшему прогрессированию заболевания.

Патогенез фиброобразования в печени по результатам исследования имеет определенную стадийность: с более значимой ролью активного воспаления на начальных стадиях фиброза (получены высокие значения нейтрофильной эластазы), что сопровождается интенсивными процессами обмена коллагена (высокие значения ПСО – в 3 раза выше контроля), с последующим истощением компенсаторных реакций, со снижением роли воспаления на более поздних стадиях фиброза, когда, по-видимому иницируется «автономная работа» фиброобразующих клеток.

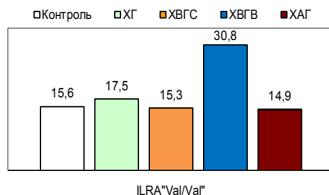
Анализ содержания фракций гидроксипролина позволил установить, что прогрессия фиброза в печени в условиях хронического течения заболевания сопровождается параллельно текущими процессами усиленного распада коллагена и его биосинтеза (выявлены высокие значения свободного и БСО при всех стадиях хронизации). При этом прогностически значимым в отношении нарастания фиброза в печени оказался показатель, отражающий интенсивность обмена коллагена в органе (ПСО), высокий уровень которого выявлен на ранних стадиях хронизации с последующим неуклонным снижением его значения при прогрессирующем образовании фиброзной ткани. Снижение интенсивности обмена коллагена в печени, по результатам исследования, является прогностически неблагоприятным признаком в отношении наличия у пациентов тяжелого фиброза, а также быстрой прогрессии коллагенообразования в органе. Установлено, что именно уровень ПСО явился значимым критерием, отражающим вариант прогрессии ХВГ с более низкой интенсивностью обмена коллагена при быстро прогрессирующем варианте течения заболевания. Установленный факт является важным, так как, выявленная зависимость между низкой интенсивностью обмена коллагена и скоростью нарастания фиброза в печени, с нашей точки зрения, логично связана с другим критерием быстрой прогрессии ХВГ, установленным в данной работе – перигепатоцеллюлярным фиброзом. Развитие перигепатоцеллюлярного фиброза вследствие коллагенизации базальной мембраны гепатоцитов, безусловно, значительно нарушает метаболические процессы в ткани печени, процессы регенерации и питания гепатоцитов.

В настоящем исследовании проведен иммуногенетический блок работы. Он включал анализ полиморфизма генов цитокинов *IL4(C-590T)*, *IL4RA(150V)*, *TNF- α (G-308A)* и *SLC11A1(D543N)* с установлением частот полиморфных вариантов

исследованных генов у пациентов с ХГ г. Томска и Томской области с изучением их связи с заболеванием и морфологическими особенностями ХВГ.

Рисунок 1

Распределение частот генотипа «Val/Val» в группе здоровых и больных хроническим гепатитом различной этиологии, (%).

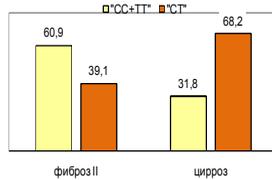


На основании полученных результатов было установлено, что ген *IL4RA*(150V) связан с хроническим гепатитом В (рис. 1). В группе больных с ХГВ выявлено накопление гомозиготного генотипа «Val/Val» по «патологическому» аллелю по сравнению с группой здоровых доноров, а также с группами больных с ХГ, ХГС и ХАГ. Вероятно, что носители генотипа «Val/Val» будут предрасположены к хронизации гепатита В в случае инфицирования данным вирусом. Высокий риск хронизации гепатита В связан с трехкратным увеличением эффективности в выработке ИЛ-4 при наличии данной генетической замены [Noguchi E. et al., 1998], что определяет развитие иммунного ответа в случае инфицирования по Th-2 пути.

Учитывая особую актуальность поиска маркеров, определяющих характер течения заболеваний, и обуславливающих тяжесть фиброза в печени в исследовании проведено изучение связи полиморфных вариантов генов *IL4*(С-590Т), *IL4RA*(150V), *TNF-α*(G-308А) и *SLC11A1*(D543N) с различными стадиями фиброза. Данный анализ был проведен в группе пациентов с ХВГ. На основании полученных результатов были обнаружены различия в частотах генотипов полиморфного варианта С-590Т гена *IL4* между группами больных с умеренным, тяжелым фиброзом и циррозом печени, за счет накопления гетерозигот «СТ» в группе с ЦП и уменьшения гомозигот обоих классов, в том числе генотипа «ТТ», который в группе больных с ЦП отсутствовал (рис. 2).

Рисунок 2

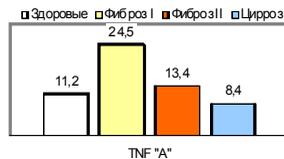
Распределение частот генотипов «СС+ТТ» и «СТ» в группах с умеренным и выраженным фиброзом (II) и циррозом печени, (%).



По данным литературы аллель «Т» связан с высокой выработкой ИЛ-4 [Ober C. et al., 2000], в связи с чем понижение частоты генотипа «ТТ», обуславливающее дефицит ИЛ-4, очевидно способствует (учитывая функции ИЛ-4 ограничивать воспаление) высокой активности воспалительных реакций в печени, что закономерно ведет к фиброобразованию.

Рисунок 3

Распределение частот аллеля «А» в группе здоровых и больных ХВГ с фиброзом и циррозом печени, (%).



Кроме того, в результате исследования было установлено, что изученный полиморфизм G-308A гена *TNF-α* имеет влияние на тяжесть фиброза в печени при ХВГ. Выявлено постепенное снижение частоты «патологического» аллеля «А» от умеренного фиброза к ЦП (рис. 3). При этом в группе больных со слабым фиброзом зарегистрировано значимое повышение частоты аллеля «А» по сравнению с группой здоровых доноров (рис. 3). Также в работе установлено различие распределений частот генотипов *TNF-α* (G-308A) в группе больных со слабым фиброзом в печени и в контроле за счет накопления гомозигот «АА» по «патологическому»

аллелю у больных. На основании полученных данных можно предполагать протективную роль аллеля «А» при хроническом течении вирусного гепатита. Именно при I стадии хронизации у пациентов выявлена высокая частота «патологического» аллеля. При этом самая низкая частота его регистрации установлена у пациентов с ЦП. То есть, на основании полученных в исследовании данных можно предполагать, что носители генотипа «СТ» гена *IL4*(C-590T) в случае заболевания ХВГ будут иметь быстропрогрессирующий вариант течения заболевания с развитием цирроза печени. Носители же аллеля «А» и генотипа «АА» гена *TNF-α*(G-308A) будут характеризоваться благоприятным прогнозом заболевания с развитием слабовыраженного фиброза.

