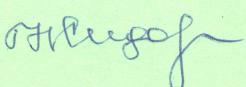


ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ  
«ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

*На правах рукописи*

СИДОРОВА НАТАЛЬЯ СЕРГЕЕВНА



КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ  
ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОЙ  
РЕАБИЛИТАЦИИ ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С АНЕМИЕЙ  
ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ  
ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Специальность 14.01.04 – Внутренние болезни  
(медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Луганск - 2022

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Заболеваемость хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП) по данным современных эпидемиологических исследований за последние десятилетия растет во всем мире. Эти болезни характеризуются тяжелым и прогрессирующими течением, а также неблагоприятным медико-социальным прогнозом (Джулай Г.С., 2008; Байкова И. Е., 2009; Малеев В.В., 2016; Ройберг Г.Е., 2016; Белоглазов В.А., 2019). Токсические гепатиты (ТГ) являются широкой распространенной патологией, приводящей к инвалидизации и смертности населения молодого, наиболее трудоспособного возраста. На сегодня известно, что в странах с высоким уровнем индустриализации возрастает количество ТГ, обусловленных загрязнением окружающей среды, профессиональными и бытовыми вредными факторами, а также приемом лекарственных препаратов (Иващенко В.Т., 2007; Королева М.В., 2015; Павлова И.Р., 2017). Одно из ведущих мест среди гепатотоксических веществ занимают лекарственные средства, что приводит к возникновению лекарственно индуцированных поражений печени (Полунина Т.Е., 2000; Райхельсон К. Л., 2017; Иванова Д.А., 2018). Часто в результате длительно текущего инфекционно-воспалительного процесса, вследствие наличия инфильтративного туберкулеза легких, возникает анемия хронических заболеваний (АХЗ) (Сафонова М.В., 2011; Рукавицын О.А., 2012; Щукина Е.В., 2013; Сахин В.Т., 2018).

Среди всех клинических форм инфильтративный туберкулез занимает лидирующее положение, на его долю приходится 65-75 % первых выявленных больных (Шилова М.В., 2015; Можокина Г. Н., 2016; Эргешов А.Э., 2018; Аксенова В. А., 2020). Поражение печени при туберкулезе может быть обусловлено не только токсическим действием препаратов, но и интоксикационным воздействием самого инфекционного процесса, а также развитием системного воспалительного ответа. Фактором риска развития гепатотоксических реакций в этой ситуации являются хронические заболевания печени (ХДЗП) (Баласанянц Г.С., 2011; Нечаев В.В., 2017; Можокина Г. Н., 2020; Пахлавонова А. Д., 2020). Наиболее часто заболеванию подвержены мужчины работоспособного возраста. Летальный исход заболевания составляет около 1 % и наблюдается при осложненном течении инфильтративного туберкулеза – при развитии казеозной пневмонии или возникновении легочного кровотечения.

Несмотря на большое количество публикаций по изучению отдельных нозологий в виде ТГ, АХЗ и инфильтративного туберкулеза

Работа выполнена на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии имени В.М. Фролова ГУ ЛНР «ЛГМУ им. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

**Научный руководитель:** Соцкая Яна Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор, ГУ ЛНР «ЛГМУ им. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ», заведующая кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии имени В.М. Фролова

**Официальные оппоненты:** Щукина Елена Викторовна

доктор медицинских наук, доцент, ГОО ВПО ДОННМУ им. М. ГОРЬКОГО, заведующая кафедрой внутренних болезней № 1 (г. Донецк, ДНР)

**Ермоленко Александр Викторович**  
кандидат медицинских наук, доцент, ГОУ ВО ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ», заведующий кафедрой адаптивной физической культуры и физической реабилитации (г. Луганск, ЛНР)

**Ведущая организация:** ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского» (г. Симферополь, РФ)

Защита диссертации состоится «23» июня 2022 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.005.01 в ГУ ЛНР «ЛГМУ им. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» по адресу: 91045, ЛНР, г. Луганск, кв. 50-летия Обороны Луганска, дом 1г.

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

Автореферат разослан «20» мая 2022 г.

Учёный секретарь  
диссертационного совета Д 001.005.01  
кандидат медицинских наук, доцент

И.А. Белик

легких (ИТЛ), вопрос о клинико-патогенетических особенностях и эффективной терапии сочетанной патологии в научной литературе освещен недостаточно. В связи с чем целесообразно и перспективно проведение научных исследований в этом направлении.

