

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Кемеровский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Карягина Мария Сергеевна

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ, ВЕГЕТАТИВНЫЙ
СТАТУС И УРОВЕНЬ МАГНИЯ И ЦИНКА В ТКАНЯХ ПРИ
ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТАХ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

3.1.18 – внутренние болезни (медицинские науки)

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Плотникова Екатерина Юрьевна

Кемерово – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Современное состояние проблемы хронических вирусных гепатитов	11
1.2 Вегетативная дисфункция при хронических заболеваниях печени	19
1.3 Нарушение обмена магния и цинка при патологии печени	26
1.4 Патология билиарной системы при вирусных заболеваниях печени	35
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1 Общая характеристика больных	40
2.2 Методы исследования	45
2.2.1 Клинико – лабораторные методы исследования	45
2.2.2 Инструментальные методы исследования	46
2.2.3 Морфологическое исследование ткани печени	46
2.2.4 Оценка состояния вегетативной нервной системы	48
2.3 Методы лечения	53
2.4 Методы статистического анализа полученных данных	54
ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ С	
ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ В и С	55
3.1 Клиническая характеристика больных с хроническими гепатитами В и С ...	55
3.2 Состояние билиарного тракта у пациентов с хроническими гепатитами В и С	63
3.3 Показатели обмена магния и цинка у пациентов с хроническими гепатитами В и С	71
3.4 Результаты лечения больных с хроническим гепатитом С	75
ГЛАВА 4 ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА И	
ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕАКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С	
ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ В и С	80
4.1 Частотный анализ вариабельности сердечного ритма при хронических гепатитах В и С.....	80

4.2 Спектральный анализ variability сердечного ритма при хронических гепатитах В и С	82
4.3 Индексы регуляторных систем вегетативной нервной системы.....	83
4.4 Показатели состояния системы регуляции сердечного ритма при хронических гепатитах В и С	85
4.5 Оценка исходного вегетативного тонуса и вегетативной реактивности у пациентов с хроническими гепатитами В и С	92
ГЛАВА 5 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ПРИКЛАДНОЙ СТАТИСТИКИ	94
5.1 Корреляционный анализ	94
5.2 Регрессионный анализ	116
ГЛАВА 6 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	121
ВЫВОДЫ	131
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	133
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	134
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	137

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время проблема хронических гепатитов (ХГ), которые в дальнейшем могут приводить к циррозу печени (ЦП) с возможным формированием рака печени (гепатоцеллюлярной карциномы, ГЦК) с соответствующими последствиями, представляется чрезвычайно актуальной для здравоохранения большинства стран [1, 40, 71, 93, 94, 103, 116, 238, 239].

В мире насчитывается более 185 млн инфицированных вирусом гепатита С (HCV) и более 300 млн носителей вируса гепатита В (HBV). Благодаря проведению комплекса многоплановых профилактических мероприятий, широкому внедрению вакцинации против вируса гепатита В отмечено снижение заболеваемости острыми гепатитами, но число случаев заболевания хроническими гепатитами сохраняется высоким [138, 148, 156].

В результате тесной анатомо-функциональной связи печени и билиарного тракта при поражении печени развиваются функциональные расстройства желчевыводящих путей. Поражение билиарного тракта в определенной степени обуславливает клинические проявления хронических гепатитов В и С [6], отягощая их течение [13, 61]. Вирусное повреждение печени ведёт к нарушению функции желчеобразования и желчевыделения, в результате развивается синдром билиарной недостаточности [56], повышается риск развития желчнокаменной болезни (ЖКБ) [146]. Несмотря на большой интерес гепатологов к проблеме хронических вирусных гепатитов, вопросы влияния вирусов на желчевыводящие пути остаются малоизученными.

Одной из важнейшей функцией печени является регуляция минерального обмена и поддержание уровня микроэлементов (МЭ) на необходимом для гомеостаза организма уровне, в связи с чем любые изменения в работе печени отражаются на состоянии минерального обмена [20, 86, 89, 95, 151, 154, 234].

Организм человека адаптируется к условиям внешней среды благодаря постоянному контролю вегетативной нервной системы (ВНС) и гуморальным факторам. Изменения в функционировании этих систем являются ранними прогностическими признаками патологического процесса в организме, так как возникают раньше других изменений (метаболических, гемодинамических, энергетических). Маркером нарушений в работе вегетативной нервной системы является сердечный ритм, в связи с чем, исследование его вариабельности позволяет сделать прогноз при различных патологических процессах [106, 108, 118, 178].

Многие проявления вегетативных расстройств являются основными и ведущими в клинической картине вирусных гепатитов или утяжеляют их течение [9]. Установлено влияние вегетативной дисфункции на развитие возможных осложнений заболевания. Так, «изменения состояния сердечно-сосудистой системы при хронических заболеваниях печени наблюдаются у 40–70% больных. При этом степень компенсации этих нарушений является одним из определяющих факторов в оценке общего состояния и прогноза заболевания» [11, с. 19].

В последнее время достаточно хорошо изучены вопросы этиологии, клинического течения и терапии вирусных гепатитов. Но практически не определена роль вегетативной нервной системы (ВНС) в прогрессировании данной патологии печени, поэтому дальнейшее изучение состояния ВНС у пациентов с ХВГ актуально и своевременно. Это позволит прогнозировать варианты течения вирусных гепатитов, осложнения заболевания, улучшить тактику лечения. Исследование ВНС у больных ХВГ с использованием метода математического анализа сердечного ритма является доступным, высокоинформативным способом оценки стадии заболевания печени.

Таким образом, в современной отечественной и зарубежной литературе нам встретились лишь отдельные работы, в которых целенаправленно изучалось функциональное состояние желчевыделительной системы (ЖВС) у пациентов с хроническими вирусными гепатитами [13, 46, 56, 61], микроэлементный состав крови [20, 86, 89]. Но в этих работах нет оценки участия уровня тканевых магния

и цинка, а также вегетативного статуса в развитии билиарных дисфункций при ХВГ. В связи с этим, большой теоретический и практический интерес представляет изучение состояния билиарного тракта и его взаимосвязь с вегетативной нервной системой и магниево-цинковым статусом у пациентов с хроническими гепатитами В и С.

Степень разработанности темы исследования

До настоящего времени не изучалась выраженность изменений показателей вегетативной нервной системы при хронических гепатитах различной этиологии, а также взаимосвязь клинических параметров этих заболеваний с вегетативным и элементным статусом.

Цель исследования

Выявить и оценить взаимосвязи клинических параметров, вегетативного и магниево-цинкового статусов у пациентов с хроническими гепатитами различной этиологии.

Задачи исследования

1. Изучить и сравнить состояние билиарного тракта и билиарную моторику у пациентов с хроническими гепатитами различной этиологии.
2. Провести сравнительное исследование уровня магния и цинка в тканях у пациентов с хроническими гепатитами различной этиологии.
3. Исследовать и сравнить вегетативный статус и вегетативную реактивность у пациентов с хроническими гепатитами различной этиологии.
4. Оценить и сравнить значимость взаимосвязей вегетативного обеспечения с уровнем тканевых магния и цинка у пациентов с хроническими гепатитами различной этиологии.
5. Выявить и оценить взаимосвязи между состоянием вегетативной нервной системы и желчевыделительной системы у пациентов с хроническими гепатитами различной этиологии.

6. Оценить влияние лекарственных препаратов на состояние билиарного тракта у пациентов с хроническими гепатитами различной этиологии.

Научная новизна

Впервые показано, что у пациентов с хроническими гепатитами различной этиологии выявлены изменения на всех уровнях вегетативной регуляции: ослабление парасимпатической регуляции блуждающего нерва, снижение активности вазомоторных, барорефлекторных механизмов, гуморальной регуляции, умеренное ослабление активности подкорковых нервных центров, избыточная централизация управления ритмом сердца, смещение вегетативного баланса в сторону симпатикотонии, причем, это смещение более выражено в группе хронического гепатита С.

Впервые проанализированы взаимосвязи параметров вегетативного обеспечения с уровнем содержания магния и цинка в тканях пациентов с хроническими гепатитами различной этиологии.

Впервые дана оценка влияния применения комплексного лечения функциональных нарушений билиарного тракта у пациентов с хроническими гепатитами различной этиологии.

Теоретическая значимость работы

Разработан и предложен комплексный метод для уточнения степени активности хронических гепатитов различной этиологии, включающий в себя не только стандартные исследования клинического характера (объективные данные, клинические, биохимические, вирусологические исследования крови, оценка морфологического состояния печени, УЗИ, ЭГДС), но также оценку вегетативного тонуса и вегетативной реактивности методом математического анализа сердечного ритма.

Установлены статистически значимые взаимосвязи различной силы между состоянием вегетативной нервной системы и уровнем содержания магния и цинка в тканях у пациентов с хроническими гепатитами различной этиологии.

Практическая значимость работы

Установлено, что вариабельность сердечного ритма является маркером активности хронических гепатитов различной этиологии. Применение методики исследования вариабельности ритма сердца у пациентов с хроническими гепатитами различной этиологии позволит оценить адаптационные возможности пациентов, степень тяжести клинического течения хронических гепатитов. Коррекция тканевого уровня магния позволяет улучшить вариабельность сердечного ритма и регуляцию работы билиарного тракта.

Методология и методы исследования

Для решения поставленных задач проведено клиническое, лабораторное, инструментальное обследование 119 пациентов с хроническими гепатитами различной этиологии.

Объект исследования: пациенты, проходившие стационарное обследование и лечение в гастроэнтерологическом отделении №1 ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница скорой помощи им. М. А. Подгорбунского».

Предмет исследования: комплексная методика диагностики и лечения больных хроническими гепатитами В и С, определение вариабельности сердечного ритма при помощи программы «Корвег» (Плотникова Е. Ю. и соавт., Роспатент, свидетельство № 2000610883 от 08 сентября 2000 года). Достоверность полученных данных подтверждена методами математической статистики.

Положения, выносимые на защиту:

1. Клиническая картина хронических гепатитов различной этиологии сопровождается уменьшением вариабельности ритма сердца, которая прогрессирует с нарастанием активности гепатита.

2. При хронических гепатитах различной этиологии имеется смешанная билиарная дисфункция, при этом более выраженные изменения по типу спазма сфинктера Одди выявлены при хроническом гепатите С.

3. У пациентов с хроническими гепатитами различной этиологии имеется дефицит магния и цинка, который влияет на клиническое течение и вегетативный статус.

Степень достоверности результатов

Статистическая обработка материала проводилась при помощи Excel в системе Windows'10, с использованием автоматизированной системы Statistica. Различия между параметрами сравнения считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Для решения задач использованы методы рангового корреляционного анализа по Спирмену, линейного регрессионного анализа. Достоверность различий абсолютных и относительных показателей оценивалась с использованием критериев Манна-Уитни, Краскелла-Уоллиса. При оценке различий качественных показателей использовался Хи-квадрат Пирсона.

Апробация результатов исследования

Материалы диссертации были доложены на 20-й Российской Гастроэнтерологической Неделе (Москва, 2014), XII Тихоокеанском медицинском конгрессе с международным участием (Владивосток, 2015), XXI Ежегодном Международном Конгрессе «Гепатология сегодня» (Москва, 2016), XII Национальном Конгрессе терапевтов (Москва, 2018), Дне специалиста для терапевтов, врачей ОВП, гастроэнтерологов, педиатров, врачей других терапевтических специальностей (Кемерово, 2018), Межрегиональной научно-практической конференции «Участковый педиатр – герой нашего времени» (Екатеринбург, 2018).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени 5 статей, 1 статья в научном журнале и 4 работы являются материалами конференций и конгресса.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования используются в областном гепатологическом центре ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи», ГБУЗ КО Березовская городская больница (г. Березовский, Кемеровская область), внедрены в учебный процесс кафедры госпитальной терапии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава РФ.

Личный вклад автора

Разработка концепции обследования пациентов, объективный осмотр, проведение анкетирования и обработка анкет, исследование вегетативного статуса, консультирование пациентов, сбор материала, его систематизация, статистическая обработка и анализ, написание статей, тезисов, докладов и диссертации выполнены автором.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 161 страницах машинописного текста, иллюстрирована 5 рисунками и 35 таблицами. Состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, двух глав собственных исследований, их обсуждений и статистической обработки материалов, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 251 источник, в том числе –161 иностранный.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современное состояние проблемы хронических вирусных гепатитов

Вирусные гепатиты являются одной из основных проблем общественного здравоохранения во всем мире, но до недавнего времени они не привлекали значительного внимания или финансирования со стороны мировых политиков здравоохранения. В настоящее время известны гепатиты, вызываемые вирусами А, В, С, D, E, F, G, TTV, SenV [195]. В Глобальном отчете Всемирной организации здравоохранения о гепатите указано, что в 2015 году 1,34 миллиона человек умерли от последствий вирусного гепатита [148]. Более 90% случаев смерти обусловлено циррозом и гепатоцеллюлярной карциномой, вызванными инфекцией вирусом гепатита В (ВГВ, HBV) и вирусом гепатита С (ВГС, HCV) [40], при этом большинство зараженного населения не знали о своем состоянии. Смертность от вирусного гепатита находится на уровне туберкулеза и выше, чем у ВИЧ-инфекции или малярии, в связи с чем хронические гепатиты В и С являются приоритетной проблемой современной гепатологии [98, 237, 241, 244].

В 2007 году была организована международная некоммерческая неправительственная организация World Hepatitis Alliance (WHA), включающая 249 представителей из 84 стран мира, целью которой является популяризации информации и пропаганда борьбы с гепатитом. В 2012 году организация получила официальный статус ВОЗ, в 2013 году ей присвоен консультативный статус при Экономическом и Социальном Совете Организации Объединенных Наций. В 2011 году по инициативе WHA проведен первый официальный Международный день борьбы с гепатитом [245].

По данным Всемирной организации здравоохранения в 2015 году насчитывался 71 миллион пациентов с хроническим гепатитом С, при этом 5% знали об этом и только около 1% получили противовирусное лечение [148]. В

настоящее время под руководством WHA проводится кампания «Find the Missing Millions», целью которой является выявление всех людей, живущих с хроническим вирусным гепатитом, а также достижение целей Всемирной организации здравоохранения [11, 90, 174, 200, 245].

В Российской Федерации число лиц, инфицированных вирусными гепатитами В и С, составляет порядка 2–5 млн [33, 40, 93]. По данным Роспотребнадзора в 2018 году зарегистрировано 61866 человек (42,18 на 100 тыс. населения), из них ХГВ 13615 человек (9,28 на 100 тыс. населения), ХГС – 48012 человек (32,73 на 100 тыс. населения), имеется небольшая тенденция к снижению заболеваемости по сравнению с 2017 годом (-5,3%) [33]. При этом количество впервые выявленных случаев активной формы туберкулеза составило 61544 человек (41,96 на 100 тыс. населения), что соответствует международной статистике [33, 237].

Количество носителей HBV в мире составляет более 300 млн, в Российской Федерации около 5 млн [10, 39, 67]. В связи с вакцинацией количество впервые выявленных случаев гепатита В уменьшается [190].

Вирус гепатита В – ДНК-содержащий вирус, принадлежащий к семейству *Нерадnaviridae*. Вирус гепатита В впервые был обнаружен Blumberg B. S., возглавлявшим лабораторию Национального института здоровья (National Institute of Health (NIH), США), в 1965 году при изучении сыворотки пациентов с лейкозом [102], в связи с чем Международный день борьбы с гепатитом отмечается в честь дня его рождения – 28 июля [11].

В течение жизненного цикла HBV прегеномная РНК (пгРНК) транскрибируется с ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК, сссDNA) и служит матрицей для репликации ДНК HBV посредством обратной транскрипции, опосредованной вирусной полимеразой [162].

«Единственный источник HBV — человек с различными формами заболевания. Вирус обнаруживают практически во всех биологических средах организма — в крови, сперме, слюне, моче, желчи, грудном молоке, вагинальном секрете, ликворе, синовиальной жидкости, слезах» [39, с. 13].

В настоящее время описано восемь подтвержденных (А-Н) и двух предварительных генотипов (I-J) и почти сорок субгенотипов [11, 201].

Об инфицированности вирусом гепатита В можно судить по наличию в сыворотке крови пациента HBsAg, но его отсутствие не исключает хронического гепатита В [238]. В случае обнаружения ДНК ВГВ в сыворотке крови или биоптате печени при отсутствии HBsAg при скрининговом исследовании («ускользающий от диагностики» вирус-мутант) можно думать об «оккультной» HBV-инфекции [27], в таком случае инфицированный может быть источником HBV-инфекции, что особенно важно в донорстве крови и трансплантологии [122, 152, 170]. По другим данным наличие дефектного HBsAg может приводить к развитию тяжелого фульминантного гепатита. Подобная картина может встречаться и после проведения вакцинации от гепатита В (эффект «иммунного ускользания»). Активация воспалительного процесса происходит на фоне иммуносупрессии, химиотерапии, коинфекции ВИЧ и ВГС [162].

В последние годы разрабатываются тесты для количественной оценки уровней внутрипеченочной репликации HBV (кзкДНК, определяемая в сыворотке, вероятно, из лизированных гепатоцитов или в биоптатах печени; прегеномная РНК HBV; HBcrAg). Эти биомаркеры используются для идентификации пациентов с HBV-инфекцией, отслеживания прогрессирования заболевания и реакции на терапию, определения эффективности новых агентов в клинических испытаниях, а также как возможные предикторы развития гепатоцеллюлярной карциномы [125, 165, 204, 220].

Проявления хронического гепатита В могут быть различными: от бессимптомного течения до воспалительных изменений ткани печени тяжелой степени и развития цирроза печени с формированием ГЦР, особенно при сочетании с алкогольным поражением печени [132, 161].

Хроническую инфекцию HBV можно контролировать, но полной элиминации вируса не происходит в связи с наличием ковалентно замкнутой кольцевой ДНК [172, 179]. При этом основная цель лечения – уменьшение концентрации вирусных частиц и, как следствие, активности гепатита,

предотвращению его прогрессирования в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному [112, 190, 238].

Пациенты с HBV-инфекцией, которых следует лечить, включают пациентов с хроническим гепатитом (повышенными уровнями АЛТ и ДНК HBV), с циррозом печени (любым уровнем АЛТ, обнаруживаемой ДНК HBV), с гепатоцеллюлярной карциномой, с ВИЧ-коинфекцией, получающих химиотерапию или модификаторы биологического ответа, а также женщин в третьем триместре беременности, если количество ДНК ВГВ превышает 200 000 ЕД /мл.

В настоящее время одобренные методы лечения инфекции ВГВ включают интерферон альфа-2b, ламивудин, адефовир, энтекавир, пегинтерферон альфа-2a, телбивудин, тенофовир дисопроксил (TDF) и тенофовир алафенамид (TAF). Препаратами первого ряда являются аналоги нуклеоз(т)идов (NA) энтекавир и тенофовир (TDF или TAF) [103, 135, 208].

К недостаткам приема аналогов нуклеозидов следует отнести отсутствие УВО (устойчивый вирусологический ответ) на ПВТ (противовирусную терапию) у большинства больных, что не позволяет четко определить длительность курса лечения [190, 200, 208]. Эти препараты эффективны для подавления репликации HBV и снижения риска развития цирроза печени, печеночной недостаточности, гепатоцеллюлярной карциномы и смерти. Тем не менее, они не устраняют вирус, и риск развития гепатоцеллюлярной карциномы сохраняется высоким.

По данным общенационального корейского когортного исследования 2010–2017 годов лечение тенофовиром может быть связано со значительно более низким риском развития ГЦК у пациентов с ХГВ по сравнению с лечением энтекавиром [213].

Генотип HBV не влияет на схему лечения или мониторинга во время противовирусной терапии. Мета-анализ влияния генотипа на ответ (сероконверсия HBeAg у HBeAg-положительных и неопределяемая ДНК HBV у HBeAg-негативных пациентов) на все виды терапии не показал значительной разницы. Кроме того, устойчивость к лекарствам, снижение уровня ДНК HBV и нормализация АЛТ были одинаковыми для всех изученных генотипов. Однако генотип может влиять на

вероятность элиминации HBsAg во время лечения. Среди HBeAg-положительных пациентов, получавших тенофовир, с потерей HBsAg, 61% имели генотип А и 30% – генотип D, по сравнению с 4% и 0% с генотипами В и С соответственно [125].

В связи с недостаточной эффективностью имеющихся схем противовирусной терапии проводятся поиски новых препаратов (ингибиторы рецептора входа, модификаторы сборки капсида, интерференции РНК и полимеры нуклеиновых кислот). На сегодняшний день модификаторы сборки капсида показали многообещающие результаты, но существует проблема резистентности. Исследования полимеров нуклеиновых кислот показали высокую скорость потери HBsAg, но точный механизм действия полимеров нуклеиновых кислот неясен, и у большого количества пациентов определялось повышение АЛТ. Исследования иммуномодулирующей терапии, включая терапевтические вакцины для стимуляции Т-клеточного ответа и агонистов Toll-подобных рецепторов для усиления врожденного иммунного ответа, имели ограниченный успех в связи с неконтролируемой иммунной активацией, приводящей к фатальным вспышкам гепатита или повреждению других органов [11, 190].

Хронический гепатит С – одна из самых распространенных причин смерти от заболеваний печени, а цирроз в исходе ХГС является наиболее частым показанием к трансплантации печени в странах Западной Европы и США [100, 115, 134]. Наибольшим пробелом в «каскаде» помощи больным вирусными гепатитами является недостаточная диагностика в связи с его скрытым течением, манифестацией клинических проявлений на стадии осложнений [229]. Так, без элиминации вируса у 30–40% больных ХГС развивается цирроз печени [136], а у 3-8% – гепатоцеллюлярная карцинома [138, 191]. Немаловажной проблемой является тот факт, что в последние годы растет распространенность ХГС прежде всего среди лиц моложе 40 лет [14], т. е. среди трудоспособного населения.

Известно, что вирус гепатита С – представитель семейства Flaviviridae рода *Нерасівірус*. Еще до появления молекулярной биологии в 1975 году в лаборатории НИИ было установлено, что агент, вызывающий постгемотрансфузионное повреждение печени, не принадлежащий ни к структуре гепатита А, ни к ВГВ (non-

А, non-B hepatitis, NANBH), был маленьким и имел липидную оболочку, предположено, что это может быть флавивирус. Это подтвердилось, когда Houghton и его коллеги из Chiron Corporation клонировали агент в 1987 году и переименовали его в вирус гепатита С (HCV) [100]. Вирус гепатита С – оболочечный вирус, содержащий линейную РНК [116], в настоящее время известно 8 его генотипов, 86 подтипов [169]. Такое генетическое разнообразие обусловлено ошибками РНК-зависимых РНК-полимераз во время репликации ВГС [138].

Инфицирование ВГС происходит преимущественно при трансфузии инфицированной крови, парентеральном введении различных препаратов (в том числе наркотических), гемодиализе и трансплантации органов; кроме этого, незащищенный половой акт и роды от инфицированной матери также могут быть путями передачи ВГС [138].

В РФ распространены по убывающей частоте генотипы 1, 3, 2. Основным генотипом HCV в России является генотип 1 (49%), затем 3 (41%), другие генотипы практически не встречаются на территории России [90].

В качестве основного механизма повреждения печени при HCV-инфекции рассматривается иммуноопосредованное повреждение гепатоцитов. Также вирус обладает способностью к внепеченочной репликации, что может приводить у ряда пациентов к развитию системных проявлений, которые обусловлены преимущественно криоглобулинемией [37, 156, 168, 203, 224]. Основные клинические проявления внепеченочного поражения органов включают кожный васкулит с пальпируемой пурпурой (18–33%), артралгию-миалгию (35–54%), невропатию (11–30%) и гломерулонефрит (27%) [11, 156]. Другими внепеченочными проявлениями инфекции ВГС являются лимфопролиферативные заболевания [240], поражение сердца, атеросклероз сосудов [126, 156], патологические изменения нервной системы и щитовидной железы [156], инсулинорезистентность [97, 188]. Несколько исследований показывают, что HCV может реплицироваться в моноцитах/макрофагах, которые способны преодолевать гематоэнцефалический барьер и получать доступ к центральной нервной системе подобно «троянскому коню». Таким образом, мозг может служить резервуаром для

последующей репликации вируса, как показывают посмертные исследования мозга пациентов с ХГС, при которых в мозговой ткани определяется РНК ВГС [228].

В настоящее время безопасная и эффективная вакцина против HCV не создана, но разработки в этом направлении продолжаются [175, 184].

Внимание многих исследователей в последнее время привлечено к предикторам эффективности противовирусной терапии и факторам риска развития фиброза при ХГС. Установлено, что употребление алкоголя, раса (не европейская), возраст старше 40 лет к моменту инфицирования, нарушение обмена железа, ожирение и метаболический синдром, аутоиммунные поражения печени, иммуносупрессивная терапия, а также коинфекция ВИЧ или другими гепатотропными вирусами ускоряют формирование фиброза и цирроза печени при ХГС [71]. Имеются данные о том, что мужской пол является отягощающим фактором в плане прогрессирования воспалительных изменений в печени [85].

«В 2011 году для лечения инфекции, вызванной HCV генотипа 1, было разрешено применение телапREVира и боцепREVира. Эти два препарата относятся к противовирусным препаратам прямого действия (ПППД, DAA – direct-acting antivirals) первой волны первого поколения. В 2014 г. в ЕС разрешено использовать три новых ПППД в рамках комбинированной терапии гепатита С. В январе 2014 года получено разрешение на применение софосбувира – пангенотипного нуклеотидного аналога, ингибитора РНК HCV-зависимой РНК-полимеразы. В мае 2014 года получено разрешение на применение симепREVира, ингибитора протеазы NS3-4A второй волны первого поколения, активного в отношении генотипов 1 и 4. В августе 2014 году получено разрешение на применение даклатасвира, пангенотипного ингибитора NS5A» [71, с. 69–70]. С момента появления DAA терапия ВГС совершила революцию. По сравнению с прежними схемами на основе ИФН лечение DAA высокоэффективно. Терапия не только короче, но и лучше переносится, и теперь возможно проводить лечение большинства пациентов с прежними противопоказаниями к терапии ИФН, главным образом пациентов с декомпенсированным циррозом печени или значимыми сопутствующими заболеваниями [124, 185, 235].

В отличие от ВГВ основной целью противовирусного лечения гепатита С является достижение полной элиминации вируса (определяемой как отсутствие РНК HCV) через 12 недель после окончания противовирусного лечения (устойчивый вирусологический ответ, УВО, sustained virological response, SVR). Даже у пациентов, у которых уже развился прогрессирующий фиброз печени, нормальная ожидаемая продолжительность жизни может быть достигнута путем элиминации вируса. SVR снижает заболеваемость и смертность, связанные с патологией печени, но также улучшает качество жизни [11], приводит к регрессированию большинства внепеченочных проявлений ВГС и уменьшением смертности от них [116]. Однако последние данные свидетельствуют о том, что риск развития ГЦК и связанной с заболеваниями печени смертность значительно снижаются, но не устраняются [136]. Противовирусная терапия обычно состоит как минимум из двух противовирусных препаратов с разными механизмами противовирусной активности. Схема лечения зависит от генотипа, наличия цирроза и ответа на предшествующее лечение. Все различные рекомендуемые схемы достигают частоты SVR более 95% при правильном применении [235]. Кроме этого, имеются данные об эффективности противовирусной терапии ДАА после реинфекции ВГС у пациентов после трансплантации печени, получающих иммунодепрессанты [226].

Несмотря на общий успех, противовирусное лечение некоторых групп пациентов остается сложной задачей. Даже если тяжелые побочные эффекты редки, они могут появиться, особенно у пациентов с прогрессирующим заболеванием печени, которым все еще рекомендуется применение рибавирина. Кроме того, возможность лекарственного взаимодействия (Drug-Drug Interactions, DDI) имеет особое внимание, поскольку в настоящее время пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями можно лечить из-за общей хорошей переносимости лечения ДАА. С одной стороны, побочные эффекты, которые больше не являются основной проблемой в лечении гепатита С, представляют собой исчезающую проблему. С другой стороны, DDI расширился как новое осложнение при лечении ДАА.

Не только препараты для лечения ВГС могут влиять на кинетику других лекарств, это также может происходить и наоборот. Например, метамизол является индуктором CYP 3A4 и может снижать концентрации ДАА, метаболизируемого с помощью этого фермента. При использовании ингибиторов протонной помпы повышение значения pH в желудке при терапии приводит к снижению растворимости ледипасвира, гликапревира и велпатасвира. Это вызывает более низкую биодоступность и, возможно, даже более высокий риск потери эффективности. Кандесартан является ингибитором проницаемости гликопротеина, и концентрации ДАА, переносимого через проницаемость гликопротеина, могут быть увеличены. Возможные колебания функции печени во время и после терапии пациентов с ВГС могут вызывать изменение уровней МНО (международное нормализованное отношение) в условиях антикоагуляционной терапии фенпрокумоном [235].

1.2 Вегетативная дисфункция при хронических заболеваниях печени

Организм человека адаптируется к условиям внешней среды благодаря постоянному контролю вегетативной нервной системы (ВНС) и гуморальным факторам [55, 149, 173, 176].

Вегетативная нервная система функционирует рефлекторно и автономно. На основе структурно-функциональных особенностей различают два отдела ВНС: симпатический (СНС) и парасимпатический (ПНС), которые состоят из центральной и периферической частей (надсегментарной и сегментарной) [59].

«ВНС функционирует посредством рефлексов. Подсознательные сенсорные сигналы возникают в висцеральных рецепторах внутренних органов и через афферентные пути поступают в ЦНС. Они интегрируются на различных уровнях вегетативной нервной системы: в ганглиях, мозговом стволе, гипоталамусе,

лимбической коре и возвращаются обратно в виде неосознаваемых рефлекторных ответов» [59, с. 251].

Основным принципом работы ВНС является баланс между ее парасимпатическим и симпатическим отделами: при повышении активности одного отдела ВНС усиливается деятельность другого отдела, при этом поддерживается гомеостаз. Однако уместнее в данном случае говорить не об антагонистических действиях, а о параллельном контроле над работой органа-мишени [113, 178].

«Парасимпатические влияния проявляются преимущественно в ослаблении работы внутренних органов, снижении возбудимости ЦНС, уменьшении интенсивности метаболизма, снижении возбудимости миокарда, уменьшении силы сердечных сокращений и ЧСС, снижении кровяного давления, уменьшении объема легочной вентиляции и температуры тела, увеличении секреции инсулина и, как следствие, снижении концентрации глюкозы в крови и увеличении ее внутриклеточного депонирования в виде гликогена. При этом одновременно усиливаются моторная, секреторная и всасывательная функция ЖКТ» [58, с. 196–197].

«Под влиянием симпатической нервной системы улучшается оксигенация тканей, усиливается метаболизм, нарастает содержание глюкозы в крови, увеличивается скорость проведения и возбуждения в скелетных мышцах и повышается их тонус, расширяются бронхи, увеличивается секреция катехоламинов надпочечниками, расширяются зрачки. Одновременно снижается тонус пищеварительного тракта, ослабляются процессы всасывания и ферментативного расщепления в кишечнике. В целом симпатическая система усиливает катаболические реакции организма. Симпатическая нервная система участвует в формировании эмоций» [58, с. 195].

Участвующие нейропептиды различны в пре- и постганглиозных участках и различны для парасимпатического и симпатического отделов, и даже различны в разных тканях. «Простая схема» говорит о том, что в ганглии ацетилхолин (АХ) является общим передатчиком как для симпатических, так и для

парасимпатических ганглиев. Постганглионарный симпатический медиатор – норадреналин (НА), за исключением мозгового слоя надпочечников, который секретирует адреналин (А), и потовых желез, где АХ снова является медиатором, но взаимодействует с другим рецептором, отличным от АХ-рецептора в ганглиях. Постганглионарный парасимпатический медиатор – АХ. Ганглионарный АХ-рецептор чувствителен к никотину (N-тип), постганглионарный АХ-рецептор чувствителен к мускарину (М-тип). Эти 2 соединения можно рассматривать как фармакологические инструменты, которые помогают типировать молекулярную структуру рецептора [178].

Установлено, что люди с преобладанием тонуса блуждающего нерва, как правило, более устойчивы к стрессу и легко адаптируются к различным обстоятельствам [117].

При патологических изменениях со стороны ВНС определяются различные сдвиги со стороны показателей нейрогуморальной регуляции [19, 25, 34, 35, 50].

В диагностике вегетативных нарушений важная роль отводится оценке функционального состояния вегетативной нервной системы. «Принципы его исследования основаны на клинко-экспериментальном подходе, сущность которого составляют функционально-динамические исследования тонуса, вегетативной реактивности, вегетативного обеспечения деятельности. Вегетативный тонус и реактивность дают представление о возможностях организма поддерживать гомеостаз, вегетативное обеспечение деятельности создает представление об адаптивных процессах» [9, с. 4; 57].

«Для исследования вегетативного тонуса в период «относительного покоя», т. е. расслабленного бодрствования применяют: 1) специальные опросники; 2) таблицы, регистрирующие объективные вегетативные показатели; 3) сочетание опросников и данных объективного исследования вегетативного статуса» [9, с. 44–45].

«Вегетативная реактивность – это реакции ВНС, возникающие в ответ на внешние и внутренние раздражения. Для исследования вегетативной реактивности используются методы: фармакологические – введение раствора адреналина,

инсулина, пилокарпина, атропина, мезатона, гистамина и т. д.; физические – холодовая и тепловая пробы, воздействие на рефлекторные зоны (давление); глазосердечный рефлекс (Даньини-Ашнера), синокаротидный (Чермака, Геринга), солярный (Тома, Ру) и др.» [66, с. 92].

Сердечно-сосудистая система наиболее чувствительна к реактивности организма. «Отклонения, возникающие в регулирующих системах, предшествуют гемодинамическим, метаболическим, энергетическим нарушениям и, следовательно, являются наиболее ранними прогностическими признаками неблагополучия пациента. Сердечный ритм является индикатором этих отклонений, а потому исследование вариабельности ритма сердца имеет важное прогностическое и диагностическое значение при самой разнообразной патологии» [55, с. 4; 70, 75, 76, 91].

Организм может на протяжении какого-то времени поддерживать гомеостаз при нарушении регуляции, но при исчерпании резервов адаптационных возможностей возникает дезадаптация как проявление вегетативной дисфункции.

Снижение вариабельности сердечного ритма при патологии печени является мощным и независимым предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов [110, 147]. В литературе, в том числе иностранной, нам встретилось небольшое количество данных по этой проблеме [11, 24, 28, 29, 48, 51, 107, 108].

Вегетативная дисфункция (преобладание активности симпатической нервной системы), вероятно, развивается вследствие различных метаболических нарушений при патологии печени, но этот вопрос остается малоизученным до настоящего времени. Появились данные о взаимосвязи инфекции ВГС с мускариновыми рецепторами типа 3 (M3R), которые присутствуют в кардиоцитах и играют роль в регуляции сердечного ритма и реполяризации сердца. Данный тип рецепторов обнаружен в клетках-предшественниках гепатоцитов. Высказано предположение, что сердечно-сосудистая дисфункция у пациентов с ВГС развивается вследствие образования антител против M3R, вызванными белками HCV, или их прямым взаимодействием с M3R [126]. По другим данным заболевание печени может приводить к нарушению метаболизма вазодилататоров (например, оксида азота),

портальная гипертензия (даже минимальная) приводит к повышению концентрации синтазы оксида азота, что способствует системной вазодилатации. Циркулирующие вазодилататоры активируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) и повышают уровень в плазме крови сосудосуживающего ангиотензина II, который может взаимодействовать с парасимпатическим контролем variability сердечного ритма [144].

«По данным исследований, изменения состояния сердечно-сосудистой системы при хронических заболеваниях печени наблюдаются у 40–70% больных. При этом степень компенсации этих нарушений является одним из определяющих факторов в оценке общего состояния и прогноза заболевания» [12, с. 19]. Нередко проявления вегетативных расстройств (общая слабость, быстрая утомляемость, чувство разбитости, бессонница, головные боли, депрессивное настроение, повышенное потоотделение, различные вазомоторные сосудистые реакции) являются основными и ведущими в клинической картине болезни или утяжеляют течение вирусных гепатитов [29, 47].

По результатам зарубежных исследований с дисфункцией ВНС при хронических заболеваниях печени связано пятикратное увеличение смертности в течение 4 лет, независимо от тяжести заболевания [158].

Первыми клиническими симптомами HCV-инфекции могут быть внепеченочные проявления, которые развиваются более чем у 50% пациентов, даже при отсутствии признаков печеночно-клеточной недостаточности. Среди внепеченочных проявлений выявлены нарушения как периферической, так и центральной нервной системы (например, миелопатия, когнитивные расстройства, быстрая утомляемость, тревожно-депрессивные состояния, нарушающие качество жизни) [121, 156, 163].

Активность парасимпатической нервной системы может быть определена путем измерения показателей variability сердечного ритма (BCP) и барорефлекторной чувствительности (БРЧ) [157]. Снижение показателей BCP и БРЧ может быть использовано в качестве независимых предикторов сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [7, 104].