Вышеуказанные результаты подтверждены итоговыми данными оценки ассоциаций исследованных генов с количественными патогенетически значимыми для течения ХВГ признаками. Было установлено, что именно полиморфный вариант *G-308A* гена *TNF-α* ассоциирован с уровнем продукции мононуклеарами не только своего конечного белка – ФНО-α, но и продукцией других ведущих цитокинов – ИЛ-4, ИЛ-12, а также с количественным содержанием в сыворотке крови белковосвязанного гидроксипролина – ключевых маркеров отражающих иммунный ответ и процессы коллагенообразования в печени. В результате проведенного анализа было установлено, что для носителей аллеля «А» гена *TNF-α* (G-308A), генотипа «GA» и генотипов «GA+AA» характерна более высокая продукция мононуклеарами ИЛ-4 и низкая выработка ИЛ-12 и ФНО-α по сравнению с носителями генотипа «GG». То есть, носители аллеля «А» имеют низкую продукцию ФНО-α и следовательно меньшую интенсивность воспаления и фиброзообразования, что логично объясняет выявленное нами уменьшение частоты данного аллеля у больных циррозом печени. Полученные в работе данные не соответствуют результатам предыдущих работ, где установлено, что аллель «А» гена *TNF-α* связан с более высокой продукцией своего конечного белка. В связи с этим становится понятным и выявленный в работе факт накопления аллеля «А» гена *TNF-α* (низкая продукция ФНО-α) у пациентов с благоприятным течением ХВГ (слабый фиброз), учитывая значимую роль данного цитокина в стимуляции воспаления и фиброгенеза. Как было отмечено выше, носители аллеля «А» гена *TNF-α* отличались не только низкой продукцией ФНО, но и более высоким содержанием ИЛ-4, что еще раз подчеркивает определенный протективный эффект данного цитокина в условиях хронического течения патологического процесса и адаптационное значение реакций системного иммунитета в направлении иммунного ответа по Th-2 пути. Установленная для аллеля «А» гена *TNF-α* закономерность в разнонаправленности выработки ИЛ-4 и ФНО-α подтверждает генетическую детерминированность взаимоингибирования про- и противовоспалительных цитокинов. Также в результате исследования было установлено, что носители аллеля «А» (генотипы «GA», «AA») характеризуются более низким уровнем белковосвязанного гидроксипролина, по отношению к носителям генотипа «GG». БСО в сыворотке крови является продуктом, отражающим процессы метаболизма коллагена в печени, с нарастанием его содержания в условиях активного образования фиброзной ткани.

Связь гетерозиготного генотипа «СТ» *IL4*(C-590T) с ЦП подтверждена в исследовании выявленной ассоциацией данного генотипа с высоким уровнем белковосвязанного гидроксипролина, свидетельствующего об активном коллагенообразовании в печени. Выявленная в работе значимая связь полиморфных вариантов

генов TNF- α и IL4 с продукцией ключевых цитокинов, и продуктами метаболизма коллагена, свидетельствует о генетической детерминированности реакций системного иммунитета и процессов коллагенообразования в печени при хроническом течении вирусных гепатитов.

Выводы

1. В генезе поражения печени на современном этапе ведущее значение имеют два этиологических фактора: основной причиной развития хронического гепатита является HCV-инфекция (32,7%), цирроза печени – изолированное действие этанола (43,1%). В половине всех случаев развития хронического гепатита (49,0%) имеет место, сочетанное действие вируса и алкоголя и/или опиатов.
2. При хроническом изолированном течении вирусного гепатита гепатомегалия встречается менее чем в половине случаев (HCV – 39,2%, HBV – 40,0%); спленомегалия и желтуха нехарактерны. Сочетанное повреждающее действие вирусной инфекции и алкоголя и/или опиатов приводит у большинства пациентов к увеличению размеров печени, высокой частоте развития спленомегалии (25% при опиной наркомании) и желтухи (у трети больных, злоупотребляющих алкоголем). Самая высокая частота гепатомегалии (89,3%), спленомегалии (28,6%) и синдрома желтухи (56%) отмечается при изолированном алкогольном генезе хронического гепатита. Шансы наличия тяжелого фиброза печени при гепатомегалии увеличиваются в 5,6 раз, желтухи – в 4,1 раз.
3. У больных хроническим вирусным гепатитом синдром цитолиза и иммунодепрессивный синдром регистрируются менее чем в половине случаев, синдром холестаза не характерен и у четверти пациентов биохимические маркеры поражения печени отсутствуют. Сопутствующая опиная наркомания не сопровождается специфическими изменениями биохимических параметров, характеризующих тяжесть поражения печени. Сочетанная вирусно-алкогольная этиология заболевания у подавляющего большинства пациентов обуславливает развитие синдрома цитолиза (HCV – 82,4%, HBV – 58,3%). При изолированном алкогольном генезе хронического гепатита происходит быстрая нормализация активности трансаминаз с более длительным сохранением синдрома гипербилирубинемии и гепатомегалии.
4. В большинстве случаев цирроз печени, обусловленный HCV-инфекцией, соответствует классу А по Child-Pugh (57,1%), HBV-инфекцией – классу В (57,1%). Сочетанная этиология цирроза печени не приводит к более выраженной тяжести заболевания. Летальный исход наступает чаще (в 3 раза) у больных с гепатотропной вирусной инфекцией, чем при алкогольном генезе заболевания. В 10% случаев цирроз печени осложняется развитием гепатоцеллюлярной карциномы: вирусный и алкогольный генез заболевания в равной степени обуславливают развитие рака печени.
5. Тяжесть вирусного поражения печени сопряжена с рядом факторов: влияют длительность персистенции инфекта свыше 10 лет, наличие желчнокаменной болезни и ожирения. Развитие фиброобразования в печени при хроническом течении вирусного гепатита имеет следующую закономерность: I стадия фиброза диагностируется в среднем через 7,6 лет после факта инфицирования; II стадия – через 8,4 лет; III стадия – через 12,4 лет и цирроз печени вирусного

гене́за – через 19,5 лет. Быстро прогрессирующее течение вирусного гепатита имеет место у трети пациентов (30,3%), средняя прогрессия – у 46,8% больных и медленная – у 23% пациентов.