**Степень разработанности проблемы исследования.** Хроническая патология печени (ХПП) является причиной, как временной, так и стойкой утраты трудоспособности у лиц молодого наиболее трудоспособного возраста, а также прогрессирующего течения ХГ с развитием в дальнейшем фиброза и цирроза печени (Суханов Д.С., 2014; Трухан Д.И., 2016, Шаповалова И.А., 2017). Токсическое поражение печени, независимо от этиологического фактора (алкоголь, химические вредные вещества, радиация и т.д.), сопровождается поражением мембран гепатоцитов и нарушением функций печени, прежде всего, белково-синтетической и детоксикационной, что должно учитываться при выборе адекватной медикаментозной терапии (Ташпулатова Ф. К., 2016; Сирчак Е.С., 2018; Шаповалова И.А., 2018). Тактика ведения таких пациентов заслуживает пристального внимания в силу достаточно частой встречаемости данной сочетанной патологии (Подымова С.Д., 2013; Снеговой А. В., 2016; Яковенко Э.П., 2017).

Имеются работы показывающие, что анемия отягощает течение, обуславливает прогрессирование и ухудшает прогноз ХДЗП. Частота анемии при ХДЗП достигает 80%. Изучение механизмов анемии при ХДЗП необходимо для своевременной коррекции и предотвращения как патологических изменений красной крови, так и заболевания органов дыхания (Ватутин М.В., 2012; Андреичев Н.А., 2014; Бородулин Б.Е., 2020).

АХЗ — сложный в патогенетическом отношении компонент ответа организма на длительно протекающий опухолевый, инфекционно-воспалительный или аутоиммунный процесс. В его основе лежит нарушенная пролиферация эритроидных предшественников. Анемия является следствием искаженного обмена железа, сниженного ответа на эритропоэтин и значительной активности про- и противовоспалительных цитокинов. Анемия также оказывает нежелательное влияние на качество жизни больных, вызывает снижение работоспособности, толерантности к физической нагрузке и сопровождается различными симптомами (одышка, головокружение, плохой аппетит и т. д.). Гипоксия, как следствие анемии, занимает одно из ведущих мест в развитии осложнений и прогрессировании ХЗП и является одной из причин, усугубляющих поражение печени (Охотникова Е. Н., 2012; Павлов А.Д., 2012; Суханов Д.С., 2013; Дядьк А.И., 2015; Ekstedt M., 2015).

Исследования ряда авторов (Ramappa V., 2012; Шилова М.В., 2016; Marjani M., 2016; Kazakov A., 2019) показывают, что в последнее десятилетие отмечены определенные изменения в течении клинических форм туберкулеза, в том числе ИТЛ. В. А. Аксёнова, Н. И. Клевко при изучении характеристики туберкулезного процесса, установили снижение удельного веса ограниченных процессов. Ими отмечен рост распространенных процессов, поражающих более доли легкого. По данным М.В. Типохиной в клинической структуре туберкулеза, обусловившего летальный исход заболевания, доля ИТЛ составляет 18,6 %.

При ХЗП возникают в той или иной степени нарушения протекающих в ней метаболических процессов. Кроме того, при ТГ всегда наблюдается гепатоцеллюлярная недостаточность той или иной степени выраженности. Важную роль в патогенезе как туберкулеза, так и заболеваний гепатобилиарной системы (ГБС) играют нарушения иммунного гомеостаза, особенно у больных с выраженным симптомами обострения заболеваний и длительным рецидивным течением (Нечаева О.Б., 2016; Павлова И.Р., 2017; Яковенко Э.П., 2017).

Учитывая вышеизложенное, при разработке схемы лечения больных токсическим поражением печени, сочетанным с АХЗ на фоне ИТЛ, наше внимание привлекла возможность использования при данной сочетанной патологии комбинированное средство с гепатопротекторным действием - препарата гепадифа (аденозин, витамины группы В, карнитин - АВГВК) и нуклеината натрия (рибонуклеиновые кислоты - РНК), а в комплексе медицинской реабилитации (МР) - гепатопротектора на основе гидролизата экстракта печени, содержащий цианокобаламин (ЭГЦП) - сирепар.

**Объект исследования:** иммуно-метаболические и простагландин-нуклеотидные звенья патогенеза токсического поражение печени у больных с АХЗ на фоне ИТЛ, а также результаты лечения и медицинской реабилитации пациентов с данной сочетанной патологией.

**Предмет исследования:** клинические проявления ТГ, показатели метаболизма и маркеров тканевой деструкции, клеточного и гуморального звеньев иммунитета, простагландинов, цитокинов, циклических нуклеотидов и эффективность лечения и медицинской реабилитации этих больных.

**Цель исследования:** выявить клинико-патогенетические особенности течения, обосновать лечение и медицинскую реабилитацию больных токсическим гепатитом, анемией хронических заболеваний и инфильтративного туберкулеза легких.