Osztovits J. et al. (2009) доказали взаимосвязь между вегетативной дисфункцией и HCV-инфекцией: выявлена корреляция между уровнем АЛТ и степенью вегетативной дисфункции. Чем выше уровень АЛТ, тем менее выражены парасимпатические влияния [121].

Лавелин С. Б. в 2003 г. выявил в ортостазе средние и высокие положительные корреляционные зависимости ВСР с уровнями прямого и непрямого билирубина, АЛТ сыворотки крови [41].

По данным Радченко В. Г. и соавт. в 2001 г. у больных ХВГ отмечается снижение ВСР, которое находится в тесной связи с активностью и стадией заболевания и имеет важное прогностическое значение [28].

Основным клиническим проявлением ВД у пациентов с хроническими заболеваниями печени является ортостатическая гипотензия. Пациент обычно жалуется на головокружение при переходе из сидячего или лежачего положения в положение стоя. Усталость, быстрая утомляемость и снижение толерантности к физической нагрузке являются распространенными жалобами пациентов с хроническими заболеваниями печени [64, 106, 109, 141, 144, 159].

Другими проявлениями вегетативной дисфункции могут быть диспептические расстройства и болевой абдоминальный синдром в связи с нарушением моторики ЖКТ в виде замедления опорожнения желудка, как при употреблении жидкой, так и твердой пищи, и удлинение времени транзита пищевого химуса по тонкой кишке. Задержка опорожнения желудка способствует развитию постпрандиальной гипогликемии, и поэтому, в свою очередь, может усилить вегетативную дисфункцию [144].

Нарушение функционирования ВНС исследовалось при различных заболеваниях печени (алкогольная и неалкогольная болезнь, первичный билиарный цирроз печени, вирус-ассоциированные заболевания печени). При данных поражениях в той или иной степени подтверждено наличие вегетативной дисфункции [107, 108, 109, 118, 121, 142, 236].

Наличие признаков ВД в виде усиления активности парасимпатического отдела ВНС у пациентов с хроническими вирусными гепатитами подтверждено

работами Ильмухиной Л. В. (2009 г.), Радченко В. Г. (2001 г.), Волох Е. В. (2011 г.) [12, 29, 36]. Другие же авторы (Илюк Р. Д., 1997 г.; Мехтиева О. А., 2002 г.; Заборник А. В., 1999 г.) придерживаются противоположной точки зрения – отмечено преимущественное преобладание функций симпатического отдела ВНС [26, 32, 51].

Вегетативная нервная система принимает участие и в регуляции моторно-эвакуаторной функции билиарной системы [92], обеспечивая тонус гладкой мускулатуры желчного пузыря и сфинктерного аппарата желчевыводящих путей. Ацетилхолин, выделяясь из вагусных нервных окончаний, стимулирует мускариновые рецепторы на поверхности мышечной клетки, что вызывает открытие натриевых каналов и поступление натрия в клетку. В результате деполяризации мембраны клетки открываются кальциевые каналы, и кальций поступает внутрь клетки. Повышение внутриклеточного содержания кальция ведет к фосфорилированию миозина, в результате чего сокращается мышца, возникает её спазм, и развивается болевой синдром. «Холинергическая иннервация желчного пузыря играет решающую роль в цефалическую фазу опорожнения и обеспечивает влияние холецистокинина на желчный пузырь. Так, у больных после ваготомии наблюдается увеличение частоты формирования желчных камней и застоя желчи в желчном пузыре» [83, с. 14]. Норадреналин, выделяющийся симпатическими постганглионарными волокнами, действует на вагусные рецепторы, уменьшает выделение АХ, играя роль в регуляции сокращения гладкой мускулатуры желчного пузыря [31, 53, 54]. Снижение тонуса желчевыводящих путей, нарушение моторной функции способствует формированию билиарного сладжа [30]. Таким образом, ВД является патогенетическим фактором в развитии патологии билиарного тракта [73, 74, 120].

1.3 Нарушение обмена магния и цинка при патологии печени

Одной из важнейших функций печени является регуляция минерального обмена и поддержание уровня микроэлементов на необходимом для гомеостаза организма уровне, в связи с чем, любые изменения в работе печени отражаются на состоянии минерального обмена [52, 87, 89, 111, 145, 194, 196, 199, 216, 219].

Магний (Mg). Магний является четвертым наиболее распространенным минералом в организме, принимает участие в выполнении около 80% метаболических процессов, кофактор более 300 ферментативных реакций, где он имеет решающее значение для метаболизма аденозинтрифосфата (АТФ). Магний необходим для синтеза ДНК и РНК, для регуляции мышечного сокращения, артериального давления, метаболизма инсулина, возбудимости сердца, тонуса сосудов, нервной передачи и нервно-мышечной проводимости. Дисбаланс в статусе магния – в первую очередь гипوماгнемия, так как она встречается чаще, чем гипермагнемия, – может привести к нежелательным нервно-мышечным, сердечным или нервным расстройствам [17, 114, 128, 150, 198, 206, 243].

Метаболизм Mg в организме включает в себя абсорбцию в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), распределение в средах организма и выведение, в основном путем экскреции с мочой. Небольшое количество магния выводится ещё и с потом – 1,5 мг/сутки [17, 79, 217].

Всасывание магния происходит на протяжении всего кишечника, однако разные сегменты вносят неодинаковый вклад в общее всасывание магния с пищей. При нормальных физиологических условиях двенадцатиперстная кишка абсорбирует 11% поступающего магния, тощая кишка – 22%, подвздошная кишка – 56% и толстая кишка – 11% [243].

Формирование магниевых дефицита в современных условиях можно частично объяснить снижением общего содержания магния в выращиваемых фруктах и овощах, что является отражением истощения запасов магния в почве за последние 100 лет [243]. Свежие овощи, фрукты, зелень, морепродукты, нерафинированные

крупы, хлеб с высоким содержанием отрубей обладают максимальной концентрацией и активностью магния [17]. Однако, технологии обработки, такие как отбеливание зерна и приготовление овощей, могут привести к потере до 80% содержания магния. Напитки с высоким содержанием фосфорной кислоты, наряду с диетой с низким содержанием белка (<30 мг/день) и продукты, содержащие фитаты, полифенолы и щавелевую кислоту, такие как рис и орехи, способствуют дефициту магния из-за их способности связывать магний с образованием нерастворимых осадков, что отрицательно сказывается на доступности и абсорбции магния. Магний в питьевой воде составляет около 10% дневной нормы, однако более широкое использование фильтрованной водопроводной воды может способствовать дефициту магния. Прием кофеина и алкоголя увеличивает почечную экскрецию магния, вызывая увеличение потребности организма. Различные лекарственные препараты также могут усиливать дефицит магния. Например, ингибиторы протонной помпы могут оказывать вредное влияние на абсорбцию магния из-за повышения pH желудочно-кишечного тракта, антибиотики (например, ципрофлоксацин) и пероральные контрацептивы из-за образования хелатных комплексов, а также диуретики из-за увеличения почечной экскреции. Кроме этого, курение сигарет и дефицит витамина D также способствуют дефициту магния в организме [218, 243].

Общее количество Mg в организме взрослого человека составляет 21-28г. Основная часть элемента (98%) концентрируется в скелете, мышцах и мягких тканях. Причем, более половины этого количества содержится в костях, дентине и эмали зубов. Женщины более чувствительны к дефициту магния и в норме имеют более высокие депонированные концентрации магния, что является биологически целесообразным в связи с активным участием магния в функции деторождения. Уровень магния сыворотки крови может длительно сохраняться в пределах нормальных значений, несмотря на его дефицит в организме в целом (до 80 процентов). Следовательно, снижение уровня магния в сыворотке крови является признаком выраженного дефицита магния в организме. Следует учитывать, что в плазме крови находится всего около 1% суммарного количества магния в

организме, поэтому колебание уровня в плазме крови не отражает насыщенности данным элементом. Уровень магния сыворотки крови 0,5–0,7 ммоль/л соответствует умеренной недостаточности магния, ниже 0,5 ммоль/л – выраженной недостаточности ионов магния в организме [17, 166].

Дефицит магния вызывает системную стрессовую реакцию, активируя нейроэндокринные пути за счет увеличения выработки нейромедиаторов, таких как вещество Р, которое может вызывать воспалительную реакцию. Кроме этого, активация ядерного фактора-κВ (NF-κB) может быть одним из основных механизмов, посредством которого инициируется воспалительный ответ из-за дефицита магния. Семейство NF-κB состоит из группы факторов транскрипции, которые имеют решающее значение в формировании воспалительных реакций посредством регуляции экспрессии воспалительных генов, включая экспрессию многочисленных цитокинов, что в дальнейшем может приводить к активному воспалению ткани печени и прогрессированию фиброза [189, 205].

В результате цитолиза содержание натрия и кальция во внутриклеточном пространстве повышается, в то время как калия и магния снижается. Это удлиняет сроки регенерации клеток вследствие дестабилизации клеточных мембран и ведет к развитию осложнений основного заболевания. Магниевая недостаточность при вирусных гепатитах связана не только с нарушениями интермедиарного обмена веществ, но и с изменением процессов синтеза витаминных коферментов, в которых принимают участие ионы магния [21].

Примерно 85% случаев вирусных гепатитов протекает на фоне дефицита магния [43, 189].

Turecky L. et al. в своих исследованиях подтвердили снижение концентрации сывороточного магния у пациентов, как с алкогольной, так и с неалкогольной жировой болезнью печени. Поэтому, гипомагниемия может являться не только лабораторным маркером жировой болезни печени, но и быть фактором риска в прогрессировании стеатоза в стеатогепатит из-за связи с окислительным стрессом [221].

Другие авторы в эксперименте на крысах выявили появление тучных клеток

в печени (вокруг портальных триад) под влиянием дефицита магния [197].

Установлена роль магния в подавлении прогрессирования инфекции HBV в гепатоцеллюлярный рак: введение магния может увеличивать экспрессию протеинфосфатазы, зависимой от магния 1A (PPM1a), блокируя передачу дальнейших сигналов и, таким образом, предотвращая транскрипцию специфических генов, необходимых для роста ГЦР [189].

В России мало работ по изучению магниевому статусу у пациентов с хроническими заболеваниями печени [20, 36, 89]. По данным Копылова Н. В. (2004 г.) [36], Шевелева А. С (2006 г.) [89] выявлен выраженный магниевый дефицит (оценивалась концентрация Mg сыворотки крови) у пациентов с вирусными гепатитами, коррелирующий с активностью процесса в печени. В работе Дегоевой Б. А. (2005 г.) отмечено снижение уровня магния у пациентов с циррозом печени, алкогольным и неалкогольным стеатогепатитами [20, 81].

Велика роль магния в функционировании желчевыделительной системы. Магний оказывает влияние на функциональное состояние желчевыводящих путей: благодаря своему свойству вытеснять из клеток кальций обладает спазмолитическим эффектом по отношению к сфинктеру Одди. Применение магния позволяет улучшить отток желчи и уменьшить явления дискинезии желчевыводящих путей [49].

Цинк (Zn) – один из наиболее важных микроэлементов в организме. Он принимает непосредственное участие в нормальном функционировании организма, осуществляя многие важные функции. Цинк выполняет роль катализатора основной массы ферментов. Заболевания печени, особенно алкогольная болезнь печени, ассоциированы с дефицитом цинка [177, 246].

Практически все содержание цинка в организме представлено комплексами с белками, различными биологически активными веществами. Связанный с белками цинк играет важную каталитическую роль в активности металлоферментов, связывании факторов транскрипции и регуляции генов. В частности, цинк необходим для оптимальной защиты врожденного иммунитета, включая фагоцитоз, активность естественных клеток-киллеров (NK-клетки), генерацию

окислительных всплесков, выработку цитокинов и активность комплемента. Цинк входит в состав молекулы фермента нуклеозидфосфорилазы, участвующего в катаболизме пуринов, что обеспечивает нормальную функцию Т- и В-лимфоцитов. Установлена роль цинка в нуклеиновом обмене. Только в присутствии этого элемента эффективен витамин А. Цинку принадлежит важная роль в развитии скелета, он участвует в процессах кальцификации. Кроме того, цинк проявляет антивирусное и антитоксическое действие, а также влияет на сперматогенез. Его дефицит ведет к развитию синдрома гипогонадизма. Наиболее высокая концентрация цинка в гипофизе, коре головного мозга, гиппокампе, печени, предстательной и поджелудочной железах [52, 79, 234]. Имеются данные о связи дефицита цинка с развитием обратимой кардиомиопатии [247].

Запасы цинка в организме взрослого человека составляют 1,5-2 г. Он обнаружен во всех органах и тканях, больше всего в скелетных мышцах (62,6%). Также высоко содержание цинка в сперматозоидах (1900 мкг/г).

С пищей в организм взрослого человека ежедневно поступает 15–20 мг цинка, из которых усваивается около 20%. Всасывание цинка происходит в тонкой кишке. Цинк усваивается отчасти с помощью белка металлотионеина, вырабатываемого в слизистой кишечника, почках, печени и поджелудочной железе. Металлотионеин выполняет множество функций, в том числе осуществляет транспорт цинка, обладает антиоксидантной активностью, контролирует абсорбцию цинка [177, 181, 234].

Zn содержится в плазме и эритроцитах в соотношении 1:8 или 1:9. В эритроцитах он находится в комплексе с карбоангидразой. Альбумин является основным белком-транспортом цинка. В крови 60% цинка слабо связано с альбумином, а 30% прочно связано с макроглобулином. Экскреция цинка происходит на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, однако особенно интенсивно в тонкой кишке (80%). В норме около 90% поступившего в организм цинка выводится с калом, 2–10% с мочой [72, 80, 234].

Красное мясо, особенно говядина, баранина и печень, а также некоторые морепродукты (например, устрицы) наиболее богаты цинком. Повышенный

уровень кальция в рационе, употребление продуктов, богатых клетчаткой, затрудняют всасывание цинка. Кроме того, в белках растительного происхождения содержатся фитаты, образующие с цинком стойкие нерастворимые соединения, уменьшающие его всасывание. Особенно богаты фитатами бобовые и зерновые культуры [72, 78].

Цинк играет роль в осуществлении каталитической активности основной массы ферментов, включая алкогольдегидрогеназу, глутаматдегидрогеназу, щелочную фосфатазу, лактатдегидрогеназу и другие ферменты [8].

Цинк прочно связан с белками-шаперонами металлотионеина в печени, который действует как внутриклеточный сенсор окислительного стресса и нарушения регуляции тяжелых металлов и участвует в детоксификации, удаляя свободные радикалы [233, 234].

В 2002 году Всемирная организация здравоохранения заявила, что дефицит цинка является одним из наиболее важных факторов риска заболеваемости и смертности в развивающихся странах. Последующее обследование показало, что дефицит цинка поражает 17,3% населения мира и что в Японии самый высокий показатель распространенности (15–25%) среди развитых стран [105, 230].

В 1956 г. Vallee B. L. с соавт. выявили дефицит цинка у больных с циррозом печени алкогольной этиологии [160, 182, 250]. Последующие работы также подтвердили факт дефицита цинка при хронических заболеваниях печени различной этиологии [95, 139, 151, 180, 187, 193, 209, 210, 215, 222, 223].

При ХГС дефицит питательных микроэлементов является обычным явлением, при этом дефицит цинка, витамина А и витамина D отмечается у 48,4%, 54,3% и 43% пациентов соответственно. Дефицит микроэлементов может быть обусловлен как репликацией ВГС и ассоциированным воспалением, так и недоеданием из-за образа жизни, связанного с хроническим вирусным гепатитом и соблюдения строгой диеты [234].

В статье Nimoto с соавторами указывается, что дефицит цинка при заболеваниях печени связан с плохим питанием, снижением всасывания цинка в ЖКТ и увеличением экскреции цинка с мочой [137, 164].

Дефицит цинка ассоциируется с некротизирующей эритемой конечностей. Это дерматоз в виде зудящихся симметричных, хорошо отграниченных гиперкератозных бляшек, расположенных на дорзальной поверхности ступней с распространением на пальцы ног. Дерматоз связан со снижением уровня цинка в сыворотке крови и в коже, и почти всегда ассоциирован с инфекцией HCV, тем самым, выступая в качестве кожного маркера этой инфекции [127, 167, 202].

Подавление психической функции и развитие энцефалопатии также вызвано дефицитом этого элемента. Так, исследования Henkin и др. в 1975 году выявили, что экспериментально индуцированный дефицит цинка в организме человека может сопровождаться апатией или раздражительностью, которые обратимы при употреблении препаратов, содержащих цинк [96], в дальнейшем эти исследования были продолжены [249].

Нарушение сумеречного зрения стали выявлять у пациентов с алкогольными циррозами печени, начиная с 1930-х годов, и это также было подтверждено в недавних исследованиях различной этиологии цирроза. Нарушение зрения обычно связано с дефицитом витамина А. Цинк и витамин А взаимодействуют на разных уровнях, включая синтез ретинол-связывающего белка и активацию фермента ретинолдегидрогеназу. Подобные нарушения зрения наблюдаются у пациентов с энтеропатическим акродерматитом [101, 210].

Дефицит цинка является хорошо известной причиной гипогонадизма у хронических алкоголиков независимо от наличия или отсутствия поражения печени, а также у других пациентов с поражением печени различной этиологии [210]. Применение препаратов цинка у пожилых мужчин с выраженным дефицитом цинка повышало уровень тестостерона. Цинк также необходим для поддержания нормального функционирования клеток спермы, развития сперматогенеза и подвижности сперматозоидов [130].

Участие цинка в метаболизме нуклеиновых кислот, синтезе структурных белков, таких как коллаген, в целом ряде ферментативных реакций делает баланс цинка важным для заживления ран. Исследования Hallböök и Lanner [155] показали, что использование препаратов цинка улучшало заживление ран у

пациентов с трофическими язвами на фоне венозной недостаточности и низкой концентрации цинка сыворотки. Регенерация гепатоцитов в результате травмы печени представляет собой форму заживления ран. Регенерирующей печени требуется большое количество цинка в течение короткого периода времени. Это выполняется за счет индукции цинк/медь связывающего белка металлотионеина. Таким образом, цинк имеет значение, как для заживления ран, так и для регенерации печени [119, 212, 231, 232].

Хорошо известны эффекты дефицита цинка, включающие атрофию тимуса с изменением выработки его гормонов, лимфопению, развитие антителоопосредованной реакции. Все это приводит к усилению и увеличению продолжительности инфекции [186, 211]. Цинк стабилизирует барьерную функцию кишечника в результате снижения продукции провоспалительных цитокинов и окислительного стресса, предотвращая тем самым эндотоксемию.

Подобно алкогольной болезни печени, в сыворотке крови у больных гепатитом С часто снижается уровень цинка, отрицательно коррелирующий с активностью процесса в печени, и повышается на фоне ПВТ [137, 151, 234].

У пациентов с гепатитом С выявлено нарушение вкусовой чувствительности, что коррелирует с низким уровнем цинка в сыворотке крови. Некоторые пациенты с гепатитом С имеют снижение концентрации цинка кожи и сыворотки крови, сопровождающееся поражением кожи [234].

Хотя положительные эффекты цинка в качестве дополнения к противовирусной терапии гепатита С ограничены, есть доказательства того, что цинк может уменьшить повреждение клеток печени и обеспечить антифибротическое действие у пациентов, страдающих хроническими гепатитами [140].

Nimoto и сотрудники применяли цинк в качестве антифибротической терапии у пациентов с хроническим гепатитом С и доказали снижение неинвазивных маркеров фиброза [137].

Уровень цинка в сыворотке крови значительно снижен у пациентов с острой инфекцией гепатита В, а также при развитии цирроза печени. Предельный дефицит

цинка ухудшает эффективность вакцинации против гепатита В, еще раз подтверждая, что дефицит цинка может привести к нарушению иммунной функции при заболеваниях печени [223, 231]. Важно отметить, что избыток цинка может также снизить экспрессию ключевых противовирусных цитокинов, таких как IFN- γ , что может привести к нарушению активации лимфоцитов, хемотаксиса и фагоцитоза гранулоцитов. Следовательно, необходимо определить статус цинка до приема препаратов цинка, так как его избыток может помешать противовирусному ответу [234].

В исследованиях сообщается о снижении уровня цинка в сыворотке крови у больных ГЦК, причем этот уровень приближался к таковому при циррозе печени. Nakayama и др. выявили снижение уровня цинка у больных с хроническими гепатитами и ГЦК по сравнению со здоровыми добровольцами. Они также определили у них уровни металлотионеина и обнаружили, что пациенты с циррозом и гепатоцеллюлярной карциномой имели значительно более низкие уровни металлотионеина, чем пациенты с хроническим гепатитом и здоровые. Когда был определен уровень цинка в опухолевой ткани, он оказался значительно ниже по сравнению с окружающей неопухолевой тканью, а уровни цинка в неопухолевой ткани были значительно ниже, чем в нормальной ткани печени [95, 99, 129, 133, 154, 214].

Franklin et al. сообщали о сниженной регуляции экспрессии генов ZIP 4 и почти полном отсутствии белка внутри клеток гепатомы в образцах биопсии, что могло бы объяснить снижение внутриклеточного уровня цинка в ГЦК. ZIP 4 локализуется в клеточной мембране нормальных гепатоцитов и является трансмембранным транспортером, переносящим цинк внутрь клетки. Угнетением этого транспортера объясняется низкий уровень цинка в клетках гепатомы [143, 227, 251].

В отечественных исследованиях чрезвычайно мало работ, посвященных изучению уровня цинка при заболеваниях печени [20, 86, 88].

1.4 Патология билиарной системы при вирусных заболеваниях печени

В последнее время многие исследователи заинтересовались изучением внепеченочных проявлений хронических вирусных гепатитов. HCV-инфекция характеризуется высокой частотой и разнообразием внепеченочных поражений. Частота их, по результатам исследований больших групп больных хроническим гепатитом С, составляет в странах Европы от 40 до 74%. Часто эти проявления могут быть единственными клиническими симптомом заболевания [156, 163, 203, 224, 228].

Учитывая весь спектр внепеченочных проявлений вирусных гепатитов, можно предположить, что вирус также поражает и ЖВС [6]. Клинические проявления хронических гепатитов В и С, в какой-то степени, могут быть обусловлены изменениями со стороны билиарного тракта [63, 82, 120].

В зарубежных исследованиях существуют небольшое количество работ, в которых определена взаимосвязь ХГС и поражений желчевыводящих путей [131, 153, 169].

При вирусном холангите воспаление желчных путей возникает из-за прямого воздействия гепатотропных вирусов или из-за опосредованного разрушающего действия иммунных комплексов [6, 153, 183, 207]. Среди гепатотропных вирусов ВГС чаще ассоциируется с холангитом. Развившийся холангит при вирусных гепатитах В и С является обратимым и не оказывает существенного влияния на течение заболевания или на эффективность терапии. Несмотря на то, что при гепатитах А и Е имеют место клинические проявления синдрома холестаза, это не способствует развитию тяжелого холангита. При гепатите С в основе холангита лежит интраэпителиальная лимфоцитарная инфильтрация, как правило, без повреждения протоков. Несмотря на то, что вирус-индуцированный холангит является обратимым, все же происходят структурные повреждения, в том числе формирование дивертикулов, ассоциированных с воспалением. У этих пациентов обычно не регистрируется повышение уровня щелочной фосфатазы. Развитие

холангита не ухудшает ответ на противовирусную терапию. Некоторые исследователи обнаружили частицы вируса гепатита в холангиоцитах [153, 207].

При HBV-инфекции описываемые гистологические изменения в желчных протоках практически идентичны изменениям при вирусном гепатите С, но встречаются в меньшем проценте случаев. Примерно в 25% случаев при HBV-инфекции биопсия показала наличие лимфоидных скоплений и около 10% – повреждение желчных протоков. Поверхностный и ядерный антигены вируса гепатита В также были обнаружены в холангиоцитах [153].

В ряде других исследований также можно предположить роль HCV-инфекции в развитии поражения ЖВС [169].

В работе X. Li с соавторами указывается, что пациенты с хроническими вирусными гепатитами В и С более склонны к развитию холелитиаза, что связано как с прямыми воспалительными изменениями билиарного тракта, так и с нарушением его моторики [146].

Некоторые отечественные авторы также придерживаются точки зрения, что основной причиной расстройств ритмической деятельности билиарной системы являются воспалительные процессы в печени, приводящие к нарушению синтеза желчи, заметному уменьшению давления в протоковой системе и желчном пузыре, а в связи с этим и к постоянному спастическому сокращению сфинктера Одди [46].

По данным Н. Б. Волошиной (2004 г.) 89,6% ХВГ «сопровождаются функциональными нарушениями билиарного тракта. Среди них у 46,3% выявлено сочетание дисфункции сфинктера Одди по билиарному типу и гиперкинезии желчного пузыря, у 18,7% – изолированный гипертонус сфинктера Одди, 12,6% имели гиперкинез желчного пузыря, 2,7% – гипокинез желчного пузыря и 1,6% – гипотонус сфинктера Одди. Было установлено, что функциональные нарушения билиарного тракта не зависят от типа вируса и ассоциированы с уровнем биохимической активности процесса» [13].

Согласно исследованию Неронова В. А. в 2010 г., «у больных с хроническим HBV-поражением печени выявлен синдром хронической билиарной

недостаточности, клинически проявляющийся жалобами на дискомфортные и (или) болевые ощущения в правом подреберье, непереносимость жирной пищи, метеоризм и обстипацию. Со стороны моторики билиарного тракта нарушен процесс работы сфинктерного аппарата желчевыводящих путей (гипертонус сфинктера Одди в 65,2% случаев в стадии репликации, в 46,9% в фазу интеграции вируса; гипертонус сфинктера Люткенса у 58,1% в фазу репликации и 47,2% в фазу интеграции вируса), также изменены физико-коллоидные свойства желчи с повышением плотности пузырной и печёночной порций, нарушен биохимический состав желчи, в виде снижения суммарного дебита холевой кислоты и фосфолипидов, а также холато-холестеринового и фосфолипидно-холестеринового коэффициентов. Что касается больных с хроническим HCV-поражением печени, билиарная недостаточность также имеет клинические проявления в виде непереносимости жирной пищи, метеоризма и обстипации. Со стороны моторики билиарного тракта выявлены следующие изменения: гипертонус сфинктера Одди в 79,6% у пациентов с высоким уровнем репликации и в 73,7% у пациентов с минимальной активностью. Гипертонус сфинктера Люткенса у 67,6% и у 69,3% соответственно. При изучении физико-коллоидных и биохимических свойств порций желчи установлены изменения в виде снижения дебита холевой кислоты и холатохолестеринового коэффициента. Выявлено, что хроническая билиарная недостаточность у больных с вирусными поражениями печени не специфична по отношению к возбудителю, а степень ее тяжести носит прямо пропорциональный характер степени активности вирусного процесса» [5, 56].

В работе Останко В. Л в 2010 году проведено исследование состояния желчевыводящей системы у пациентов с ХГС. Выявлено, что у 99% пациентов с ХГС наблюдаются изменения функционального состояния ЖВС в виде дисфункции желчного пузыря и сфинктерного аппарата (гипертонус сфинктера Одди выявлен у 55,5% пациентов с гипертоническим типом дисфункции у 1/3 пациентов при гипотонической дисфункции; также выявлены единичные больные с дисфункцией сфинктера Одди по гипокинетическому типу – 4%), сочетающиеся с нарушением коллоидного состава желчи в виде повышения степени литогенности

(у 100% пациентов с ХГС). Причем обнаружена прямая корреляционная связь между стадией фиброза и риском развития ЖКБ [61].

В своей работе Жданов К. В. в 2002 году обследовал лиц молодого возраста с ХГС. «У всех пациентов с помощью ультразвукового исследования (УЗИ), дуоденального зондирования, томографии было подтверждено наличие хронического холецистита. У 80% больных в желчи обнаружена патогенная микрофлора. В результате выполнения данной работы был сделан вывод, что успешная противовирусная терапия хронического гепатита С возможна только после проведения санации билиарного тракта» [6, 22].

Резюме

Таким образом, в проведенном обзоре мы видим отдельные работы, которые бы изучали моторику билиарного тракта при хронических гепатитах В и С, особенности клинического течения вирусных гепатитов, микроэлементный состав крови. Но работ, которые отражали бы взаимосвязь билиарной дисфункции с вегетативной, а также с показателями минерального обмена, в частности с обменом Mg и Zn, нет.

В последнее время достаточно хорошо изучены вопросы этиологии, клинического течения и терапии вирусных гепатитов. Но практически не определена роль ВНС в прогрессировании данной патологии печени. Работ по исследованию ВНС у пациентов с вирусными гепатитами в отечественной и иностранной литературе мало. Поэтому дальнейшее изучение состояния ВНС у пациентов с хроническими вирусными гепатитами актуально и своевременно. Вегетативная дисфункция может оказывать влияние не только на характер клинического течения заболеваний печени, но и на развитие возможных осложнений. Следовательно, изучение состояния ВНС у пациентов с ХВГ даст возможность прогнозировать варианты течения вирусных гепатитов, осложнения

заболевания, улучшит тактику лечения. Исследование ВНС у больных ХВГ с использованием метода оценки вариабельности сердечного ритма является доступной, высокоинформативной диагностикой различных форм заболевания печени. Изучение магниево-цинкового статуса при вирусных гепатитах позволит своевременно выявить недостаточность этих элементов, провести ее коррекцию, спрогнозировать развитие возможных осложнений и оптимизировать подходы к лечению. Несмотря на большой интерес гепатологов к проблеме хронических вирусных гепатитов, вопросы влияния вирусов на желчевыводящие пути остаются малоизученными, что требует продолжения работы в данном направлении.

2.1 Общая характеристика больных

Таблица 1 – Распределение пациентов с хроническими вирусными гепатитами по полу и возрасту

[illegible]

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5		6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Мужчины	2	1, 7	27	22, 7		29	24, 3	9	7, 6	7	5, 9	-	-	74	62, 2
Женщины	1	0, 8	8	6,7		17	14, 3	7	5, 9	10	8, 4	2	1, 7	45	37, 8

Выявлены следующие возможные пути заражения: у 75 пациентов (63%) в анамнезе присутствовали указания на гемотрансфузии и/или оперативные вмешательства. Причем, из них в детском возрасте были инфицированы 26 человек (34,7%). Внутривенное употребление наркотических препаратов в анамнезе отмечено у 6 пациентов (5%). В основном это пациенты молодого возраста, все они инфицированы ВГС. Наличие татуировок – у 6 (5%) пациентов в возрасте до 40 лет. Два пациента ранее являлись постоянными донорами (1,7%). Вертикальный путь заражения имел место у 4 пациентов (3,4%). Все они инфицированы ВГВ. Два человека (1,7%) принадлежали к числу медицинских работников. У пятой части обследованных пациентов (24 человека, что составляет 20,2%) не выявлен источник инфицирования. Определение полового пути заражения вызывало определенные трудности, так как беспорядочные половые связи пациенты отрицали, указаний в анамнезе на перенесенные венерические заболевания также отмечено не было, маркеров активного сифилиса и ВИЧ-инфекции не выявлено.

Документально подтвержденная длительность заболевания при ХГС варьировала от 1 месяца до 19 лет и в среднем составила $2,9 \pm 0,5$ лет; при ХГВ – от 1 месяца до 30 лет, в среднем составила $5,2 \pm 1,9$ лет.

Возможные пути заражения обследованных больных вирусами гепатита В и С отражены в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение пациентов с гепатитами В и С в зависимости от путей инфицирования

Путь инфицирования	Количество пациентов	
	абс.	%
Гемотрансфузии и/или оперативные вмешательства, из них в детском возрасте	75	63
	26	34,7
В/в наркотики	6	5
Татуировки	6	5
Донорство	2	1,7
Медицинский работник	2	1,7
Вертикальный путь	4	3,4
Путь заражения не установлен	24	20,2
Итого	119	100

Критерии включения в исследование были следующие: положительные результаты серологических маркеров гепатитов В и С, выявление ДНК ВГВ и РНК ВГС в сыворотке крови, подтвержденная гистологически активность процесса в печени, подписанное пациентом добровольное информированное согласие.

Критерии не включения: пациенты с острым вирусным гепатитом любой этиологии, пациенты, страдающие циррозом печени, гепатитами другой этиологии (алкогольные, аутоиммунные, на фоне метаболических нарушений, другие вирусные гепатиты), сахарным диабетом с явлениями полинейропатии, имеющие указание на противовирусную терапию в анамнезе, пациенты с нарушениями ритма, вегетативными полиневритами любой этиологии, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, нарушающими интерпретацию результатов исследований, с сопутствующей патологией ЖВП (описторхоз, ЖКБ, вторичный склерозирующий холангит), с метаболическим синдромом, а также пациенты, имеющие затруднения при выполнении ортостатической пробы.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

«Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2000г с разъяснениями, данными на генеральной ассамблее ВМА, Токио, 2004), с правилами Качественной Клинической Практики Международной Конференции по Гармонизации (ICH GCP), этическими принципами, изложенными в Директиве Европейского союза 2001/20/ЕС и требованиями национального Российского законодательства. Протокол исследования одобрен Комитетом по этике ФГБОУ КемГМУ МЗ РФ; процедуры рассмотрения и одобрения исследования соответствуют требованиям национального законодательства. От каждого пациента было получено информированное согласие на участие в исследованиях» [11, С. 78].

Все пациенты были разделены на 2 группы. Первая группа – пациенты с хроническим гепатитом С – 63 человека (52,9%) в возрасте от 18 до 57 лет, средний возраст $36,1 \pm 9,3$ лет. Вторая группа – пациенты с хроническим гепатитом В – 56 человек (47,1%) в возрасте от 19 до 61 года, средний возраст $37,9 \pm 12,9$ лет. Контрольную группу составили 30 человек аналогичного пола и возраста без каких-либо заболеваний. Контрольная группа была взята с целью определения микроэлементного состава тканей, состояния желчевыводящих путей и вегетативной нервной системы при отсутствии признаков вирусного поражения печени.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клинико-лабораторные методы исследования

Всем пациентам проводилось клиническое обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, объективный осмотр.

«Всем пациентам также проведено общеклинические анализы крови, мочи, биохимическое исследование крови с определением уровня общего билирубина (ОБ) и его фракций, общего белка и белковых фракций, мочевины, креатинина, холестерина (ХС), сывороточного железа, калия, натрия, глюкозы, протромбинового индекса (ПТИ), фибриногена, активности аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТ), амилазы, исследование уровня церулоплазмина, меди сыворотки крови.

Исследование биохимических параметров сыворотки крови проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе Sinchron-CX-5 Vakman. Белковые фракции исследовались с помощью прибора для электрофореза на ацетатцеллюлозе «Астра» с автоматической компьютерной обработкой результатов» [4].

Серологическая диагностика вирусных гепатитов включала определение маркеров вирусного гепатита В и С методом ИФА. При выявлении маркеров ВГВ проводилось обследование на анти-HDV (суммарные) с целью исключения HDV-инфекции. Для определения маркеров вирусных гепатитов использовались тест-системы производства «Вектор-Бест» с использованием рекомбинантных антигенов и моноклональных антител.

Определение DNA HBV и RNA HCV, а также генотипа HCV методом ПЦР (качественный и количественный тесты) проводилось с использованием тест-систем «ДНК-Технология» (Москва, Россия) и «Real-time» (Германия) [60].

Методом масс-спектрометрии исследовался уровень магния и цинка в волосах и ногтях обследуемых пациентов и контрольной группы.

Моторная функция ЖВС исследовалась путем проведения фракционного хроматического минутированного дуоденального зондирования. Исследование проводилось по адаптированной «уругвайской» методике [44, 192]. На основании полученного материала строился объемно-временной график.

2.2.2 Инструментальные методы исследования

Ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы.

Исследование печени, поджелудочной железы, желчевыводящей системы и селезенки проводилось при помощи ультразвукового сканера Philips HD11-XE с использованием мультичастотного конвексного датчика с частотой от 2 до 5 МГц по общепринятой методике [69].

Эзофагогастродуоденоскопия.

Пациентам проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с осмотром зоны БДС фиброгастроскопом «Olympus» GIF-V70.

2.2.3 Морфологическое исследование ткани печени

Всем пациентам проводилась биопсия печени, которая подтвердила наличие хронического гепатита в 100% случаев.

Биоптаты получали методом чрескожной пункционной биопсии печени под контролем УЗИ. Для получения биоптатов использовали одноразовый набор «Нераfix» фирмы «Braun» (Германия) с внутренним диаметром иглы от 1,4 до 1,8 мм и длиной иглы 88 мм. В качестве местной анестезии применяли 0,25–0,5%

раствор новокаина. Небольшой группе пациентов (10 человек, что составило 8,4%), при подозрении на формирующийся цирроз печени, с целью визуализации макроскопической картины печени проведена видеолапароскопия с интраоперационной биопсией печени.