6. Злоупотребление алкоголем в высоких дозах (в среднем 70 г этанола в день) и продолжительное по времени (в среднем 11 лет) значительно отягощает течение HCV- и HBV-инфекций, обуславливая развитие более тяжелого фиброза печени, высокую частоту цирроза (HCV – в 3 раза чаще, при HBV – в 2 раза), быстро прогрессирующий вариант течения заболевания у большинства (57%) с сокращением сроков формирования цирроза печени почти в 2 раза (11,7 и 19,5 лет, соответственно). Употребление малых доз этанола (менее 120 г в неделю) или сопутствующая опийная наркомания не влияют на тяжесть фиброза и активность процесса в печени при хроническом течении вирусных гепатитов.
7. Тяжесть алкогольного поражения печени зависит от пола пациента, дозы и длительности потребляемого этанола: у злоупотребляющих алкоголем женщин шанс развития тяжелого фиброза в 6,3 раза выше, чем у мужчин при значительно меньшей (в 2 раза) дозе алкоголя (60 и 114 г, соответственно). Алкоголь в высоких дозах является более агрессивным агентом для печени в сравнении с вирусами гепатита, обуславливая шансы развития тяжелого фиброза и цирроза 9,1 раз выше.
8. Клеточные маркеры воспаления идентичны при вирусном, алкогольном и сочетанном генезе поражения печени. Воспалительный инфильтрат портальных трактов в основном представлен лимфоцитами (47,5% от числа всех клеток) и мононуклеарами (43,3%) с меньшим числом содержания плазмоцитов, эозинофилов и нейтрофилов.
9. Фиброз центральных вен является характерным морфологическим признаком присутствия в качестве повреждающего фактора алкоголя (при сочетанной этиологии – 73,9%) и опиатов (в 46,1% случаев). Умеренная и высокая концентрации железа в гепатоцитах увеличивает шансы развития тяжелого фиброза и цирроза печени в 2,5 раза. Сочетание факторов поражения – вирус и алкоголь – приводит к выраженному нарушению метаболизма железа в печени.
10. Алкогольное поражение печени сопровождается развитием перигепатоцеллюлярного фиброза, наличие которого увеличивает шансы тяжелого фиброза и цирроза в 48 раз. При вирусном генезе заболевания тяжесть фиброза печени определяется высокой активностью патологического процесса, при этом ведущим фактором быстрой прогрессии фиброза также является коллагенизация базальной мембраны гепатоцитов (39,5% случаев), увеличивающая ее риск в 54,2 раза.
11. При хронических заболеваниях печени вирусного, алкогольного и сочетанного генеза имеют место Т-клеточный иммунодефицит, угнетение неспецифического звена иммунной защиты, дисрегуляция апоптоза лимфоцитов (увеличение числа CD95+-лимфоцитов) и гуморального звена иммунитета (высокий уровень IgM, IgG и циркулирующих иммунных комплексов). Злоупотребление алкоголем приводит к более глубокой депрессии Т-клеточного звена иммунитета и значительной активизации гуморального ответа. Дефекты Т-клеточного звена иммунной системы не отражают тяжесть поражения печени и имеют место на ранних этапах заболевания (до 5 лет), что указывает на адаптационный характер реакций системного иммунитета при длительной персистенции антигена.

12. При длительной антигенной стимуляции (вирус, алкоголь, опиаты или их сочетание) угнетена продукция мононуклеарами как про-, так и противовоспалительных цитокинов (низкие значения IL-2, INF- γ , TNF- α и IL-4) независимо от генеза фактора повреждения. В условиях хронической персистенции антигена развивается поляризация иммунного ответа по Th-2 пути.
13. При хроническом течении заболеваний печени прогрессирование фиброза сопряжено со значительным снижением активности ферментов системы протеолиза, лимитирующих процессы коллагенообразования. Патогенез фиброобразования в печени имеет определенную стадийность: выраженное воспаление на начальных стадиях фиброза печени сопровождается усилением процессов обмена коллагена, на поздних стадиях – воспалительный процесс менее выражен, инициируется «автономная работа» фиброобразующих клеток с развитием цирроза.
14. Хроническое поражение печени сопровождается параллельно текущими процессами усиленного распада коллагена и его биосинтеза. Тяжесть фиброза и скорость его прогрессирования связаны с интенсивностью обмена коллагена в печени, с замедлением этих процессов при быстром и выраженном коллагенообразовании. Низкая интенсивность обмена коллагена в печени патогенетически связана с развитием перигепатоцеллюлярного фиброза.
15. Среди изученных полиморфных вариантов генов *IL4*(C-590T), *IL4RA*(I50V), *TNF- α* (G-308A) и *SLC11A1*(D543N) у больных с хроническими заболеваниями печени различной этиологии вариант «Val/Val» гена *IL4RA*(Ile50Val) ассоциирован с хронизацией HBV-инфекции.
16. Аллель «A» гена *TNF- α* (G-308A) является протективным для течения хронического вирусного гепатита и ассоциирован с низким уровнем продукции мононуклеарными клетками TNF- α и IL-12, высокой секрецией IL-4 и слабой степенью коллагенообразования в печени. Генотип «СТ» гена *IL4*(C-590T) является неблагоприятным маркером для прогрессирования хронического вирусного гепатита.
17. Имеет место значимая связь полиморфных вариантов генов *TNF- α* (G-308A) и *IL4*(C-590T) с продукцией ключевых интерлейкинов, определяющих тип иммунного ответа (Th-1, Th-2) и продуктами метаболизма коллагена, что свидетельствует о генетической детерминированности реакций системного иммунитета и процессов коллагенообразования в печени при хроническом вирусном гепатите.

Практические рекомендации

1. Учитывая установленную в работе высокую частоту сочетанной этиологии заболевания печени и более тяжелое его течение, у пациентов с ХВГ рекомендуется обязательный учет алкогольного и опиоидного анамнезов.
2. При прогнозе течения ХВГ рекомендуется учитывать выявленные в работе факторы быстрой прогрессии патологического процесса в печени:
 - наличие у пациента ожирения, ЖКБ;
 - употребление высоких доз алкоголя (в среднем 70 г этанола в день);
 - путь заражения вирусами – гемотрансфузии;