#### **Задачи исследования:**

1. Установить особенности клинического течения хронической

сочетанной патологии ГБС в виде токсического гепатита и анемии хронических заболеваний у больных инфильтративным туберкулезом легких.

2. Проанализировать биохимические показатели, характеризующие степень выраженности синдрома метаболической интоксикации и его энергетическое обеспечение, маркеров тканевой деструкции, а также исследовать состояние вторичных мессенджеров передачи информации в организме (ПГЕ2α, ПГF2α, цАМФ, цГМФ) у лиц с токсическим поражением печени, сочетанным с анемией хронического заболевания и инфильтративного туберкулеза легких.

3. Охарактеризовать нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунитета, системы фагоцитирующих макрофагов, цитокинового профиля крови и показателей интерферонового статуса у больных с токсическим поражением печени, сочетанным с анемией хронических заболеваний у больных инфильтративным туберкулезом легких.

4. Исследовать взаимосвязь между содержанием в плазме крови исследуемых цитокинов и клинических проявлений, степень активности воспаления и фиброза ткани печени у больных с токсическим гепатитом, сочетанным с анемией хронических заболеваний и наличием инфильтративного туберкулеза легких.

5. Обосновать необходимость и определить эффективность патогенетического лечения комбинации сложного гепатопротектора АВГВК и РНК в комплексной терапии больных токсическим гепатитом, сочетанным с анемией хронического заболевания и инфильтративным туберкулезом легких.

6. Оценить эффективность комбинации препаратов на основе ЭПЦ в комплексе средств медицинской реабилитации больных токсическим гепатитом, сочетанным с анемией хронических заболеваний и инфильтративным туберкулезом легких.

**Научная новизна исследования.** Впервые выявлены особенности патогенеза у больных с ТГ и АХЗ на фоне ИТЛ, которые характеризуются наличием выраженного синдрома метаболической интоксикации (СМИ), усилением процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) на фоне угнетения активности системы антиоксидантной защиты (АОЗ), в том числе системы глутатиона (СГ), угнетением эффективности энергетического метаболизма, а также наличием многоплановых изменений со стороны иммунной системы. В свою очередь, наличие АХЗ и ИТЛ способствуют прогрессированию патологического процесса в печени, что подтверждается данными комплексного клинического, биохимического и сонографического

обследования. Патогенетически обоснована целесообразность использования комбинации препаратов с действующим веществом АВГВК и иммуномодулирующим РНК для лечения и гепатопротектора на основе гидролизат экстракта печени крупного рогатого скота - ЭПЦ для МР.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Теоретическая значимость работы обусловлена раскрытием звеньев патогенеза. Практическая - важность разработанных клинических, биохимических и иммунологических критериев для оптимизации диагностики ТГ и АХЗ на фоне ИТЛ. Выделен спектр ключевых биохимических (уровень средних молекул (СМ), концентрация метаболитов ПОЛ, активность ферментов АОЗ, уровень ПГ и ЦН и иммунологических (состав Т-клеток, концентрация ЦИК, ЦПК, α-ИФН и γ-ИФН) изменений, свидетельствующих о достоверном влиянии ИТЛ на процесс прогрессирования воспаления в паренхиме печени. Патогенетически обоснованы и разработаны рекомендации комплексного лечения пациентов с ТГ и АХЗ на фоне ИТЛ с использованием комбинации препаратов АВГВК и РНК, а для МР с применением гепатопротектора с действующим веществом ЭПЦ.

**Методология и методы исследования.** Методология настоящей научной работы заключается в аналитико-статистической обработке информации по теме диссертации, динамическом обследовании рандомизированных групп больных с сочетанной патологией, их клинико-патогенетической характеристики, в выяснении эффективности предложенного лечения и МР, а также в использовании эмпирических (наблюдение, описание, измерение, сравнение, систематизация данных) и теоретических (анализ, синтез, классификация теоретических знаний, абстрагирование, индукция, дедукция) методов научного познания.

#### Положения, выносимые на защиту:

1. Основными звеньями патогенеза сочетанной патологии ТГ с АХЗ на фоне ИТЛ являются: выраженность синдрома метаболической интоксикации, усиление прооксидантных свойств крови на фоне угнетения антиоксидантных, избыточный уровень простагландинов (ПГЕ2α, ПГF2α) и циклических нуклеотидов (цАМФ, цГМФ).

2. Выраженность иммунных нарушений у больных с хронической патологией в виде ТГ и АХЗ на фоне ИТЛ, характеризуется вторичным иммунодефицитным состоянием в виде нарушений со стороны клеточного и гуморального звеньев иммунитета, системы фагоцитирующих макрофагов, цитокинового профиля крови, интерферонового статуса организма.