Срезы исследовали с помощью гистологических методик: окраска гематоксилином и эозином, окраска пикрофуксином по Ван Гизону коллагеновых волокон соединительной ткани печени [15].

Биоптаты были признаны информативными при обнаружении четырех и более портальных трактов с полноценными триадами: портальная вена, печеночная артерия и желчный проток.

Индекс гистологической активности гепатита (ИГА) и степень фиброза (F) рассчитывали по V. Desmet et al. (1994). Минимальная активность гепатита – от 1 до 3 баллов, слабая – от 4 до 8 баллов, умеренная – от 9 до 12 баллов, высокая – от 13 до 18 баллов. Степень фиброза слабая – наличие портального и перипортального фиброза, умеренная – одна и более порто-портальные септы; тяжелый – одна и более порто-центральные септы [123]. Параллельно пациентам проводилась фиброэластометрия печени на аппарате Fibroscan, степень фиброза при этом коррелировала с данными, полученными при биопсии печени [62]. Гистологические исследования выполнены на базе ГБУЗ КО ОТ Кемеровского областного патологоанатомического бюро.

2.2.4 Оценка состояния вегетативной нервной системы

Вегетативные показатели оценивались путем анализа кардиоинтервалограммы, отражающей характер вегетативного влияния на функционирование сердечно-сосудистой системы. Исследование проводилось в два этапа. Пациентам записывали электрокардиограмму во II стандартном отведении в условиях покоя и активном ортостазе по 100 кардиоциклам. Запись проводилась электрокардиографом ЭК1Т-07 «Аксион», скорость протяжки ленты составляла 50 мм/сек. Длительность кардиоинтервалов измерялась миллиметровой линейкой, полученные результаты вводили в компьютерную программу «Корвег» [68].

Программа разработана для проведения математического анализа сердечного ритма [3], изучения автономной сердечной регуляции методом автокорреляционного [23, 55] и спектрального анализа волновой структуры сердечного ритма [2]. Программа зарегистрирована в Российском агентстве по патентам и товарным знакам (Роспатент), свидетельство № 2000610883 от 08 сентября 2000 года.

«Программа «Корвег» оценивает следующие параметры:

1. Математическое ожидание (МО) динамического ряда кардиоинтервалов отражает конечный результат всех регуляторных влияний на сердце и систему кровообращения в целом. Этот показатель эквивалентен средней частоте пульса и является наиболее распространенной характеристикой уровня функционирования сердечно-сосудистой системы. Математическое ожидание обладает наименьшей изменчивостью среди всех математико-статистических показателей, поскольку этот один из хорошо гомеостатируемых параметров организма, и его отклонения от индивидуальной нормы обычно сигнализируют об увеличении нагрузки на аппарат кровообращения или о наличии патологических отклонений» [66, с. 112–117].

«2. Среднее квадратическое отклонение (СКО) значений динамического ряда кардиоинтервалов представляет собой один из основных показателей

вариабельности сердечного ритма и характеризует состояние механизмов регуляции. Он указывает на суммарный эффект влияния на синусовый узел симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Увеличение или уменьшение этого показателя свидетельствует о смещении вегетативного показателя гомеостаза в сторону преобладания одного из отделов вегетативной нервной системы» [66, с. 112–117].

«3. Коэффициент асимметрии позволяет судить о степени стационарности исследуемого динамического ряда, о наличии и выраженности переходных процессов, в том числе трендов.

4. Экссесс отражает скорость (крутизну) изменения случайных нестационарных компонентов динамического ряда и в большей мере характеризует локальные нестационарности, чем наличие трендов» [66, с. 112–117].

«5. Мода (M_o) является значением наиболее часто встречающейся длительности кардиоинтервала и характеризует наиболее вероятный уровень функционирования системы кровообращения.

6. Амплитуда моды (AM_o) — это число кардиоинтервалов, соответствующих значению (диапазону) моды. Показатель отражает стабилизирующий (мобилизующий) эффект централизации управления ритмом сердца. В основном этот эффект обусловлен влиянием симпатического отдела вегетативной нервной системы.

7. Коэффициент вариации (V) представляет собой нормализованное значение СКО» [66, с. 112–117].

«8. Вариационный размах (VAR) является разностью между максимальным и минимальным значениями кардиоинтервалов в исследуемом динамическом ряде и характеризует максимальную вариативность кардиоинтервалов. При анализе динамических рядов небольшой длины (до 100 кардиоциклов) может рассматриваться как показатель активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

9. Средняя мощность дыхательных волн (VLF) зависит от тонуса ядер блуждающего нерва, изменения которого обусловлены возбуждением рецепторных диафрагмы и легких при дыхании.

10. Средняя мощность волн первого порядка (LF) отражает колебания ритма сердца с периодами от 10 до 30 секунд и характеризует активность вазомоторного центра.

11. Средняя мощность медленных волн второго порядка (MF) отражает колебания ритма сердца с периодами от 30 до 70 секунд и характеризует активность центров терморегуляции, а также сердечно-сосудистого центра продолговатого мозга» [66, с. 112–117].

«По указанным выше показателям вычисляются следующие индексы:

1. Индекс напряжения регуляторных систем (ИН) отражает суммарную активность центральных механизмов регуляции, т. е. отражает степень централизации управления сердечным ритмом, включая степень смещения вегетативного баланса в сторону симпатической системы.

2. Коэффициент автокорреляции (КА) после первого сдвига отражает крутизну спада автокорреляционной функции и тем выше, чем сильнее влияние парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

3. Число сдвигов до первого отрицательного значения отражает полупериод наиболее мощного колебательного цикла и характеризует доминирующий в данный момент уровень регуляции. Чем больше значение этого показателя, тем активнее включаются в процесс регуляции сердечного ритма корково-подкорковые звенья системы управления.

4. Индекс вегетативного равновесия (ИВР) указывает на соотношение между активностью симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы.

5. Показатель адекватности процессов регуляции (ПАПР) отражает соответствие между активностью симпатического отдела вегетативной нервной системы и ведущим уровнем функционирования синусового узла. Этот показатель

путем сопоставления с частотой пульса судить о наличии избыточной или недостаточной централизации управления ритмом сердца.

6. Индекс централизации (ИЦ) характеризует степень относительной активации подкорковых и более высоких уровней управления ритмом сердца» [66, с. 112–117].

«Вегетативный показатель ритма (ВПР) позволяет судить о вегетативном балансе с точки зрения оценки активности автономного контура регуляции. Чем выше эта активность, т. е. чем меньше величина ВПР, тем в большей мере вегетативный баланс смещен в сторону преобладания парасимпатического отдела. Комплексная оценка состояния системы регуляции ритмом сердца по всем указанным показателям и индексам позволяет с помощью специального алгоритма определить показатели состояния системы регуляции сердечного ритма.

Суммарный эффект регуляции. Здесь используется общепризнанный клинический подход к условному выделению по частоте пульса нормо-, бради- и тахикардии. Для случаев бради- и тахикардии введено разделение на умеренную и выраженную степень их проявления» [66, с. 112–117].

«Функция автоматизма. Оценка функции автоматизма преследует следующие цели: выделение состояний синусовой аритмии, изометрии и гетеротопной аритмии.

1. Вегетативный гомеостаз. Выделяют умеренные и выраженные степени преобладания тонуса симпатической или парасимпатической нервной системы.

2. Устойчивость регуляции. Выделяют четыре варианта:

а) преходящие явления опережающего включения отдельных систем регуляции – преобладание нервного или гуморального, симпатического и парасимпатического элементов;

б) дисрегуляция с преобладанием активности парасимпатической нервной системы диагностируются в случаях нормокардии, умеренной или выраженной тахикардии, когда активация симпатического отдела вегетативной нервной системы относительно невелика; это бывает обусловлено либо высокой экономичностью энергетических и метаболических процессов (тренированные

спортсмены), либо слабостью процессов мобилизации ресурсов, снижением резервных возможностей организма (после тяжелых заболеваний, синдром перенапряжения и астенизации);

с) дизрегуляция с преобладанием симпатического отдела нервной системы диагностируется в случаях нормокардии, умеренной или выраженной брадикардии, когда активность симпатического отдела вегетативной нервной системы относительно велика; это бывает связано с наличием факторов, вызывающих чрезмерную активность симпатической нервной системы (возбуждение подкорковых центров, раздражение спинномозговых симпатических узлов), либо с компенсаторным усилением адренергических влияний на энергообъем и метаболизм вследствие патологических изменений в организме;

д) дизрегуляция центрального типа обусловлена возбуждением центрального контура управления, влияющим как на симпатический, так и на парасимпатический отделы вегетативной нервной системы; такого рода состояния могут наблюдаться при умственном утомлении, физическом перенапряжении» [66, с. 112–117].

«Активность подкорковых центров. К числу высших уровней сердечно-сосудистой системы относятся гипоталамус, который интегрирует рефлекторные, вегетативные и гормональные влияния и координирует с ним деятельность сердечно-сосудистой системы через системы автономных, «независимых» центров. В общем виде можно говорить об усилении или ослаблении активности подкорковых нервных центров, понимая под этой условной терминологией изменение функциональных взаимоотношений между вазомоторным и кардиоингибиторным центром.

Общая оценка активности регуляторных систем. При оценке состояния (степени напряжения) используется следующая схема:

1. Состояние минимального или оптимального напряжения систем регуляции, характерное для удовлетворительной адаптации организма к условиям среды (состояние нормы).

2. Состояние функционального напряжения, проявляющееся мобилизацией защитных механизмов, в том числе повышение активности симпатoadреналовой системы и системы гипофиз – надпочечники.

3. Состояние перенапряжения, для которого характерны недостаточность адаптационных защитно-приспособительных механизмов и их неспособность обеспечить оптимальную адекватную реакцию организма на воздействие факторов внешней среды.

4. Состояние истощения (астенизации) регуляторных механизмов, при котором могут проявляться и отдельные характерные синдромы предболезни.

Исходный вегетативный тонус – показатель вегетативного гомеостаза, оценивается в следующих вариантах: выраженная симпатикотония, умеренная симпатикотония, вегетативное равновесие, умеренная ваготония, выраженная ваготония» [66, с. 112-117].

«Вегетативная реактивность, определяемая по клиноортостатической пробе, имеет следующие определения: нормальная (симпатикотоническая), гиперсимпатикотоническая, асимпатикотоническая. Этот показатель высоко информативен в выявлении скрытой вегетативной дисфункции» [66, с. 112–117].

«После обработки полученного материала с помощью оригинальной программы «Корвег», математического анализа результатов, мы выявляли вероятность процентного преобладания симпатических или парасимпатических расстройств по всем указанным показателям» [4].

2.3 Методы лечения

Пациенты в качестве гепатопротектора и для коррекции нарушений билиарного тракта получали урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) в дозе 10 мг/кг/сут, разделенные на 2 приема [53, 83]. Курс приема УДХК составил 3 месяца.

Для лечения и профилактики дисфункции сфинктера Одди применялся блокатор натриевых каналов мебеверина гидрохлорид в дозе 200 мг 2 раза в сутки в течение месяца [42], а далее по потребности при билиарном болевом синдроме. С целью коррекции дефицита магния пациенты получали комбинированный препарат пиридоксина и лактата магния в дозе 2 таблетки 3 раза в день в течение 2 месяцев [17].

2.4 Методы статистического анализа полученных данных

При характеристике качественных показателей строились таблицы сопряженности и вычислялись частоты, для количественных показателей рассчитывались средние величины и стандартное отклонение ($M \pm SD$).

При оценке различий качественных показателей использовался Хи-квадрат Пирсона. Оценка характера распределения количественных признаков не проводилась, использовались непараметрические методы статистики. Сравнение количественных параметров в двух группах сравнения проводилось с использованием критерия Манна-Уитни, при трех и более группах сравнения использовался критерий Краскелла-Уоллиса.

При оценке связи между двумя количественными показателями использовался ранговый корреляционный анализ Спирмена.

Для изучения влияния нескольких факторов на зависимую переменную применялся линейный регрессионный анализ.

Критическим уровнем статистической значимости принимался 0,05 [16, 38, 65, 77].

Статистическая обработка материала проводилась на ПК при помощи стандартной программы Excel в системе Windows'10, с использованием автоматизированной системы Statistica.

ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ В и С

3.1 Клиническая характеристика больных с хроническими гепатитами В и С

На основании анализа предъявляемых жалоб и данных объективного осмотра у пациентов с хроническими гепатитами В и С выделены следующие синдромы: астенический, болевой абдоминальный, диспепсический (желудочная и кишечная диспепсия), желтухи (таблица 3).

Таблица 3 – Клинические синдромы у больных с хроническими гепатитами В и С

Синдромы	ХГС, n=63		ХГВ, n=56	
	абс.	%	абс.	%
Астенический	23	36,5	20	35,7
Болевой абдоминальный, из них с жалобами на:	38	60,3	42	75
боль в правом подреберье	25	65,8	34	81
боль в эпигастрии	3	7,9	2	4,8
боль в левом подреберье	3	7,9	0	0
боль в правом подреберье и эпигастральной области	2	5,3	4	9,5
боли в правом и левом подреберьях	5	13,1	0	0
опоясывающая боль	0	0	2	4,7
Желудочной диспепсии	8	12,7	20	35,7*
Кишечной диспепсии	5	7,9	4	7,1
Желтухи	10	15,9	8	14,3

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с группой ХГС.

Чаще всего у пациентов с хроническими гепатитами выявлялся болевой абдоминальный синдром, но статистически значимой разницы между группами обнаружено не было (60,3% при ХГС, 75% при ХГВ). Астенический синдром обнаружен у меньшего количества пациентов с хроническими гепатитами, также без статистической разницы между группами. Так, при ХГС астенический синдром выявлен в 36,5% случаев, при ХГВ – в 35,7%. Астенический синдром проявлялся слабостью от незначительной до выраженной, снижением работоспособности, повышенной утомляемостью.

Болевой абдоминальный синдром, в основном, был выражен тяжестью или болью в правом подреберье – 65,8% при ХГС и 81% при ХГВ. Значительно реже болевой синдром был локализован в эпигастральной области (7,9% и 4,8% соответственно), в левом подреберье (у 7,9% пациентов с ХГС), в обоих подреберьях (13,1% пациентов с ХГС). Одновременная локализация боли в правом подреберье и эпигастральной области наблюдалась у 5,3% с ХГС и у 9,5% с ХГВ. Опоясывающий характер боли имел место у 4,7% пациентов с ХГВ. Боли носили разнообразный характер – от тупых, распирающих до коликообразных. Болевой абдоминальный синдром довольно часто был связан с приемом пищи (боли чаще возникали после приема жирной, жареной пищи). Также имел значение характер и режим питания. Наличие болевого абдоминального синдрома косвенно указывало на имеющиеся нарушения моторно-эвакуаторной функции билиарного тракта у пациентов с хроническими вирусными гепатитами.

Синдром желудочной диспепсии, проявляющийся горечью во рту, тошнотой, плохой переносимостью жирной пищи, статистически значимо чаще встречался при ХГВ – 35,7%, чем при ХГС – 12,7%. Синдром кишечной диспепсии, который клинически проявлялся неустойчивым стулом (чередование запора и поноса) и метеоризмом, был выявлен без статистически значимой разницы в 7,9% при ХГС и в 7,1% при ХГВ.

Легкая желтушность кожи и склер выявлена у 15,9% в группе ХГС и у 14,3% в группе ХГВ.

В группе контроля болевой абдоминальный синдром и синдром желтухи не встречались, симптомы астенического и диспепсического характера были редки. Следовательно, сравнение жалоб пациентов с хроническими вирусными гепатитами и здоровых людей принято нецелесообразным.

ЭГДС проведена 52 пациентам с ХГС (82,5%) и 46 пациентам с ХГВ (82,1%). При исследовании в группе ХГС диагностирован рефлюкс-эзофагит у 3 человек (5,8%), рубцовая деформация луковицы ДПК – у 3 (5,8%), хронический гастрит без эрозий – у 42 (80,7%), хронический дуоденит – у 4 (7,7%), полип ДПК – у 1 пациента (1,9%). В группе ХГВ – в 100% случаев выявлен хронический гастрит, хронический дуоденит – у 4 человек (9,1%), рубцовая деформация луковицы ДПК – у 2 человек (4,5%) и в двух случаях (4,5%) обнаружен рефлюкс-эзофагит. Изменений в зоне БДС выявлено не было.

УЗИ органов брюшной полости проведено 100% обследуемым. Гепатомегалия с изменением эхоструктуры печени выявлена у 28 человек (44,4%) в группе ХГС и у 32 человек (57,1%) в группе ХГВ. Спленомегалия диагностирована у пятой части пациентов с ХГВ (12 человек, 21,4%), и у 17 человек с ХГС (27%).

Были проанализированы показатели общего анализа крови. В обеих группах с хроническими гепатитами большинство пациентов имели нормальные показатели СОЭ, гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. В 6 случаях ХГВ (10,7%) выявлена легкая тромбоцитопения ($90-180 \times 10^9/\text{л}$), в 2 случаях лейкопения легкой степени (3,6%), у двух пациенток (3,6%) – незначительный эритроцитоз, увеличение СОЭ выявлено в 2 случаях (3,6%). Увеличение СОЭ при ХГС выявлено в 7 случаях (11,1%), тромбоцитопения легкой степени – 6 (9,5%), легкая лейкопения у 8 человек (12,7%), эритроцитоз в одном случае (1,6%), анемия легкой степени у 2 пациентов (3,2%), причем, в одном случае анемия сочеталась с лейкопенией и тромбоцитопенией.

При анализе показателей биохимического исследования крови у пациентов с хроническими вирусными гепатитами выявлены следующие синдромы: желтухи, цитолиза, гепатоцеллюлярной недостаточности, мезенхимально-воспалительный. При ХГС статистически значимо чаще, чем при ХГВ встречались синдромы

цитоллиза, гепатоцеллюлярной недостаточности и мезенхимально-воспалительный синдром (55,6%, 60,3%, 71,4% и 17,9%, 28,6%, 46,4% соответственно). Синдром желтухи статистически незначимо чаще выявлялся при ХГС – 17 человек (27%) (таблица 4).

Таблица 4 – Биохимические синдромы у пациентов с хроническими гепатитами В и С

Синдром	ХГС, n=63		ХГВ, n=56	
	абс.	%	абс.	%
Цитолиза	35	55,6	10	17,9*
Гепатоцеллюлярной недостаточности	38	60,3	16	28,6*
Желтухи	17	27	8	14,3
Мезенхимально-воспалительный	45	71,4	26	46,4*

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с группой ХГС

В обеих группах с хроническими гепатитами, в основном, преобладал цитолиз легкой степени (ХГС – 85,7%, ХГВ – 60%). Цитолиз более тяжелой степени статистически незначимо чаще встречался в группе ХГВ, чем в группе ХГС. Оценка степени тяжести синдрома цитолиза представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Степень тяжести синдрома цитолиза у пациентов с хроническими гепатитами В и С

Степень тяжести синдрома цитолиза	ХГС, n=35		ХГВ, n=10	
	абс.	%	абс.	%
Легкая (АСТ, АЛТ до 3 норм)	30	85,7	6	60
Средняя (АСТ, АЛТ 3-10 норм)	5	14,3	2	20
Тяжелая (АСТ, АЛТ более 10 норм)	0	0	2	20

Оценка показателей гепатоцеллюлярной функции. Нормальные показатели свертываемости крови статистически значимо чаще определялись в чуть более

половине случаев ХГС (58,7%) и у большинства с ХГВ (83,9%). В группе пациентов ХГС отмечено статистически значимое более выраженное снижение показателей свертываемости крови по сравнению с группой ХГВ. Нормальный уровень альбумина выявлен у большинства в обеих группах (88,9% при ХГС и 92,9% при ХГВ) без статистически значимой разницы между ними. Статистически незначимое легкое снижение уровня альбумина отмечено в обеих группах, но чуть более выражено при ХГС. Показатели холестерина в пределах нормы статистически значимо чаще встречались у пациентов с ХГВ (92,9%), чем при ХГС (71,4%). Снижение уровня холестерина, как проявление гепатоцеллюлярной недостаточности, статистически значимо чаще выявлено при ХГС (28,6%).

Гипербилирубинемия, в основном, за счет обеих фракций регистрировалась у 27% группы ХГС и у 14,3% группы ХГВ с максимальным значением билирубина 61,2 мкмоль/л. Лабораторные маркеры синдрома гепатоцеллюлярной недостаточности у пациентов с хроническими вирусными гепатитами отражены в таблице 6.

Таблица 6 – Лабораторные маркеры синдрома гепатоцеллюлярной недостаточности у пациентов с хроническими гепатитами В и С

Показатели		ХГС, n=63		ХГВ, n=56	
		абс.	%	абс.	%
ПТИ, %	норма (более 80%)	37	58,7	47	83,9*
	60–80%	23	36,5	9	16,1*
	40–60%	3	4,8	0	0
Альбумин, г/л	норма (более 35 г/л)	56	88,9	52	92,9
	31–35 г/л	7	11,1	4	7,1
Холестерин, ммоль/л	норма (3,9–6,3)	45	71,4	52	92,9*
	<3,9 ммоль/л	18	28,6	4	7,1*
Билирубин, мкмоль/л	норма (3,6–20)	46	73	48	85,7
	20–34	12	19,1	5	8,9
	более 34	5	7,9	3	5,4

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с группой ХГС

Мезенхимально-воспалительный синдром более выражен в группе ХГС (отмечено повышение уровня гамма-глобулинов практически у 70% пациентов против 18% в группе ХГВ), при этом повышение альфа₂-глобулинов в группе ХГС менее выражено. Лабораторные маркеры мезенхимально-воспалительного синдрома представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Характеристика лабораторных показателей мезенхимально-воспалительного синдрома у пациентов с хроническими гепатитами В и С

Характеристика показателей	ХГС, n=63		ХГВ, n=56	
	абс.	%	абс.	%
Повышение α_2 -глобулинов	5	7,9	14	25*
Повышение γ -глобулинов	44	69,8	10	17,9*
Увеличение СОЭ	7	11,1	2	3,6
Лейкопения	8	12,7	2	3,6

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с группой ХГС

Пациентам с ХГС проведено определение генотипа вируса. Генотип 1 выявлен у 30 человек (47,6%), генотип 3 – у 27 (42,9%), генотип 2 – у 6 человек (9,5%).

Вирусная нагрузка исследовалась как при ХГС, так и при ХГВ. Так, у пациентов с ХГС низкая вирусная нагрузка – менее 10^4 копий в миллилитре (коп/мл) выявлена лишь у 3 человек (4,8%), более половины группы имели среднюю вирусную нагрузку (10^4 - 10^6 коп/мл) – 35 человек (55,5%) и у 25 (39,7%) – выявлена высокая вирусная нагрузка (более 10^6 коп/мл). Среди пациентов с ХГВ практически 2/3 группы (71,4%) имели низкую вирусную нагрузку (менее 10^4 копий/мл), в остальных случаях – 16 человек (28,6%) определялась высокая вирусная нагрузка (более 10^4 коп/мл). Таким образом, низкая вирусная нагрузка у пациентов с ХГВ статистически значимо чаще встречалась ($p < 0,05$), чем при ХГС.

Всем пациентам проведено морфологическое исследование биоптатов печени с оценкой индекса гистологической активности и степени фиброза.

У пациентов с ХГС преобладал гепатит слабой и умеренной активности (60,3% и 38,1% соответственно), у пациентов с ХГВ – гепатит слабой активности (в 85,8% случаев). Отмечено отсутствие высокой активности гепатита в обеих группах пациентов. В группе ХГВ статистически значимо чаще встречается гепатит слабой активности по сравнению с группой ХГС. В группе же ХГС статистически значимо чаще встречается гепатит умеренной активности. Результаты оценки индекса гистологической активности у пациентов с вирусными гепатитами В и С представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Характеристика показателей индекса гистологической активности у пациентов с ХГС и ХГВ

Индекс гистологической активности	ХГС, n=63		ХГВ, n=56	
	абс	%	абс	%
1–3 балла (минимальная активность)	1	1,6	4	7,1
4–8 баллов (слабая активность)	38	60,3	48	85,8*
9–12 баллов (умеренная активность)	24	38,1	4	7,1*
13–18 баллов (высокая активность)	0	0	0	0
Итого	63	100	56	100

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с группой ХГС

По результатам оценки фиброза у пациентов с хроническими гепатитами В и С выявлено преобладание F1 и F2 у пациентов с ХГС в 42,8% и 30,2% случаев соответственно. У пациентов с ХГВ преобладал F1 – 53,6% случаев. Статистически значимой разницы между группами выявлено не было. Отсутствие фиброза наблюдалось у 22,2% больных ХГС и у 30,3% с ХГВ (таблица 9).

Таблица 9 – Характеристика фиброза у пациентов с хроническими гепатитами В и С

Фиброз	ХГС, n=63		ХГВ, n=56	
	абс.	%	абс.	%
Слабый (F1)	27	42,8	30	53,6
Умеренный (F2)	19	30,2	9	16,1
Выраженный (F3)	3	4,8	0	0
Отсутствие фиброза (F0)	14	22,2	17	30,3
Итого	63	100	56	100

Учитывая всё вышеизложенное, можно выделить следующие клинические особенности ХВГ. Наиболее частым клиническим синдромом явился болевой абдоминальный, который встречался у 2/3 пациентов с ХГВ и у более половины пациентов с ХГС. У большинства пациентов он проявлялся болями и тяжестью в правом подреберье. Астенический синдром выявлен у трети больных как с ХГВ, так и с ХГС. Синдром желудочной диспепсии статистически значимо чаще ($p<0,05$) встречался при ХГВ, чем при ХГС. Синдром кишечной диспепсии, проявляющийся метеоризмом и неустойчивым стулом, выявлен лишь у 7,9% пациентов с ХГС и 7,1% с ХГВ.

Анализ лабораторных данных показал, что при ХГС статистически значимо чаще ($p<0,05$) встречались синдромы цитолиза, гепатоцеллюлярной недостаточности и мезенхимально-воспалительный синдром, чем при ХГВ. Причем, у большинства пациентов с ХГС и у чуть более половины пациентов с ХГВ преобладал цитолиз легкой степени. Тяжелый цитолиз имел место только при ХГВ. Проявления гепатоцеллюлярной недостаточности (снижение показателей альбумина ($p>0,05$), ПТИ ($p<0,05$), холестерина ($p<0,05$)) были более выражены в группе пациентов с ХГС. Гипербилирубинемия зарегистрирована у 14,3% в группе ХГВ и у 27% в группе ХГС с максимальным значением билирубина 61,2 мкмоль/л. Причем, практически во всех случаях повышение уровня билирубина отмечено за счет обеих фракций. Синдром холестаза не выявлен ни в одном случае ХВГ.

Повышение уровня сывороточного железа статистически значимо ($p<0,05$) чаще встречалось при ХГС – 31,7% (20 человек), чем при ХГВ – 14,3% (8 человек).

Анализ данных вирусологического исследования показал, что в группе ХГВ статистически значимо чаще ($p<0,05$) выявлялась низкая вирусная нагрузка, чем в группе ХГС (71,4% и 4,8% соответственно). Высокая вирусная нагрузка обнаружена у более четверти пациентов с ХГВ и у 39,7% с ХГС.

Оценивая данные морфологической картины печени при ХВГ, мы выявили следующие особенности: у пациентов с ХГС преобладал гепатит слабой и умеренной активности (60,3% и 38,1% соответственно) в сочетании со слабым и умеренным фиброзом (42,8% и 30,2%), у пациентов с ХГВ – гепатит слабой активности (в 85,8% случаев) в сочетании с фиброзом слабой степени (53,6%). Причем, гепатит слабой активности статистически значимо чаще ($p<0,05$) встречался в группе ХГВ, а гепатит умеренной активности, наоборот, статистически значимо чаще ($p<0,05$) был выявлен в группе ХГС.

3.2. Состояние билиарного тракта у пациентов с хроническими гепатитами В и С

Моторно-эвакуаторная функция билиарного тракта у пациентов с хроническими гепатитами В и С оценивалась путем анализа данных, полученных при проведении фракционного хроматического минутированного дуоденального зондирования [44, 45, 46]. Так, у пациентов с ХГС выявлено статистически значимое превышение объема порции А в 1,5 раза ($43,8\pm 3,2$ мл) по сравнению с группой контроля. В группе ХГВ объем порции А также превышал объем в контрольной группе в 1,3 раза, но статистически незначимо, составив $37,0\pm 2,0$ мл. Напряжение желчи в этой порции статистически значимо отличалось в группах ХГС и ХГВ ($2,71\pm 0,53$ мл/мин и $2,15\pm 0,87$ мл/мин соответственно) от группы контроля ($p=0,000001$), что указывало на наличие дуоденальной гипертензии в

исследуемых группах больных. В группе ХГС увеличение напряжения порции А статистически более значимо выражено, чем в группе ХГВ ($p=0,000001$). Объем порции В в группе ХГС был достоверно меньше – $38,8 \pm 4,2$ мл, чем в контрольной группе и в группе ХГВ ($p=0,000063$). У пациентов с ХВГ в обеих группах наблюдалось статистически значимое ($p=0,000001$) укорочение времени опорожнения желчного пузыря (ЖП) по сравнению с группой контроля, причем, укорочение времени статистически значимо более выражено в группе ХГС ($p=0,000001$) по сравнению с группой ХГВ. Кроме того, как в группе ХГС, так и в группе ХГВ выявлено статистически значимое повышение напряжения желчи в порции В по сравнению с группой контроля ($p=0,00015$). Все эти изменения показателей порции В свидетельствовали о наличии гипермоторной дисфункции желчного пузыря у пациентов с хроническими гепатитами В и С. Напряжение печеночной желчи (порции С) статистически значимо выше ($p=0,000073$) у пациентов с ХВГ по сравнению с группой контроля и составляло $2,64 \pm 0,52$ мл/мин в группе ХГС и $2,18 \pm 0,41$ мл/мин в группе ХГВ. Причем, напряжение желчи в порции С у пациентов с ХГС статистически значимо ($p=0,000073$) выше, чем в группе ХГВ. Высокое напряжение желчи этой порции свидетельствовало о повышении печеночного холереза. При оценке работы сфинктера Одди выявлены следующие нарушения: в группе ХГС время открытия СО было выше, чем в группе контроля, что указывало на гипертонус СО. В группе ХГВ, наоборот, отмечалось снижение времени открытия СО по сравнению с контрольной группой, что свидетельствовало о гипотонии СО. Статистически значимых отличий между группами в работе СО зарегистрировано не было. Результаты хромотического минутированного дуоденального зондирования пациентов с хроническими В и С представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Результаты хроматического минутированного дуоденального зондирования пациентов с хроническими гепатитами В и С, М±SD

Показатели	ХГС, n=63 М±SD	ХГВ, n=56, М±SD	Группа контроля n=30, М±SD	P
Порция А				
Объем, мл	43,8±3,2	37,0±2,0	28,7±1,9	0,020 ****
Время, мин	16±2,8	17,8±2,1	21,0±1,1	0,0045**
Напряжение, мл/мин	2,71±0,53	2,15±0,87	1,34±0,07	0,000001 *
Время открытия сфинктера Одди (СО)				
Время открытия СО, мин	28,2±1,2	3,2±0,6	5,5±0,7	0,19
Порция В				
Объем, мл	38,8±4,2	64,1±2,9	63,7±4,7	0,000063 ***
Время, мин	13,1±1,2	21,6±3,2	31,6±2,0	0,000001 *
Напряжение, мл/мин	2,8±0,2	3,1±0,4	2,0±0,1	0,00015 **
Порция С				
Напряжение, мл/мин	2,64±0,52	2,18±0,41	1,32±0,07	0,000073 *

Примечание: * – $p < 0,05$ различия между всеми группами; ** – $p < 0,05$ различия между группой контроля и группами ХГС, ХГВ; *** – $p < 0,05$ различия между группой ХГС и группой ХГВ, группой контроля; **** – $p < 0,05$ различия между группой ХГС и группой контроля.

Среди функциональных нарушений билиарного тракта у пациентов с ХВГ преобладали сочетанные нарушения как в работе ЖП, так и сфинктерного

аппарата. Эти изменения статистически значимо ($p < 0,05$) чаще регистрировались более, чем у половины группы ХГВ (64,3%) и у 44,5% человек из группы ХГС. Так, нарушения моторики ЖВП в виде гипермоторной дисфункции ЖП в сочетании с недостаточностью сфинктера Одди статистически значимо чаще выявлялись в группе ХГВ (50%) в сравнении с группой ХГС (20,7%). Сочетание гипомоторной дисфункции ЖП с гипертонусом СО статистически незначимо встречалось в обеих группах с хроническими гепатитами. Нарушение моторно-эвакуаторной функции ЖП по гипертоническому типу в сочетании с гипертонусом сфинктера Одди регистрировалось у 11,1% человек с ХГС и у 10,7% с ХГВ. Гипомоторная дисфункция ЖП в сочетании с недостаточностью СО встречалась только в группе ХГС у 3 человек. Изолированное нарушение моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря выявлено у 14,3% человек с ХГС и у 7,1% с ХГВ. Так, гипермоторная дисфункция ЖП в группе ХГС регистрировалась у 11,1% человек, в группе ХГВ у 7,1%. Статистически значимой разницы между группами выявлено не было. Нарушение функции желчного пузыря по гипомоторному типу без дистонии сфинктерного аппарата выявлено лишь у 2 человек (3,6%) и только в группе ХГС. Изолированное нарушение в работе сфинктерного аппарата выявлено у четверти группы ХГВ и у 39,4% группы ХГС. Среди этих изменений в группе ХГС в сравнении с группой ХГВ статистически значимо чаще встречалась дистония в работе обоих сфинктеров (23,8% и 3,6% соответственно). Изолированный гипертонус СО выявлен у 5 человек (7,9%) с ХГС и лишь у 2 человек (3,6%) с ХГВ. Изолированное нарушение работы СО в виде его недостаточности регистрировалась у части пациентов с ХГС (7,9%) и у 17,8% группы ХГВ. Отсутствие нарушений моторно-эвакуаторной функции ЖВС в группе ХГВ регистрировалось лишь у 2 человек (3,6%) и у одного (1,6%) в группе ХГС.

Таким образом, в группе ХГС гипермоторная дисфункция ЖП регистрировалась у 27 человек (42,9%), что статистически значимо реже ($p < 0,05$), чем в группе ХГВ (38 человек, 67,8%). Гипомоторная дисфункция ЖП выявлена у 10 человек из группы ХГС (15,9%), что статистически чаще ($p < 0,05$), чем в группе

ХГВ (2 человека, 3,6%). Нормальная функция ЖП регистрировалась в группе ХГС у 26 пациентов (41,2%), в группе ХГВ – у 16 (28,6%). Гипертонус СО в группе ХГС зарегистрирован у половины группы (32 человека, 50,8%), что статистически значимо чаще ($p<0,05$), чем в группе ХГВ (12 человек, 21,4%). Недостаточность СО в группе ХГВ выявлена у 38 человек (67,8%), что статистически значимо чаще ($p<0,05$), чем в группе ХГС (21 пациент, 33,3%). Нормальный тонус СО в группе ХГС выявлен лишь у 10 человек (15,9%), в группе ХГВ – у 6 (10,7%), что свидетельствует о значительных отклонениях в работе СО при ХВГ. Учитывая выявленные нарушения моторно-эвакуаторной функции билиарного тракта, были выделены следующие группы больных (таблица 11).

Таблица 11 – Распределение пациентов с хроническими гепатитами В и С по группам в зависимости от состояния моторики ЖВП

Нарушение моторно-эвакуаторной функции билиарного тракта (группы больных)	ХГС, n=63		ХГВ, n=56	
	абс.	%	абс.	%
Нарушение моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря				
Гипермоторная дисфункция ЖП	7	11,1	4	7,1
Гипомоторная дисфункция ЖП	2	3,2	0	0
Всего	9	14,3	4	7,1
Нарушение тонуса сфинктеров				
Гипертонус СО	5	7,9	2	3,6
Недостаточность СО	5	7,9	10	17,8
Гипертонус СО + спазм сфинктера Люткенса	15	23,8	2	3,6*
Всего	25	39,6	14	25
Сочетание нарушения работы сфинктерного аппарата и ЖП				
Гипертонус СО + гипермоторная дисфункция ЖП	7	11,1	6	10,7
Гипертонус СО + гипомоторная дисфункция ЖП	5	7,9	2	3,6

Продолжение таблицы 11

1	2	3	4	5
Недостаточность СО + гипермоторная дисфункция ЖП	13	20,7	28	50*
Недостаточность СО + гипомоторная дисфункция ЖП	3	4,8	0	0
Всего	28	44,5	36	64,3*

Примечание: *– $p < 0,05$ в сравнении с группой ХГС

Клинически функциональные нарушения ЖВС у пациентов с ХВГ характеризовались следующими признаками. Гипомоторная дисфункция ЖП сопровождалась болью тупого характера, чувством давления, распирающего в правом подреберье, эпигастриальной области, усиливающихся при смене положения тела, возникающих после погрешности в питании (жирная, жареная пища). При гипермоторной дисфункции ЖП больные жаловались на приступообразные боли в правом подреберье при погрешности в питании. Часть больных отмечала чувство горечи во рту, особенно в утренние часы, тошноту, метеоризм.