- морфологические характеристики процесса: высокая активность гепатита, развитие перигепатоцеллюлярного фиброза, регистрация в ткани печени депозитов железа и особенно его высокая концентрация;
 - иммуногенетический статус больного: генотип «СТ» гена *IL4*(C-590T).
3. При прогнозировании тяжести поражения печени в условиях хронического течения вирусных гепатитов HCV и HBV этиологии рекомендуется учитывать установленную в работе закономерность фиброзообразования в органе при данных заболеваниях: I стадия фиброза диагностируется в среднем через 7,6 лет после факта инфицирования; II стадия – через 8,4 лет; III стадия – через 12,4 лет и цирроз печени вирусного генеза – через 19,5 лет.
 4. Фиброз центральных вен может быть использован в качестве диагностического критерия опийного и алкогольного генеза поражения, при этом морфологический признак токсического поражения печени – перигепатоцеллюлярный фиброз не может быть рассмотрен в этом качестве вследствие регистрации данного феномена и при изолированной вирусной этиологии заболевания.
 5. По данным световой микроскопии биоптатов невозможно достоверно судить о генезе поражения печени (вирус, алкоголь, опиаты или их сочетание).
 6. В работе выявлена высокая корреляция между тяжестью фиброза в печени и содержанием в сыворотке крови фибронектина и пептидосвязанного гидроксипролина. Данные показатели рекомендуется использовать в качестве сывороточных маркеров, как дополнительные критерии для оценки тяжести фиброза печени, и как основные при наличии противопоказаний к проведению пункционной биопсии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Beloborodova, E. V. Functional and morphological liver changes in patients with diabetes mellitus / E. V. Beloborodova // 10-th World Congress of Gastroenterology. - Los Angeles, October, 1994. – P. 981.
2. Beloborodova, E. V. Invasive methods of examination of patients opisthorchiasis / E. V. Beloborodova, M. V. Thun // World Congress of the International Hepato-pancreato-biliary Association. – Bologna, Italy, June, 1996. – Abs. 794. – P. 75.
3. Beloborodova, E. V. Impairment of biliary motility in diabetes mellitus / E. V. Beloborodova, V. G. Borodulin, O. A. Pavlenko // 6-th United European Gastroenterology Week. - Birmingham, UK, October, 1997. – P. 546.
4. Эффективность комбинированной терапии йодантипирином с реафероном у больных хроническим гепатитом В / Е. В. Белобородова, М. И. Рачковский, М. А. Внущинская, Э. И. Белобородова // 9-я Объединенная Европейская Гастроэнтерологическая Неделя. - Амстердам, Нидерланды, октябрь, 2001. – С. 1089.
5. Патология органов пищеварения при сочетанных заболеваниях: сахарный диабет и хронический описторхоз / Е. В. Белобородова, О. А. Павленко, Г. И. Непомнящих, В. И. Корчин, Е. В. Калужина, Е. Н. Масалькина. – Томск: Дельтаплан, 2001. – 121с.
6. Особенности желчевыделения у больных с сочетанной патологией: сахарный диабет и хронический описторхоз / Е. В. Белобородова, Э. И. Белобородова, О. А. Павленко, Е. Н. Масалькина // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2002. – № 3. – С. 26-29.

7. Белобородова, Е. В. Желчеобразование и желчевыделение при инсулинзависимом сахарном диабете в сочетании с хроническим описторхозом / Е. В. Белобородова, Э. И. Белобородова. – Томск: Научно-техническая литература, 2002. – 135 с.
8. Влияние йодантипирина на динамику интерферонового статуса у больных хроническим вирусным гепатитом С / Е. В. Белобородова, А. С. Саратиков, М. А. Внущинская, О. А. Тимошук, Д. И. Кузьменко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. Приложение № 16. Материалы 7-й Российской конференции «Гепатология сегодня». – 2002. – № 1. – С. 5.
9. Effect iodantipirine – endogenous inducator (alpha-IFN) in therapy of chronic viral hepatitis C / E. V. Beloborodova, M. A. Vnushinskaja, E. I. Beloborodova, A. S. Saratikov, O. A. Timocshuk, D. I. Kuzmenko // 10 United European Gastroenterology Week. - Geneva, Swetzerland, October, 2002. – P. 194.
10. Течение хронического вирусного гепатита В при сочетании с хроническим описторхозом / Е. В. Белобородова, М. И. Рачковский, Э. И. Белобородова, И. В. Савченко // Гастроэнтерология. 4-й Форум. - Санкт-Петербург. – 2002. - № 2/3. – С. 25.
11. Гематологические маски хронического вирусного гепатита / Е. В. Белобородова, Н. В. Рязанцева, В. В. Новицкий, Э. И. Белобородова, Е. Н. Кнутарева, В. А. Бурковская // Терапевтический архив. – 2003. – № 11. – С. 28-31.
12. Белобородова, Е. В. Взаимосвязь метаболических, иммунологических и морфологических показателей у больных хроническими вирусными гепатитами / Е. В. Белобородова, И. В. Савченко, И. П. Кишук // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 2003. – № 16. – С. 20-22.
13. Алкогольная болезнь. Интегральные аспекты патогенеза, клиники и диагностики / Е. В. Белобородова, Э. И. Белобородова, Н. С. Тарасова, В. А. Бурковская. – Томск : Научно-техническая литература, 2003. – 220 с.
14. Оценка перекисного окисления липидов у больных хроническим гепатитом С / Е. В. Белобородова, И. В. Савченко, А. В. Нагайцев, Э. И. Белобородова, Л. Е. Дунаева, В. А. Бурковская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. Материалы 9-й Российской гастроэнтерологической недели. - Москва. – 2003. – Т. 13. – № 5 – С. 82.
15. Прогнозирование хронического вирусного гепатита в сочетании с описторхозом / Е. В. Белобородова, Э. И. Белобородова, М. И. Рачковский, А. А. Шаловай, И. В. Савченко, В. А. Бурковская // Материалы X Российско-Японского международного медицинского симпозиума. – Якутск. – 2003. – С. 56-57.
16. Цитокины при хронических вирусных гепатитах / Е. В. Белобородова, В. В. Новицкий, И. О. Наследникова, Э. И. Белобородова, Н. В. Рязанцева, Г. Э. Черногорюк // Аллергология и иммунология. II Всемирный конгресс по иммунопатологии и аллергии. – 2004. - № 4. – С. 56-57.
17. Influence of opistorchiasis of the course of chronic viral hepatic / E. V. Beloborodova, M. I. Rachkovskiy, G. E. Chernogoryuk, M. A. Vnushinskaya, E. I. Beloborodova // Falk-symposium № 144. Gastroenterology Week. - Freiburg. - Berlin, October, 2004. – P. 36.
18. Белобородова, Е. В. Интерфероновый статус при хроническом вирусном гепатите / Е. В. Белобородова // IV Всемирный конгресс по иммунореабилитации и IX Международный конгресс по клинической иммунопатологии. - Банконг, Тайланд, февраль, 2004. – № 5. – С. 23-24.
19. Фактор некроза опухолей α при хронических вирусных гепатитах / Е. В. Белобородова, Э. И. Белобородова, Н. В. Рязанцева, В. В. Белоконь, Г. Э. Черногорюк, В. В.