3. Показаны взаимосвязи цитокинов IL-6, ФНОα, ГМ КСФ и ТФР-

1β с клиническими проявлениями, гематологическими и морфологическими показателями, что характеризует активность воспалительного процесса в ткани печени и степень фиброза.

4. Разработана схема лечения хронической патологии ГБС с АХЗ у больных на фоне ИТЛ с использованием АВГВК и РНК в качестве комплексной терапии, которая способствует развитию стойкой клинической ремиссии данной сочетанной патологии.

5. У ряда пациентов не всегда в ходе лечения достигнута стойкая клинико-bioхимическая ремиссия, поэтому необходимо оптимизировать подходы к МР больных с данной сочетанной патологией с использованием препарата на основе ЭПЦ.

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

Основные результаты работы доложены на научно-практической конференции «Фундаментальная наука в современной медицине» (Минск, 2018), Первом Российском Гастроэнтерологическом конгрессе с международным участием «Гастроэнтерология России с рождения до старости» (Санкт-Петербург, 2018), Всероссийском Конгрессе «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2018), II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровый образ жизни и охрана здоровья» (Сургут, 2018), Международном Форуме врачей общей практики (семейных врачей) V-го Всероссийского съезда (Киров, 2018), VI Съезде терапевтов Сибири (Новосибирск, 2018), 83-й Всероссийской научной конференции «Молодёжная наука и современность» (Курск, 2018), Межрегиональной конференции терапевтов Южного федерального округа «Инновационные технологии в терапии: от клинических исследований к практике» (Ростов на Дону, 2018).

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

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из которых 6 статей в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК ЛНР, 5 статей - в профессиональных журналах, сборниках научных трудов и материалов конференций, 5 тезисов - в сборниках материалов съездов и научных конференций.

**Структура диссертации.** Диссертация изложена на русском языке на 198 страницах компьютерного набора текста, в том числе основной текст – на 171 странице и содержит: введение, обзор литературы, 6 глав собственных исследований, анализ полученных результатов, заключение и практические рекомендации. Список использованных источников содержит 216 работ. Диссертация иллюстрирована 45 таблицами, 16 рисунками и 8 клиническими наблюдениями.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Материалы и методы исследования.** В условиях терапевтического и консультативно - поликлинического отделения ГУ «ЛРПТД» ЛНР было обследовано 152 больных ТГ, сочетанным с АХЗ «ЛРПТД» ЛНР было обследовано 152 больных ТГ, сочетанным с АХЗ на фоне ИТЛ. Мужчин было 114 чел., женщин – 38 чел. Возраст больных колебался от 20 до 59 лет, в среднем -  $37 \pm 0,19$  лет. Все больные были рандомизированы на группы по возрасту, полу, длительности заболевания и лечению: основную (77 пациентов), сопоставления (75 лиц) и контрольную (50 человек).

Диагноз ТГ был установлен в соответствии с протоколами диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения (Приказ МЗ Украины № 271 от 13.06.2005 г.). Диагноз АХЗ выставляли с учетом данных анамнеза и результатов клинического обследования.

ИТЛ - выставлялся согласно унифицированного клинического протокола первичной, вторичной (специализированной) и третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи взрослым (Приказ МЗ Украины № 620 от 04.09.2014г.).

Для исключения парентеральных гепатитов проведено исследование сыворотки крови на их маркеры – ВГВ, ВГС и ВГД с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Из работы были исключены лица с аутоиммунными поражениями печени. Для оценки стадии фиброза печени использовали расчетную шкалу BARD (соотношение AcAT/АлАТ, ИМТ, наличие СД). Для проведения УЗИ печени использовали цифровую диагностическую систему SonoScapeSSI 8000 (датчики – C362 2-6 MHz; L743 5-15 MHz; 6V3 3-11 MHz; 2P1 1-4.4 MHz). Использовали неинвазивные методы

диагностики: тест ФиброМакс с учетом некоррелирующих между собой биохимических показателей (α2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, ГГТ, общий билирубин), а также проводили эластометрию на аппарате «FibroScan 502 F01499», датчик – 70922.

Кроме общеклинического обследования все больные подлежали комплексному инструментально-лабораторному исследованию. Общепринятые лабораторные методы исследования включали клинический анализ крови и мочи, исследование уровня глюкозы в крови. Для оценки функционального состояния печени изучали следующие биохимические показатели: уровень общего билирубина и его фракций, активность сывороточных аминотрансфераз - АЛАТ и АСАТ и экскреторных ферментов - щелочной фосфатазы (ЩФ) и γ-глутамилтранспептидазы (ГГТП), β-липпопротеидов в крови.