Всем пациентам с ХВГ проведено исследование микроскопического состава желчи, при котором регистрировались изменения микроскопического состава желчи во всех порциях, что косвенно указывало на наличие воспалительного процесса в ЖВС. Так, в группе ХГС выявлены следующие изменения микроскопического состава желчи: слизь в порции А обнаружена у 57 человек (90,5%), в порции В – у 46 (73%) и в порции С – у 55 человек (87,3%). Эпителий цилиндрический в большом количестве в порции А встречался у чуть более половины группы (55,5%), в порции В – у 1/3 группы (20 человек), в порции С – у 28 человек (44,4%). Присутствие лейкоцитоидов более 10 в поле зрения в порции А выявлено у 10 человек (15,8%), в пузырной порции – у 6 человек (9,5%) и в печеночной порции у 12 человек (19%). Обнаружение цилиндрического эпителия и слизи в значительном количестве, а также избыточного количества лейкоцитоидов свидетельствовало о наличии воспалительного процесса ЖВС. У небольшой части пациентов выявлены желчные соли в большом количестве: в порции А – у 3 человек (4,8%), в порциях В и С – у 6 человек в каждой (9,5%), что указывало на

высокую литогенность желчи. Паразиты и простейшие не выявлены ни в одном случае.

В группе ХГВ регистрировались следующие изменения в микроскопическом составе желчи: в порции А слизь обнаружена у 38 человек (67,8%), в порции В – у 29 (51,8%), в порции С – 39 (69,6%). Эпителий в значительном количестве выявлен в порции А у 24 человек (42,8%), в порции В – у 12 (21,4%) и в порции С – у 5 человек (8,9%). Лейкоциты более 10 в поле зрения присутствовали в порции А у 7 человек (12,5%), в порции В – у 6 человек (10,7%) и в порции С – у 5 человек (8,9%). Желчные соли в избыточном количестве выявлены в порции А у 8 человек (14,3%), в порции В – у 4 (7,1%), в порции С желчные соли встречались единичные у пятой части группы (21,4%). Паразитов и простейших также, как и в группе ХГС, выявлено не было. Полученные результаты отражены в таблице 12.

Таблица 12 – Микроскопический состав желчи у пациентов с хроническими гепатитами В и С

Микроскопический состав желчи	ХГС, n=63		ХГВ, n=56	
	абс.	%	абс.	%
Порция А				
Слизь	57	90,5	38	67,8
Эпителий единичный:	24	38,1	22	39,3
значительное количество	35	55,5	24	42,8
Лейкоциты:	45	71,4	28	50
единичные в п/зр.	33	52,4	16	28,6
5–10 в п/зр.	2	3,2	5	8,9
более 10 в п/зр.	10	15,8	7	12,5
Желчные соли:	13	20,6	16	28,6
единичные	10	15,8	8	14,3
большое количество	3	4,8	8	14,3

Продолжение таблицы 12

1	2	3	4	5
Паразиты, простейшие	0	0	0	0
Порция В				
Слизь	46	73	29	51,8
Эпителий единичный:	27	42,8	31	55,4
большое количество	20	31,7	12	21,4
Лейкоциты:	39	61,9	21	37,5
до 10 в п/зр	33	52,4	15	26,8
более 10 в п/зрения	6	9,5	6	10,7
Желчные соли:	10	15,8	12	21,4
единичные	4	6,3	8	14,3
большое количество	6	9,5	4	7,1
Паразиты, простейшие	0	0	0	0
Порция С				
Слизь	55	87,3	39	69,6
Эпителий единичный	29	46	32	57,1
большое количество	28	44,4	14	25
Лейкоциты:	43	68,2	25	44,6
до 10 в п/зр	31	49,2	20	35,7
более 10 в п/зр	12	19	5	8,9
Желчные соли:	13	20,6	12	21,4
единичные	7	11,1	12	21,4
большое количество	6	9,5	0	0
Паразиты, простейшие	0	0	0	0

Итак, анализируя данные, полученные в результате хромотического минутированного дуоденального зондирования, можно сделать вывод, что при хронических гепатитах В и С имеют место выраженные изменения функционального состояния билиарного тракта, как в работе сфинктерного

аппарата, так и в работе ЖП, а также дуоденальная гипертензия и повышение печеночного холереза. Выявленные изменения микроскопического состава желчи также косвенно указывают на наличие воспалительного процесса в ЖВС у пациентов с хроническими гепатитами В и С.

3.3 Показатели обмена магния и цинка у пациентов с хроническими гепатитами В и С

Мы вычисляли уровни тканевых магния и цинка в ногтях методом масс-спектрометрии. Референсные значения магния в ногтях у мужчин 45–105 мкг/г, у женщин 90–300 мкг/г. Референсные значения цинка в ногтях у мужчин 180–240 мкг/г, у женщин 216–276 мкг/г.

Так как референсные значения тканевого магния и цинка различались у мужчин и женщин, мы разделили пациентов в каждой группе по полу. В группе ХГС – 42 мужчины и 21 женщина; в группе ХГВ – 32 и 24 соответственно и в группе контроля – 13 и 17 соответственно. У лиц группы контроля уровень магния в ногтях был в пределах референсных значений (мужчины: 45–105 мкг/г, женщины: 90–300 мкг/г). В группе ХГС сниженный уровень тканевого магния регистрировался у 10 (23,8%) мужчин в диапазоне от 37 до 44 мкг/г и у 18 женщин (85,7%) в диапазоне 38–89 мкг/г; в группе ХГВ соответственно у 6 мужчин – 18,8% (33–37 мкг/г) и 10 женщин – 41,7% (69–88 мкг/г). Таким образом, в группе ХГС тканевый дефицит магния подтвержден у 28 человек (44,4%), в группе ХГВ – у 16 человек (28,6%). Уровень тканевого магния у мужчин и женщин в обеих группах с ХВГ статистически значимо ($p=0,00001$) ниже уровня магния в ногтях группы контроля, причем у женщин в группе ХГС дефицит магния статистически значимо ($p=0,00001$) более выражен, чем в группе ХГВ.

У всех пациентов мужчин в группе контроля уровень тканевого цинка был в пределах референсных значений (183–238 мкг/г). У мужчин с ХГВ он составил

186,2±16,3мкг/г. У 16 (50%) из них уровень цинка был снижен и колебался в диапазоне от 161 до 177 мкг/г. При ХГС у мужчин уровень тканевого цинка составил 181,4±22,0 мкг/г, у 19 (45,2%) из них он был снижен и регистрировался в диапазоне от 142 до 179 мкг/г. У женщин в контроле уровень цинка определялся в пределах 244,5±21,0 мкг/г, среди больных ХГВ – 211,5±26,7 мкг/г; в группе ХГС он составил 209±21,4 мкг/г. При изучении показателей цинка относительно нормы, в группе контроля у женщин уровень цинка колебался от 218 до 172 мкг/г, что полностью соответствует показателям нормы. У 18 (75%) из группы ХГВ уровень цинка был снижен умеренно, и находился в диапазоне 195–215 мкг/г; в группе ХГС сниженный уровень тканевого цинка регистрировался у 16 (76,2%) из 21 (154–215 мкг/г). Таким образом, дефицит цинка в группе ХГС был подтвержден у половины группы (35 человек, 55,5%), в группе ХГВ – у 60,7% (34 человека). Уровень тканевого цинка у мужчин и женщин в обеих группах с ХВГ статистически значимо ($p=0,00001$) ниже уровня тканевого цинка группы контроля. Концентрация тканевого цинка (в ногтях, мкг/г) у мужчин и женщин группы контроля, больных ХГВ и ХГС представлена на рисунках 3 и 4. Показатели уровня тканевого магния и цинка у пациентов с ХВГ отражены в таблице 13.

Таблица 13 – Показатели уровня тканевого магния и цинка у пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С, М±SD

Пол	ХГС		ХГВ		Группа контроля		p
	M±SD	n	M±SD	n	M±SD	n	
Магний ногтей, мкг/г							
Мужчины	62,9±18,8*	42	57,7±13,8*	32	88,8±14,7	13	0,00001
Женщины	70,8±16,0*	21	88,4±14,0*, **	24	131,4±23,3	17	0,00001
Цинк ногтей, мкг/г							
Мужчины	181,4±22,0*	42	186,2±16,3*	32	215,2±19,5	13	0,00001
Женщины	209,0±21,4*	21	211,5±26,7*	24	244,5±21	17	0,00001

Примечание: * – $p<0,05$ в сравнении с группой контроля; ** – $p<0,05$ в сравнении с группой ХГС

Уровень тканевого магния (в ногтях, мкг/г) у мужчин и женщин с ХВГ, а также здоровых лиц представлен на рисунках 2, 3, уровень цинка – рисунки 4, 5.

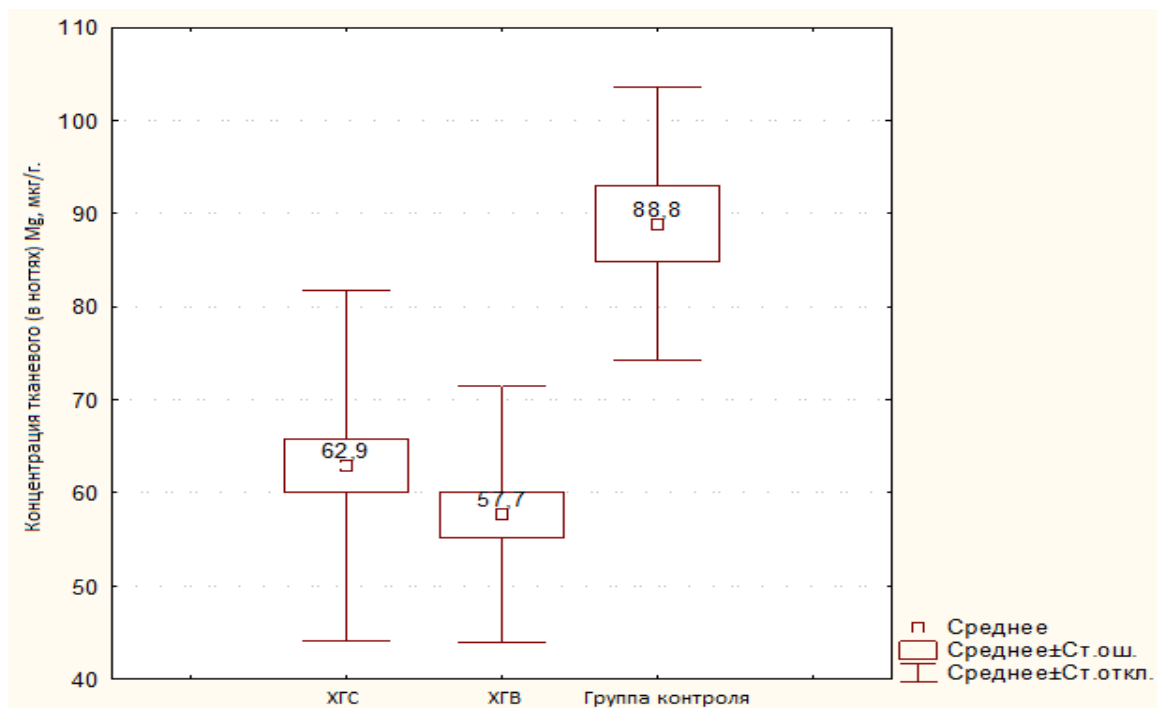


Рисунок 2 – Уровень тканевого магния (в ногтях, мкг/г) у мужчин групп ХГС, ХГВ, группы контроля

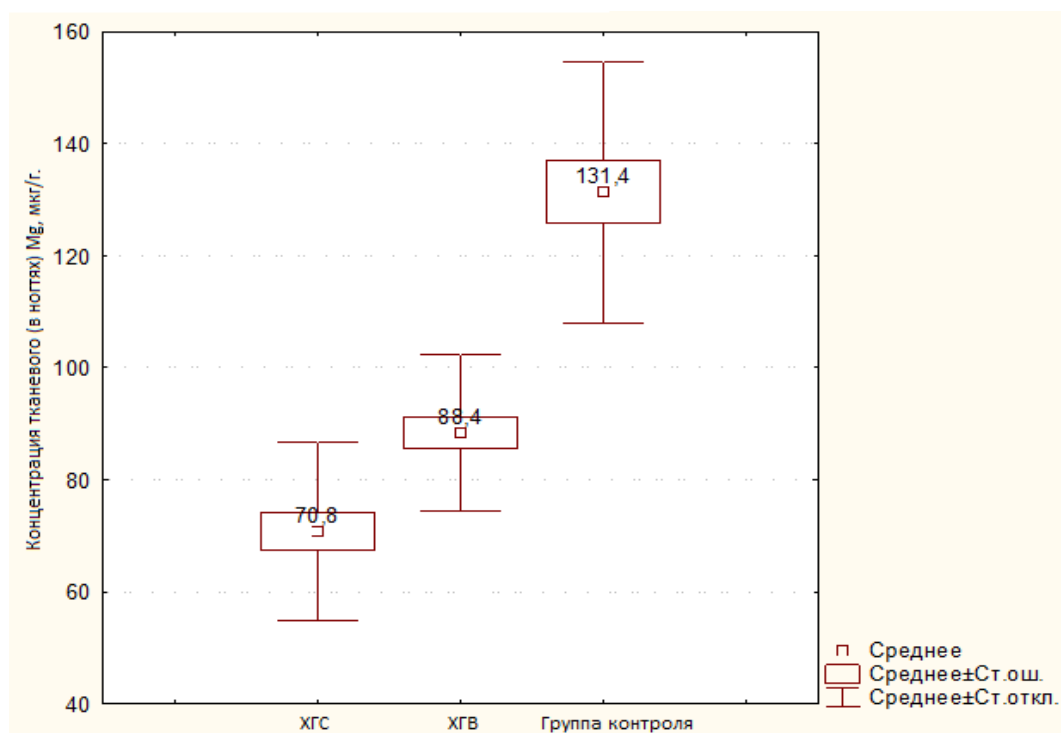


Рисунок 3 – Уровень тканевого магния (в ногтях, мкг/г) у женщин групп ХГС, ХГВ и группы контроля

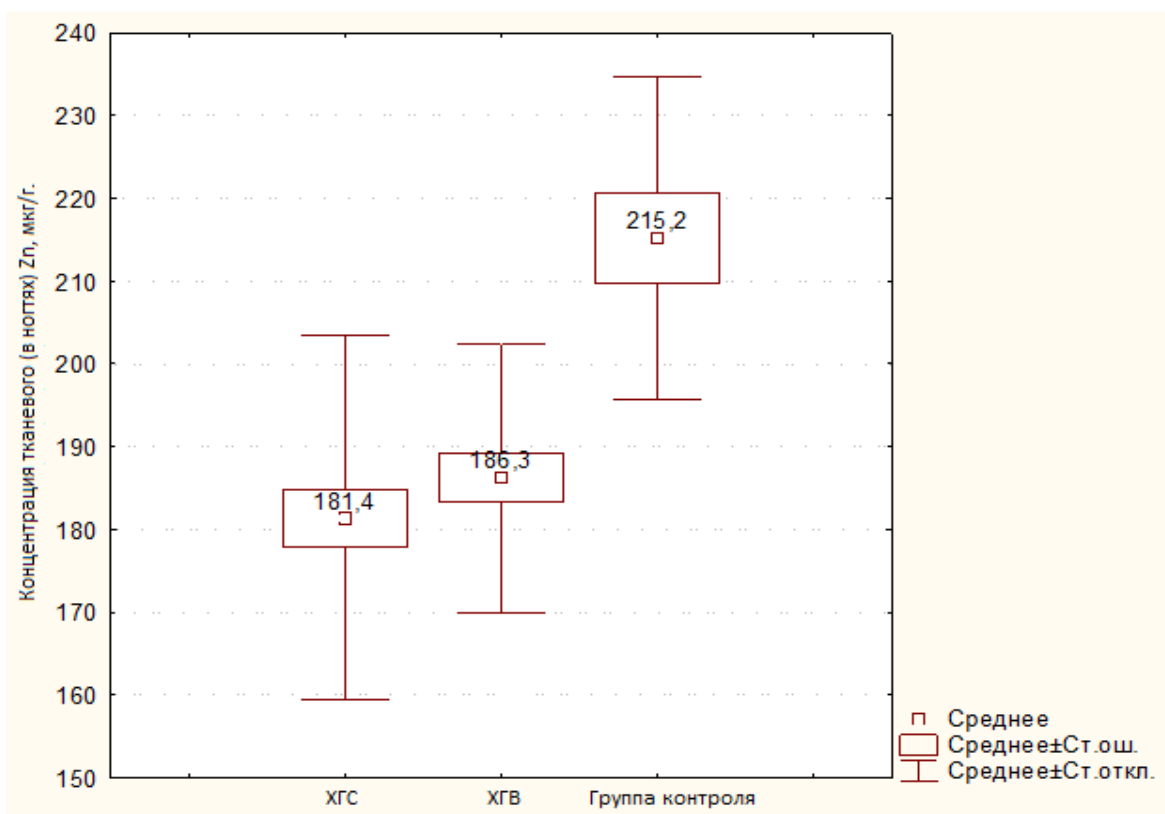


Рисунок 4 – Уровень тканевого цинка (в ногтях, мкг/г) у мужчин групп ХГС, ХГВ и группы контроля

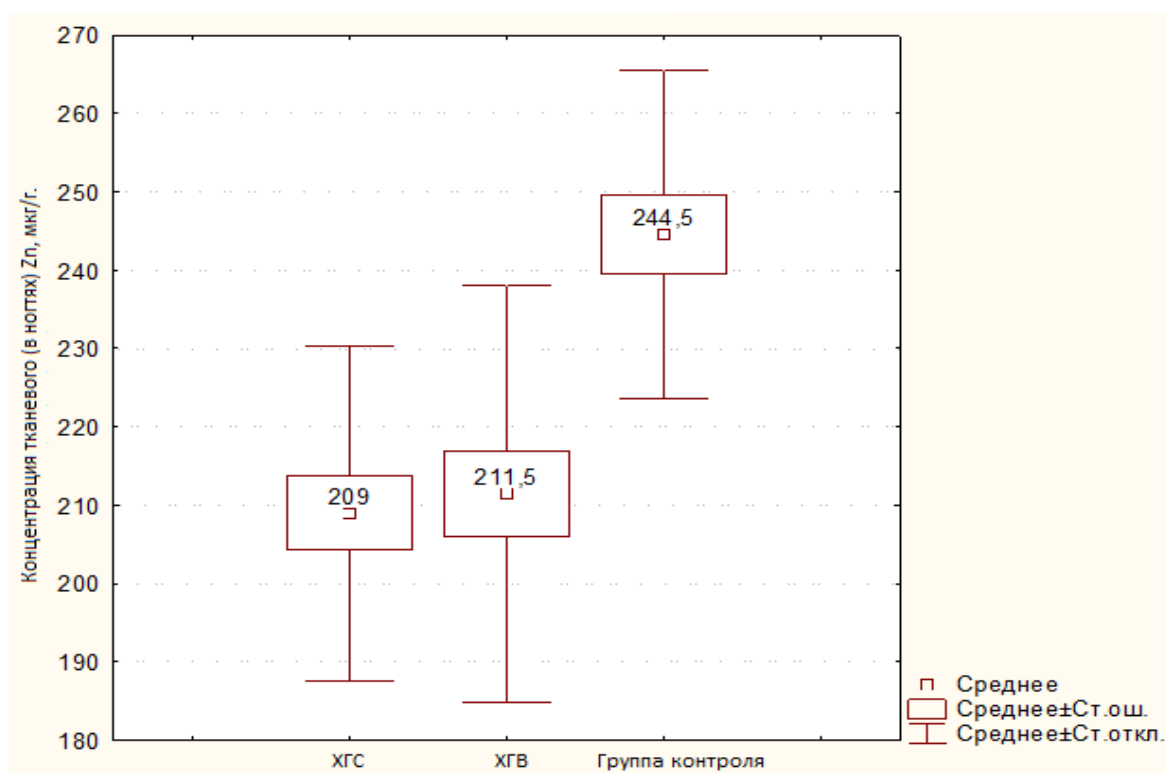


Рисунок 5 – Уровень тканевого цинка (в ногтях, мкг/г) у женщин групп ХГС, ХГВ и группы контроля

Таким образом, можно сделать вывод, что хронические заболевания печени, в частности хронические гепатиты В и С, сопровождаются магниевой и цинковой тканевой недостаточностью. Полученные нами данные обосновывают необходимость включения в комплексное обследование пациентов, страдающих заболеваниями печени, исследование уровня тканевых магния и цинка, а применение в схемах комплексной терапии магний- и цинксодержащих препаратов способствует оптимизации лечения.

3.4 Результаты лечения больных с хроническим гепатитом С

Группа пациентов с хроническим гепатитом С (31 человек) с выявленным дефицитом тканевых магния и цинка и функциональными нарушениями билиарного тракта получали комплексную терапию, включающую урсодезоксихолевую кислоту, мебеверина гидрохлорид и комбинированный препарат пиридоксина и лактата магния. Урсодезоксихолевую кислоту в дозе 10 мг/кг/сут, разделенные на 2 приема [83] применяли в качестве гепатопротектора в течение 3 месяцев.

Для коррекции и профилактики дисфункции сфинктера Одди использовался блокатор натриевых каналов – мебеверина гидрохлорид в дозе 200 мг 2 раза в сутки, длительность приема составила 1 месяц. Выбор мебеверина гидрохлорида связан с тем, что препарат создан для лечения моторных нарушений сфинктера Одди, обеспечивая близкую к физиологической моторику данного сфинктера [42].

Комбинированный препарат пиридоксина и лактата магния пациенты принимали в течение месяца в дозе 2 таблетки 2 раза в день в течение 2 месяцев.

Все пациенты принимали препараты регулярно, побочных эффектов в ходе лечения выявлено не было.

На фоне проводимой терапии клинически отмечено значительное улучшение самочувствия. К концу лечения в группе ХГС диспепсические жалобы предъявлял

1 (3,6%) пациент, болевой абдоминальный синдром у 4 человек (7,1%), но в динамике интенсивность болей значительно снизилась, и они беспокоили реже. Астенический синдром на фоне проводимой терапии сохранялся у 4 человек (7,1%). Выявлены статистически значимые различия ($p<0,05$) до и после лечения по частоте встречаемости болевого абдоминального, астенического синдромов и синдрома желудочной диспепсии.

На фоне проводимого лечения у пациентов с ХГС отмечена положительная динамика со стороны биохимических показателей, а именно: статистически значимо ($p<0,05$) повысился уровень ПТИ; уменьшились показатели цитолиза ($p<0,05$). Если учитывать уровень общего билирубина в абсолютной величине относительно нормы, то его максимальное значение в группе ХГС до проводимой терапии составляло 37,9 мкмоль/л, в динамике к концу лечения – 25,3 мкмоль/л. Статистически значимого улучшения других показателей ГЦН выявлено не было, но имелась общая тенденция к нормализации уровня холестерина и альбуминов. Динамика клинических проявлений и биохимических показателей отражена в таблицах 14 и 15.

Таблица 14 – Динамика клинических проявлений у пациентов с хроническим гепатитом С после лечения

Синдромы	ХГС, n=31			
	До лечения		После лечения	
	абс.	%	абс.	%
Болевой абдоминальный	28	92,8	4	7,1*
Желудочной диспепсии	6	21,4	1	3,6*
Кишечной диспепсии	2	7,1	0	0
Астенический	14	42,8	4	7,1*

Примечание: * – $p<0,05$ – различия в группе ХГС до и после лечения;

Таблица 15 – Динамика лабораторных показателей гепатоцеллюлярной недостаточности у пациентов с хроническим гепатитом С после лечения

Показатели		ХГС, n=31			
		До лечения		После лечения	
		абс.	%	абс.	%
АСТ, U/L АЛТ, U/L	N	14	42,9	25	82,1*
	До 3 N	16	50	7	17,9*
	3–10 N	2	7,1	0	0
ПТИ, %	N>80	18	57,1	26	85,7*
	60-80	13	39,3	6	14,3*
	40–60	1	3,6	0	0
Альбумин, г/л	N>35	25	82,1	28	92,9
	30–35	7	9,5	4	7,1
Холестерин, ммоль/л	N (3,9–6,3)	22	71,4	27	89,3
	<3,9	10	28,6	5	10,7
Билирубин. мкмоль/л	N (3,6-20)	21	67,9	26	85,7
	20,0-38,0	11	32,1	6	14,3

Примечания: * – $p<0,05$ – различия в группе ХГС до и после лечения

Учитывая длительный рост ногтя, динамика тканевого магния на фоне лечения не проводилась. Уровень магния сыворотки крови не отражает насыщенности данным элементом организма, поэтому проведение контроля уровня магния этим методом является малоинформативным, так как лишь 1% элемента связан с плазмой крови [17, 18].

Функциональное состояние желчевыводящей системы оценивалось через 3 месяца после проведенного лечения. По данным динамического дуоденального зондирования после лечения в группе ХГС нормализовались следующие показатели: статистически значимо ($p<0,05$) сократилось время открытия СО до $5,6\pm 0,5$ мин, напряжение минутной секреции ($p<0,05$) порции В уменьшилось до

2,1±0,2 мл/мин, порции С – снизилось до 1,34±0,2 мл/мин ($p<0,05$). Отмечена статистически значимая ($p<0,05$) тенденция к нормализации уровня базальной секреции, а также объема и времени пузырной порции дуоденального зондирования. Это указывает на адекватную коррекцию дуоденальной гипертензии, гипермоторной дисфункции ЖП, гипертонуса СО на фоне проводимой комплексной терапии.

Таблица 16 – Динамика показателей хроматического минутированного дуоденального зондирования у пациентов с ХГС до и после лечения

Показатели	ХГС, n=31, M±SD (до лечения)	ХГС, n=31, M±SD (после лечения)
Порция А		
Объем, мл	48,5±3,2	36,4±4,3*
Время, мин	17,2±2,8	20,8±3,6
Напряжение, мл/мин	2,82±0,23	1,75 ±0,3*
Время открытия СО		
Время открытия СО, мин	12,7±1,2	5,6±0,5*
Порция В		
Объем, мл	36,8±4,2	54,2±5,3*
Время, мин	13,1±1,2	25,8±2,5*
Напряжение, мл/мин	2,8±0,2	2,1±0,2*
Порция С		
Напряжение, мл/мин	2,3±0,4	1,34±0,2*

Примечание: * – $<0,05$ – различия в группе ХГС до и после лечения.

Таким образом, комплексная терапия, включающая урсодезоксихолевую кислоту, мебеверина гидрохлорид и лактат магния улучшает работу билиарного тракта, снижая явления дуоденальной гипертензии, нормализуя моторно-эвакуаторную функцию желчного пузыря, уровень печеночной секреции и работу сфинктера Одди.

ГЛАВА 4 ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА И ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕАКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ В и С

4.1 Частотный анализ вариабельности сердечного ритма при хронических гепатитах В и С

При исследовании характера вегетативных изменений у всех изучаемых групп использовались методы частотного и спектрального анализа сердечного ритма. Показатели оценивались в положении покоя (лежа – цифра 1 рядом с показателем) и активном ортостазе (стоя – цифра 2 рядом с показателем).

При сравнении показателей частотного анализа получены следующие данные:

а) различия в МО (математическое ожидание) и длительности кардиоинтервалов (R-R) были статистически незначимы.

в) СКО (среднее квадратическое отклонение) было статистически значимо ниже ($p < 0,05$) в группе ХГС в обоих положениях и в группе ХГВ в положении стоя по сравнению с группой контроля, что указывает на смещение вегетативного гомеостаза в сторону преобладания симпатической нервной системы. В группе ХГВ показатель СКО был статистически значимо выше ($p < 0,05$) показателя группы контроля в положении лежа, что указывает на смещение вегетативного гомеостаза в сторону преобладания парасимпатической нервной системы.

с) показатель АМо (амплитуда моды) был статистически значимо выше в обеих группах ХВГ ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой, как в положении лежа, так и стоя, что указывает на повышение влияния симпатического отдела ВНС.

д) показатели V (коэффициент вариации) были статистически значимо ниже в обеих группах больных с ХВГ в положении лежа ($p < 0,05$) и стоя ($p < 0,05$) в

сравнении с группой контроля, что указывает на преобладающее влияние симпатической нервной системы в покое и усиление его при нагрузке.

е) показатель ВР (вариационный размах) также статистически значимо ($p<0,05$) был ниже в обеих группах с ХВГ, как в положении лежа, так и стоя по сравнению с контролем. Снижение показателя ВР свидетельствует об усилении влияния симпатического отдела ВНС и ослаблении парасимпатического влияния. Данные частотного анализа ритма сердца отражены в таблице 17.

Таблица 17 – Показатели частотного анализа вариабельности сердечного ритма у пациентов с хроническими гепатитами В и С в положении лежа и ортостазе, $M\pm SD$

Показатели	ХГС, n=63; $M\pm SD$	ХГВ, n=56; $M\pm SD$	Группа контроля, n=30; $M\pm SD$
МО ₁ , сек	0,89±0,11	0,88±0,15	0,86±0,08
МО ₂ , сек	0,69±0,12	0,76±0,16	0,72±0,10
ЧСС ₁ , сек	68,6±9,3	70±10,5	70,5±7,4
ЧСС ₂ , сек	89,6±15,1	81,4±13,4	84,8±13,3
СКО ₁ , сек	0,047±0,003*	0,08±0,002*, **	0,067±0,002
СКО ₂ , сек	0,045±0,003*	0,054±0,002*, **	0,065±0,002
Мо ₁	0,88±0,01	0,89±0,02	0,86±0,01
Мо ₂	0,69±0,01	0,77±0,01*, **	0,67±0,01
АМо ₁ , %	32,7±1,46*	31,0±1,21*	19,7±0,79
АМо ₂ , %	33,1±1,53*	34,2±1,27*	23,1±0,74
V ₁	5,2±0,12*	4,8±0,13*, **	7,2±0,11
V ₂	6,5±0,13*	5,6±0,12*, **	9,1±0,15
ВР ₁	0,25±0,02*	0,22±0,01*	0,33±0,02
ВР ₂	0,21±0,02*	0,20±0,01*	0,27±0,01

Примечание: цифра 1 рядом с показателем – положение лежа; цифра 2 рядом с показателем – положение стоя. * – $p<0,05$ в сравнении с группой контроля; ** – $p<0,05$ в сравнении с группой ХГС.

4.2 Спектральный анализ variability сердечного ритма при хронических гепатитах В и С

Методика позволяет анализировать показатели, косвенно свидетельствующие о симпатическом, парасимпатическом, гуморальном влиянии на ритм.

Так, показатели дыхательных волн (HF) были статистически значимо ниже в группе ХГС ($p < 0,05$) как в положении лежа, так и стоя и в группе ХГВ ($p < 0,05$) – в положении лежа по сравнению с группой контроля. В группе ХГВ в активном ортостазе статистически значимых различий в показателе HF по сравнению с группой контроля не выявлено. Снижение показателей HF указывает на ослабление парасимпатической регуляции блуждающего нерва. Показатели волн первого порядка (LF) также были статистически значимо ниже в обеих группах больных с ХВГ, как в положении лежа ($p < 0,05$), так и стоя ($p < 0,05$), что свидетельствует о снижении активности вазомоторных и барорефлекторных механизмов. Показатели волн второго порядка (VLF) были статистически значимо ниже в обоих положениях в группах ХГВ ($p < 0,05$) и ХГС ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Снижение показателя VLF отражает нарушение гуморальной регуляции и снижение активности межсистемного уровня регуляции. Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с ХВГ наблюдается снижение парасимпатической регуляции, вазомоторных, барорефлекторных механизмов, гуморальной регуляции, что ведет к нарушению адаптации этих больных в любой стрессовой ситуации. Результаты исследования приведены в таблице 18.

Таблица 18 – Показатели спектрального анализа вариабельности сердечного ритма у пациентов с ХГС, ХГВ в положении лежа, стоя, $M \pm SD$

Показатели	ХГС, n=63; $M \pm SD$	ХГВ, n=56; $M \pm SD$	Группа контроля, n=30; $M \pm SD$
HF ₁	0,25±0,01*	0,21 ±0,01*, **	0,43 ±0,03
HF ₂	0,12±0,01*	0,17±0,02**	0,19±0,01
LF ₁	0,29±0,02*	0,29±0,02*	0,41±0,01
LF ₂	0,22±0,01*	0,27±0,01*, **	0,34±0,01
VLF ₁	0,21±0,01*	0,25±0,01*, **	0,28±0,01
VLF ₂	0,33±0,01*	0,26±0,01*, **	0,47 ±0,02

Примечание: цифра 1 рядом с показателем – положение лежа; цифра 2 рядом с показателем – положение стоя.

* – $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля; ** – $p < 0,05$ в сравнении с группой ХГС.

4.3 Индексы регуляторных систем вегетативной нервной системы

Учитывая приведенные выше показатели, мы вычислили следующие индексы (результаты отражены в таблице 19).

1) Индекс напряжения регуляторных систем (ИН) в положении покоя ($p < 0,05$) в группе ХГС был статистически значимо выше в 4,6 раза, в группе ХГВ – в 4,4 раза, а также в 4,4 раза – в группе ХГС и в 3,2 раза – в группе ХГВ в положении активного ортостаза ($p < 0,05$) в сравнении с контролем. Это свидетельствует о выраженном смещении вегетативного гомеостаза в сторону активации симпатической системы.

2) Индекс вегетативного равновесия (ИВР) был статистически значимо выше в обеих группах с ХВГ, как в положении лежа ($p < 0,05$), так и в положении активного ортостаза ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой. Причем, в

положении покоя этот индекс превышал показатель группы контроля в 4,4 раза в группе ХГС и в 4,1 раза в группе ХГВ; в положении активного ортостаза – в 4,1 раза и в 3,5 раза – соответственно. Это указывало на значительное усиление симпатической регуляции в покое и при нагрузке.

3) Показатель адекватности процессов регуляции (ПАПР) – также статистически значимо был выше в группе ХГС ($p<0,05$) и группе ХГВ ($p<0,05$) в обоих положениях по сравнению с группой контроля, что свидетельствовало об избыточной централизации управления ритмом сердца.

4) Индекс вегетативного показателя ритма (ИВПР) был статистически значимо выше ($p<0,05$) в обеих группах ХВГ, как в положении лежа, так и в положении активного ортостаза в сравнении с контрольной группой. Это говорит о смещении вегетативного баланса в сторону преобладания симпатической нервной системы.

5) Коэффициент ортопробы (КО) – выявлены статистически незначимые различия по сравнению с группой контроля.

Таблица 19 – Индексы регуляторных систем ВНС у пациентов с хроническими гепатитами В и С в положении лежа и стоя, $M\pm SD$

Индексы	ХГС, n=63; $M\pm SD$	ХГВ, n=56; $M\pm SD$	Группа контроля, n=30; $M\pm SD$
ИН ₁	155,8±22,1*	148,8±13,1*	33,82±3,42
ИН ₂	222,8±30,5*	166,2±13,6*	50,64±4,86
ИВР ₁	252,5±31,2*	238,6±19,2*	57,5±6,52
ИВР ₂	272,7±31,97*	234,0±17,2*	65,81 ±5,31
ПАПР ₁	38,2±1,92*	37,0±1,69*	24,8 ±1,78
ПАПР ₂	51,4±3,12*	47,7±2,21*	36,45±1,54
ИВПР ₁	7,6±0,67*	8,1±1,21*	3,78±0,32

Продолжение таблицы 19

1	2	3	4
ИВПР ₂	10,4±1,39*	8,6±1,24*	4,83±0,41
КО	2,0±0,15	1,82±0,12	1,87±0,22

Примечание: цифра 1 рядом с показателем – положение лежа; цифра 2 рядом с показателем – положение стоя;

* – $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля

4.4 Показатели состояния системы регуляции сердечного ритма при хронических гепатитах В и С

Показатели регуляции ритма сердца оценивались несколькими параметрами. Сначала мы оценивали суммарный эффект регуляции (результаты отражены в таблице 20), показатели которого распределялись в зависимости от частоты пульса [3].

В обеих группах с ХВГ статистически значимо ($p < 0,05$) отличались результаты в положении стоя в сравнении с группой контроля по типу усиления симпатической регуляции. Причем, в группе ХГС суммарный эффект регуляции в виде выраженной тахикардии встречается статистически значимо чаще ($p < 0,05$), чем в группе ХГВ.