- Новицкий // Материалы выездного пленума правления научного общества гастроэнтерологов «Новые горизонты гастроэнтерологии». – Новосибирск, ноябрь, 2004. – С. 29–30.
20. Изменения цитогенетического статуса лимфоцитов при хронических HBV- и HCV-инфекциях / Е. В. Белобородова, Н. В. Рязанцева, В. В. Новицкий., О. Б. Жукова, С. Б. Ткаченко, Н. В. Токарева, О. Е. Чечина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2004. – № 1. – С. 37-40.
 21. Нарушения иммунитета, метаболизма липидов, ПОЛ, антиоксидантной защиты в оценке тяжести течения хронического вирусного гепатита / Е. В. Белобородова, И. В. Савченко, В. А. Бурковская, Р. Ф. Абдрашидов, Л. Е. Дунаева, И. К. Лившиц, Э. И. Белобородова и др. // Материалы 4-й Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции «Клинико-эпидемиологические и этноэкологические проблемы заболеваний органов пищеварения». – 2004. – С. 115-118.
 22. Гистологические критерии хронического вирусного гепатита / Е. В. Белобородова, И. В. Савченко, Р. Ф. Абдрашидов, И. К. Лившиц, Э. И. Белобородова // Материалы 6 Международного Славяно-Балтийского научного медицинского форума «Санкт-Петербург – Гастро-2004». – Санкт-Петербург. - 2004. – № 2/3. – С. 16.
 23. Содержание альфа-фетопroteина в сыворотке крови у больных хроническим вирусным гепатитом / Е. В. Белобородова, И. В. Савченко, Р. Ф. Абдрашидов, Л. Е. Дунаева и др. // Материалы III конференции гастроэнтерологов Южного Федерального округа. – Ростов-на-Дону, июнь, 2004. – С. 87-88.
 24. Прогнозирование исходов хронических вирусных гепатитов / Е. В. Белобородова, И. В. Савченко, Р. Ф. Абдрашидов, Л. Е. Дунаева, Е. Л. Кнугарева и др. // Материалы Международной научной конференции «Медико-биологические и экологические проблемы здоровья человека на Севере» - Сургут, ноябрь, 2004. – С. 92-94.
 25. Белобородова, Е. В. Распространенность холелитиаза и его связь с описторхозом по данным вскрытия / Е. В. Белобородова, Э. И. Белобородова, В. С. Серебрякова // Практикующий врач. – 2004. – № 1. – С. 21-22.
 26. Метаболические аспекты течения хронических вирусных гепатитов / Е. В. Белобородова, Э. И. Белобородова, И. В. Савченко, М. И. Рачковский и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. Приложение № 22. Материалы 9-й Российской конференции «Гепатология сегодня». – 2004. – Т. 14. – № 1. – С. 5.
 27. Возможности прогнозирования неблагоприятных исходов интерферонотерапии при хронических вирусных гепатитах / Е. В. Белобородова, И. В. Савченко, В. А. Бурковская, Р. Ф. Абдрашидов и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. Приложение № 22. Материалы 9-й Российской конференции «Гепатология сегодня» – 2004. - Т. XIV. – № 1. – С. 8.
 28. Особенности течения хронического вирусного гепатита при сочетании с хроническим описторхозом / Е. В. Белобородова, Э. И. Белобородова, М. И. Рачковский, В. А. Бурковская и др. // Клиническая медицина. – 2004. – № 8. – С. 48-51.
 29. Молекулярно-генетические механизмы дисфункции лимфоцитов крови при хронизации вирусной инфекции / Е. В. Белобородова, Н. В. Рязанцева, В. В. Новицкий, О. Б. Жукова и др. // Всероссийская конференция «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии». - Санкт-Петербург, июнь, 2004. – С. 204-205.
 30. Иммунорегуляторные Th1 и Th2 – цитокины при хронической инфекции, вызванной вирусами гепатитов В и С / Е. В. Белобородова, Н. В. Рязанцева, В. В. Белоконов, М. А.

- Авдошина и др. // Материалы V Международного конгресса молодых ученых специалистов «Наука о человеке». – Томск, май, 2004. – С. 86-87.
31. Молекулярно-генетические механизмы хронизации вирусной инфекции / Е. В. Белобородова, Н. В. Рязанцева, В. В. Новицкий, О. Б. Жукова, А. П. Мельникова // Материалы III Российского конгресса по патофизиологии с международным участием «Дизрегуляторная патология органов и систем (экспериментальная и клиническая патофизиология)». – Москва, ноябрь, 2004. – С. 142.
 32. Закономерности изменений цитокинпродуцирующей способности лимфоцитов при хроническом вирусном гепатите / Е. В. Белобородова, В. В. Новицкий, Н. В. Рязанцева, О. Б. Жукова, А. П. Мельникова // Материалы III Российского конгресса по патофизиологии с международным участием «Дизрегуляторная патология органов и систем (экспериментальная и клиническая патофизиология)». – Москва, ноябрь, 2004. – С. 72.
 33. Роль программируемой гибели лимфоцитов крови в патогенезе хронических HBV- и HCV- инфекций / Е. В. Белобородова, В. В. Новицкий, Н. В. Рязанцева, Т. Т. Радзивил и др. // Международная конференция «Развитие международного сотрудничества в области изучения инфекционных заболеваний». – Новосибирск, сентябрь, 2004. – С. 56.
 34. Метаболические нарушения при хронических вирусных гепатитах / Е. В. Белобородова, Э. И. Белобородова, И. В. Савченко, М. И. Рачковский, В. А. Бурковская // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Материалы 4 съезда Научного общества гастроэнтерологов. – Москва, февраль, 2004 – № 4. – С. 28-29.
 35. Хронический вирусный гепатит С: продукция фактора некроза опухолей-альфа и его растворимого рецептора мононуклеарными лейкоцитами / Е. В. Белобородова, И. О. Наследникова, А. П. Зима, Н. В. Рязанцева и др. // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 2004. – № 18. – С. 45–46.
 36. Сравнительная характеристика альтернативных изменений гепатоцитов при хроническом вирусном гепатите / Е. В. Белобородова, И. Л. Пурлик, В. М. Перельмутер, А. А. Шаловой // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 2004. – № 18. – С. 52-54.
 37. Сравнительная характеристика воспалительного инфильтрата портальных трактов при хроническом гепатите / Е. В. Белобородова, И. Л. Пурлик, В. М. Перельмутер, А. А. Шаловой // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 2004. – № 18. – С. 54-57.
 38. Цитокинпродуцирующая способность мононуклеаров при хронических вирусных гепатитах В и С / Е. В. Белобородова, Э. И. Белобородова, Н. В. Рязанцева, Г. Э. Черногорюк // Материалы II Всемирного конгресса по аллергологии и иммунологии. – Москва, май, 2004 – С. 127.
 39. Цитокины при хронических вирусных гепатитах / Е. В. Белобородова, В. В. Новицкий, Э. И. Белобородова, Н. В. Рязанцева, Г. Э. Черногорюк // Материалы IV съезда Научного общества гастроэнтерологов России. – Москва, февраль, 2004. – С. 79.
 40. Изучение связи гена *IL4RA* (Pе50Val) с хроническим течением вирусных гепатитов / Е. В. Белобородова, И. А. Гончарова, М. Б. Фрейдин, Л. Е. Дунаева // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 2004. – № 18. – С. 185.
 41. Иммунофенотипические особенности лимфоцитов при длительной вирусной персистенции / Е. В. Белобородова, И. О. Наследникова, Н. В. Рязанцева, А. П. Мельникова и др. // Паллиативная медицина и реабилитация в здравоохранении: сб. науч.