Дополнительные биохимические исследования, которые проводились у обследованных больных, включали изучение активности липопероксидации по содержанию в крови конечных продуктов - малонового диальдегида (МДА) и дисеновых коньюгатов (ДК). Изучали также уровень перекисного гемолиза эритроцитов (ПГЭ), активности ферментов системы АОЗ – супероксиддисмутазы (СOD) и катализы (КТ). Для характеристики системы глутатиона (СГ) были проанализированы концентрации восстановленного и окисленного глутатиона (ВГ и ОГ) в сыворотке, а также активность специфических ферментов: глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР) и глутатионтрансферазы (ГТ) в эритроцитах. Концентрацию цАМФ, цГМФ, ПГЕ2 и ПГФ2α в крови изучали радиоиммунным методом.

Также изучали общую активность ключевого ферmenta (КФ) анаэробного гликозилазы лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и ее изоферментный спектр методом электрофореза в агарозных блоках на приборе ПЭФ-3. Уровень макроэргических соединений адениловой системы (АТФ, АДФ, АМФ) исследовали методом тонкослойной хроматографии на пластинах Silufol.

Иммунологические исследования включали изучение основных показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, цитокинового профиля крови (ЦПК), интерферонового статуса организма. Анализировали содержание в периферической крови популяций Т (CD3 +) и В-лимфоцитов (CD22 +). Высчитывали иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 (Th/Ts). Функциональную активность Т-лимфоцитов изучали с помощью реакции бластной трансформации лимфоцитов при ее постановке микрометодом с использованием в качестве неспецифического митогена фитогемагглютинина. Исследование функциональной активности

моноцитов осуществляли чашечным методом (Фролов В.М. и соавт., 1990); используя живую сухотную культуру *Staph. aureus*, штамм 505 (Институт Пастера, СПб.). Тест торможения макрофагов дермы ставили на модели "кожного окошка" (Векслер Х.М. и соавт., 1989).

Концентрацию ЦИК и их молекулярный состав в сыворотке крови определяли методом преципитации в растворе полистиленгликоля (ПЭГ). Уровень провоспалительных (IL-1β, IL-2, IL-6, ФН1α) и противовоспалительного (IL-4), а также профиброгенных (ГМ-КСФ и ТФР 1β) цитокинов в крови определяли с помощью сертифицированных реагентов производства ООО "Протеиновый контур" (ProCon, РФ - СПб) методом ИФА.

Больные, которые были под наблюдением, в период очередного обострения хронической патологии ГБС получали общепринятое лечение, которое включало диету, препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХ), дезинтоксикационную терапию, эссенциальные фосфолипиды, при необходимости - симптоматическую терапию. Пациентам основной группы дополнительно был назначен комплекс лечебных мероприятий: АВГВК по 1 флакону в 400 мл. 0,5% раствора глюкозы внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 10-14 дней, далее по 2 капсулы 3 раза в день в течение 30-40 суток и РНК -2 (0,5 г) капсулы 3 раза в сутки в течение 25-30 дней. В период МР больные первой группы дополнительно получали современный гепатопротектор ЭПЦ по 3 мл. внутримышечно в течение 2-6 недель.

Статистическую обработку полученных результатов исследования осуществляли на персональном компьютере AMD Athlon 3600+ с помощью одно- и многофакторного дисперсионного анализа (пакеты лицензионных программ Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof и Statistica).

**Результаты собственных исследований и их обсуждение.** Клиническая картина ТГ, сочетанного с АХЗ на фоне ИТЛ у обследованных больных характеризовалась наличием симптоматики обострения воспалительного процесса в паренхиме печени, при этом тяжесть в правом подреберье отмечали 122 человека (79,7%), горечь во рту - 83 больных (54,2%), металлический привкус - 44 (28,7%). При осмотре у 99 (64,7%) больных наблюдалась субкитеричность склер, чаще по перipherии, у 116 (75, 8%) - наличие голубого цвета склер (признак Високовича), у 125 (81,7%) пациентов отмечалась умеренно выраженная пальмарная эритема, у 121 (79,0%) - мраморность кистей (чаще ладоней) и предплечий, у 95 (62,1%) - матовость ногтевых лож, у 98 (64,0%) - цианоз ногтей, у 138 (91,0%) больных выявлены телеангиоэктазии, у 96 человек (62,7%) - расширение мелких венозных

сосудов на коже боковых поверхностей туловища, в отдельных случаях также на лице. Язык у всех обследованных плотно обложен белым, серым или грязным желтоватым налетом. Гепатомегалия различной степени выраженности отмечалась у всех больных, в том числе увеличение печени в пределах 2-3 см было у 41 человека (26,8%), 4-5 см - у 87 пациентов (56,9%), 6 см и более - у 25 больных (16,3%). Край печени у большинства обследованных был тупой, закругленный; чувствительность или умеренная болезненность печеночного края при пальпации отмечалась у 84 пациентов (54,9%). Нижний полюс селезенки в большинстве случаев пальпировался в положении больного на правом боку или в позиции стоя.