Таблица 20 – Характеристика суммарного эффекта регуляции сердечного ритма в положении лежа и стоя у пациентов с хроническими гепатитами В и С

Характеристики суммарного эффекта регуляции	ХГС, n=63		ХГВ, n=56		Группа контроля, n=30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Положение покоя						

Продолжение таблицы 20

1	2	3	4	5	6	7
Нормокардия	40	63,5	32	57,1	19	63,3
Умеренная брадикардия	6	9,5	6	10,7	2	6,7
Выраженная брадикардия	0	0	2	3,6	1	3,3
Умеренная тахикардия	17	27	14	25	8	26,7
Выраженная тахикардия	0	0	2	3,6	0	0
Положение активного ортостаза						
Нормокардия	8	12,7*	14	25	11	36,7
Умеренная брадикардия	2	3,2	2	3,6	3	10
Выраженная брадикардия	0	0	2	3,6	1	3,3
Умеренная тахикардия	24	38,1	24	42,8	15	50
Выраженная тахикардия	29	46*	14	25*, **	0	0

Примечания: * – $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля;

** – $p < 0,05$ в сравнении с группой ХГС

Следующим оценивался параметр – функция автоматизма.

При изучении функции автоматизма мы выявили группы пациентов с номотопным нарушением автоматизма. Гетеротопного нарушения ритма выявлено не было. Умеренная синусовая аритмия, как показатель преобладания симпатической регуляции, в положении лежа статистически значимо чаще ($p < 0,05$) регистрировалась в группе ХГВ в сравнении с группой контроля и группой ХГС. В ортостазе она статистически значимо чаще ($p < 0,05$) встречалась в обеих группах с ХВГ по сравнению с контрольной группой. Нарушения автоматизма умеренные в покое статистически значимо чаще ($p < 0,05$) регистрировались в группе ХГС по сравнению с группой контроля; в положении активного ортостаза умеренные нарушения функции автоматизма статистически значимо ($p < 0,05$) чаще выявлялись в обеих группах ХВГ.

Таким образом, выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) отличие показателей функции автоматизма в обеих группах с ХВГ как в покое, так и в

ортостазе в сравнении с контрольной группой по типу усиления симпатической регуляции. Данные результатов функции автоматизма у пациентов обследуемых групп отражены в таблице 21.

Таблица 21 – Характеристика функции автоматизма сердечного ритма в положении лежа и стоя у пациентов с хроническими гепатитами В и С

Характеристики функции автоматизма	ХГС, n=63		ХГВ, n=56		Группа контроля, n=30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Положение покоя						
Стабильный ритм	4	6,3	0	0**	1	3,3
Умеренная синусовая аритмия	52	82,6	54	96,4* **	22	73,4
Выраженная синусовая аритмия	0	0*	0	0*	7	23,3
Нарушения автоматизма умеренные	5	7,9*	0	0**	0	0
Нарушения автоматизма выраженные	2	3,2	2	3,6	0	0
Положение ортостаза						
Стабильный ритм	2	3,2	0	0	1	3,3
Умеренная синусовая аритмия	48	76,1*	50	89,3*	15	50
Выраженная синусовая аритмия	0	0*	0	0*	14	46,7
Нарушения автоматизма умеренные	11	17,5*	6	10,7*	0	0
Нарушения автоматизма выраженные	2	3,2	0	0	0	0

Примечания: * – $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля;

** – $p < 0,05$ в сравнении с группой ХГС

Умеренное преобладание симпатической нервной системы в покое статистически значимо чаще ($p<0,05$) регистрировалось как в группе ХГС (9,5%), так и в группе ХГВ (7,1%) в сравнении с группой контроля. При нагрузке вегетативный гомеостаз с умеренным преобладанием парасимпатической нервной системы выявлялся статистически значимо реже ($p<0,05$) в группе ХГВ в сравнении с контрольной группой. Умеренное преобладание симпатической нервной системы при нагрузке, наоборот, статистически значимо чаще ($p<0,05$) встречалось в группе ХГВ, чем в группе контроля. Результаты данных вегетативного гомеостаза сердечного ритма представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Характеристика вегетативного гомеостаза сердечного ритма в положении лежа и стоя у пациентов с хроническими гепатитами В и С

Характеристики вегетативного гомеостаза сердечного ритма	ХГС, n=63		ХГВ, n=56		Группа контроля, n=30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Положение покоя						
Вегетативный гомеостаз сохранен	40	63,5	38	67,9	16	53,3
Умеренное преобладание ПСНС	17	27	14	25	14	46,7
Умеренное преобладание СНС	6	9,5*	4	7,1*	0	0
Положение ортостаза						
Вегетативный гомеостаз сохранен	45	71,4	44	78,6	18	60
Умеренное преобладание ПСНС	13	20,6	6	10,7*	12	40
Умеренное преобладание СНС	3	4,8	6	10,7*	0	0
Выраженное преобладание СНС	2	3,2	0	0	0	0

Примечание: * – $p<0,05$ в сравнении с группой контроля

Выделяют четыре варианта показателей устойчивости регуляции сердечного ритма:

1) Устойчивая регуляция – в покое статистически значимо чаще ($p<0,05$) встречалась в группе ХГВ в сравнении с группой ХГС. В обеих группах с ХВГ

статистически значимых различий по частоте встречаемости в сравнении с группой контроля выявлено не было. При нагрузке устойчивая регуляция статистически значимо чаще ($p < 0,05$) регистрировалась как в группе ХГС, так и в группе ХГВ при сравнении с контрольной группой, причем в группе ХГВ она встречалась статистически значимо чаще ($p < 0,05$), чем в группе ХГС.

2) Переходный процесс – отражает преходящие явления опережающего включения отдельных систем регуляции (преобладание нервного или гуморального, симпатического или парасимпатического элементов). Переходный процесс не отличался во всех обследуемых группах в покое и ортостазе.

3) Дизрегуляция с преобладанием ПСНС – в покое статистически значимо чаще ($p < 0,05$) встречалась в группе ХГС в сравнении с группой контроля и группой ХГВ. При нагрузке она статистически значимо чаще ($p < 0,05$) регистрировалась в группе контроля.

4) Дизрегуляция с преобладанием СНС – в покое встречалась только в группах с ХВГ, причем в группе ХГС она регистрировалась статистически значимо чаще ($p < 0,05$), чем в группе контроля. При нагрузке дизрегуляция с преобладанием симпатической нервной системы встречалась только в группе ХГС без статистически значимой разницы с группой ХГВ и группой контроля. Данные устойчивости регуляции сердечного ритма в положениях лежа и стоя у пациентов с ХВГ отражены в таблице 23.

Таблица 23 – Характеристика устойчивости регуляции сердечного ритма в положении лежа и стоя у пациентов с хроническими гепатитами В и С

Характеристики устойчивости регуляции сердечного ритма	ХГС, n=63		ХГВ, n=56		Группа контроля, n=30	
	абс.	%	абс	%	абс.	%
			.			
Положение лежа						

Продолжение таблицы 23

1	2	3	4	5	6	7
Устойчивая регуляция	47	74,6	52	92,8**	25	83,3
Переходный процесс	5	7,9	2	3,6	5	16,7
Дизрегуляция с преобладанием ПСНС	4	6,4*	0	0**	0	0
Дизрегуляция с преобладанием СНС	7	11,1*	2	3,6	0	0
Положение ортостаза						
Устойчивая регуляция	50	79,4*	54	96,4*, **	15	50
Переходный процесс	2	3,2	2	3,6	3	10
Дизрегуляция с преобладанием ПСНС	9	14,3*	0	0*, **	12	40
Дизрегуляция с преобладанием СНС	2	3,2	0	0	0	0

Примечания: * – $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля;

** – $p < 0,05$ в сравнении с группой ХГС

Результаты оценки активности подкорковых нервных центров (ПНЦ) были статистически значимо ($p < 0,05$) отличны в покое в обеих группах ХВГ от группы контроля по типу умеренного ослабления активности. Нормальная активность ПНЦ статистически значимо реже ($p < 0,05$) регистрировалась в группе ХГВ (64,3%) по сравнению с группой ХГС (82,5%). При нагрузке умеренное усиление активности ПНЦ статистически значимо ($p < 0,05$) реже встречалось в группе ХГВ в сравнении с группой контроля. Результаты оценки активности ПНЦ представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Характеристика активности ПНЦ в положении лежа и стоя у пациентов с хроническими гепатитами В и С

Характеристики активности ПНЦ	ХГС, n=63		ХГВ, n=56		Группа контроля, n=30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Положение лежа						
Нормальная активность	52	82,5	36	64,3**	25	83,3
Умеренное усиление активности	4	6,4	6	10,7	5	16,7
Умеренное ослабление активности	7	11,1*	14	25*	0	0
Положение активного ортостаза						
Нормальная активность	36	57,1	35	62,5	18	60
Умеренное усиление активности	3	4,8	2	3,6*	6	20
Умеренное ослабление активности	24	38,1	19	33,9	6	20

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля;

** – $p < 0,05$ в сравнении с группой ХГС

При анализе общей оценки регуляторных систем мы получили следующее распределение степени напряжения регуляторных систем: в покое удовлетворительная адаптация выявлена без статистически значимой разницы у большинства (94,3%) в контрольной группе и у 85,7% в группах ХГВ и ХГС; состояние функционального напряжения, проявляющееся мобилизацией защитных механизмов в группах ХВГ по результатам не отличалось от группы контроля; состояние перенапряжения, характеризующееся недостаточностью адаптационных защитно-приспособительных механизмов по результатам также не отличалась от контрольной группы. При нагрузке удовлетворительная адаптация статистически значимо ($p < 0,05$) чаще встречалась в группе ХГВ в сравнении с группой ХГС; состояние функционального перенапряжения статистически значимо ($p < 0,05$) реже регистрировалось в группе ХГВ в сравнении с группой ХГС и по результатам не отличалась от группы контроля; состояние перенапряжения в группах ХВГ по результатам также значимо не отличалось от

контрольной группы. Общая оценка активности регуляторных систем представлена в таблице 25.

Таблица 25 – Общая оценка активности регуляторных систем в положении лежа и стоя у пациентов с хроническими гепатитами В и С

Характеристики	ХГС, n=63		ХГВ, n=56		Группа контроля, n=30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Положение лежа						
Норма	54	85,7	48	85,7	28	93,4
Функциональное напряжение	9	14,3	6	10,7	1	3,3
Перенапряжение	0	0	2	3,6	1	3,3
Положение активного ортостаза						
Норма	33	52,4	46	82,1**	20	66,7
Функциональное напряжение	28	44,4	8	14,3**	9	30
Перенапряжение	2	3,2	2	3,6	1	3,3

Примечание: ** – $p < 0,05$ в сравнении с группой ХГС

4.5 Оценка исходного вегетативного тонуса и вегетативной реактивности у пациентов с хроническими гепатитами В и С

Исходный вегетативный тонус в группе контроля был ближе к умеренной (30,5%) и выраженной ваготонии (43,3%), а вегетативная реактивность статистически незначимо чаще была нормальной (40%). В группах пациентов с хроническими вирусными гепатитами статистически значимо ($p < 0,05$) чаще по сравнению с контрольной группой наблюдалась эйтония или вегетативное равновесие (50,8% – ХГС, 46,4% – ХГВ) с тенденцией к умеренной симпатикотонии (14,3% – в группе ХГС и 21,4% – в группе ХГВ). Выраженная

ваготония встречалась статистически значимо ($p<0,05$) реже в обеих группах с хроническими вирусными гепатитами (ХГС – 11,1%, ХГВ – 14,3%) в сравнении с группой контроля (43,3%). У пациентов с ХВГ преобладала нормальная вегетативная реактивность, статистически не отличающаяся по результатам с контролем. Данные оценки исходного вегетативного тонуса и вегетативной реактивности пациентов с ХГС, ХГВ приведены в таблице 26.

Таблица 26 – Оценка исходного вегетативного тонуса и вегетативной реактивности у пациентов с хроническими гепатитами В и С

Характеристики	ХГС, n=63		ХГВ, n=56		Группа контроля, n=30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Вегетативный тонус						
Эйтония	32	50,8*	26	46,4*	7	23,3
Умеренная симпатикотония	9	14,3*	12	21,4*	0	0
Выраженная симпатикотония	3	4,8	0	0	1	3,3
Умеренная ваготония	12	19	10	17,9	9	30
Выраженная ваготония	7	11,1*	8	14,3*	13	43,3
Вегетативная реактивность						
Нормальная	28	44,4	22	39,3	12	40
Гиперсимпатикотония	19	30,2	14	25	9	30
Асимпатикотония	16	25,4	20	35,7	9	30

Примечание: *– $p<0,05$ в сравнении с группой контроля

ГЛАВА 5 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ПРИКЛАДНОЙ СТАТИСТИКИ

5.1 Корреляционный анализ

Используя корреляционный анализ и установив корреляционные связи между вегетативными признаками и биохимическими, морфологическими показателями у пациентов с хроническими гепатитами В и С, мы пришли к заключению, что при повышении гистологической активности воспалительного процесса в печени и выраженности явлений цитолиза и ГЦН, усиливаются проявления симпатикотонии по типу уменьшения вариабельности сердечного ритма, свидетельствующие о снижении адаптационных возможностей пациентов.

Между вегетативными признаками и биохимическими, морфологическими показателями у пациентов с ХГВ выявлена следующая корреляционная зависимость (отражено в таблице 28):

1) корреляционные связи средней силы между уровнем ОБ и следующими вегетативными показателями: $АМо_1$ ($r=0,48$, $p<0,05$), LF_2 ($r=-0,39$, $p<0,05$), $ИНРС_1$ ($r=0,46$, $p<0,05$), $ИВР_1$ ($r=0,44$, $p<0,05$), $ПАПР_1$ ($r=0,48$, $p<0,05$), $ИЦ_1$ ($r=0,46$, $p<0,05$), $ВПР_1$ ($r=0,35$, $p<0,05$); корреляционные связи слабой силы между уровнем ОБ и следующими вегетативными показателями: V_2 ($r=-0,29$, $p<0,05$), $ИН_2$ ($r=0,29$, $p<0,05$), $ИВР_2$ ($r=0,31$, $p<0,05$), $ИЦ_2$ ($r=0,29$, $p<0,05$), $ВПР_2$ ($r=0,27$, $p<0,05$).

2) корреляционная зависимость слабой силы между уровнем ПБ и вегетативными показателями: $Амо_1$ ($r=0,30$, $p<0,05$), $Мин\ 3н_1$ ($r=-0,31$, $p<0,05$), LF_2 ($r=0,31$, $p<0,05$), $ИН_1$ ($r=0,27$, $p<0,05$), $ИН_2$ ($r=0,34$, $p<0,05$), $ИВР_2$ ($r=0,32$, $p<0,05$), $ПАПР_1$ ($r=0,33$, $p<0,05$), $ИЦ_1$ ($r=0,27$, $p<0,05$), $ИЦ_2$ ($r=0,34$, $p<0,05$), $ВПР_2$ ($r=0,27$, $p<0,05$).

3) корреляционные связи средней силы между уровнем трансаминаз (АЛТ и АСТ) и следующими вегетативными показателями: $ЧСС_1$ ($r=0,54$, $p<0,05$ и $r=0,56$,

$p < 0,05$ соответственно), $АМо_2$ ($r=0,42$, $p < 0,05$ и $r=0,42$, $p < 0,05$ соответственно), Мин $ЗН_1$ ($r=-0,48$, $p < 0,05$ и $r=-0,50$, $p < 0,05$ соответственно), $ИН_1$ ($r=0,50$, $p < 0,05$ и $r=0,51$, $p < 0,05$ соответственно), $ИН_2$ ($r=0,67$, $p < 0,05$ и $r=0,67$, $p < 0,05$ соответственно), $ИВР_1$ ($r=0,37$, $p < 0,05$ и $r=0,38$, $p < 0,05$ соответственно), $ИВР_2$ ($r=0,60$, $p < 0,05$ и $r=0,61$, $p < 0,05$ соответственно), $ПАПР_1$ ($r=0,47$, $p < 0,05$ и $r=0,47$, $p < 0,05$ соответственно), $ПАПР_2$ ($r=0,48$, $p < 0,05$ и $r=0,47$, $p < 0,05$ соответственно), $ИЦ_1$ ($r=0,50$, $p < 0,05$ и $r=0,51$, $p < 0,05$ соответственно), $ИЦ_2$ ($r=0,67$, $p < 0,05$ и $r=0,67$, $p < 0,05$ соответственно), $ВПР_1$ ($r=0,49$, $p < 0,05$ и $r=0,50$, $p < 0,05$ соответственно), $ВПР_2$ ($r=0,52$, $p < 0,05$ и $r=0,52$, $p < 0,05$ соответственно); корреляционные связи слабой силы регистрируются с показателями: $МО_1$ ($r=-0,33$, $p < 0,05$ и $r=-0,34$, $p < 0,05$ соответственно), $ЧСС_2$ ($r=0,29$, $p < 0,05$ и $r=0,27$, $p < 0,05$ соответственно), $Ме_1$ ($r=-0,31$, $p < 0,05$ и $r=-0,32$, $p < 0,05$ соответственно), $Мо_1$ ($r=-0,28$, $p < 0,05$ и $r=-0,29$, $p < 0,05$ соответственно), $Амо_1$ ($r=0,31$, $p < 0,05$ и $r=0,31$, $p < 0,05$ соответственно), Макс $ЗН_1$ ($r=-0,31$, $p < 0,05$ и $r=-0,30$, $p < 0,05$ соответственно), $VL F_2$ ($r=-0,30$, $p < 0,05$ и $r=-0,28$, $p < 0,05$ соответственно).

4) корреляционная зависимость средней силы между уровнем ХС и следующими вегетативными показателями: $АМо_1$ ($r=-0,35$, $p < 0,05$), $ИН_1$ ($r=-0,42$, $p < 0,05$), $ИВР_1$ ($r=-0,39$, $p < 0,05$), $ПАПР_1$ ($r=-0,40$, $p < 0,05$), $ИЦ_1$ ($r=-0,42$, $p < 0,05$), $ВПР_1$ ($r=-0,44$, $p < 0,05$), КО ($r=0,35$, $p < 0,05$). Связи слабой силы установлены с: $ЧСС_1$ ($r=-0,29$, $p < 0,05$), $АМо_2$ ($r=-0,27$, $p < 0,05$), LF_1 ($r=0,33$, $p < 0,05$).

5) показатель Альб. слабо отрицательно коррелировал с 2 вегетативными показателями: $АМо_2$ ($r=-0,31$, $p < 0,05$), $ПАПР_2$ ($r=-0,29$, $p < 0,05$).

6) показатель ЩФ имел корреляционные связи средней силы с 6 признаками: $Экс_2$ ($r=0,35$, $p < 0,05$), $АМо_2$ ($r=0,37$, $p < 0,05$), $ИН_1$ ($r=0,43$, $p < 0,05$), $ИВР_1$ ($r=0,42$, $p < 0,05$), $ИЦ_1$ ($r=0,43$, $p < 0,05$), $ВПР_1$ ($r=0,36$, $p < 0,05$); корреляционные связи слабой силы с 4 признаками: $Ассим_2$ ($r=-0,33$, $p < 0,05$), $АМо_1$ ($r=0,31$, $p < 0,05$), $ПАПР_1$ ($r=0,31$, $p < 0,05$), $ПАПР_2$ ($r=0,27$, $p < 0,05$).

7) показатель ГГТ слабо коррелировал с 5 признаками: $МО_2$ ($r=0,30$, $p < 0,05$), $ЧСС_2$ ($r=-0,32$, $p < 0,05$), $Ме_2$ ($r=0,29$, $p < 0,05$), Мин $ЗН_2$ ($r=0,33$, $p < 0,05$), $ПАПР_2$ ($r=-$

0,26, $p < 0,05$) и средне коррелировал с 4 признаками: Ассим₁ ($r = -0,40$, $p < 0,05$), Эксц₁ ($r = 0,49$, $p < 0,05$), VLF₁ ($r = 0,39$, $p < 0,05$).

8) корреляционные связи средней силы установлены между ИГА и следующими вегетативными показателями: СКО₁ ($r = -0,43$, $p < 0,05$), Дисп₁ ($r = -0,44$, $p < 0,05$), Ассим₁ ($r = -0,39$, $p < 0,05$), V₁ ($r = -0,53$, $p < 0,05$), ВР₁ ($r = -0,38$, $p < 0,05$), LF₁ ($r = -0,36$, $p < 0,05$), HF₁ ($r = -0,36$, $p < 0,05$); связи слабой силы выявлены с: Дисп₂ ($r = -0,31$, $p < 0,05$), Эксц₁ ($r = 0,29$, $p < 0,05$), Эксц₂ ($r = 0,33$, $p < 0,05$), АМо₁ ($r = 0,31$, $p < 0,05$), Макс ЗН₁ ($r = -0,28$, $p < 0,05$), LF₂ ($r = -0,28$, $p < 0,05$), HF₂ ($r = -0,30$, $p < 0,05$), ИВР₁ ($r = 0,29$, $p < 0,05$).

9) показатель F слабо коррелировал с 9 признаками: МО₁ ($r = -0,28$, $p < 0,05$), Дисп₁ ($r = -0,27$, $p < 0,05$), Ассим₂ ($r = -0,29$, $p < 0,05$), Ме₁ ($r = -0,29$, $p < 0,05$), V₂ ($r = 0,33$, $p < 0,05$), ВР₁ ($r = -0,27$, $p < 0,05$), Мин ЗН₂ ($r = -0,29$, $p < 0,05$), Макс ЗН₁ ($r = -0,29$, $p < 0,05$), VLF₂ ($r = 0,33$, $p < 0,05$).

Таблица 28 – Корреляционные связи между вегетативными признаками и биохимическими, морфологическими показателями печени у пациентов с ХГВ

Показатели	ОБ	ПБ	АЛТ	АСТ	ХС	ПТИ	Альб	ЩФ	ГГТ	F	ИГА
МО ₁	-0,19	-0,13	-0,33*	-0,34*	0,18	-0,08	0,22	-0,11	0,12	-0,28*	-0,12
МО ₂	0	-0,02	-0,21	-0,19	0	0,07	0,18	-0,02	0,3*	-0,17	-0,16
ЧСС ₁	0,26	0,24	0,54*	0,56*	-0,29*	0,08	-0,24	0,15	-0,17	0,26	0,05
ЧСС ₂	-0,03	0,05	0,29*	0,27*	-0,06	-0,11	-0,19	-0,03	-0,32*	0,14	0,14
СКО ₁	-0,02	0,03	-0,07	-0,06	-0,08	-0,16	0,08	-0,11	-0,08	-0,25	-0,43*
СКО ₂	-0,24	-0,18	0,01	0,04	-0,07	-0,11	0,14	0,09	-0,12	-0,18	0,05
Дисп ₁	-0,08	-0,01	-0,12	-0,1	0,01	-0,11	0,13	-0,11	-0,07	-0,27*	-0,44*
Дисп ₂	-0,1	-0,05	-0,16	-0,15	-0,09	-0,16	0,07	-0,19	-0,14	0,04	-0,31*
Ассим ₁	-0,08	-0,12	0,06	0,07	-0,02	-0,01	-0,11	0,01	-0,4*	0,12	-0,39*
Ассим ₂	0,03	0,08	0,07	0,08	0,18	-0,21	0,11	-0,33*	-0,12	-0,29*	-0,17
Эксц ₁	0,03	0,14	0,04	0,03	-0,03	0,14	0,08	-0,06	0,49*	-0,02	0,29*

Продолжение таблицы 28

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Эксц ₂	-0,16	-0,14	0,03	0,01	- 0,14	0,3 *	- 0,14	0,35 *	0,05	0,25	0,33 *
Ме ₁	-0,17	-0,11	- 0,31 *	- 0,32 *	0,16	-0,1	0,22	- 0,09	0,11	- 0,29 *	- 0,12
Ме ₂	0,01	-0,01	- 0,19	- 0,18	- 0,01	0,0 8	0,17	0	0,29 *	- 0,16	- 0,16
Мо ₁	-0,16	-0,1	- 0,28 *	- 0,29 *	0,2	- 0,0 8	0,25	- 0,06	0,11	- 0,29	- 0,11
Мо ₂	0	-0,02	- 0,19	- 0,17	- 0,03	0,0 5	0,18	- 0,04	0,24	- 0,12	- 0,17
A Мо ₁	0,48 *	0,3*	0,31 *	0,31 *	- 0,35 *	- 0,1 7	- 0,17	0,31 *	0,14	- 0,01	0,31 *
A Мо ₂	0,18	0,2	0,42 *	0,42 *	- 0,27 *	- 0,0 2	- 0,31 *	0,37 *	-0,2	0,14	0,24
V ₁	-0,21	-0,1	- 0,22	- 0,21	0,24	0,0 4	0,22	- 0,18	- 0,05	- 0,18	- 0,53 *
V ₂	- 0,29 *	-0,22	- 0,27 *	- 0,26	- 0,05	- 0,1 1	0	- 0,25	- 0,24	0,33 *	-0,1

Продолжение таблицы 28

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
BP ₁	-0,14	-0,01	- 0,18	- 0,17	0,18	0	0,21	- 0,12	0,05	- 0,27 *	- 0,38 *
BP ₂	-0,23	-0,16	- 0,24	- 0,23	- 0,06	0,1 1	0,02	- 0,08	- 0,03	0,08	- 0,12
Мин ЗН ₁	-0,25	- 0,31 *	- 0,48 *	- 0,5*	0,18	- 0,1 7	0,19	- 0,02	0,06	-0,2	0,08
Мин ЗН ₂	0,14	0,07	- 0,13	- 0,12	0,07	- 0,0 3	0,2	- 0,06	0,33 *	- 0,29 *	- 0,19
Макс ЗН ₁	-0,2	-0,12	- 0,31 *	- 0,3*	0,2	- 0,0 5	0,23	- 0,11	0,06	- 0,29 *	- 0,28 *
Макс ЗН ₂	-0,05	-0,05	- 0,24	- 0,23	0,01	0,0 5	0,16	- 0,09	0,22	- 0,15	- 0,21
VLF ₁	-0,17	-0,1	- 0,13	- 0,14	0,05	0,1 3	0,24	- 0,11	0,39 *	0,04	0,06
VLF ₂	-0,22	-0,2	- 0,3*	- 0,28 *	-0,1	- 0,1 9	0,08	- 0,14	- 0,15	0,33 *	- 0,14
LF ₁	-0,15	-0,03	- 0,22	- 0,19	0,33 *	0,0 7	0,23	0,02	- 0,03	- 0,25	- 0,36 *

Продолжение таблицы 28

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
LF ₂	- 0,39 *	- 0,31 *	- 0,22	- 0,21	0,05	0,3 *	0,25	- 0,12	- 0,13	0,08	- 0,28 *
HF ₁	-0,19	-0,11	- 0,16	- 0,16	0,12	0,0 4	0,16	-0,2	0,02	- 0,26	- 0,36 *
HF ₂	-0,11	-0,03	- 0,17	- 0,16	0,01	0,1	- 0,03	- 0,12	0	- 0,14	- 0,3*
ИН ₁	0,46 *	0,27 *	0,5*	0,51 *	- 0,42 *	- 0,1 5	- 0,14	0,43 *	- 0,02	0,13	0,25
ИН ₂	0,29 *	0,34 *	0,67 *	0,67 *	- 0,25	- 0,1 2	- 0,15	0,21	- 0,25	- 0,04	0,05
ИВР ₁	0,44 *	0,21	0,37 *	0,38 *	- 0,39 *	- 0,1 7	- 0,12	0,42 *	0,03	0,11	0,29 *
ИВР ₂	0,31 *	0,32 *	0,6*	0,61 *	- 0,25	- 0,1 4	- 0,14	0,26	- 0,22	- 0,03	0,07
ПАПР ₁	0,48 *	0,33 *	0,47 *	0,47 *	- 0,4*	- 0,1 2	- 0,22	0,31 *	0,02	0,07	0,24
ПАПР ₂	0,14	0,2	0,48 *	0,47 *	- 0,26	- 0,0 3	- 0,29 *	0,27 *	- 0,26 *	0,1	0,19

Продолжение таблицы 28

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ИЦ ₁	0,46 *	0,27 *	0,5*	0,51 *	- 0,42 *	- 0,1 5	- 0,14	0,43 *	- 0,02	0,13	0,25
ИЦ ₂	0,29 *	0,34 *	0,67 *	0,67 *	- 0,25	- 0,1 2	- 0,15	0,21	- 0,25	- 0,04	0,05
ВПР ₁	0,35 *	0,2	0,49 *	0,5*	- 0,44 *	- 0,1 1	-0,2	0,36 *	-0,1	0,2	0,26
ВПР ₂	0,27 *	0,27 *	0,52 *	0,52 *	- 0,11	- 0,2 2	- 0,04	0,1	- 0,17	- 0,17	0,02
КО	-0,14	-0,07	- 0,03	- 0,02	0,35 *	- 0,0 1	0,16	0,17	- 0,17	- 0,25	-0,1

Примечание: * – $p < 0,05$

Результаты корреляционного анализа между вегетативными признаками и биохимическими, морфологическими показателями у пациентов с ХГС (отражены в таблице 29):

1) показатель АЛТ имел корреляционные связи слабой силы со следующими вегетативными показателями: Ассим₁ ($r = -0,27$, $p < 0,05$), Эксц₁ ($r = 0,32$, $p < 0,05$), Мин ЗН₁ ($r = -0,34$, $p < 0,05$).

2) показатель АСТ имел корреляционные связи средней силы с 6 признаками: ИН₁ ($r = 0,38$, $p < 0,05$), ИВР₁ ($r = 0,37$, $p < 0,05$), ИВР₂ ($r = 0,36$, $p < 0,05$), ПАПР₁ ($r = 0,38$, $p < 0,05$), ИЦ₁ ($r = 0,38$, $p < 0,05$), ВПР₁ ($r = 0,36$, $p < 0,05$); корреляционные связи слабой силы с: МО₁ ($r = -0,27$, $p < 0,05$), ЧСС₁ ($r = 0,28$, $p < 0,05$), СКО₂ ($r = -0,31$, $p < 0,05$), Дисп₂ ($r = -0,25$, $p < 0,05$), Ме₁ ($r = -0,27$, $p < 0,05$), АМо₁ ($r = 0,32$,

$p < 0,05$), AMo_2 ($r=0,33$, $p < 0,05$), V_2 ($r=-0,28$, $p < 0,05$), BP_2 ($r=-0,28$, $p < 0,05$), Макс $ЗН_1$ ($r=-0,31$, $p < 0,05$), Макс $ЗН_2$ ($r=-0,28$, $p < 0,05$), VLF_2 ($r=-0,29$, $p < 0,05$), LF_2 ($r=-0,27$, $p < 0,05$), $ИН_2$ ($r=0,33$, $p < 0,05$), $ПАПР_2$ ($r=0,31$, $p < 0,05$), $ИЦ_2$ ($r=0,33$, $p < 0,05$), $ВПР_2$ ($r=0,34$, $p < 0,05$).

3) показатель Альб. имел слабые корреляционные связи с вегетативными показателями, но при этом они были многочисленными по ряду признаков: $СКО_1$ ($r=0,28$, $p < 0,05$), AMo_2 ($r=-0,27$, $p < 0,05$), V_1 ($r=0,26$, $p < 0,05$), V_2 ($r=0,27$, $p < 0,05$), BP_1 ($r=0,25$, $p < 0,05$), VLF_1 ($r=0,27$, $p < 0,05$), LF_1 ($r=0,25$, $p < 0,05$), LF_2 ($r=0,25$, $p < 0,05$), $ИН_1$ ($r=-0,27$, $p < 0,05$), $ИН_2$ ($r=-0,28$, $p < 0,05$), $ИВР_1$ ($r=-0,27$, $p < 0,05$), $ИВР_2$ ($r=-0,31$, $p < 0,05$), $ИЦ_1$ ($r=-0,27$, $p < 0,05$), $ИЦ_2$ ($r=-0,28$, $p < 0,05$), $ВПР_1$ ($r=-0,31$, $p < 0,05$), $ВПР_2$ ($r=-0,32$, $p < 0,05$).

4) показатель ГГТ средне коррелировал со следующими признаками: Макс $ЗН_1$ ($r=-0,38$, $p < 0,05$), $ИН_1$ ($r=0,57$, $p < 0,05$), $ИВР_1$ ($r=0,54$, $p < 0,05$), $ПАПР_1$ ($r=0,43$, $p < 0,05$), $ИЦ_1$ ($r=0,57$, $p < 0,05$), $ВПР_1$ ($r=0,57$, $p < 0,05$). Корреляционные связи слабой силы были установлены с 18 признаками: $МО_1$ ($r=-0,31$, $p < 0,05$), $ЧСС_1$ ($r=0,34$, $p < 0,05$), $СКО_1$ ($r=-0,27$, $p < 0,05$), $СКО_2$ ($r=-0,32$, $p < 0,05$), $Дисп_2$ ($r=-0,26$, $p < 0,05$), $Ме_1$ ($r=-0,32$, $p < 0,05$), $Мо_1$ ($r=-0,28$, $p < 0,05$), AMo_1 ($r=0,31$, $p < 0,05$), V_1 ($r=-0,25$, $p < 0,05$), V_2 ($r=-0,32$, $p < 0,05$), BP_1 ($r=-0,27$, $p < 0,05$), BP_2 ($r=-0,33$, $p < 0,05$), VLF_2 ($r=-0,32$, $p < 0,05$), LF_2 ($r=-0,26$, $p < 0,05$), HF_1 ($r=-0,28$, $p < 0,05$), HF_2 ($r=-0,25$, $p < 0,05$), $ИВР_2$ ($r=0,29$, $p < 0,05$), $ВПР_2$ ($r=0,31$, $p < 0,05$).

5) показатель ИГА слабо коррелировал со следующими признаками: $ИН_1$ ($r=0,27$, $p < 0,05$), $ИВР_1$ ($r=0,25$, $p < 0,05$), $ИЦ_1$ ($r=0,27$, $p < 0,05$).