- работ VI конгресса с международным участием. - Турция, Анталия, апрель, 2004. - № 2. - С. 29-30.
42. Нарушения реализации апоптоза иммунокомпетентных клеток крови при хроническом гепатите С / Е. В. Белобородова, О. В. Жукова, Н. В. Рязанцева, В. В. Новицкий // Международная конференция «Молекулярная медицина и безопасность». – Москва, октябрь, 2004. – С. 79-80.
 43. Белобородова, Е. В. Избранные главы клинической гастроэнтерологии. Часть III. Хронические гепатиты, циррозы печени / Е. В. Белобородова, Э. И. Белобородова. – Томск: ТГУ, 2004. – 172 с.
 44. Оценка экспрессии белков – регуляторов апоптоза в биоптатах печени больных хроническим вирусным гепатитом / Е. В. Белобородова, Н. В. Рязанцева, В. В. Новицкий, Е. М. Малкова и др. // 6-я Всероссийская научно-практическая конференция «Вирусные гепатиты – проблемы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики». – Москва, май, 2005. – С. 210-212.
 45. Трофологический статус у больных циррозом печени в зависимости от этиологии заболевания / Е. В. Белобородова, А. С. Алексеева, Л. П. Филиппова, Е. Г. Ламброва и др. // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 2005. – № 19. – С. 134-135.
 46. Реализация апоптоза лимфоцитов крови при персистенции вируса гепатита С / Е. В. Белобородова, М. М. Литвак, Н. В. Рязанцева, В. В. Новицкий и др. // 6-я Всероссийская научно-практическая конференция «Вирусные гепатиты – проблемы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики». – Москва, май, 2005. – С. 178-179.
 47. Молекулярные механизмы изменения продукции ФНО- α мононуклеарами крови при хроническом вирусном гепатите С / Е. В. Белобородова, Н. В. Рязанцева, И. О. Наследникова, А. П. Зима и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005. – № 2. – С. 191-195.
 48. Лимфоциты при хроническом вирусном гепатите С: поверхностная архитектоника, микровязкость мембраны и функциональная активность / Е. В. Белобородова, В. В. Новицкий, Н. В. Рязанцева, И. О. Наследникова // Бюллетень СО РАМН. – 2005. – № 3. – С. 78-82.
 49. Комбинированное лечение рефероном и йодантипирином у больных хроническим вирусным гепатитом В и С / Е. В. Белобородова, М. А. Внушинская, М. И. Рачковский, А. А. Шаловой // Терапевтический архив. – 2005. – № 2. – С. 75-77.
 50. Хронический вирусный гепатит С: иммунорегуляторные цитокины и хронизация инфекции / Е. В. Белобородова, И. О. Наследникова, Н. В. Рязанцева, Э. И. Белобородова и др. // Клиническая медицина. – 2005. - № 9. – С. 40-44.
 51. Анализ связи полиморфизма Ile50Val гена рецептора интерлейкина-4 (*IL4RA*) с хроническим вирусным гепатитом / Е. В. Белобородова, Э. И. Белобородова, И. А. Гончарова, М. Б. Фрейдin и др. // Молекулярная биология. – 2005. – Т. 39. – № 3. – С. 379-384.
 52. Изучение связи гена *IL 4RA* (Ile50Val) с хроническим вирусным гепатитом / Е. В. Белобородова, И. А. Гончарова, В. П. Пузырев, М. Б. Фрейдin, Э. И. Белобородова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Материалы 5 съезда ЦНИИ гастроэнтерологии, Москва, февраль, 2005. – С. 162.
 53. Метаболические аспекты прогнозирования исходов хронического вирусного гепатита / Е. В. Белобородова, Э. И. Белобородова, И. В. Савченко, М. И. Рачковский и др. // Клиническая медицина. – 2005. - № 2. – С. 53-56.