Характерным было наличие астено-невротического синдрома, характеризующегося слабостью, недомоганием у всех больных; повышенная утомляемость отмечалась у 147 человек (96,1%), эмоциональная лабильность - у 111 пациентов (72,5%), колебания настроения - у 134 больных (87,6%), снижение аппетита - у 96 больных (62,7%); нарушение сна в виде поверхностного, беспокойного сна отмечали 76 пациентов (49,7,0%). Повышенную раздражительность наблюдали у 141 (92,1%) больных. Почти треть больных (51 человек; 33,3%) жаловалась на чувство тревоги, беспричинные страхи.

У 77,6 % пациентов имело место наличие фиброза печени, что было подтверждено показателями BARD. При проведении ФиброМакса отсутствие фиброза - F0 регистрировали у 34 (22,4%) пациентов; F1 - у 72 (47,3%) пациентов; F2 - у 46 (30,3%) больных. Ультразвуковыми признаками токсического гепатита считали диффузную гиперэхогенность паренхимы печени, неоднородность ее структуры и нечеткость сосудистого рисунка.

В качестве сопутствующей патологии у больных основной группы было выявлено: XНХ - 43 (55,8%), СР - 13 (16,9%), ХП - 29 (37,7%), ХГД - 14 (18,2%), ХТ - 22 (28,6%), ХФ - 15 (19,5%), гипертоническая болезнь (ГБ) - 13 (16,8%), сахарный диабет (СД) II типа - 9 (11,7%); в группе сопоставления: XНХ - 40 (53,3%), СР - 13 (17,3%); ХП - 24 (32,0%); ХГД - 14 (18,7%); ХТ - 18 (24,0%); ХФ - 17 (22,7%), ГБ - 12 (16,0%), СД II типа - 8 (10,7%), которые были в фазе ремиссии и не требовали назначения лечения.

При биохимическом обследовании больных до начала лечения было характерно наличие умеренного повышения содержания общего билирубина в крови (в среднем в 1,5 раза;  $p<0,05$ ), уровень прямого билирубина был повышенный в 3,1 раза ( $p<0,001$ ), активность АлАТ - в 2,78 раза ( $p<0,001$ ), АсАТ - в 2,2 раза ( $p<0,001$ ), уровень сывороточного альбумина был снижен в 1,3 раза ( $p<0,01$ ). О наличии синдрома

холестаза у 37 (24,2%) пациентов свидетельствовало повышение активности экскреторных ферментов: ГТП - в 2,1 раза ( $p<0,001$ ), ЩФ - 2,8 раза ( $p<0,001$ ), а также концентрации холестерина в 1,3 раза и  $\beta$ -липпопротеидов - в 1,5 раза ( $p<0,05$ ).

У больных с ТГ, сочетанным с АХЗ на фоне ИТЛ мы отмечали снижение уровня АТФ в крови в среднем в 1,8-1,9 раза ( $p<0,01$ ), повышение концентрации общей активности ЛДГ в 1,6 раза ( $p<0,01$ ). Индивидуальный анализ показал, что более существенному снижению уровня АТФ соответствовал максимальный рост активности "аназральных" фракций ЛДГ<sup>4+5</sup>.

В контрольной группе обследованных больных сдвиги биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние печени, были менее значительны.

Также установлено повышение содержания СМ в сыворотке крови больных ТГ, сочетанным с АХЗ, на фоне ИТЛ в 4,83 - 4,88 раза, что свидетельствует о высокой интенсивности эндогенной интоксикации. Концентрация конечного продукта ПОЛ - МДА у пациентов с коморбидной патологией ГБС была в среднем в 2,14 - 2,17 раза выше нормы ( $p<0,001$ ), ДК был в среднем в 1,97 - 2 раза выше нормы ( $p<0,001$ ). Активность КТ у 46 человек (30,4%) была повышена, у 70 пациентов (45,9%) снижена, у 36 больных (23,7%) в пределах нормы, в результате общая активность КТ была в среднем в 1,26 - 1,3 раза ниже нормы ( $p<0,001$ ), СOD - в 1,75 - 1,8 раза ( $p<0,001$ ). Уровень ВГ был сниженным и составлял в среднем  $0,62 \pm 0,03$  ммоль/л, концентрация ОГ была наоборот выше нормы в 3,5 раза, коэффициент ВГ/ОГ в среднем в 5,73 раза был выше показателя нормы.