Таблица 29 – Корреляционные связи между вегетативными признаками и биохимическими, морфологическими показателями печени у пациентов с ХГС

Показатели	ОБ	ПБ	АЛТ	АСТ	ХС	ПТИ	Альб	ЩФ	ГГТ	F	ИГА
$МО_1$	-0,05	0,09	-0,2	-0,27*	0,05	0,18	0,11	0,08	-0,31*	0,02	-0,17
$МО_2$	-0,06	0,08	-0,08	-0,17	-0,11	0,16	-0,06	0,15	-0,03	0,06	-0,16
$ЧСС_1$	0,04	-0,1	0,22	0,28*	-0,05	-0,21	-0,13	-0,04	0,34*	-0,01	0,2

Продолжение таблицы 29

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ЧСС ₂	0,05	- 0,08	0,05	0,16	0,1	- 0,12	0,02	- 0,13	0,02	- 0,06	0,16
СКО ₁	0,05	0,08	- 0,06	- 0,21	- 0,11	- 0,06	0,28 *	- 0,06	- 0,27 *	0,08	- 0,01
СКО ₂	- 0,11	- 0,07	- 0,21	- 0,31 *	0,05	0,07	0,23	- 0,11	- 0,32 *	0,05	- 0,15
Дисп ₁	0,05	0,06	- 0,02	- 0,14	- 0,11	- 0,07	0,24	- 0,05	- 0,21	0,07	0,06
Дисп ₂	- 0,13	- 0,11	- 0,19	- 0,25 *	0,13	0,11	0,1	- 0,08	- 0,26 *	0,01	- 0,22
Ассим ₁	- 0,21	-0,2	- 0,27 *	- 0,11	0,01	0,14	- 0,14	0,04	0,09	0,04	- 0,15
Ассим ₂	0	0,11	0	- 0,01	0,08	- 0,12	0,24	- 0,03	- 0,19	- 0,09	- 0,11
Эксц ₁	0,24	0,22	0,32 *	0,12	- 0,19	- 0,14	0,12	- 0,05	-0,1	- 0,05	0,06
Эксц ₂	- 0,08	- 0,03	0,08	0,11	0,01	-0,2	0,04	0,1	- 0,02	- 0,13	- 0,12
Ме ₁	- 0,05	0,1	-0,2	- 0,27 *	0,05	0,18	0,14	0,07	- 0,32 *	0,03	- 0,14

Продолжение таблицы 29

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Me ₂	- 0,07	0,07	- 0,09	- 0,18	-0,1	0,17	- 0,07	0,15	- 0,02	0,06	- 0,17
Mo ₁	- 0,03	0,11	- 0,17	- 0,22	0,05	0,21	0,11	0,05	- 0,28 *	- 0,02	- 0,18
Mo ₂	- 0,07	0,06	- 0,09	- 0,17	-0,1	0,21	- 0,08	0,13	- 0,03	0,03	- 0,18
A Mo ₁	0,07	0,04	0,16	0,32 *	0,1	- 0,09	- 0,14	- 0,08	0,31 *	- 0,02	0,12
A Mo ₂	-0,1	- 0,13	0,2	0,33 *	0,14	- 0,04	- 0,27 *	0,21	0,23	- 0,17	- 0,05
V ₁	0,06	0,06	- 0,03	- 0,18	- 0,11	- 0,11	0,26 *	- 0,07	- 0,25 *	0,09	0,02
V ₂	- 0,09	- 0,07	-0,2	- 0,28 *	0,07	0,01	0,27 *	- 0,14	- 0,32 *	0,06	- 0,09
BP ₁	0,16	0,19	0,11	-0,1	-0,2	- 0,07	0,25 *	- 0,09	- 0,27 *	0,03	0,02
BP ₂	- 0,08	- 0,02	- 0,16	- 0,28 *	0,01	- 0,03	0,24	- 0,11	- 0,33 *	0,04	- 0,16

Продолжение таблицы 29

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Мин $З_{Н1}$	- 0,23	- 0,14	- 0,34 *	- 0,19	0,17	0,25	- 0,12	0,11	- 0,06	0,01	- 0,18
Мин $З_{Н2}$	- 0,02	0,12	- 0,04	- 0,08	- 0,14	0,16	- 0,09	0,2	0,06	0,06	- 0,05
Макс $З_{Н1}$	- 0,04	0,08	- 0,21	- 0,31 *	- 0,06	0,17	0,18	0,01	- 0,38 *	0,05	- 0,16
Макс $З_{Н2}$	- 0,08	0,08	- 0,16	- 0,28 *	- 0,09	0,1	0,12	0,06	- 0,21	0,08	- 0,17
VLF_1	0,11	0,09	- 0,03	- 0,19	- 0,14	- 0,11	0,27 *	0,02	- 0,14	0,06	- 0,01
VLF_2	- 0,12	- 0,09	- 0,23	- 0,29 *	0,07	0,04	0,22	- 0,13	- 0,32 *	0,06	- 0,14
LF_1	- 0,02	0,02	- 0,03	- 0,18	- 0,09	- 0,06	0,25 *	- 0,03	-0,2	0,14	0,05
LF_2	- 0,06	- 0,01	- 0,12	- 0,27 *	0	0,05	0,25 *	- 0,06	- 0,26 *	0,05	- 0,08
HF_1	0	0,03	- 0,05	- 0,14	0,01	- 0,04	0,17	- 0,07	- 0,28 *	0,02	- 0,04

Продолжение таблицы 29

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
HF ₂	- 0,04	0,03	- 0,12	- 0,21	0,02	0,06	0,16	- 0,11	- 0,25 *	0	- 0,16
ИН ₁	- 0,08	- 0,12	0,18	0,38 *	0,13	- 0,12	- 0,27 *	0,07	0,57 *	0,11	0,27 *
ИН ₂	- 0,08	- 0,14	0,2	0,33 *	0,06	0,01	- 0,28 *	0,13	0,24	- 0,18	- 0,06
ИВР ₁	- 0,08	- 0,11	0,16	0,37 *	0,16	- 0,12	- 0,27 *	0,07	0,54 *	0,1	0,25 *
ИВР ₂	- 0,09	- 0,14	0,23	0,36 *	0,07	0,01	- 0,31 *	0,18	0,29 *	- 0,17	- 0,05
ПАПР ₁	0,06	- 0,02	0,21	0,38 *	0,07	- 0,13	- 0,19	- 0,05	0,43 *	- 0,01	0,19
ПАПР ₂	- 0,08	- 0,13	0,17	0,31 *	0,12	- 0,04	- 0,22	0,12	0,19	- 0,18	- 0,02
ИЦ ₁	- 0,08	- 0,12	0,18	0,38 *	0,13	- 0,12	- 0,27 *	0,07	0,57 *	0,11	0,27 *
ИЦ ₂	- 0,08	- 0,14	0,2	0,33 *	0,06	0,01	- 0,28 *	0,13	0,24	- 0,18	- 0,06

Продолжение таблицы 29

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ВПР ₁	-0,1	- 0,16	0,17	0,36 *	0,15	- 0,12	- 0,31 *	0,11	0,57 *	0,07	0,22
ВПР ₂	0,01	- 0,11	0,19	0,34 *	0,04	- 0,02	- 0,32 *	0,09	0,31 *	- 0,11	0,09
КО	- 0,05	- 0,06	0,09	0,08	- 0,02	0,03	- 0,12	0,09	- 0,08	- 0,09	- 0,02

Примечание: * – $p < 0,05$

Выявлены следующие корреляционные зависимости между вегетативными признаками и показателями фракционного минутированного дуоденального зондирования у пациентов с ХГВ (представлены в таблице 30):

1) корреляционные связи средней силы между показателем Объем А и следующими вегетативными показателями: Ассим₂ ($r=0,36$, $p<0,05$), ВПР₂ ($r=0,37$, $p<0,05$); связи слабой силы установлены с: ЧСС₂ ($r=0,27$, $p<0,05$), Дисп₂ ($r=-0,28$, $p<0,05$), Мо₂ ($r=-0,27$, $p<0,05$), V₂ ($r=-0,30$, $p<0,05$), ВР₂ ($r=-0,27$, $p<0,05$), VLF₂ ($r=-0,28$, $p<0,05$), HF₂ ($r=-0,29$, $p<0,05$), ИН₂ ($r=0,30$, $p<0,05$), ИВР₂ ($r=0,30$, $p<0,05$), ИЦ₂ ($r=0,30$, $p<0,05$).

2) показатель Время А средне коррелировал с СКО₂ ($r=0,48$, $p<0,05$); слабо коррелировал с: ЧСС₁ ($r=0,28$, $p<0,05$), V₂ ($r=-0,32$, $p<0,05$), VLF₂ ($r=-0,27$, $p<0,05$), ИНРС₁ ($r=0,29$, $p<0,05$), ИВР₁ ($r=0,28$, $p<0,05$), ИВР₂ ($r=0,27$, $p<0,05$), ПАПР₁ ($r=0,29$, $p<0,05$), ИЦ₁ ($r=0,29$, $p<0,05$).

3) Показатель Напряжение А слабо коррелировал с 6 признаками: ЧСС₂ ($r=0,32$, $p<0,05$), СКО₂ ($r=-0,34$, $p<0,05$), Дисп₂ ($r=-0,28$, $p<0,05$), Мо₂ ($r=-0,30$, $p<0,05$), VLF₂ ($r=-0,29$, $p<0,05$), ВПР₂ ($r=0,29$, $p<0,05$).

4) Показатель Время СО средне коррелировал с Ассим₁ ($r=0,37$, $p<0,05$) и слабо коррелировал с: ЧСС₁ ($r=0,29$, $p<0,05$), Ме₁ ($r=-0,27$, $p<0,05$), Мо₁ ($r=-0,27$, $p<0,05$), Мин Зн₁ ($r=-0,27$, $p<0,05$).

5) Показатель Объем В слабо коррелировал лишь с одним признаком с НФ₁ ($r=0,31$, $p<0,05$), что может свидетельствовать о случайности связи.

6) Показатель Напряжение В имел корреляционные связи с 4 признаками. Так, связь средней силы установлена с ЧСС₂ ($r=0,38$, $p<0,05$); слабая связь – с Мо₂ ($r=-0,29$, $p<0,05$), Ассим₂ ($r=0,28$, $p<0,05$), Ме₂ ($r=-0,27$, $p<0,05$).

Полученные корреляционные параметры указывают на прямую взаимосвязь вегетативного статуса и билиарной дисфункции у пациентов с хроническим гепатитом В. Чем выше симпатические влияния, тем более выражены явления дуоденостаза и спазма СО.

Таблица 30 – Корреляционные связи между вегетативными признаками и показателями фракционного минутированного дуоденального зондирования у пациентов с ХГВ

Показатели	Объем А	Время А	Напря- жение А	Время СО	Объем В	Время В	Напря- жение В	Напря- жение С
Мо ₁	-0,09	-0,25	0,05	-0,25	0,11	0,12	0,03	-0,07
Мо ₂	-0,26	-0,07	-0,26	-0,03	-0,15	0,21	-0,29*	0,07
ЧСС ₁	0,09	0,28*	-0,09	0,29*	-0,06	-0,07	-0,03	0,04
ЧСС ₂	0,27*	0,01	0,32*	-0,01	0,25	-0,19	0,38*	-0,13
СКО ₁	-0,12	-0,09	-0,1	-0,08	0,15	0,08	0,04	0,01
СКО ₂	-0,02	0,48*	-0,34*	-0,12	0,1	0,19	-0,07	0,08
Дисп ₁	-0,13	-0,12	-0,09	-0,08	0,16	0,09	0,05	0
Дисп ₂	-0,28*	-0,22	-0,28*	-0,07	0,02	-0,09	0,03	0,02
Ассим ₁	0,07	0,14	-0,01	0,37*	0,19	-0,11	0,2	0,02

Продолжение таблицы 30

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ассим ₂	0,36*	0,14	0,22	0,02	0,23	-0,1	0,28*	0,08
Эксц ₁	-0,16	-0,16	-0,07	-0,07	-0,2	0,09	-0,2	-0,23
Эксц ₂	0,05	-0,14	0,2	-0,19	-0,07	0,15	-0,14	0,02
Ме ₁	-0,09	-0,23	0,04	-0,27*	0,1	0,12	0,03	-0,06
Ме ₂	-0,24	-0,06	-0,26	-0,05	-0,13	0,2	-0,27*	0,07
Мо ₁	-0,05	-0,2	0,06	-0,27*	0,12	0,13	0,04	-0,04
Мо ₂	- 0,27*	-0,08	-0,3*	-0,05	-0,13	0,15	-0,25	0,07
А Мо ₁	0,13	0,25	0,03	0	-0,15	0	-0,09	-0,01
А Мо ₂	0,2	0,19	0,11	0,11	0,04	0,02	0,07	-0,19
V ₁	-0,21	-0,19	-0,13	0,07	0,14	0,03	0,06	0
V ₂	-0,3*	- 0,32 *	-0,24	-0,1	-0,06	-0,23	0,06	-0,01
ВР ₁	-0,17	-0,2	-0,08	-0,06	0,1	0,08	0,02	-0,03
ВР ₂	- 0,27*	-0,24	-0,16	-0,23	-0,02	0,09	-0,11	0,15
Мин ЗН ₁	0,02	-0,21	0,18	-0,27*	0,08	0,1	0,05	-0,12
Мин ЗН ₂	-0,1	0,09	-0,21	0,08	-0,12	0,16	-0,23	0,04
Макс ЗН ₁	-0,13	-0,23	0	-0,14	0,11	0,1	0,03	-0,07
Макс ЗН ₂	-0,24	-0,09	-0,24	-0,09	-0,09	0,17	-0,23	0,13
VLF ₁	-0,21	-0,22	-0,11	0,03	-0,04	0,2	-0,14	-0,22
VLF ₂	- 0,28*	- 0,27 *	-0,29*	-0,04	-0,11	-0,2	0	-0,08
LF ₁	-0,15	-0,2	-0,06	-0,05	0,02	0,07	-0,04	0,01

Продолжение таблицы 30

1	2	3	4	5	6	7	8	9
LF ₂	-0,18	-0,15	-0,06	-0,05	0,04	0,07	-0,06	0,14
HF ₁	-0,15	-0,19	0	-0,14	0,31*	0,13	0,15	0,06
HF ₂	- 0,29*	-0,18	-0,16	-0,13	0,06	0,13	-0,08	0,19
ИН ₁	0,14	0,29 *	-0,03	0,15	-0,08	0,13	-0,13	-0,01
ИН ₂	0,3*	0,24	0,17	0,23	0,17	0,06	0,15	-0,24
ИВР ₁	0,15	0,28 *	0	0,11	-0,11	0,13	-0,15	0,02
ИВР ₂	0,3*	0,27 *	0,15	0,25	0,11	0,06	0,1	-0,25
ПАПР ₁	0,12	0,29 *	-0,02	0,11	-0,11	0	-0,08	-0,02
ПАПР ₂	0,24	0,16	0,2	0,08	0,13	0	0,17	-0,19
ИЦ ₁	0,15	0,29 *	-0,03	0,14	-0,08	0,13	-0,13	0
ИЦ ₂	0,3*	0,24	0,17	0,23	0,17	0,06	0,15	-0,24
ВПР ₁	0,15	0,26	0	0,15	-0,06	0,13	-0,12	-0,02
ВПР ₂	0,37*	0,22	0,29*	0,22	0,21	0,03	0,21	-0,25
КО	0,2	-0,02	0,23	-0,01	0,2	0,06	0,17	-0,09

Примечание: * – $p < 0,05$

Результаты корреляционного анализа между вегетативными признаками и показателями фракционного минутированного дуоденального зондирования у пациентов с ХГС (отражены в таблице 31):

1) показатель Объем В средне коррелировал с Ассим₁ ($r = -0,37$, $p < 0,05$), слабо положительно с: МО₁ ($r = 0,31$, $p < 0,05$), Эксц₁ ($r = 0,32$, $p < 0,05$), Ме₁ ($r = 0,33$, $p < 0,05$), Мо₁ ($r = 0,31$, $p < 0,05$).

2) показатель Время В имел слабые корреляционные связи лишь с 2 вегетативными признаками: Ассим₁ ($r=-0,30$, $p<0,05$), Эксц₁ ($r=0,31$, $p<0,05$).

3) показатель Напряжение В имел корреляционные связи средней силы с 11 вегетативными признаками: МО₁ ($r=0,48$, $p<0,05$), МО₂ ($r=0,45$, $p<0,05$), ЧСС₁ ($r=-0,45$, $p<0,05$), ЧСС₂ ($r=-0,42$, $p<0,05$), Ме₁ ($r=0,50$, $p<0,05$), Ме₂ ($r=0,45$, $p<0,05$), Мо₁ ($r=0,44$, $p<0,05$), Мо₂ ($r=0,41$, $p<0,05$), Мин ЗН₂ ($r=0,40$, $p<0,05$), Макс ЗН₂ ($r=0,39$, $p<0,05$), ВПР₂ ($r=-0,36$, $p<0,05$); слабая корреляционная связь установлена с 1 признаком: Макс ЗН₁ ($r=0,32$, $p<0,05$).

Данный корреляционный анализ выявил прямую взаимосвязь между гипермоторной дисфункцией ЖП и парасимпатической составляющей КИГ у пациентов с ХГС.

Таблица 31 – Корреляционные связи между вегетативными признаками и показателями фракционного минутированного дуоденального зондирования у пациентов с ХГС

Показатели	Объем А	Время А	Напряжение А	Время СО	Объем В	Время В	Напряжение В	Напряжение С
МО ₁	0,1	0,02	0,1	0,06	0,31*	0,11	0,48*	-0,01
МО ₂	0,06	0,19	-0,03	0,09	0,21	0,04	0,45*	-0,05
ЧСС ₁	-0,06	0	-0,08	-0,08	-0,25	-0,07	-0,45*	0,02
ЧСС ₂	-0,04	-0,11	0,02	-0,11	-0,21	-0,05	-0,42*	0,02
СКО ₁	0,02	-0,01	0,04	-0,08	0,03	0,06	0,02	0,04
СКО ₂	-0,09	-0,03	-0,1	0,02	0	-0,01	0,1	-0,02
Дисп ₁	0,07	0,03	0,05	-0,06	0,03	0,09	-0,04	0,02
Дисп ₂	-0,12	-0,08	-0,09	0,01	-0,06	-0,05	0	-0,06
Ассим ₁	0,03	0,16	-0,07	-0,02	-0,37*	-0,3*	-0,2	-0,07
Ассим ₂	0,01	0,07	-0,07	-0,12	-0,2	-0,17	-0,16	0,07
Эксц ₁	-0,1	-0,08	-0,05	-0,03	0,32*	0,31*	0,11	0,04

Продолжение таблицы 31

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Эксц ₂	-0,07	0,17	-0,18	-0,06	-0,07	-0,05	-0,04	-0,02
Ме ₁	0,12	0,03	0,12	0,06	0,33*	0,13	0,5*	0
Ме ₂	0,06	0,18	-0,03	0,09	0,21	0,04	0,45*	-0,05
Мо ₁	0,1	0,04	0,09	0,07	0,31*	0,14	0,44*	-0,02
Мо ₂	0,03	0,15	-0,04	0,13	0,19	0,04	0,41*	-0,06
А Мо ₁	-0,08	-0,02	-0,09	0,03	-0,04	0	-0,13	-0,1
А Мо ₂	0,08	0,04	0,06	-0,08	-0,03	-0,03	-0,15	-0,02
V ₁	0,02	-0,02	0,05	-0,09	0	0,05	-0,04	0,04
V ₂	-0,09	-0,08	-0,08	-0,02	-0,04	-0,02	0,01	-0,01
ВР ₁	-0,01	0,02	0	-0,05	0,19	0,23	0,09	0,06
ВР ₂	-0,08	0,04	-0,12	-0,02	0,01	0,01	0,1	-0,01
Мин ЗН ₁	0,08	0,05	0,06	0,07	-0,04	-0,2	0,26	-0,1
Мин ЗН ₂	0,13	0,21	0,02	0,08	0,16	-0,01	0,4*	-0,04
Макс ЗН ₁	0,08	0,07	0,06	0,01	0,16	0,06	0,32*	-0,03
Макс ЗН ₂	0,04	0,19	-0,07	0,04	0,14	0	0,39*	-0,04
VLF ₁	-0,01	-0,06	0,07	-0,04	0,2	0,18	0,06	0,12
VLF ₂	-0,11	-0,08	-0,09	0,03	-0,02	0	0,02	-0,04
LF ₁	0,04	-0,01	0,04	-0,07	-0,02	-0,04	0,08	0,04
LF ₂	-0,07	-0,05	-0,08	-0,04	-0,02	-0,04	0,08	-0,01
HF ₁	0,03	0	0	-0,08	-0,06	0,01	-0,08	-0,03
HF ₂	-0,04	0,11	-0,09	-0,08	-0,03	0,03	0	0,04
ИН ₁	0	0,01	-0,06	-0,03	-0,09	0	-0,21	-0,07
ИН ₂	-0,01	0,05	-0,05	-0,05	-0,17	-0,09	-0,28	-0,09
ИВР ₁	0,02	0,02	-0,05	-0,02	-0,06	0,01	-0,18	-0,07
ИВР ₂	0	0,02	-0,02	-0,04	-0,15	-0,1	-0,25	-0,1
ПАПР ₁	-0,08	-0,01	-0,11	0	-0,12	-0,03	-0,25	-0,09

Продолжение таблицы 31

1	2	3	4	5	6	7	8	9
ПАПР ₂	0,04	0,05	0,01	-0,08	-0,12	-0,05	-0,26	-0,01
ИЦ ₁	0	0,01	-0,06	-0,03	-0,09	0	-0,21	-0,07
ИЦ ₂	-0,01	0,05	-0,05	-0,05	-0,17	-0,09	-0,28	-0,09
ВПР ₁	0,04	0,03	-0,03	-0,02	-0,1	-0,01	-0,24	-0,01
ВПР ₂	-0,01	-0,02	0,01	-0,05	-0,21	-0,1	-0,36*	-0,1
КО	-0,02	-0,08	0,06	-0,09	-0,05	-0,02	-0,11	-0,03

Примечание: * – $p < 0,05$

Результаты корреляционного анализа между уровнями тканевых магния и цинка и вегетативными показателями у пациентов с ХГВ, ХГС (представлено в таблице 32).

В группе ХГВ выявлены следующие корреляционные зависимости

1) показатель Mg ногт. коррелировал с 14 вегетативными признаками. Так, корреляционные связи средней силы выявлены с МО₂ ($r = -0,36$, $p < 0,05$), ЧСС₂ ($r = 0,35$, $p < 0,05$), СКО₁ ($r = -0,36$, $p < 0,05$), Эксц₂ ($r = 0,35$, $p < 0,05$), Ме₂ ($r = -0,35$, $p < 0,05$), Мин Зн₂ ($r = -0,47$, $p < 0,05$); корреляция слабой силы установлена с Дисп₁ ($r = -0,34$, $p < 0,05$), Мо₂ ($r = -0,34$, $p < 0,05$), V₁ ($r = -0,32$, $p < 0,05$), V₂ ($r = 0,29$, $p < 0,05$), ВР₁ ($r = -0,31$, $p < 0,05$), Макс Зн₂ ($r = -0,33$, $p < 0,05$), HF₁ ($r = -0,32$, $p < 0,05$), HF₂ ($r = -0,27$, $p < 0,05$).

2) показатель Zn ногт. коррелировал с 5 вегетативными признаками: Ассим₂ ($r = -0,47$, $p < 0,05$), Эксц₂ ($r = 0,26$, $p < 0,05$), АМо₂ ($r = 0,29$, $p < 0,05$), Мин Зн₂ ($r = -0,29$, $p < 0,05$), HF₁ ($r = -0,27$, $p < 0,05$). В основном это связи слабой силы, но они имеют множественный характер.

В группе ХГС выявлены следующие корреляционные связи:

1) показатель Mg ногт. слабо отрицательно коррелировал с одним из вегетативных показателей: HF₂ ($r = -0,29$, $p < 0,05$).

2) показатель Zn ногт. имел корреляционные связи слабой силы с 9 вегетативными признаками: МО₂ ($r = -0,32$, $p < 0,05$), ЧСС₂ ($r = 0,33$, $p < 0,05$), Ме₂ ($r = -$

0,32, $p < 0,05$), Mo_2 ($r = -0,31$, $p < 0,05$), $A Mo_1$ ($r = 0,26$, $p < 0,05$), $Min Z_{H_2}$ ($r = -0,26$, $p < 0,05$), $Max Z_{H_2}$ ($r = -0,32$, $p < 0,05$), $ПАПР_1$ ($r = 0,26$, $p < 0,05$), $ВПР_2$ ($r = 0,27$, $p < 0,05$).

Данный анализ выявил корреляционные связи между дефицитом цинка и магния и усилением активности ПСНС.

Таблица 32 – Корреляционные связи между показателями тканевых магния и цинка и вегетативными показателями у пациентов с ХГВ, ХГС

Показатели	Mg ногт.		Zn ногт.	
	ХГВ	ХГС	ХГВ	ХГС
MO_1	-0,17	-0,04	-0,01	-0,22
MO_2	-0,36*	-0,05	-0,15	-0,32*
$ЧСС_1$	0,08	0,03	-0,09	0,19
$ЧСС_2$	0,35*	0,04	0,12	0,33*
$СКО_1$	-0,36*	0,12	-0,18	-0,1
$СКО_2$	0,25	0,16	0,03	-0,14
$Дисп_1$	-0,34*	0,11	-0,17	-0,03
$Дисп_2$	-0,16	0,21	-0,12	-0,1
$Ассим_1$	-0,05	-0,15	-0,04	-0,04
$Ассим_2$	-0,14	0,04	-0,47*	0,06
$Эксц_1$	0	0,06	-0,02	-0,01
$Эксц_2$	0,35*	0,19	0,26*	-0,07
Me_1	-0,16	-0,03	0	-0,2
Me_2	-0,35*	-0,04	-0,14	-0,32*
Mo_1	-0,17	0,03	-0,03	-0,17
Mo_2	-0,34*	-0,03	-0,15	-0,31*
$A Mo_1$	0,08	0	0,19	0,26*
$A Mo_2$	0,16	-0,03	0,29*	0,17
V_1	-0,32*	0,13	-0,25	-0,07

Продолжение таблицы 32

1	2	3	4	5
V ₂	0,29*	0,16	0,08	-0,08
BP ₁	-0,31*	0,18	-0,19	-0,07
BP ₂	0	0,18	-0,01	-0,16
Мин ЗН ₁	0,03	-0,17	0,25	-0,12
Мин ЗН ₂	-0,47*	-0,15	-0,29*	-0,26*
Макс ЗН ₁	-0,24	0,04	-0,07	-0,2
Макс ЗН ₂	-0,33*	0,03	-0,21	-0,32*
VLF ₁	-0,11	0,23	-0,11	-0,17
VLF ₂	0,26	0,2	0,17	-0,09
LF ₁	-0,15	-0,04	-0,07	-0,12
LF ₂	0,07	0,06	-0,1	-0,21
HF ₁	-0,32*	0,11	-0,27*	-0,02
HF ₂	-0,27*	-0,29*	-0,12	-0,07
ИН ₁	0,09	-0,05	0,17	0,21
ИН ₂	-0,13	-0,04	-0,04	0,23
ИВР ₁	0,11	-0,06	0,23	0,22
ИВР ₂	-0,15	-0,05	-0,02	0,2
ПАПР ₁	0,07	-0,02	0,12	0,26*
ПАПР ₂	0,19	-0,01	0,24	0,24
ИЦ ₁	0,09	-0,05	0,17	0,21
ИЦ ₂	-0,13	-0,04	-0,04	0,23
ВПР ₁	0,17	-0,09	0,2	0,2
ВПР ₂	-0,15	-0,07	-0,09	0,27*
КО	0,01	0,15	0	0,1

Примечание: * – $p < 0,05$

В результате проведенного анализа между уровнями тканевых магния и цинка и клинико-лабораторными показателями в группе ХГВ выявлена статистически значимая корреляционная зависимость между уровнем тканевого Mg и уровнем ОБ ($r=-0,37$, $p<0,05$), ПБ ($r=-0,29$, $p<0,05$), временем открытия СО ($r=-0,33$, $p<0,05$), ИГА ($r=0,32$, $p<0,05$). В группе ХГС уровень тканевого Mg слабо отрицательно коррелировал с показателями дуоденального зондирования: объемом ($r=-0,29$, $p<0,05$) и временем порции А ($r=-0,27$, $p<0,05$).

Уровень тканевого Zn в группе ХГВ слабо отрицательно коррелировал с уровнем АЛТ ($r=-0,34$, $p<0,05$), АСТ ($r=-0,30$, $p<0,05$) и объемом порции А дуоденального зондирования ($r=-0,28$, $p<0,05$); в группе ХГС – средне отрицательно коррелировал с уровнем ЩФ ($r=-0,38$, $p<0,05$).

Таким образом установлено, что в группах хронических вирусных гепатитов показатели дефицита магния прямо ($p<0,05$) коррелировали с повышением уровня билирубина сыворотки крови, удлинением времени открытия СО, увеличением объема и удлинением времени порции А при дуоденальном зондировании.

В группе ХГВ дефицит цинка прямо коррелировал с повышением уровня трансаминаз, в группе ХГС – с повышением уровня ЩФ. Результаты корреляционного анализа между уровнями тканевых магния и цинка и клинико-лабораторными показателями у пациентов с ХГВ, ХГС отражены в таблице 33.

Таблица 33 – Корреляционные связи между уровнями тканевых магния и цинка и клинико-лабораторными показателями у пациентов с ХГВ, ХГС

Показатели	Mg ногт.		Zn ногт.	
	ХГВ	ХГС	ХГВ	ХГС
ОБ	-0,37*	-0,04	-0,07	0,10
ПБ	-0,29*	-0,01	-0,01	0,11
АЛТ	-0,18	0,03	-0,34*	0,10
АСТ	-0,14	0,05	-0,30*	0,20
ХС	-0,08	0,01	0,13	-0,01

Продолжение таблицы 33

1	2	3	4	5
ПТИ	-0,09	-0,11	-0,17	0,05
Альб.	0,03	0,15	-0,05	-0,06
ЩФ	0,05	-0,11	0,15	-0,38*
ГГТ	-0,23*	-0,07	-0,13	-0,00
F	0,01	-0,02	-0,16	0,03
ИГА	0,32*	-0,19	0,05	0,00
Объем А	0,14	-0,27*	-0,28*	0,01
Время А	0,06	-0,29*	-0,22	-0,04
Напряжение А	0,12	-0,14	0,00	0,05
Время СО	-0,33*	-0,07	-0,13	-0,10
Объем В	-0,02	0,07	-0,25	-0,17
Время В	-0,00	0,23	-0,09	-0,01
Напряжение В	-0,01	-0,17	-0,16	-0,27
Напряжение С	-0,04	0,11	-0,18	0,01

Примечание: *— $p < 0,05$

5.2 Регрессионный анализ

При проведении регрессионного анализа выявлено, что увеличение ряда показателей на 1 единицу ведет к уменьшению тяжести фиброза: $УР_1$ – на 0,629 балла, ПТИ – на 0,02 балла, МОК – на 0,294 балла, $СЭР_1$ – на 0,51 балла, $ВР_2$ – на 4,006 балла, Время В – на 0,039 балла, концентрация Mg – на 1,746 балла, $ФА_2$ – на 0,806 балл, возраст – на 0,021 балла.

С другой стороны, увеличение ряда показателей на 1 единицу ведет к увеличению тяжести фиброза: $АМо_1$ – на 0,028 балла, Альб. – на 0,053 балла,

интенсивность метеоризма – на 0,979 балла, интенсивность болей в эпигастрии – на 0,778 балла, интенсивность тошноты – на 0,507 балла, ПБ – на 0,063 балла.

По ряду показателей уровень статистической значимости неудовлетворительный ($p > 0,05$): боли в правом подреберье, объем С, объем В, Zп, ВППП.

Коэффициент регрессии=0,87; коэффициент детерминации $R^2=0,76$; свободный член=7,35634, статистически значим ($p=0,017015$).

Итоги регрессии для зависимой переменной *фиброз* (F) представлены в таблице 34.

Таблица 34 – Итоги регрессии для зависимой переменной *фиброз*

Показатели	В - коэффициент	p
Устойчивость регуляции в покое (УР ₁)	-0,62909	0,000684
Боли в правом подреберье	0,17598	0,200559
Протромбиновый индекс (ПТИ)	-0,0196	0,002405
Минутный объем кровообращения (МОК)	-0,29364	0,000346
Амплитуда моды в покое (АМо ₁)	0,02823	0,001113
Суммарный эффект регуляции в покое (СЭР ₁)	-0,51005	0,001794
Альбумин (Альб.)	0,053	0,00184
Вариационный размах в ортостазе (ВР ₂)	-4,00619	0,000849
Метеоризм	0,97884	0,004023
Объем порции С (Объем С)	0,00242	0,115715
Время порции В (Время В)	-0,03888	0,012983
Объем порции В (Объем В)	0,00831	0,061115
Магний (Mg)	-1,74565	0,002022
Цинк (Zn)	0,00275	0,366028
Боли в эпигастрии	0,77828	0,007889
Функция автоматизма в ортостазе (ФА ₂)	-0,806	0,006467

Продолжение таблицы 34

1	2	3
Возраст	-0,02117	0,029784
Прямой билирубин (ПБ)	0,06269	0,015825
Тошнота	0,50709	0,043724
Вероятность преобладания парасимпатических проявлений (ВППП)	-0,0545	0,109729

Увеличение ряда показателей на 1 единицу ведет к уменьшению ИГА: АПНЦ₂ – на 1,185 балла, УР₁ – на 2,891 балла, концентрация Mg – на 0,032 балла, СДД – на 0,154 балла, НР₁ – на 8,797 балла, ПБ – на 0,23 балла, ГГТ – на 0,015 балла, Время С – на 0,041 балла.

Увеличение следующих показателей на 1 единицу ведет к увеличению ИГА: АМо₁ – на 0,101 балла, интенсивность болей в эпигастрии – на 2,849 балла, УР₂ – на 2,128 балла, ВегТ – на 2,584 балла, Объем А – на 0,018 балла.

По ряду показателей уровень статистической значимости неудовлетворительный ($p > 0,05$): ПД, СЭР₁, Напряжение А, боли в левом подреберье, ВегР, возраст.

Коэффициент регрессии=0,87; коэффициент детерминации $R^2=0,76$. Свободный член=23,237, статистически значим ($p < 0,05$).

Итоги регрессии для зависимой переменной ИГА представлены в таблице 35.

Таблица 35 – Итоги регрессии для зависимой переменной ИГА

Показатели	В-коэффициент	p
Активность подкорковых нервных центров в ортостазе (АПНЦ ₂)	-1,185	0,013315
Устойчивость регуляции в покое (УР ₁)	-2,891	0
Амплитуда моды в покое (АМо ₁)	0,101	0,002103

Продолжение таблицы 35

1	2	3
Боли в эпигастрии	2,849	0,00051
Дисперсия в покое (Дисп ₁)	1163,822	0,000002
Пульсовое давление (ПД)	-0,009	0,565323
Устойчивость регуляции в ортостазе (УР ₂)	2,128	0,000053
Магний (Mg)	-0,032	0,014195
Среднединамическое давление (СДД)	-0,154	0,000024
Средняя мощность дыхательных волн в покое (HF ₁)	-8,797	0,005971
Прямой билирубин (ПБ)	-0,23	0,002889
Гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТ)	-0,015	0,010977
Вегетативный тонус (ВегТ)	2,584	0,000545
Суммарный эффект регуляции в покое (СЭР ₁)	-0,85	0,116369
Напряжение порции А (Напряжение А)	-0,131	0,459513
Время порции С (Время С)	-0,041	0,042161
Объем порции В (Объем В)	0,018	0,006074
Боли в левом подреберье	-0,695	0,235998
Вегетативная реактивность (Вег Р)	-0,577	0,098113
Возраст	-0,039	0,162955

Резюме

Итак, анализ особенностей вегетативного обеспечения у пациентов с хроническими гепатитами В и С выявил отклонение по следующим уровням вегетативной регуляции: ослабление парасимпатической регуляции блуждающего нерва, снижение активности вазомоторных, барорефлекторных механизмов, гуморальной регуляции, умеренное ослабление активности подкорковых нервных центров, избыточная централизация управления ритмом сердца, смещение

вегетативного баланса в сторону симпатикотонии, причем, это смещение наиболее выражено в группе ХГС. Усиление симпатических влияний регистрировалось не только при нагрузке, но и в покое.

Проведенный корреляционный анализ у пациентов с ХВГ выявил достоверную корреляционную зависимость между вегетативными и биохимическими, морфологическими показателями, свидетельствующую о том, что, чем выше гистологическая активность воспалительного процесса в печени, и более выражены явления ГЦН и цитолиз, тем сильнее проявления со стороны симпатической нервной системы в виде ее перегрузки и меньше вариабельность сердечного ритма.

Таким образом, изменения показателей вегетативной нервной системы регистрируются у большинства пациентов с хроническими гепатитами В и С. Это приводит к снижению адаптационных возможностей в любой стрессовой ситуации, поэтому исследование вегетативного обеспечения является важным в диагностике и прогнозировании течения заболеваний печени. При выраженных нарушениях со стороны ВНС, вероятно, необходимо назначение препаратов, влияющих на вариабельность сердечного ритма.

ГЛАВА 6 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Хронические вирусные гепатиты представляют собой серьезную медико-социальную проблему и занимают одно из приоритетных мест в гастроэнтерологии. Количество носителей HBV в мире, по разным источникам, от 300 до 400 млн человек, в Российской Федерации около 5 млн человек. Представляют эпидемиологическую опасность и больные ХГС, являющиеся резервуаром инфекции, доля которых, по экспертным оценкам, составляет 3% от общей популяции людей в мире. Среди парентеральных гепатитов вирусный гепатит С удерживает лидерство, как по росту заболеваемости, так и по частоте формирования хронического гепатита, которая составляет не менее 80% [33, 71, 100, 229, 237, 241].

К факторам, усугубляющим течение хронических вирусных гепатитов, относятся функциональные расстройства билиарного тракта, проявляющиеся чаще всего развитием гипертензии в ЖВС. Поражение печени вирусами ведёт к нарушению её внешнесекреторной функции и развитию синдрома билиарной недостаточности [12, 56, 61, 63].

При хронической патологии печени важную роль играет и вегетативная дисфункция. Вегетативный отдел нервной системы обеспечивает адаптацию организма с целью поддержания гомеостаза в различных условиях его функционирования. Хронические заболевания печени сопровождаются изменениями со стороны ВНС, утяжеляющими течение основного заболевания. Нередко эти вегетативные проявления являются основными и ведущими в клинической картине ХВГ [144].

Кроме того, печени принадлежит ведущая роль в поддержании баланса микро- и макроэлементов организма. Минеральный обмен тесно связан с работой этого органа, и любое заболевание печени может сопровождаться нарушением обмена элементов, в частности магния и цинка [89, 145, 189, 205, 234, 242, 246, 248].

Все вышеизложенное делает оправданным проведенное нами углубленное клиническое обследование больных с хроническими гепатитами В и С с одновременным изучением особенностей вегетативного и магниево-цинкового статусов, сделанное нами в рамках настоящей работы.

В работе обобщены результаты обследования 119 больных с хроническими вирусными гепатитами В и С. В исследование вошли 74 (62,2%) мужчины и 45 женщин (38,8%). Средний возраст обследованных в группе ХГВ составил $37,9 \pm 12,9$ лет, в группе ХГС – $36,1 \pm 9,3$ лет. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц аналогичного пола и возраста.

При анализе путей инфицирования выявлено, что у 75 человек (63%) в анамнезе присутствуют указания на гемотрансфузии и/или оперативные вмешательства. Среди этих пациентов в детском возрасте инфицировано 26 человек (34,7%). В/в употребление наркотических препаратов в анамнезе зарегистрировано у 6 пациентов (5%), такое же количество больных имело татуировки. Вертикальный путь заражения был выявлен у 4 пациентов (3,4%), все они были инфицированы ВГВ. Доля медицинских работников невелика и составляла 1,7%. Два человека ранее являлись постоянными донорами. У пятой части обследованных путь инфицирования не установлен.