54. Оценка связи гена *IL4RA* (Ile50Val) с хроническим вирусным гепатитом HCV и HBV этиологии / Е. В. Белобородова, И. А. Гончарова, Л. Е. Дунаева, М. Б. Фрейдin и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. Приложение № 24. 10-я Российская конференция «Гепатология сегодня». – 2005. – Т. XV. – № 1. – С. 4.
55. Цитокиновый обмен при хроническом вирусном гепатите С / Е. В. Белобородова, И. О. Наследникова, Н. В. Рязанцева, Э. И. Белобородова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. Приложение № 22. 10-я Российская конференция «Гепатология сегодня». – 2005. – Т. XV. – № 1. – С. 5.
56. Нарушения метаболизма липидов у больных хроническим вирусным гепатитом / Е. В. Белобородова, Э. И. Белобородова, И. В. Савченко, И. Л. Пурлик и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. Приложение № 22. 10-я Российская конференция «Гепатология сегодня». – 2005. – Т. XIV. – № 1. – С. 8.
57. Геномные основы подверженности к инфекционным заболеваниям / Е. В. Белобородова, И. А. Гончарова, В. П. Пузырев, А. А. Рудко и др. // Молекулярная медицина. – 2005. – № 3. – С. 212-219.
58. Contribution of polymorphisms Ile50Val and IL12B genes into predisposition to hepatofibrosis development in patients with viral hepatitis / E. V. Beloborodova, I. A. Goncharova, M. V. Freidin, E. I. Beloborodova, V. P. Puzyrev // Europe Journal of Human Genetics. – 2005. – Suppl. 1. – P.315.
59. Фактор некроза опухоли- α при хронических вирусных гепатитах // Материалы VI Всероссийской научно-практической конференции «Вирусные гепатиты – проблемы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики». – Москва, май, 2005. – С. 297-298.
60. Роль нарушений продукции фактора некроза опухоли альфа мононуклеарами крови в механизмах модуляции апоптоза при гепатите С / Е. В. Белобородова, В. В. Новицкий, Н. В. Рязанцева, С. Л. Михеев и др. // Медицинская иммунология. – 2005. – № 7. – С. 417-420.
61. Дизрегуляция клеточного звена иммунитета при хроническом вирусном гепатите С / Е. В. Белобородова, Н. В. Рязанцева, В. В. Новицкий, Э. И. Белобородова // Бюллетень СО РАМН. – 2005. – Т. 118. – № 4. – С. 59-63.
62. Апоптотическая гибель CD4+-лимфоцитов при длительной персистенции вируса гепатита С / Е. В. Белобородова, О. Б. Жукова, О. Е. Чечина, Н. В. Рязанцева, В. В. Новицкий и др. // Материалы межгородской конференции «Актуальные проблемы патофизиологии». – Санкт-Петербург, апрель, 2005. – С. 85.
63. Белобородова, Е. В. Показатели качества жизни у больных циррозом печени / Е. В. Белобородова, А. С. Алексеева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. Материалы 11-й Российской гастроэнтерологической недели. – Москва, октябрь, 2005. – № 5. – С. 67.
64. Белобородова, Е. В. Лечение хронических вирусных гепатитов комбинацией интерферона и липроксола / Е. В. Белобородова, И. К. Лившиц, А. И. Венгеровский // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 2005. – № 19. – С. 56-58.
65. Трофологическая недостаточность у больных циррозом печени / Е. В. Белобородова, А. С. Алексеева, Е. Г. Ламброва, Л. П. Филиппова, Э. И. Белобородова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. Материалы 11-й Российской гастроэнтерологической недели. – Москва, октябрь, 2005. – № 2. – С. 5.

66. Цитокиновый обмен при хронических вирусных гепатитах / Е. В. Белобородова, И. О. Наследникова, Э. И. Белобородова, Л. Е. Дунаева // Всемирный гастроэнтерологический конгресс. – Монреаль, Канада, сентябрь, 2005. – № 15.
67. Вклад полиморфных вариантов генов IL4RA (Ile50Val), IL12B(A1188C), NRAMPI (D543N, 469+14G/C) в подверженность к хроническим вирусным гепатитам / Е. В. Белобородова, И. А. Гончарова, Л. Е. Дунаева, Э. И. Белобородова, В. П. Пузырев // Материалы 5-й Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции «Клинико-эпидемиологические и этноэкологические проблемы заболеваний органов пищеварения». – Красноярск, апрель, 2005. – С. 211-219.
68. Роль цитокинового обмена в хронизации вирусного гепатита С / Е. В. Белобородова, И. О. Наследникова, Э. И. Белобородова, Г. Э. Черногорюк и др. // Материалы 5-й Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции «Клинико-эпидемиологические и этноэкологические проблемы заболеваний органов пищеварения». – Красноярск, апрель, 2005. – С. 201-208.
69. Функциональное состояние желчевыводящей системы у больных хроническим вирусным гепатитом С / Е. В. Белобородова, Е. А. Осипова, И. О. Гибадулина, Э. И. Белобородова // Материалы 5-й Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции «Клинико-эпидемиологические и этноэкологические проблемы заболеваний органов пищеварения». – Красноярск, апрель, 2005. – С. 343-345.
70. Распределение аллелей полиморфных участков промоторов генов интерлейкина-4 C-590T IL-4 и генов рецепторов к нему IL-4RA Q-576R и IL-4RA Ile50Val среди больных вирусным гепатитом С в популяции европеоидов России / Е. В. Белобородова, В. В. Авдошина, В. И. Коненков, В. В. Коротченко // Материалы VI Всероссийской научно-практической конференции «Вирусные гепатиты – проблемы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики». – Москва, май, 2005. – С. 5-6.
71. Белобородова, Е. В. Характер распределения железа в печени при хронических вирусных гепатитах / Е. В. Белобородова, И. Л. Пурлик, В. М. Перельмутер // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 2005. – № 19. – С. 54-55.
72. Вклад полиморфизма Ile50Val гена рецептора к интерлейкину-4 (*IL4RA*) в развитие фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом / Е. В. Белобородова, И. А. Гончарова, Л. Е. Дунаева, Э. И. Белобородова, В. П. Пузырев // Медицинская генетика. – 2005. – Т. 4. - № 4. – С. 175.
73. Вегетативные нарушения у больных хроническими вирусными гепатитами / Е. В. Белобородова, А. С. Алексеева, Э. И. Белобородова, Л. П. Филиппова и др. // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 2005. - № 19. – С. 135-136.
74. Психовегетативные особенности у больных хроническим бескаменным холециститом в сочетании с хроническим описторхозом / Е. В. Белобородова, Э. И. Белобородова, А. Ю. Александрова, Е. Ю. Плотникова // Материалы 5-й Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции «Клинико-эпидемиологические и этноэкологические проблемы заболеваний органов пищеварения». – Красноярск, апрель, 2005. – С. 339-343.
75. Структура корреляционных связей между показателями морфологической картины печени и биохимической активностью при хронических вирусных гепатитах с фоновой патологией / Е. В. Белобородова, И. Л. Пурлик, В. М. Перельмутер, А. А. Шаловай // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. - № 1. – С. 25.