При анализе результатов иммунологического обследования имели место существенные сдвиги со стороны изученных иммунологических показателей. При этом суммарно они характеризовались Т-лимфопенией, дисбалансом субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, преимущественно за счет снижения количества циркулирующих Т-хеллеров/индукторов (CD 4+). Установлено, что концентрация ЦПК в сыворотке крови при обострении ТГ, сочетанным с АХЗ на фоне ИТЛ была существенно повышена в среднем в 1,77 - 1,78 раза в основном за счет накопления наиболее фракций. При изучении ЦПК у больных ТГ, сочетанным с АХЗ на фоне ИТЛ отмечался дисбаланс в системе ЦПК. Было характерно достоверное повышение концентрации провоспалительных ЦПК в крови. Это свидетельствовало о превалировании в сыворотке крови больных провоспалительных ЦПК над противовоспалительными. Концентрация гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) и 1-

человеческого трансформирующего фактора роста бета-1 (ТФР-1 $\beta$ ) у больных с ХГ были повышены в сравнении с лицами не имеющими ИТЛ, что говорило о том, что цитокиновая система находится в состоянии повышенной активности. Выявлена взаимосвязь между содержанием ГМ-КСФ и размерами печени, а также прямая корреляционная связь между содержанием ГМ-КСФ и ТФР-1 $\beta$  в крови и уровнем белковосвязанного гидроксипролина. Более выраженная «капилляризация» синусоидов и образование коллагена I типа в портальных трактах и пространстве регистрируется при повышенном содержании ГМ-КСФ и ТФР-1 $\beta$ . Повышение концентрации в плазме крови ФНО $\alpha$  и ГМ-КСФ свидетельствует о вероятном участии ЦК в формировании гепатомегалии, а повышение уровня ГМ-КСФ и ТФР-1 $\beta$  и морфологических маркеров коллагенеза - в нарушении метаболизма коллагена.

Проведение исследования интерферонового статуса до начала лечения позволило установить, что у больных с данной сочетанной патологией, отмечается определенный дисбаланс. Активность СИФ была снижена в среднем в 3,3 раза. Анализ интерферонового статуса позволил также установить снижение содержания  $\alpha$ - и  $\gamma$ -ИФН.

После проведенного лечения мы наблюдали, что в основной группе больных концентрация СМ в крови снизилась в среднем в 4,8 раза относительно исходного показателя и достигла верхней границы нормы ( $p<0,01$ ), тогда как в группе сопоставления - только в 2 раза и оставалась достоверно повышенной по сравнению с показателями основной группы ( $p<0,01$ ). У подавляющего большинства больных основной группы концентрация продуктов ПОЛ - МДА и ДК нормализовалась, тогда как в группе сопоставления их уровень оставался выше нормы. Действительно, концентрация МДА в этот период была в среднем в 1,66 раза выше нормы ( $p < 0,01$ ). Уровень промежуточных продуктов липопероксидации - ДК крови больных группы сопоставления был в среднем в 1,54 раза выше нормы ( $p<0,01$ ) и в 1,53 раза выше концентрации ДК в крови больных основной группы ( $p<0,05$ ). Показатель активности КТ у больных с ТПП, сочетанным с АХЗ на фоне ИТЛ группы сопоставления был в 1,2 раза ниже нормы ( $p<0,05$ ) и в 1,17 раза ниже, чем в основной группе ( $p<0,05$ ).

В основной группе отмечено более выраженное уменьшение содержания ПГF2 $\alpha$  в результате чего коэффициент ПГE2/ПГF2 $\alpha$  у этих пациентов повысился до  $1,0 \pm 0,04$ , в то время как в группе сопоставления он был достоверно сниженным. Разница выявлена также в динамике ЦН в указанных двух группах. Действительно, концентрация цАМФ снизилась в основной группе в среднем в два, в то

время в группе сопоставления - только в 1,4 раза.

После завершения курса лечения было установлено, что в основной группе больных под влиянием проводимой терапии количество CD3+-клеток и Т-хелперов/индукторов (CD4+) значительно повысилось до нижней границы нормы, в связи с чем иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 также приблизился к нормальному значению. В основной группе пациентов концентрация IL-1 $\beta$  снизилась относительно исходного показателя в 2,31 раза и была в пределах верхней границы нормы ( $p>0,1$ ). Содержание ФНО $\alpha$  в сыворотке крови больных основной группы снизилось в среднем в 1,75 раза относительно исходного значения и достоверно не отличалось от нормы ( $p>0,1$ ). В то же время уровень противовоспалительного ЦК IL-4 повысился относительно начального значения в среднем в 1,47 раза и достиг нормальных показателей ( $p>0,1$ ). В группе сопоставления наблюдалась существенно меньшая положительная динамика ЦК в сыворотке крови.