Документально подтвержденная длительность заболевания при ХГС варьировала от 1 месяца до 19 лет и в среднем составила $2,9 \pm 0,5$ лет; при ХГВ – от 1 месяца до 30 лет, в среднем составила $5,2 \pm 1,9$ лет.

На основании жалоб пациентов нами были выявлены 5 основных синдромов: астенический, болевой абдоминальный, желудочной диспепсии, кишечной диспепсии и желтухи. Чаще всего у пациентов с хроническими гепатитами выявлялся болевой абдоминальный синдром (60,3% при ХГС, 75% при ХГВ). На втором месте астенический синдром, проявляющийся слабостью, снижением работоспособности, повышенной утомляемостью. Он выявлен у 36,5% в группе ХГС, и у 35,7% в группе ХГВ. Синдром кишечной диспепсии, клинически проявляющийся неустойчивым стулом и метеоризмом, регистрировался в 7,9% случаев ХГС и в 7,1% – при ХГВ. Выявлено отсутствие

статистически значимой разницы между группами в частоте встречаемости этих синдромов. Исключение составил лишь синдром желудочной диспепсии, который статистически значимо чаще ($p<0,05$) встречался в группе ХГВ (35,7%) по сравнению с группой ХГС (12,7%). Болевой абдоминальный синдром, в основном, был выражен тяжестью или болью в правом подреберье – 65,8% при ХГС и 81% – при ХГВ. Значительно реже болевой синдром был локализован в эпигастральной области (7,9% и 4,8% соответственно), в левом подреберье (у 7,9% пациентов с ХГС), в обоих подреберьях (13,1% пациентов с ХГС). Опоясывающий характер боли имел место у 4,7% пациентов с ХГВ. Характер и интенсивность болей были разнообразны. Наличие болевого абдоминального синдрома косвенно свидетельствовало об имеющихся нарушениях моторно-эвакуаторной функции билиарного тракта у пациентов с хроническими вирусными гепатитами. Легкая желтушность кожных покровов и слизистых была отмечена у 15,9% пациентов с ХГС и у 14,3% – с ХГВ.

Анализ биохимических показателей позволил выделить следующие синдромы: цитолиза, гепатоцеллюлярной недостаточности, желтухи, мезенхимально-воспалительный. Установлено, что при ХГС по сравнению с группой ХГВ регистрировались более выраженные изменения со стороны биохимических показателей: статистически значимо чаще ($p<0,05$) встречались синдром цитолиза (55,6%–17,9%), гепатоцеллюлярной недостаточности (60,3%–28,6%) и мезенхимально-воспалительный синдром (71,4%–46,4%). Причем, в обеих группах с ХВГ, в основном, преобладал цитолиз легкой степени (85,7%– при ХГС, 60% при ХГВ), хотя тяжелый цитолиз был выявлен только в группе ХГВ (20%). Более выраженные проявления со стороны печеночно-клеточной недостаточности также зарегистрированы в группе ХГС: статистически значимо чаще ($p<0,05$) встречались более низкие показатели ПТИ, холестерина, статистически незначимо чаще – более низкие показатели альбуминов. Синдром желтухи выявлен у 27% группы ХГС и у 14,3% группы ХГВ. Причем, гипербилирубинемия регистрировалась, в основном, за счет обеих фракций с

максимальным значением 61,2 мкмоль/л. Синдром перегрузки железом статистически значимо ($p<0,05$) чаще выявлялся в группе ХГС.

Пациентам с ХГС проведено определение генотипа вируса. Генотип 1 выявлен у 30 человек (47,6%), генотип 3 – у 27 (42,9%), генотип 2 – у 6 человек (9,5%). В результате проведенного вирусологического исследования отмечено, что статистически значимо чаще ($p<0,05$) низкая вирусная нагрузка встречалась в группе ХГВ (71,4%), а высокая вирусная нагрузка статистически незначимо чаще в группе ХГС (39,7%).

Оценка морфологической картины выявила преобладание в группе ХГС гепатита слабой (60,3%) и умеренной активности (38,1%) в сочетании со слабым (42,8%) и умеренным фиброзом (30,2%); в группе ХГВ – гепатита слабой активности (85,8%) в сочетании со слабым фиброзом (53,6%). Причем, в группе ХГВ по сравнению с группой ХГС гепатит слабой активности встречался статистически значимо чаще ($p<0,05$), а гепатит умеренной активности – статистически значимо реже (7,1%; $p<0,05$).

С целью оценки функционального состояния ЖВС всем пациентам проведено фракционное хромотическое минутированное дуоденальное зондирование. Результаты данного исследования показали, что при хронических гепатитах В и С имеют место выраженные изменения функционального состояния билиарного тракта, как в работе сфинктерного аппарата, так и в работе ЖП. Лишь 1,6% пациентов в группе ХГС и 3,6% в группе ХГВ не имели функциональных нарушений билиарного тракта. Так, в группе ХГС гипермоторная дисфункция ЖП регистрировалась статистически значимо реже ($p<0,05$) – 42,9%, чем в группе ХГВ (67,8%); гипомоторная дисфункция ЖП, наоборот, встречалась статистически чаще ($p<0,05$) – 15,9% , чем в группе ХГВ (3,6%); нормальная функция ЖП регистрировалась в группе ХГС у 41,2% пациентов, в группе ХГВ – у 28,6%. Гипертонус СО в группе ХГС зарегистрирован у половины группы (50,8%), что статистически значимо чаще ($p<0,05$), чем в группе ХГВ (21,4%). Недостаточность СО выявлена более, чем у половины группы ХГВ (67,8%), что статистически значимо чаще ($p<0,05$) по сравнению с группой ХГС – 33,3%.

Нормальный тонус СО в группе ХГС регистрировался лишь у 10 человек (15,9%), в группе ХГВ – у 6 (10,7%), что свидетельствует о значительных отклонениях в работе СО при ХВГ.

Кроме того, в группе ХГС статистически значимо более выражены явления дуоденальной гипертензии ($p=0,000001$), уменьшение объема пузырной желчи ($p=0,000063$), укорочение времени опорожнения желчного пузыря ($p=0,000001$), выше напряжение желчи порции С ($p=0,000073$) по сравнению с группой ХГВ. Высокое напряжение желчи порции С свидетельствует о повышении печеночного холереза у пациентов с ХВГ.

Изменения в микроскопическом составе желчи без статистически значимой разницы между группами (обнаружение цилиндрического эпителия и слизи в большом количестве, избыточное количество лейкоцитоидов) также косвенно свидетельствовали о наличии воспалительного процесса в ЖВС у пациентов с хроническими гепатитами В и С. У небольшой части пациентов с ХВГ были выявлены желчные соли в большом количестве, что указывает на высокую литогенность желчи.

Магниево-цинковый статус больных исследовался путем определения концентраций магния и цинка в ногтях методом масс-спектрометрии. Так как имелись различия у мужчин и женщин в референсных значениях, обследуемые в каждой группе были разделены по полу.

Нами установлено, что показатели тканевого магния в обеих группах ХВГ статистически значимо ($p=0,00001$) были ниже показателей группы контроля, причем, в группе ХГС у женщин дефицит магния статистически значимо ($p=0,00001$) был более выражен, чем в группе ХГВ. В группе ХГС тканевый дефицит магния выявлен у 28 человек (44,4%), в группе ХГВ – у 16 человек (28,6%). Показатели дефицита магния статистически значимо ($p<0,05$) коррелировали с повышением уровня билирубина сыворотки крови и удлинением времени открытия СО, с увеличением объема и удлинением времени порции А.

При исследовании цинкового статуса выявлено статистически значимое ($p=0,00001$) снижение уровня тканевого цинка в обеих группах ХВГ как у

мужчин, так и у женщин по сравнению с группой контроля. Дефицит цинка в группе ХГС был выявлен у половины группы (55,5%), в группе ХГВ – у 60,7%. Показатели дефицита цинка в группе ХГВ статистически значимо ($p < 0,05$) коррелировали с повышением уровня трансаминаз.

Состояние вегетативной нервной системы исследовалось с помощью математического анализа сердечного ритма по методике Баевского Р. М.

При частотном анализе сердечного ритма в обеих группах с ХВГ о повышении активности симпатической нервной системы свидетельствовали статистически значимое ($p < 0,05$) снижение СКО, повышение АМо, снижение коэффициента вариации (V), снижение ВР как в покое, так и при нагрузке. При спектральном анализе сердечного ритма в группе ХГС выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение показателей дыхательных волн (HF) и в покое, и в ортостазе, в группе ХГВ – в положении лежа ($p < 0,05$), что свидетельствовало о снижении парасимпатического звена регуляции. Статистически значимое снижение ($p < 0,05$) показателей медленных волн первого порядка (LF) в обеих группах с ХВГ в покое и в ортостазе отражало снижение активности вазомоторных, барорефлекторных механизмов. Статистически значимое ($p < 0,05$) снижение по сравнению с группой контроля показателей волн второго порядка (VLF) как лежа, так и стоя отражало нарушение гуморальной регуляции и снижение активности межсистемного уровня регуляции.

Анализ особенностей вегетативного обеспечения у пациентов с хроническими гепатитами В и С выявил отклонение по всем уровням вегетативной регуляции: ослабление парасимпатической регуляции блуждающего нерва, снижение активности вазомоторных, барорефлекторных механизмов, гуморальной регуляции, умеренное ослабление активности подкорковых нервных центров, избыточную централизацию управления ритмом сердца, смещение вегетативного баланса в сторону преобладания симпатикотонии, причем, это смещение наиболее выражено в группе ХГС.

Индексы регуляторных систем вегетативной нервной системы статистически значимо указывали на преобладание симпатикотонии в покое и в

активном ортостазе. ИН (индекс напряжения регуляторных систем), ИВР (индекс вегетативного равновесия), ИВПР (индекс вегетативного показателя ритма) были статистически значимо ($p < 0,05$) выше по сравнению с группой контроля, что указывало на смещение вегетативного баланса в сторону активности симпатической системы. Причем увеличение ИНРС и ИВР по сравнению с контрольной группой регистрировалось в 3–4 раза.

Показатель адекватности процессов регуляции (ПАПР) был статистически значимо выше в обеих группах с ХВГ, как в положении лежа ($p < 0,05$), так и в ортостазе ($p < 0,05$), что свидетельствовало о более выраженной избыточной централизации управления ритмом сердца у пациентов с ХВГ.

Суммарный эффект регуляции (СЭР) сердечного ритма оценивался статистически значимо ($p < 0,05$) в обеих группах с ХВГ в ортостазе как выраженное усиление симпатической регуляции. Причем, в группе ХГС СЭР в виде выраженной тахикардии встречается статистически значимо чаще ($p < 0,05$), чем в группе ХГВ.

При изучении функций автоматизма выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) отличие показателей в обеих группах с ХВГ, как в покое, так и в ортостазе по сравнению с контрольной группой по типу усиления симпатической регуляции. В группах с ХВГ в сравнении с контролем в положении ортостаза статистически значимо ($p < 0,05$) чаще регистрировались умеренная синусовая аритмия и умеренные нарушения автоматизма.

При исследовании вегетативного гомеостаза в покое статистически значимо чаще ($p < 0,05$) встречалось умеренное преобладание симпатической нервной системы в обеих группах с ХВГ по сравнению с группой контроля. В положении ортостаза умеренное преобладание СНС статистически значимо чаще, а умеренное преобладание ПСНС реже ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля, регистрировались только в группе ХГВ. Выявленные изменения свидетельствовали о смещении вегетативного гомеостаза в сторону симпатической нервной системы, отражая тем самым, выраженное напряжение организма при адаптации у пациентов с ХВГ.

При оценке степени напряжения регуляторных систем в группах с ХВГ в покое статистически значимых отличий по сравнению с группой контроля не выявлено. В положении ортостаза в группе ХГВ статистически значимо ($p < 0,05$) чаще по сравнению с группой ХГС, но без достоверной разницы с контролем регистрировались удовлетворительная адаптация (норма) – 82,1% и статистически значимо ($p < 0,05$) реже – 14,3% состояние функционального напряжения, проявляющееся мобилизацией защитных механизмов.

Исходный вегетативный тонус в группе контроля был ближе к умеренной (30,5%) и выраженной ваготонии (43,3%), а вегетативная реактивность статистически незначимо чаще была нормальной (40%). В группах пациентов с хроническими вирусными гепатитами статистически значимо ($p < 0,05$) чаще по сравнению с контрольной группой наблюдалась эйтония или вегетативное равновесие (50,8% – ХГС, 46,4% – ХГВ) с тенденцией к умеренной симпатикотонии (14,3% – в группе ХГС и 21,4% – в группе ХГВ). Выраженная ваготония регистрировалась статистически значимо ($p < 0,05$) реже (ХГС – 11,1%, ХГВ – 14,3%) в сравнении с группой контроля (43,3%). У пациентов с ХВГ преобладала нормальная вегетативная реактивность, статистически не отличающаяся по результатам с контролем.

Итак, у большинства пациентов с хроническими гепатитами В и С регистрируются изменения в вегетативных показателях различной степени выраженности в виде усиления активности симпатической нервной системы как в покое, так и при нагрузке.

Илюк Р. Д., 1997 г., Заборник А. В., 1999 г., Мехтиева О. А., 2002 г., в своих работах также указывают на преобладание активности симпатического отдела ВНС у пациентов с хроническими гепатитами, тем самым подтверждая общие направления нашей работы [26, 32, 51]. Другие же авторы (Радченко В. Г. 2001 г., Ильмухина Л. В., 2009 г., Волох Е. В., 2011 г.) придерживаются противоположной точки зрения – преобладание активности парасимпатического отдела ВНС [12, 28, 29].

При проведении корреляционного анализа были выявлены многочисленные статистически значимые корреляционные связи средней и слабой силы между вегетативными и биохимическими, морфологическими показателями, функциональным состоянием билиарного тракта, свидетельствующие о том, что, чем выше гистологическая активность воспалительного процесса в печени и более выражены явления ГЦН, цитолиза, тем сильнее проявления со стороны симпатической нервной системы в виде ее перегрузки и меньше вариабельность сердечного ритма, и тем сильнее спазм СО.

В качестве гепатопротектора и с целью коррекции нарушений билиарного тракта пациенты с ХГС с наиболее выраженными клиническими проявлениями и дефицитом магния и цинка получали урсодезоксихолевую кислоту, блокатор натриевых каналов мебеверина гидрохлорид и комбинированный препарат пиридоксина и лактата магния.

На фоне проводимой терапии клинически отмечено значительное улучшение. К концу лечения отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение частоты встречаемости болевого абдоминального, астенического, диспепсического синдромов. Также регистрировалась положительная динамика со стороны биохимических показателей, а именно: статистически значимо ($p < 0,05$) повысился уровень ПТИ; статистически значимо ($p < 0,05$) улучшились показатели трансаминаз. Изменения других биохимических показателей были статистически незначимы, хотя имелась общая тенденция к нормализации их уровня.

Со стороны ЖВС к концу терапии были выявлены изменения: нормализовались следующие показатели – статистически значимо ($p < 0,05$) сократилось время открытия СО до $5,6 \pm 0,5$ мин, напряжение минутной секреции ($p < 0,05$) порции В уменьшилось до $2,1 \pm 0,2$ мл/мин, а порции С – до $1,34 \pm 0,2$ мл/мин. Также отмечена статистически значимая ($p < 0,05$) тенденция к нормализации уровня базальной секреции, объема и времени пузырной порции.

Таким образом, в результате проводимого комплексного лечения, включающего урсодезоксихолевую кислоту, мебеверина гидрохлорид и лактат магния, отмечено улучшение, как в работе желчного пузыря, так и сфинктера

Одди, нормализация уровня печеночной секреции, адекватная коррекция дуоденальной гипертензии.

ВЫВОДЫ

1. При хронических гепатитах в 96,4%–98,4% соответственно выявлены функциональные нарушения билиарного тракта в зависимости от этиологии. У пациентов с хроническим гепатитом В выявлена гипермоторная дисфункция желчного пузыря в сочетании с недостаточностью сфинктера Одди. У пациентов с хроническим гепатитом С среди функциональных нарушений билиарного тракта преобладали гипермоторная дисфункция желчного пузыря и гипертонус сфинктера Одди, который в ряде случаев сочетался со спазмом сфинктера Люткенса.

2. При хронических гепатитах диагностирован дефицит тканевого магния от 28,6% до 44,4% в зависимости от этиологии. Тканевой дефицит цинка был установлен у 55,5% пациентов с хроническим гепатитом С и у 60,7% пациентов с хроническим гепатитом В.

3. Изменения вегетативного статуса у больных с хроническими гепатитами различной этиологии имеют общие закономерности, проявляющиеся усилением активности симпатической нервной системы и снижением адаптационных возможностей пациентов. У пациентов с хроническими гепатитами различной этиологии выявлено преобладание нормальной вегетативной реактивности, статистически не отличающейся по результатам с контролем.

4. Дефицит магния имеет прямую зависимость ($p < 0,05$) с уменьшением вариабельности сердечного ритма и с нарушениями билиарной моторики у пациентов с хроническими гепатитами различной этиологии. Показатели дефицита цинка при хроническом гепатите В прямо коррелируют ($p < 0,05$) с повышением уровня трансаминаз, а также прямо влияют на вариабельность сердечного ритма. Показатели дефицита цинка при хроническом гепатите С прямо коррелируют ($p < 0,05$) со снижением вариабельности сердечного ритма. При хронических гепатитах различной этиологии выявлены множественные корреляционные связи между показателями вегетативного статуса и

функциональным состоянием билиарного тракта с параметрами печеночно-клеточной недостаточности, цитолиза и индекса гистологической активности.

5. Применение урсодезоксихолевой кислоты, мебеверина с добавлением лактата магния в комплексной коррекции билиарной дисфункции у пациентов с хроническими гепатитами различной этиологии приводит к нормализации моторно-эвакуаторной деятельности желчевыводящих путей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимым компонентом обследования больных с хроническими гепатитами различной этиологии должно быть исследование variability сердечного ритма с целью комплексной оценки вегетативного статуса.

2. С целью оптимизации лечения больным с хроническими гепатитами различной этиологии целесообразно проводить оценку микроэлементного статуса.

3. Для улучшения качества лечения больным с билиарными дисфункциями при хронических гепатитах различной этиологии следует назначать комплексную терапию, включающую урсодезоксихолевую кислоту, спазмолитики и препараты магния и цинка.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	артериальное давление
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АХ	ацетилхолин
АМо	амплитуда моды
АСТ	аспартатаминотрансфераза
БДС	большой дуоденальный сосочек
БРЧ	барорефлекторная чувствительность
ВД	вегетативная дисфункция
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВНС	вегетативная нервная система
ВОЗ	Всемирная Организация Здравоохранения
ВПР	вегетативный показатель ритма
ВР	вариационный размах
ВСР	вариабельность сердечного ритма
ГГТ	гаммаглутамилтранспептидаза
ГЦК	гепатоцеллюлярная карцинома
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖВС	желчевыделительная система
ЖКБ	желчнокаменная болезнь
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ЖП	желчный пузырь
ИГА	индекс гистологической активности
ИВПР	индекс вегетативного показателя ритма
ИВР	индекс вегетативного равновесия
ИН	индекс напряжения регуляторных систем
ИЦ	индекс централизации

ИФН	интерферон
КИГ	кардиоинтервалограмма
кзкДНК	ковалентно замкнутая кольцевая ДНК
КО	коэффициент ортопробы
МНО	международное нормализованное отношение
МО	математическое ожидание
Мо	мода
МЭ	микроэлемент
НА	норадреналин
ОБ	общий билирубин
ПАПР	показатель адекватности процессов регуляции
ПБ	прямой билирубин
ПВТ	противовирусная терапия
пгРНК	прегеномная РНК
ПНЦ	подкорковые нервные центры
ПППД	противовирусные препараты прямого действия
ПСНС	парасимпатическая нервная система
ПТИ	протромбиновый индекс
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РНК	рибонуклеиновая кислота
СКО	среднее квадратическое отклонение
СНС	симпатическая нервная система
СО	сфинктер Одди
СЭР	суммарный эффект регуляции
УВО	устойчивый вирусологический ответ
УЗИ	ультразвуковое исследование
ХГ	хронический гепатит
ХВГ	хронический вирусный гепатит
ХГВ	хронический гепатит В

ХГС	хронический гепатит С
ХС	холестерин
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЩФ	щелочная фосфатаза
Эксц	эксцесс
ЭГДС	эзофагогастродуоденоскопия
DAA	Direct Acting Antivirals
DDI	Drug-Drug Interaction
F	фиброз
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HF	дыхательные волны
IFN	интерферон
LF	медленные волны первого порядка
Mg	магний
NA	аналоги нуклеозидов
NANBH	non-A-non-B-Hepatitis
NF	ядерный фактор
NK	Natural Killer
NIH	National Institute of Health
SVR	Sustained Virological Response
TRPM	Transient Receptor Potential Melastatin
V	коэффициент вариации
VLf	медленные волны второго порядка
WHA	World Hepatitis Alliance
Zn	цинк

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Активность перинатальной передачи вируса гепатита С. Степень влияния на ее интенсивность отдельных факторов: материалы XVI Конгресса педиатров России с международным участием / И. В. Шахгильдян, О. Н. Ершова, Л. Б. Кистенева и др. – М., 2012. – С. 851–853.
2. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: метод. рекомендации / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов, Л. В. Чирейкин и др. // Вестн. аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 65–87.
3. Баевский, Р. М. Оценка функционального состояния организма на основе математического анализа сердечного ритма: метод. рекомендации / Р. М. Баевский, Ж. П. Барсукова, А. П. Берснева. – Владивосток, 1998. – 220 с.
4. Баранова, Е. Н. Цирроз печени, прогностическое значение клинико-вегетативных показателей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. Н. Баранова. – Барнаул, 2013. – 22 с.
5. Билиарная недостаточность – этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение / В. А. Максимов, А. Л. Чернышев, К. М. Тарасов и др. – М.: «Адамант», 2008. – 232 с.
6. Билиарный статус у пациентов с хроническими гепатитами В и С / Е. Ю. Плотникова, М. С. Карягина, М. А. Шамрай и др. // Лечащий врач. – 2017. - №8. – С. 47.
7. Броновец, И. Н. Функциональное состояние сердечно–сосудистой системы у больных хроническими заболеваниями желчных путей и печени: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И. Н. Броновец. – М., 1983. – 32 с.
8. Василевская, Л. С. Значение цинка в обмене веществ / Л. С. Василевская // Микроэлементы в медицине. – 2004. – Т. 5, № 4. – С. 25–26.
9. Вегетативные расстройства. Клиника. Диагностика. Лечение / под ред. А. М. Вейна. – М.: МИА, 2003. – 750 с.

10. Вирусные гепатиты – проблема общественного здоровья в Российской Федерации (проект программы по контролю и ликвидации вирусных гепатитов) / М. И. Михайлов, Н. Д. Ющук, Е. Ю. Малинникова // ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ. – 2018. – №. 2 (12).
11. Вирусные гепатиты В и С: сходство и различие / М. С. Карягина, Е. Ю. Плотникова, Е. Н. Баранова и др. // Лечащий врач. – 2019. – №9. – С 74–79.
12. Волох, Е. В. Вегетативный гомеостаз и качество жизни детей, больных хроническими гепатитами В и С / Е. В. Волох, О. А. Рычкова, Т. В. Чернышева // Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9, № 3. – С. 19–24.
13. Волошина, Н. Б. Клинико–патогенетическая характеристика поражения внепеченочных желчевыводящих путей при хронических вирусных гепатитах: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н. Б. Волошина. – Новосибирск, 2004. – 42 с.
14. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора / Н. Н. Пименов, В. П. Чуланов, С. В. Комарова и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – № 3. – С. 4–9.
15. Гистологическая техника: учеб. пособие / В. В. Семченко, С. А. Барашкова, В. Н. Ноздрин и др. – Омск — Орел: Омская областная типография, 2006. – 290 с.
16. Гланц, С. Медико–биологическая статистика: пер. с англ. / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
17. Громова, О. А. Магний и пиридоксин: основы знаний / О. А. Громова. – М., 2006. – 176 с.
18. Гуревич, К. Г. Нарушения обмена микроэлементов / К. Г. Гуревич // Вопр. биол. медицины и фармацевт. химии. – 2002. – Т 2. – С. 7–14.
19. Данилов, А. Б. Кардиоваскулярные пробы при некоторых формах патологии / А. Б. Данилов, В. Ю. Окнин // Журн. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1991. – № 5. – С. 22–24.

20. Дегоева, Б. А. Нарушение элементного статуса и его коррекция у больных с хроническими заболеваниями печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Б. А. Дегоева. – М., 2005. – 32 с.
21. Ершов, Ю. А. Общая химия. Биофизическая химия. Химия биогенных элементов / Ю. А. Ершов. – М.: Высшая школа, 2000. – 559 с.
22. Жданов, К. В. Патология желчевыводящих путей при хроническом гепатите С у лиц молодого возраста / К. В. Жданов, Д. А. Гусев, М. В. Яременко // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. 12, Прил. 17. – С. 84.
23. Жемайтите, Д. И. Анализ сердечного ритма / Д. И. Жемайтите, П. Элкснис. – Вильнюс, 1982. – 256 с.
24. Жемайтите, Д. И. Взаимодействие парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы в регуляции сердечного ритма / Д. И. Жемайтите, Г. Варонецкас, Е. Н. Соколов // Физиология человека. – 1985. – Т. 11, № 3. – С. 448.
25. Жемайтите, Д. И. Связь реакции сердечного ритма на пробу активного ортостаза с характеристиками центральной гемодинамики / Д. И. Жемайтите // Физиология человека. – 1989. – Т. 15, № 2. – С. 30.
26. Заборник, А. В. Клиническое значение показателей кардиоинтервалографии и электропроводимости кожи при вирусных гепатитах у детей: автореф. дис. ...канд. мед. наук / А. В. Заборник. – Харьков, 1999. – 20 с.
27. Зайцев И. А. Окультная HBV-инфекция / И. А. Зайцев //Актуальная инфектология. – 2018. – Т. 6. – №. 3.
28. Значение параметров ритма сердца для оценки вагосимпатического дисбаланса у больных хроническими вирусными гепатитами / В. Г. Радченко, В. В. Стельмах, Н. В. Рубцова и др. // Современные технологии в медицине. – 2001. – № 1. – С. 94–99.
29. Ильмухина, Л. В. Функциональное состояние вегетативной нервной системы при хроническом вирусном гепатите В / Л. В. Ильмухина, Л. М. Киселева // Сибирский медицинский журн. – 2008. – № 7. – С. 32–35.

30. Ильченко, А. А. Билиарный сладж как начальная стадия желчнокаменной болезни / А. А. Ильченко // *Concilium medicum*. – 2004. – Т. 6, № 6. – С. 412–414.
31. Ильченко, А. А. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта / А. А. Ильченко // *Consilium medicum*. – 2002. – № 1. – С. 20–23.
32. Илюк, Р. Д. Психовегетативные нарушения при хронических гепатитах и циррозах печени в стадии компенсации: автореф. дис. ...канд. мед. наук / Р. Д. Илюк. –СПб., 1997. – 20 с.
33. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-декабрь 2018 г. [Электронный ресурс]. – URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277
34. Катин, А. Я. Основные вегетативные симптомы и синдромы в терапевтической и психоневрологической практике / А. Я. Катин, М. А. Катина, Т. М. Шаппо. – СПб.: Изд-во ДЕАН, 2002. – 160 с.
35. Колосова, О. А. Вегетативная регуляция в норме и патологии (клинико–физиологический анализ): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О. А. Колосова. – М., 1983. – 44 с.
36. Копылов, Н. В. Разработка и сравнительная оценка способов определения магния в фармацевтическом и биофармацевтическом анализе: автореф. дис. ... канд. фарм. наук / Н. В. Копылов. – Курск, 2004. – 24 с.
37. Короткий, Н. Г. Кожные проявления патологии органов пищеварения / Н. Г. Короткий, Н. М. Наринская, С. В. Бельмер // *Лечащий врач*. – 2014. – № 2. – С. 66–71.
38. Кремер, Н. Ш. Теория вероятностей и математическая статистика / Н. Ш. Кремер. – М., 2004. – 575 с.
39. Кузнецов Н. И. Вирусный гепатит В / Н. И. Кузнецов // *Российский семейный врач*. – 2012. – Т. 16. – №. 4.
40. Кучерявый, Ю. А. Хронический гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома–звенья одной цепи / Ю. А. Кучерявый, Н. Ю. Стукова,

- М. Л. Ахтаева // Клини. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2012. – № 5. – С. 3–11.
41. Лавелин, С. Б. Измерение показателей вариабельности сердечного ритма у пациентов с вирусными гепатитами / С. Б. Лавелин, С. Н. Панчук, О. В. Гололобова // Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна. Сер. Медицина. – 2003. – Вип. 6, № 597. – С. 52–56.
 42. Лоранская, И. Д. Билиарные дисфункции. Диагностика. Лечение: учеб. пособие / И. Д. Лоранская, Е. В. Малахова, В. В. Вишневская. – М.: РМАПО, 2009. – 20 с.
 43. Магниево-цинковый статус у пациентов с хроническими гепатитами В и С / Плотникова Е. Ю., Карягина М. С., Шамрай М. А. и др. // Русский медицинский журнал. Гастроэнтерология. – 2017. – №6. – С. 60–64.
 44. Максимов В. А. Диагностические и нагрузочные тесты при заболеваниях желчевыводящих путей / В. А. Максимов // Медицинский алфавит. – 2015. – Т. 2. – №. 15 – С. 6–8.
 45. Максимов, В. А. Дуоденальное зондирование – современный взгляд (к 100-летию дуоденального зондирования) / В. А. Максимов // Терапевт. арх. – 2010. – № 1. – С. 63–64.
 46. Максимов, В. А. Патология гепатобилиарной системы и билиарная недостаточность / В. А. Максимов. – М.: Издательство «АдамантЪ», 2013. – 496 с.
 47. Малкова, Е. Б. Изменения нервной системы при заболеваниях внутренних органов / Е. Б. Малкова. – М.: Медицина, 1980. – 224 с.
 48. Мамий, В. И. О природе очень низкочастотной составляющей вариабельности ритма сердца и роли симпатико-парасимпатического взаимодействия / В. И. Мамий, Н. Б. Хаспекова // Рос. физиолог. журн. – 2002. – № 2. – С. 237–247.
 49. Махов, В. М. Дискинетический синдром при патологии билиарного тракта / В. М. Махов, М. Б. Гапеева // РМЖ. – 2011. – Т. 19, № 17. – С. 1080–1085.

50. Методы оценки параметров функциональной системы кровообращения и компонентного состава тела при декомпенсированном циррозе печени / Ю. Н. Шанин, Б. Н. Котив, В. Н. Цыган и др. // Вестн. Рос. Воен.–мед. акад. – 2010. – № 4. – С. 216–221.
51. Мехтиева, О. А. Особенности состояния сердечно–сосудистой системы у больных хроническим гепатитом в зависимости от стадии заболевания и степени портальной гипертензии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. А. Мехтиева. – СПб., 2002. – 24 с.
52. Микроэлементозы человека / А. П. Авцын, А. А. Жаворонков, М. А. Риш и др. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
53. Минушкин, О. Н. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта / О. Н. Минушкин. – М., 2002. – 15 с.
54. Минушкин, О. Н. Лечение функциональных расстройств кишечника и желчевыводящей системы, протекающих с абдоминальными болями и метеоризмом / О. Н. Минушкин, Г. А. Елизаветина, М. Д. Ардатская // Клин. фармакология и терапия. – 2002. – № 1. – С. 25–29.
55. Михайлов, В. М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода / В. М. Михайлов. – Иваново: Ивановская гос. мед. Академия, 2002. – 290 с.
56. Неронов, В. А. Проблема хронической билиарной недостаточности при вирусных поражениях печени: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В. А. Неронов. – М., 2010. – 46 с.
57. Нечушкин, А. И. Стандартный метод определения тонуса вегетативной нервной системы в норме и патологии / А. И. Нечушкин, А. М. Гайдамакина // Журн. эксперим. и клин. медицины. – 1981. – Т. 21, № 2. – С. 164–172.
58. Нормальная физиология: учебник / под ред. К. В. Судакова. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2011. – 880 с.
59. Нормальная физиология: учебник / Р.С. Орлов, А. Д. Ноздрачев. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2010. – 832 с.

60. Основы полимеразной цепной реакции: метод. пособие / «НПФ ДНК-технология». – М., 2012. – 80 с.
61. Останко, В. Л. Состояние желчевыводящей системы при хроническом гепатите С: клинико-биохимические и морфофункциональные аспекты: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. Л. Останко. – Томск, 2010. – 23 с.
62. Павлов, Ч. С. К вопросу о клиническом применении неинвазивной диагностики фиброза печени при хроническом гепатите В / Ч. С. Павлов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26. – №. 2. – С. 19–23.
63. Палатова, Л. Ф. Взаимосвязь патологии печени и желчных путей / Л. Ф. Палатова, Л. П. Котельникова // Рос. гастроэнтерологический журн. – 2000. – № 2. – С. 78–83.
64. Парценьяк, С. А. Вегетативные дисфункции (вегетозы) в клинике внутренних болезней у лиц молодого возраста: методология диагностики и лечения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С. А. Парценьяк. – СПб., 1996. – 42 с.
65. Платонов, А. Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы / А. Е. Платонов. – М.: Изд-во РАМН, 2000. – 52 с.
66. Плотникова, Е. Ю. Болезни билиарного тракта (особенности патогенеза, клинические и психовегетативные аспекты): дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.05 / Е. Ю. Плотникова. – Томск, 2009. – С. 112–117.
67. Полуэктова, В. Б. Длительное клиническое наблюдение. Вирусный гепатит В: от постановки диагноза до выбора тактики лечения в различные периоды заболевания / В. Б. Полуэктова, Е. В. Волчкова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2016. – Т. 21. – №. 1.
68. Программа «Корвег» для проведения математического анализа сердечного ритма, изучения автономной сердечной регуляции методом автокорреляционного и спектрального анализа волновой структуры сердечного ритма: Роспатент № 2000610883 от 08.09.2000 / Е. Ю. Плотникова, Л. А. Ласточкина, Э. И. Белобородова и др. – М., 2000.

69. Пряничникова, О. В. Особенности ультразвуковой диагностики хронических гепатитов / О. В. Пряничникова // Материалы Всероссийского научного форума «Достижения и перспективы современной лучевой диагностики». – М., 2004. – С. 184.
70. Рекомендации: Вариабельность Сердечного Ритма (Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования) // Вестн. аритмологии. – 1999. – № 11. – С. 53–78.
71. Рекомендации EASL по лечению гепатита С 2015 // Journal of Hepatology. Русское издание – 2015. – Т. 1 (6). – С. 69–110.
72. Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ: метод. рекомендации, утв. 02.07.04 / В. А. Тутельян, А. К. Батурин, А. В. Васильев и др. – М., 2004. – С. 3–20.
73. Решетняк, В. И. Механизмы желчеобразования и первичный билиарный цирроз / В. И. Решетняк. – М., 2003. – 143 с.
74. Решетняк, В. И. Современное представление о желчеобразовании и желчевыделении / В. И. Решетняк, А. С. Логинов, С. М. Чебанов // Рос. гастроэнтерологический журн. – 1995. – № 1. – С. 54–65.
75. Рябыкина, Г. В. Вариабельность ритма сердца / Г. В. Рябыкина, А. В. Соболев. – М.: Оверлей, 2001. – 196 с.
76. Сапова, Н. И. Регуляция сердечного ритма человека в комфортных и экстремальных условиях: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н. И. Сапова. – Л., 1992. – 42 с.
77. Сергиенко, В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2006. – 304 с.
78. Скальная, М. Г. Химические элементы-микронутриенты как резерв восстановления здоровья жителей России / М. Г. Скальная, Р. М. Дубовой, А. В. Скальный. – Оренбург: РИК ГОУ ОГУ, 2004. – 239 с.
79. Скальный, А. В. Микроэлементный человек / А. В. Скальный // Химия и жизнь. – 2008. – № 1. – С. 38.