76. Диагностическая ценность биохимических маркеров фиброза в оценке хронизации гепатита / Е. В. Белобородова, Э. И. Белобородова, Р. Ф. Абдрашитов, О. Е. Акбашева, В. Л. Останко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. Приложение № 28. Материалы 12-й Российской гастроэнтерологической недели. – Москва, октябрь, 2006. – Т. XVI. – № 5. – С. 74.
77. Цитокиновый статус при циррозе печени / Е. В. Белобородова, Л. А. Петрова, Э. И. Белобородова, А. С. Алексеева, Н. Д. Рован // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 2006. - № 20. – С. 39-41.
78. Содержание фибронектина в плазме крови у больных хроническим вирусным гепатитом / Е. В. Белобородова, Э. И. Белобородова, Р. Ф. Абдрашитов, И. Л. Пурлик // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 11-я Российская конференция «Гепатология сегодня». – Москва, март, 2006. – С. 43.
79. Коллагенолитическая активность крови у больных ХВГ / Е. В. Белобородова, Э. И. Белобородова, Р. Ф. Абдрашитов, О. Е. Акбашева // 8-й Международный Славяно-Балтийский научный форум «Санкт-Петербург-Гастро-2006». – Санкт-Петербург, май, 2006. – С. 20.
80. Агрегационная активность тромбоцитов у больных хроническим вирусным гепатитом в сочетании с заболеваниями крови / Е. В. Белобородова, Е. Н. Кнутаева, В. Г. Челнов, Л. В. Перельмутер, Э. И. Белобородова // Материалы 6-й Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции с международным участием «Клинико-эпидемиологические и этноэкологические проблемы заболеваний органов пищеварения». – Красноярск. – 2006. – С. 280-282.
81. Геномные основы подверженности к инфекционным заболеваниям / Е. В. Белобородова, И. А. Гончарова, М. Б. Фрейдин, А. А. Рудко и др. // Вестник ВОГиС. – 2006. – Т. 10. - № 3. – С. 540-552.
82. Прогноз предрасположенности человека к развитию вирусного гепатита С по полиморфизмам генов цитокинов G-308A TNFA, T-330G IL-2, C-590T IL-4, C-703T IL-5 и C-592A IL-10 / Е. В. Белобородова, В. В. Авдошина, В. В. Дортман, В. И. Коненков, Н. В. Рязанцева, И. О. Наследникова, В. В. Новицкий // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8. – № 5/6. – С. 715-720.

Авторские свидетельства и патенты на изобретение:

1. Пат. 2126687 Российская Федерация, МПК⁶ А 61 К 35/78. Лекарственное средство, обладающее желчегонным действием / Белобородова Е. В., Белобородова Э. И., Павленко О. А., Бородулин В. Г. ; Сибирский государственный медицинский университет. – № 97113785/14 ; заявл. 11.08.98 ; опубл. 27.02.99, Бюл. № 6. – 6 с.
2. Пат. 2192881 Российская Федерация, МПК⁷ А 61 К 38/21, А 61 Р 1/16. Способ лечения хронических вирусных гепатитов / Белобородова Е. В., Внушинская М. А., Белобородова Э. И., Саратиков А. С., Рачковский М. И., Шаловой А. А. ; Сибирский государственный медицинский университет. - № 2001105814/14 ; заявл. 01.03.01 ; опубл. 20.11.02, Бюл. № 32.
3. Пат. 2226690 Российская Федерация, МПК⁷ G 01 N 33/48. Способ диагностики хронического вирусного гепатита В+С на фоне описторхоза / Белобородова Е. В., Рачковский М. И., Белобородова Э. И., Савченко И. В. ; Сибирский государственный медицинский университет. - № 2002116406 ; заявл. 18.06.02 ; опубл. 10.04.04, Бюл. № 10. – 16 с.

4. Пат. 2244306 Российская Федерация, МПК⁷ G 01 N 33/50. Способ прогнозирования возможности возникновения цирроза печени при хроническом вирусном гепатите / Белобородова Е. В., Савченко И. В., Белобородова Э. И. - № 2003119508/15 ; заявл. 26.06.03 ; опубл. 10.01.05, Бюл. № 1.
5. Пат. 2270451 Российская Федерация, МПК⁷ G 01 N 33/68. Способ диагностики фиброзного процесса в печени при хроническом вирусном гепатите / Белобородова Е. В., Белобородова Э. И., Савченко И. В. - № 2004123931/15 ; заявл. 04.08.04 ; опубл. 20.02.06, Бюл. № 5. - 4 с.
6. Пат. 2279294 Российская Федерация, МПК⁷ А 61 М 21/00. Способ прогнозирования камнеобразования в желчном пузыре у больных хроническим бескаменным холециститом / Белобородова Е. В., Александрова А. Ю., Белобородова Э. И., Теплова Г. Н. - № 2005100604/14 ; заявл. 11.01.05 ; опубл. 10.07.06, Бюл. № 19. – 6 с.
7. Пат. 2286792 Российская Федерация, МПК⁷ А 61 К 36/74, А 61 К 38/21, А 61 Р 1/16. Способ лечения хронических гепатитов / Белобородова Е. В., Венгеровский А. И., Белобородова Э. И., Лившиц И. К. - № 2005106132/14 ; заявл. 05.03.05 ; опубл. 10.11.06, Бюл. № 31.
8. Пат. 2291440 Российская Федерация, МПК⁷ G 01 N 33/68. Способ диагностики стадии хронизации гепатита / Белобородова Е. В., Белобородова Э. И., Абдрашитов Р. Ф., Рачковский М. И. - № 2005128374/15 ; заявл. 12.09.05 ; опубл. 10.01.07, Бюл. № 1.
9. Пат. 22914441 Российская Федерация, МПК⁷ G 01 N 33/68. Способ диагностики цирроза печени / Белобородова Е. В., Белобородова Э. И., Абдрашитов Р. Ф., Рачковский М. И. - № 2005128375/15 ; заявл. 12.09.05 ; опубл. 10.01.07, Бюл. № 1.

Список использованных сокращений

АБП	алкогольная болезнь печени	ХВГ	хронический вирусный гепатит
АлАТ	аланинаминотрансфераза	ХГ	хронический гепатит
АПК	антигенпрезентирующие клетки	ХГВ	хронический гепатит В
АсАТ	аспартатаминотрансфераза	ХГС	хронический гепатит С
БСО	Белковосвязанный гидроксипролин	ХДЗП	хронические диффузные заболевания печени
ГЦК	гепатоцеллюлярная карцинома	ЦИК	циркулирующие иммунные комплексы
ЖКБ	желчнокаменная болезнь	ЦК	цитокины
ИГА	индекс гистологической активности	ЦП	цирроз печени
ИЛ	интерлейкин	ЦТЛ	цитотоксические лимфоциты
ИФН- α	интерферон альфа	ЩФ	щелочная фосфатаза
ИФН- γ	интерферон гамма	НЛА	главный комплекс гистосовместимости
ОАГ	острый алкогольный гепатит	Ig	иммуноглобулин
ПСО	пептидосвязанный гидроксипролин	НК	натуральные киллеры
ПЦР	полимеразная цепная реакция	Th	T-хелперы
СО	свободный гидроксипролин	α 1-ПИ	альфа 1 протеиназный ингибитор
ФНО- α	фактор некроза опухоли альфа	α 2-МГ	альфа 2 макроглобулин
ХАГ	хронический алкогольный гепатит		
ХАИ	хроническая алкогольная интоксикация		