80. Скальный, А. В. Химические элементы в физиологии и экологии человека / А. В. Скальный. – М.: Оникс 21 век, 2004. – 216 с.
81. Уровень тканевого цинка и магния у больных хроническими вирусными гепатитами В и С и вирусными циррозами печени разной степени тяжести / Баранова Е. Н., Плотникова Е. Ю., Карягина М. С. и др. // Дневник казанской медицинской школы. – 2015–№3 (9). – С. 37–42.
82. Функциональные нарушения билиарного тракта и качество жизни больных хроническими вирусными гепатитами / Н. Б. Волошина, А. И. Пальцев, М. Ф. Осипенко и др. // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2003. – № 4.– С. 13–18.
83. Функциональные расстройства билиарного тракта: пособие / под ред. И. Д. Лоранской. – М.: Форте принт, 2013. – 92 с.
84. Хронический гепатит С – клинко-вегетативные особенности / Е. Ю. Плотникова, Е. Н. Баранова, М. С. Карягина и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 8 (108). – С. 66–70
85. Хорошилова, И. А. Гендерные отличия в течении HCV-инфекции / И. А. Хорошилова, В. М. Гранитов, С. З. Разгуляева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 2–3. – С. 424–426.
86. Чебуханова, Е. М. Клиническое значение нарушений микроэлементов при хронических гепатитах у детей и их коррекция: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Н. Новгород, 1995. – 22 с.
87. Чубуков, В. Ф. Микроэлементы и инфекция / В. Ф. Чубуков, В. М. Бондаренко // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1987. – № 11. – С. 118–126.
88. Шапошникова, Н. А. Клинико–диагностическое значение дефицита цинка у больных циррозами печени с печеночной энцефалопатией: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. А. Шапошникова. – М., 2008. – 24 с.
89. Шевелев, А. С. Нарушение обмена магния и его фармакологическая коррекция при использовании глюкокортикостероидов в комплексном

- лечение вирусного гепатита В: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. С. Шевелев. – Курск, 2006. – 24 с.
90. Щепина, И. В. Эпидемиология хронического вирусного гепатита С в Архангельской области / И. В. Щепина, Е. А. Кригер, Н. Г. Бровина // Социальные аспекты здоровья населения: Электронное издание. – 2019. – № 3 (67).
 91. Яблучанский, Н. И. Вариабельность сердечного ритма в помощь практическому врачу. Для настоящих врачей / Н. И. Яблучанский, А. В. Мартыненко. – Харьков, 2010. – 131 с.
 92. Яковенко, Э. П. Функциональные заболевания желчных путей / Э. П. Яковенко, Н. А. Агафонова, П. Я. Григорьев // Consilium–medicum. Экстра–выпуск. – 2003. – С. 6–11.
 93. Якушечкина, Н. А. Определение бремени гепатита С в Российской Федерации и фармакоэкономическая оценка новых методов противовирусной терапии: дис. ... канд. мед. наук / Н. А. Якушечкина. – Российский национальный исследовательский медицинский университет имени НИ Пирогова, 2016.
 94. A model-based framework for chronic hepatitis C prevalence estimation / A. Hamadeh, Z. Feng, M. Krahm et al. // PLoS One. – 2019. – Vol. 14 (11).
 95. A new diagnostic method for chronic hepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma based on serum metallothionein, copper, and zinc levels / A. Nakayama, H. Fukuda, M. Ebara et al. // Biol. Pharm. Bull. – 2002. – Vol. 25 (4). – P. 426–431.
 96. A syndrome of acute zinc loss: cerebellar dysfunction, mental changes, anorexia, and taste and smell dysfunction / R. I. Henkin, B. M. Patten, P. K. Re et al. // Arch. Neurol. – 1975. – Vol. 32 (11). – P. 745–751.
 97. Abenavoli, L. Adiponectin serum level changes and its dynamic relationship with hepatitis C during viral clearance / L. Abenavoli, L. Boccuto // Virulence – 2017. – Vol. 8 (7). – P. 1069-1071.

98. Accepting Hearts From Hepatitis C-Positive Donor: Can We Expand the Donor Pool? / J. Grinstein, L. Lourenco, H. Te et al. // *J Card Fail.* – 2017. – Vol. 23 (10). – P. 762-764.
99. Al-Ebraheem, A. The evaluation of biologically important trace metals in liver, kidney and breast tissue / A. Al-Ebraheem, M. J. Farquharson, E. Ryan // *Appl. Radiat. Isot.* – 2009. – Vol. 67. – P. 470–474.
100. Alter, H. The Gordon Wilson lecture: the hepatitis C virus: from Hippocrates to cure / Alter H. // *Trans Am Clin Climatol Assoc.* – 2019. – Vol. 130. – P. 104-118.
101. Ananda S Prasad. Zinc: A Miracle Element. Its Discovery and Impact on Human Health / Ananda S Prasad // *JSM Clin. Oncol. Res.* – 2014. – Vol. 2 (4). – P. 1030.
102. Antigen (Australia Antigen) in Down's Syndrome, Leukemia, and Hepatitis / B. S. Blumberg, B. J. S. Gerstley, D. A. Hungerford et al. // *Ann Intern Med.* – 1967. – Vol. 66. – P. 924–931.
103. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis / A. Lok, B. McMahon, R. Brown Jr et al. // *Hepatology.* – 2016. – Vol. 63 (1). – P. 284-306.
104. Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure: clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications / A. Mortara, M. T. La Rovere, G. D. Pinna et al. // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96 (10). – P. 3450–3458.
105. Assessment of zinc concentration in random samples of the adult population in shiraz, iran / M. H. Dabbaghmanesh, H. Taheri Boshrooyeh, M. R. Kalantarhormozi et al. // *Iran Red. Crescent. Med. J.* – 2011. – Vol. 13 (4). – P. 249–255.
106. Autonomic and peripheral (sensorimotor) neuropathy in chronic liver disease: a clinical and electrophysiologic study / V. Chaudhry, A. M. Corse, R. O'Brian et al. // *Hepatology.* – 1999. – Vol. 29 (6). – P. 1698–1703.
107. Autonomic and peripheral neuropathies in patients with chronic alcoholism. A dose-related toxic effect of alcohol / R. Monforte, R. Estruch, J. Valls-Sole et al. // *Arch. Neurol.* – 1995. – Vol. 52. – P. 45–51.

108. Autonomic dysfunction in patients with non-alcoholic chronic liver disease / M. I. Oliver, R. Miralles, J. Rubies-Prat et al. // *J. Hepatol.* – 1997. – Vol. 26 (6). – P. 1242–1248.
109. Autonomic dysfunction in primary biliary cirrhosis correlates with fatigue severity / J. L. Newton, A. Davidson, S. Kerr et al. // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 19 (2). – P. 125–132.
110. Autonomic nervous dysfunction in patients with liver cirrhosis using ¹²³I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy and spectrum analysis of heart-rate variability / A. Aiga, M. Nomura, Y. Sawada et al. // *J. Gastroenterology and Hepatology.* – 2003. – Vol. 18, N 6. – P. 651–659.
111. Bassett, M. L. Value of hepatic iron measurements and determination of the critical iron level associated with fibrosis / M. L. Bassett, L. M. Halliday, L. M. Powell // *Hepatology.* – 1986. – Vol. 6. – P. 24–29.
112. Bertoletti, A. Immunotherapy for Chronic Hepatitis B Virus Infection / A. Bertoletti, N. Le Bert // *Gut Liver.* – 2018. – Vol. 12 (5). – P. 497-507.
113. Birkmayer, W. *Das Vegetative Nervensystem* / W. Birkmayer. – Basel, 1966. – Vol. 4. – S. 1–137.
114. Bohl, C. H. Magnesium and exercise / C. H. Bohl, S. L. Volpe // *Crit. Rev. Food. Sci Nutr.* – 2002. – Vol. 42. – P. 533–563.
115. Bulterys, M. Treatment of people diagnosed with chronic hepatitis C virus infection / M. Bulterys, S. Sadiq Hamid // *Bull World Health Organ.* – 2018. – Vol. 96(8). – P. 515.
116. Cacoub, P. La saga du virus de l'hépatite C, 1989–2019: de la découverte d'un nouvel agent pathogène vers l'éradication d'une maladie virale chronique à multiples facettes (Hepatitis C virus infection, 1989-2019: From discovery to eradication) / P. Cacoub, P. Halfon. // *Rev Med Interne.* – 2019. – Vol. 40 (9). – P. 567-569.
117. Carnevali, L. Vagal modulation of resting heart rate in rats: the role of stress, psychosocial factors, and physical exercise / L. Carnevali, A. Sgoifo // *Front. Physiol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 118.

118. Chawla, A. Autonomic dysfunction and cholelithiasis in patients with cirrhosis / A. Chawla, L. Puthumana, P. J. Thuluvath // *Gastroenterology Hepatology: update abstracts from the latest publication.* – 2001. – N 4. – P. 26.
119. Cherian, M. G. Metallothionein and liver cell regeneration / M. G. Cherian, Y. J. Kang // *Exp. Biol. Med. (Maywood).* – 2006. – Vol. 231 (2). – P. 138–144.
120. Cholangiocyte pathobiology / J. M. Banales, R. C. Huebert, T. Karlsen et al. // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2019. – Vol. 16 (5). – P. 269-281.
121. Chronic hepatitis C virus infection associated with autonomic dysfunction / J. Osztovits, T. Horváth, M. Abonyi et al. // *Liver international.* – 2009. – Vol. 29 (10). – P. 1473–1478.
122. Circulating and intrahepatic antiviral B cells are defective in hepatitis B / A. R. Burton, L. J. Pallett, L.E. McCoy et al. // *J Clin Invest.* – 2018. – Vol. 128 (10). – P. 4588-4603.
123. Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging / V. J. Desmet, M. Gerber, J. H. Hoofnagle et al. // *Hepatology.* – 1994. – Vol. 19. – P. 1513–1520.
124. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study / Carrat Fabrice, Fontaine Hélène, Dorival Céline et al. // *Lancet.* – 2019. – Vol. 393. – P.1453-1464.
125. Coffin, C. New and Old Biomarkers for Diagnosis and Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection / C. Coffin, K. Zhou, N. Terrault // *Gastroenterology.* – 2019. – Vol. 156 (2). – P. 355-368.
126. Common molecular mechanism of the hepatic lesion and the cardiac parasympathetic regulation in chronic hepatitis C infection: a critical role for the muscarinic receptor type 3 / S. Glišić, D. P. Cavanaugh, K. K. Chittur et al. // *BMC Bioinformatics.* – 2016. – Vol. 17. – P. 139.
127. Congenital zinc deficiency from mutations of the SLC39A4 gene as the genetic background of acrodermatitis enteropathica / C. H. Park, M. J. Lee, H. J. Kim et al. // *J. Korean Med. Sci.* – 2010. – Vol. 25 (12). – P. 1818–1820.

128. Cook, N. L. Are the transient receptor potential melastatin (TRPM) channels important in magnesium following homeostasis traumatic brain injury? / N. L. Cook, C. V. Heuvel, R. Vink // *Magnes Res.* – 2009. – Vol. 22 (4). – P. 225–234.
129. Correlations between zinc, amino acids and ammonia in liver cirrhosis / K. Grungreiff, H. J. Presser, D. Franke et al. // *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* – 2001. – Vol. 85, N 1. – P. 45–52.
130. Croxford, T. P. Moderate zinc deficiency reduces testicular Zip6 and Zip10 abundance and impairs spermatogenesis in mice / T. P. Croxford, N. H. McCormick, S. L. Kelleher // *J. Nutr.* – 2011. – Vol. 141 (3). – P. 359–365.
131. Detection of hepatitis C virus in the bile and bile duct epithelial cells of hepatitis C virus–infected patients / Y. Haruna, T. Kanda, M. Honda et al. // *Hepatology.* – 2001. – Vol. 33. – P. 977–980.
132. Determination of hepatitis B phenotype using biochemical and serological markers / A. Di Bisceglie, M. Lombardero, J. Teckman et al. // *J Viral Hepat.* – 2017. – Vol. 24 (4). – P. 320–329.
133. Diagnostic value of the copper/zinc ratio in hepatocellular carcinoma: a case control study / J. L. Poo, R. Rosas–Romero, A. C. Montemayor et al. // *J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 38 (1). – P. 45–51.
134. Dhingra, S. Liver pathology of hepatitis C, beyond grading and staging of the disease / S. Dhingra, S. Ward, S. Thung // *World J Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22(4). – P.1357–1366.
135. Drugs in Development for Hepatitis B / A. Dawood, S. Abdul Basit, M. Jayaraj et al. // *Drugs.* – 2017. – Vol. 77 (12). – P. 1263–1280.
136. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018 / Pawlotsky Jean-Michel et al. // *J. Hepatology.* – 2018. – Vol. 69 (2). – P. 461–511.
137. Efficacy of zinc administration in patients with hepatitis C virus–related chronic liver disease / T. Himoto, N. Hosomi, S. Nakai et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 42 (9). – P. 1078–1087.
138. Elberry, M. Hepatitis C virus management: potential impact of nanotechnology / M. Elberry, N. Darwish, S. Mousa // *Virol J.* – 2017. – Vol. 14 (1). – P. 88.

139. Evaluation of zinc plasma level in Iranian cirrhotic patients due to hepatitis B and hepatitis C / M. Abbasi Nazari, S. Hasani Malayeri, M. A. Pourhoseingholi et al. // *Hepat. Mon.* – 2010. – Vol. 10 (1). – P. 62–64.
140. Factors Attenuating Zinc Deficiency Improvement in Direct-Acting Antiviral Agent-Treated Chronic Hepatitis C Virus Infection / Y. L. Ko, D. Morihara, K. Shibata et al. // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10 (11). – P. 1620.
141. Fatigue in primary biliary cirrhosis is associated with excessive daytime somnolence / J. L. Newton, G. J. Gibson, M. Tomlinson et al. // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 44. – P. 91–98.
142. Fleckenstein, J. F. Presence of autonomic neuropathy is a poor prognostic indicator in patients with advanced liver disease / J. F. Fleckenstein, S. Frank, P. J. Thuluvath // *Hepatology.* – 1996. – Vol. 23 (3). – P. 471–475.
143. Franklin, R. B. Zinc as an antitumor agent in prostate cancer and in other cancers / R. B. Franklin, L. C. Costello // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2007. – Vol. 463. – P. 211–217.
144. Frith, J. Autonomic Dysfunction in Chronic Liver Disease: Investigating the Autonomic Nervous System / J. Frith, J. L. Newton // *Hepatic medicine: evidence and research.* – 2011. – Vol. 3. – P. 81.
145. From magnesium to magnesium transporters in cancer: TRPM7, a novel signature in tumour development / V. Trapani, D. Arduini, A. Cittadini et al. // *Magnes Res.* – 2013. – Vol. 26 (4). – P. 149-155.
146. Gallstones in patients with chronic liver diseases / X. Li, X. Guo X, H. Ji et al. // *Biomed Res Int.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 9749802.
147. Gang, Y. Heart rate variability analysis in general medicine / Y. Gang, M. Malik // *Indian Pacing Electrophysiol J.* – 2003. – Vol. 3 (1). – P. 34–40.
148. Global hepatitis report, 2017. World Health Organization [Electronic resource] [Online] [cited 01.04.19]. – URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1>
149. Gourine, A. V. Autonomic rhythms in health and disease / A. V. Gourine, S. A. Deuchars // *Exp Physiol.* – 2018. – Vol. 103 (3). – P. 324-325.

150. Gröber, U. Magnesium in Prevention and Therapy. U. Gröber, J. Schmidt, K. Kisters // *Nutrients*. – 2015. – Vol. 7 (9). – P. 8199–8226.
151. Grüngreiff, K. The role of zinc in liver cirrhosis / K. Grüngreiff, D. Reinhold, H. Wedemeyer // *Ann Hepatol*. – 2016. – Vol. 15 (1). – P. 7-16.
152. Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. Geneva: World Health Organization, 2015 Mar. – [URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305553/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305553/)
153. Gupta, E. Viral infections of the biliary tract / E. Gupta, A. Chakravarti // *Saudi. J. Gastroenterol*. – 2008. – Vol. 14. – P. 158–160.
154. Gurusamy, K. Trace element concentration in metastatic liver disease: a systematic review / K. Gurusamy, B. R. Davidson // *J. Trace Elem. Med. Biol*. – 2007. – Vol. 21. – P. 169–177.
155. Hallböök, T. Serum–zinc and healing of venous leg ulcers / T. Hallböök, E. Lanner // *Lancet*. – 1972. – Vol. 2 (7781). – P. 780–782.
156. HCV Extrahepatic Manifestations / L. Kuna, J. Jakab J, R. Smolic et al. // *J Clin Transl Hepatol*. – 2019. – Vol. 7 (2). – P. 172–182.
157. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use // *Circulation*. – 1996. – Vol. 93 (5). – P. 1043–1065.
158. Hendrickse, M. T. Natural history of autonomic neuropathy in chronic liver disease / M. T. Hendrickse, P. J. Thuluvath, D. R. Triger // *Lancet*. –1992. – Vol. 339 (8807). – P. 1462–1464.
159. Hendrickse, M. T. Peripheral and cardiovascular autonomic impairment in chronic liver disease: prevalence and relation to hepatic function / M. T. Hendrickse, D. R. Triger // *J. Hepatol*. – 1992. – Vol. 16 (1–2). – P. 177–183.
160. Hepatic zinc content in patients with various stages of alcoholic liver disease and in patients with chronic active and chronic persistent hepatitis / J. C. Bode, P.

- Hanisch, H. Henning et al. // *Hepatogastroenterology*. – 1998. – Vol. 45, N 20. – P. 472–476.
161. Hepatitis B virus infection and alcohol consumption / A. Iida-Ueno, M. Enomoto, A. Tamori et al. // *World J Gastroenterol*. – 2017. – Vol. 23 (15). – P. 2651-2659.
 162. Hepatitis B virus infection: Defective surface antigen expression and pathogenesis / C.C. Wu, Y.S. Chen, L. Cao et al. // *World J Gastroenterol*. – 2018. – Vol. 24 (31). – P. 3488-3499.
 163. Hepatitis C Virus Infection and Mixed Cryoglobulinemia [Electronic resource] / Gianfranco Lauletta, Gianfranco Lauletta, Sabino Russi et al. // *Clinical, Developmental Immunology*. – 2012. – Article ID 502156. – URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/502156>
 164. Himoto, T. Associations between Zinc Deficiency and Metabolic Abnormalities in Patients with Chronic Liver Disease / T. Himoto, T. Masaki // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10 (1) P. 88.
 165. Host and viral factors associated with serum hepatitis B virus RNA levels among patients in need for treatment / M. J. H. van Campenhout, F. van Bömmel, M. Pfefferkorn et al. // *Hepatology*. – 2018. – Vol. 68 (3). – P. 839-847.
 166. Hypomagnesemia: a clinical perspective / P. C. Pham, P. A. Pham, S. V. Pham et al. // *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* – 2014. – Vol. 7. – P. 219–230.
 167. Hypozincemia and hyperzincuria associated with necrolytic acral erythema / D. J. Najarian, J. S. Majarian, B. K. Rao et al. // *Int. J. Dermatol.* – 2008. – Vol. 47. – P. 709–711.
 168. Identification of 19 Novel Hepatitis C Virus Subtypes-Further Expanding HCV Classification. *Open Forum Infect Dis.* / C. Hedskog, B. Parhy, S. Chang et al. // *Open Forum Infect Dis.* – 2019. – Vol. 6 (3). – P 76.
 169. Idiopathic adulthood ductopenia associated with hepatitis C virus / A. T. Dural, R. M. Genta, Z. D. Goodman et al. // *Dig. Dis. Sci.* – 2002. – Vol. 47, N 7. – P. 1625–1626.

170. Immune suppression in chronic hepatitis B infection associated liver disease: A review / T.Y. Li, Y. Yang, G. Zhou et al. // *World J Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 25 (27). – P. 3527-3537.
171. Innervation of the gallbladder: structure, neurochemical coding, and physiological properties of guinea pig gallbladder ganglia / G. M. Mawe, E. K. Talmage, E. B. Cornbrooks et al. // *Microsc. Res. Tech.* – 1997. – Vol. 39, N 1. – P. 1–13.
172. Inoue, T. The Role of Hepatitis B Core-Related Antigen / T. Inoue, Y. Tanaka // *Genes (Basel).* – 2019. – Vol. 10 (5). – P. 357.
173. Insights into the background of autonomic medicine / S. Laranjo, V. Geraldles, M. Oliveira et al. // *Rev Port Cardiol.* – 2017. – Vol. 36 (10). – P. 757-771.
174. Ippolito, G. Is there sufficient evidence to repeal three decades of clinical research on chronic hepatitis C? / G. Ippolito, A. Zumla, S. Lanini // *Clin Microbiol Infect.* – 2018. – Vol. 24 (4). – P. 328-331.
175. Irreversible impact of chronic hepatitis C virus infection on human natural killer cell diversity / B. Strunz, J. Hengst, H. Wedemeyer et al. // *Cell Stress.* – 2018. – Vol. 2 (8). – P. 216-218.
176. Joyner, M. J. Preclinical and clinical evaluation of autonomic function in humans / M. J. Joyner // *J Physiol.* – 2016. – Vol. 594 (14). – P. 4009-4013.
177. Kang, Y. J. Zinc prevention and treatment of alcoholic liver disease / Y. J. Kang, Z. Zhou // *Mol. Aspects Med.* – 2005. – Vol. 26 (4–5). – P. 391–404.
178. Karemaker, J.M. An introduction into autonomic nervous function / J. M. Karemaker // *Physiol Meas.* – 2017. – Vol. 38 (5). – P. 89–118.
179. Kao, J. Hepatitis B: From control to cure / J. Kao // *Formos Med Assoc.* – 2018. – Vol. 117 (10). – P. 868-870.
180. Katayama, K. Zinc and protein metabolism in chronic liver diseases / K. Katayama // *Nutr Res.* – 2020. – Vol. 74. – P. 1-9.
181. Kimura, T. The Functions of Metallothionein and ZIP and ZnT Transporters: An Overview and Perspective / T. Kimura, T. Kambe // *Int J Mol Sci.* – 2016. – Vol. 17 (3). – P. 336.

182. Kinetic analysis of zinc metabolism and regulation in normal humans / M. E. Wastney, R. L. Aamodt, W. F. Rumble et al. // *Am. J. Physiol.* – 1986. – P. 251.
183. Kumar, K. S. Cholestatic presentation of chronic hepatitis C: A clinical and histological study with a review of the literature / K. S. Kumar, M. H. Saboorian, W. M. Lee // *Dig. Dis. Sci.* – 2001. – Vol. 46. – P. 2066–2073.
184. Learning from a clinical cohort for HCV vaccine development / F. Wrensch et al. // *Journal of Hepatology.* – 2019. – Vol. 71 (1). – P. 9–11.
185. Libânio, D. Impact of hepatitis C oral therapy in portal hypertension / D. Libânio, R. Marinho // *World J Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 23 (26). – P. 4669–4674.
186. Lichten, L. A. Mammalian zinc transporters: nutritional and physiologic regulation / L. A. Lichten, R. J. Cousins // *Annu Rev. Nutr.* – 2009. – Vol. 29. – P. 153–176.
187. Lin, C. Selenium, iron, copper, and zinc levels and copper-to-zinc ratios in serum of patients at different stages of viral hepatic diseases / C. Lin, J. Huang, L. Tsai // *Biological Trace Element Research.* 2006. – Vol. 109. – P. 15–23.
188. Lipid droplets and liver disease: from basic biology to clinical implications / N. Gluchowski, M. Becuwe, T. Walther et al. // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2017. – Vol. 14 (6). – P. 343–355.
189. Liu, M. Magnesium and liver disease / M. Liu, H. Yang, Y. Mao // *Ann Transl Med.* – 2019. – Vol. 7 (20). – P. 578.
190. Lok, A. S. Hepatitis B Treatment: What We Know Now and What Remains to Be Researched / Lok A. S. // *Hepatology CommuniCations.* – 2018. – Vol. 3 (1). – P. 8–19.
191. Long-Term Liver Disease, Treatment, and Mortality Outcomes Among 17,000 Persons Diagnosed with Chronic Hepatitis C Virus Infection: Current Chronic Hepatitis Cohort Study Status and Review of Findings / A. Moorman, L. Rupp, S. Gordon et al. // *Infect Dis Clin North Am.* – 2018. – Vol. 32 (2). – P. 253–268.
192. Lopez, J. V. Les cinq temps du tubage duodenal normal, et leurs modifications dans les cholecysto–cholangiopathies / J. V. Lopez, B. V. Fuentes, G. M. Prado // *Arch. Mal. Appart. dig.* – 1950. – Vol. 39, N 7–8. – P. 797–810.

193. Low Plasma Zinc Is Associated with Higher Mitochondrial Oxidative Stress and Faster Liver Fibrosis Development in the Miami Adult Studies in HIV Cohort / S. S. Martinez, A. Campa, Y. Li et al. // *The Journal of nutrition*. – 2017. – Vol. 147. P. 556–562.
194. Low vitamin D levels are associated with high viral loads in patients with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis / Y.C. Hu, W.W. Wang, W.Y. Jiang et al. // *BMC Gastroenterol*. – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 84.
195. Luetkemeyer, A. CROI 2019: highlights of viral hepatitis / A.F. Luetkemeyer, D.L. Wyles // *Top Antivir Med*. – 2019. – Vol. 27 (1). – P. 41-49.
196. Magnesium Deficiency and Minimal Hepatic Encephalopathy among Patients with Compensated Liver Cirrhosis / K. Cohen-Hagai, D. Feldman, T. Turani-Feldman et al. // *Isr Med Assoc J*. – 2018. – Vol. 20 (9). – P. 533-538.
197. Magnesium deficiency induces the emergence of mast cells in the liver of rats / S. Takemoto, A. Yamamoto, S. Tomonaga et al. // *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*. – 2013. – Vol. 59 (6). – P. 560–563.
198. Magnesium Regulates Endothelial Barrier Functions through TRPM7, MagT1, and S1P1 / D. Zhu, J. You, N. Zhao et al. // *Adv Sci (Weinh)*. – 2019. – Vol. 6 (18). – P. 1901166.
199. McClain, C. J. Trace metal abnormalities in adults during hyperalimentation / C. J. McClain // *JPEN. J. Parenter Enteral Nutr*. –1981. – Vol. 5. – P. 424–429.
200. Meeting the Challenge of Eliminating Chronic Hepatitis B Infection / P. Revill, C. Penicaud, C. Brechot et al. // *Genes (Basel)*. – 2019. – Vol. 10 (4). – P. 260.
201. Molecular identification of hepatitis B virus genotypes/subgenotypes: revised classification hurdles and updated resolutions / M. R. Pourkarim, S. Amini-Bavil-Olyaei, F. Kurbanov et al. // *World J Gastroenterol*. – 2014. – Vol. 20 (23). – P. 7152–7168.
202. Moneib, H. A. Evaluation of zinc level in skin of patients with necrolytic acral erythema / H. A. Moneib, S. A. Salem, M. M. Darwish // *Br. J. Dermatol*. – 2010. – Vol. 163 (3). – P. 476–480.

203. Naggie, S. Hepatitis C Virus, Inflammation, and Cellular Aging: Turning Back Time / S. Naggie // *Top Antivir Med.* – 2017. – Vol. 25 (1). – P. 3-6.
204. New Biomarkers of Chronic Hepatitis B / L. Mak, W. Seto, J. Fung et al. // *Gut Liver.* – 2019. – Vol. 13 (6). – P. 589-595.
205. Nielsen, F. Magnesium deficiency and increased inflammation: current perspectives / F. Nielsen // *J Inflamm Res.* – 2018. – Vol. 11. – P. 25-34.
206. Oncogenic role and therapeutic target of transient receptor potential melastatin 7 channel in malignancy / Weiqiang Zhou, Shanchun Guo, Zhigang Xiong et al. // *Expert Opinion on Therapeutic Targets.* – 2014. – Vol. 18. – P. 1177–1196.
207. Permissiveness of human biliary epithelial cells to infection by hepatitis C virus / M. A. Loriot, J. P. Bronowicki, D. Lagorce et al. // *Hepatology.* – 1999. – Vol. 29, N. 5. – P. 1587–1595.
208. Peters, M. G. Hepatitis B Virus Infection: What Is Current and New / M. G. Peters // *Top Antivir Med.* – 2019. – Vol. 26 (4). – P. 112-116
209. Plasma Zinc Level in Hepatitis C Patients With or Without Beta Thalassemia Major; Is There Any Difference? / M. Abbasinazari, B. Behnava, Y. Panahi et al. // *Hepatitis Monthly.* – 2013. – Vol. 13 (8). – e11138.
210. Prasad, A. S. Impact of the discovery of human zinc deficiency on health / A. S. Prasad // *J. Am. Coll. Nutr.* – 2009. – Vol. 28 (3). – P. 257–265.
211. Prasad, A. S. Zinc in human health: effect of zinc on immune cells / A. S. Prasad // *Mol. Med.* – 2008. – Vol. 14 (5–6). – P. 353–357.
212. Regression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Zinc and Selenium Co-supplementation after Disease Progression in Rats / F. Shidfar, A. Faghihi, H. L. Amiri et al. // *Iran J Med Sci.* – 2018. – Vol. 43 (1). – P. 26-31.
213. Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients Treated With Entecavir vs Tenofovir for Chronic Hepatitis B: A Korean Nationwide Cohort Study / J. Choi, H. J. Kim, J. Lee et al. // *JAMA Oncol.* – 2019. – Vol. 5 (1). – P. 30-36.
214. Role of tissue trace elements in liver cancers and non–cancerous liver parenchyma / T. Maeda, M. Shimada, N. Harimoto et al. // *Hepatogastroenterology.* – 2005. – Vol. 52 (61). – P. 187–190.

215. Role of zinc supplementation in the management of chronic liver diseases: A systematic review and meta-analysis / D.C. Diglio, S. A. Fernandes, J. Stein et al. // *Ann Hepatol.* – 2020. – Vol. 19 (2). – P. 190-196.
216. Ryan Caballes, F. Hepatitis C, porphyria cutanea tarda and liver iron / F. Ryan Caballes, Hossein Sendi, Herbert L. Bonkovsky // *Liver International.* – 2012. – Vol. 32, Is. 6. – P. 880–893.
217. Schlingmann, K. P. A critical role of TRPM channel-kinase for human magnesium transport / K. P. Schlingmann, T. Gudermann // *J. Physiol.* – 2005. – Vol. 566 (Pt 2). – P. 301–308.
218. Schwalfenberg, G.K. The Importance of Magnesium in Clinical Healthcare / G. K. Schwalfenberg, S. J. Genuis // *Scientifica (Cairo).* – 2017. – P. 4179326.
219. Serum concentration of zinc, copper, manganese and magnesium in patients with liver cirrhosis / D. Rahelic, M. Kujundzic, Z. Romic et al. // *Coll. Antropol.* – 2006. – Vol. 30 (3). – P. 523–528.
220. Serum HBV RNA quantification: useful for monitoring natural history of chronic hepatitis B infection / Y. Liu, M. Jiang, J. Xue et al. // *BMC Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 53.
221. Serum iron, Magnesium, Copper, and Manganese Levels in Alcoholism: A Systematic Review / C. Grochowski, E. Blicharska, J. Baj et al. // *Molecules.* – 2019. – Vol. 24 (7). – P. 1361.
222. Serum Zinc Concentration and Sarcopenia: A Close Linkage in Chronic Liver Diseases / H. Nishikawa, H. Enomoto, K. Yoh et al. // *J Clin Med.* – 2019. – Vol. 8 (3). – P. 336.
223. Serum zinc (Zn) level dynamics in blood serum of patients with acute viral hepatitis B and early recovery period / H. Fota-Markowska, A. Przybyła, I. Borowicz et al. // *Ann. Univ. Mariae Curie Skłodowska Med.* – 2002. – Vol. 57 (2). – P. 201–209.
224. Severe Guillain-Barré syndrome associated with chronic active hepatitis C and mixed cryoglobulinemia: a case report / A. Chlilek, C. Roger, L. Muller, et al. // *BMC Infect Dis.* – 2019. – Vol. 19(1). – P.636.

225. Sharma, S. S. Sphincter of Oddi dysfunction in patients addicted to opium: an unrecognized entity / S. S. Sharma // *Gastrointest. Endosc.* – 2002. – Vol. 55, N 3. – P. 427–430.
226. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in genotype 1–4 HCV-infected liver transplant recipients / Agarwal, Kosh et al. // *J. Hepatology.* – 2018. – Vol. 69 (3). – P. 603–607.
227. Structure–function analysis of a novel member of the LIV–1 subfamily of zinc transporters, ZIP14 / K. M. Taylor, H. E. Morgan, A. Johnson et al. // *FEBS Lett.* – 2005. – Vol. 579. – P. 427–432.
228. Systematic review with meta-analysis: neuroimaging in hepatitis C chronic infection / G. Oriolo, E. Egmond, Z. Mariño et al. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2018. – Vol. 47(9). – 1238-1252.
229. Terrault, N. Hepatitis C elimination: challenges with under-diagnosis and under-treatment / N. Terrault // *F1000Res.* – 2019. – Vol. 8
230. The association between serum zinc levels and subjective symptoms in zinc deficiency patients with chronic liver disease / I. Ozeki, M. Yamaguchi, H. Suii et al. // *J Clin Biochem Nutr.* – 2020. – Vol. 66 (3). – P. 253-261.
231. The influence of marginal zinc deficient diet on post–vaccination immune response against hepatitis B in rats / F. Ozgenc, G. Aksu, F. Kirkpinar et al. // *Hepatol. Res.* – 2006. – Vol. 35 (1). – P. 26–30.
232. The Prevalence and Implication of Zinc Deficiency in Patients With Chronic Liver Disease / K. Katayama, T. Kawaguchi, K. Shiraishi et al. // *J Clin Med Res.* – 2018. – Vol. 10 (5). – P. 437-444.
233. The Role of Zinc in Antiviral Immunity / S. A. Read, S. Obeid, C. Ahlenstiel et al. // *Adv Nutr.* – 2019. – Vol. 10 (4). – P. 696-710.
234. The Role of Micronutrients in the Infection and Subsequent Response to Hepatitis C Virus / S. Gupta, S. A. Read, N. A. Shackel et al. // *Cells.* – 2019. – Vol. 8 (6). P. 603.

235. Treatment of Chronic Hepatitis C: Efficacy, Side Effects and Complications / L. Sandmann, B. Schulte, M. Manns et al. // *Visc Med.* – 2019. – Vol. 35. – P. 161-170.
236. Trevisani, F. Autonomic neuropathy in advanced liver disease / F. Trevisani, G. Sica, M. Bernardi // *Hepatology.* – 1996. – Vol. 24 (6). – P. 1549.
237. Update on global epidemiology of viral hepatitis and preventive strategies / M. Jefferies, B. Rauff, H. Rashid et al. // *World J Clin Cases.* – 2018 – Vol. 6 (13). – P. 589–599.
238. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance / N. Terrault, A. Lok, B. McMahon et al. // *Hepatology.* – 2018. – Vol. 67 (4). – P. 1560-1599.
239. Van Haele, M. Human Liver Regeneration: An Etiology Dependent Process / M. Van Haele, J. Snoeck, T. Roskams // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 20 (9). – P. 2332.
240. Vannata, B. Hepatitis C virus-associated B-cell non-Hodgkin lymphomas / B. Vannata, E. Zucca // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* – 2014. – Vol. 1. – P. 590–598.
241. Viral Hepatitis Strategic Information to Achieve Elimination by 2030: Key Elements for HIV Program Managers / Y. Hutin, D. Low-Beer, I. Bergeri et al. // *JMIR Public Health Surveill.* – 2017 – Vol. 3 (4). – P. 91.
242. Weismann, K. Acquired zinc deficiency in alcoholic liver cirrhosis: report of two cases / K. Weismann, H. Hoyer, E. Christensen // *Acta Dermat. Venereal (Stockh).* – 1980. – Vol. 60. – P. 447–449.
243. Workinger, J. L. Challenges in the Diagnosis of Magnesium Status / J. L. Workinger, R. P. Doyle, J. Bortz // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10 (9). – P. 1202.
244. World Health Organization. 2017. Apr, Global hepatitis report, 2017. [Electronic resource]. – URL: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/> .
245. World Alliance Hepatitis, 2019. [Electronic resource]. – URL: <https://www.worldhepatitisalliance.org/>

246. Zinc and liver disease / M. K. Mohammad, Z. Zhou, M. Cave et al. // *Nutr. Clin. Pract.* – 2012. – Vol. 27 (1). – P. 8–20.
247. Zinc Deficiency as a Reversible Cause of Heart Failure / H. Rosenblum, B. Bikdeli, J. Wessler et al. // *Tex Heart Inst J.* – 2020. – Vol. 47 (2). – P. 152-154.
248. Zinc deficiency in patients with chronic liver disease in Japan / I. Ozeki, T. Arakawa, H. Suii et al. // *Hepatol Res.* – 2020. – Vol. 50 (3). P. 396-401.
249. Zinc, Magnesium, Selenium and Depression: A Review of the Evidence, Potential Mechanisms and Implications / J. Wang, P. Um, B. A. Dickerman BA et al. // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10 (5). – P. 84.
250. Zinc metabolism in hepatic dysfunction, I: serum zinc concentrations in Laennec's cirrhosis and their validation by sequential analysis / B. L. Vallee, W. E. C. Wacker, A. F. Bartholomay et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1956. – Vol. 255. – P. 403–408.
251. ZIP 4 zinc transporter downregulation and zinc depletion in the development and progression of hepatocellular cancer / R. B. Franklin, B. A. Levy, J. Zou et al. // *J. Gastrointest. Cancer.* – 2011. – Vol. 43. – P. 249–257.