У пациентов основной группы под влиянием проводимой терапии активность СИФ, уровни  $\alpha$ - и  $\gamma$ -ИФН значительно повысились и практически не отличались от нормальных показателей. При изучении активности СИФ после завершения лечения у больных группы сопоставления установлено, что она претерпела немало положительных изменений, но оставалась в 1,7 раз меньше нормы ( $p<0,05$ ).

Для создания рациональной программы проведения МР нами было обследовано две группы больных с диагнозом ТГ и АХЗ на фоне ИТЛ: первая группа (34 человека) и вторая группа (32 человека). Пациенты первой группы получали МР в соответствии с предложенным курсом, то есть комбинация препаратов с гепатопротекторным действием содержащих гидролизат экстракта печени крупного рогатого скота и цианокобаламин - сирепара. Пациенты второй группы получали известный курс МР.

При иммunoлогическом обследовании больных ТГ и АХЗ на фоне ИТЛ до начала МР выявлено повышение общей концентрации ЦИК в сыворотке крови, а именно - у больных первой группы в среднем в 1,74 раза, а у пациентов второй группы - в 1,68 раза. Действительно, абсолютное количество среднемолекулярных ЦИК было повышено у обследованных пациентов первой группы в среднем в 2,42 раза, а у пациентов второй группы - в 2,33 раза, мелкомолекулярных ЦИК у больных первой группы в среднем в 1,71 раза, у пациентов второй - в среднем в 1,6 раза.

При повторном изучении иммunoологических показателей после завершения курса МР было установлено, что в первой группе больных с

сочетанной патологией за указанный срок отмечено существенное улучшение и у части больных – практически полная нормализация изученных показателей, в то время как у больных второй группы, несмотря на некоторую тенденцию к улучшению, значение данных показателей на момент завершения курса МР существенно отличались как от показателей нормы, так и первой группы – концентрация уровня ЦИК в сыворотке крови больных второй группы в этот период была в 1,29 раза выше нормы, относительное количество среднемолекулярных ЦИК было в 1,27 раза и абсолютное содержание в 1,64 раза выше, чем в норме, абсолютное количество мелкомолекулярных ЦИК – в среднем в 1,36 раза.

По данным диспансерного наблюдения длительность полноценной клинико-биохимической ремиссии у больных с ТГ и АХЗ на фоне ИТЛ при использовании курса препарата с действующим веществом ЭПШ у 29 пациентов (85,3%) первой группы достигала 1 года и больше, у 5 (14,7%) – от 6 до 11 месяцев. Так, клинико-биохимические показатели у этих больных оставались стабильными, работоспособность пациентов не страдала, по нашим данным биохимического и иммунологического исследования дальнейшего прогресса патологического процесса в ГБС не отмечалось. Во второй группе продолжительность ремиссии в большинстве случаев была намного меньше и составила у 5 пациентов (15,7%) – от 3 до 6 месяцев, у 4 пациентов (12,5%) – от 7 до 11 месяцев и только у 23 (71,8%) – 1 год и больше. Поэтому клинико-биохимическая ремиссия продолжительностью 1 год и больше у больных, первой группы отмечалась в 3,5 раза чаще, чем у пациентов второй группы ( $P<0,01$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертации приведено новое решение научной задачи в области медицины, а именно – внутренних болезней, которое заключается в том, что установлены иммунологические, метаболические и воспалительные дегенеративные звенья патогенеза и разработаны рациональные подходы к лечению и медицинской реабилитации больных токсическим гепатитом с анемией хронического заболевания на фоне инфильтративного туберкулеза легких. Основой для заключения являются следующие выводы:

1. Клиническая картина у больных ТГ, сочетанным с АХЗ на фоне ИТЛ проявляется сочетанием диспептического (89,6%), болевого (65,7%), гепатосplenомегалического (88,3%), астено-невротического (98,7%) и/или астено-депрессивного (95,6%) симптомокомплексов,

прогрессированием воспалительного процесса в паренхиме печени при наличии фоновой хронической патологии органов дыхания и развитием анемии хронического заболевания.

2. При обострении ТГ, сочетанным с АХЗ, на фоне ИТЛ, имеется синдром метаболической интоксикации (СМИ), что в биохимическом плане проявляется увеличением содержания в крови СМ, повышение интенсивности процессов липопероксидации с накоплением в крови продуктов ПОЛ – МДА и ДК (в среднем в 2,4 и 2,3 раза соответственно;  $p<0,01$ ) на фоне снижения антиоксидантных свойств ферментного звена системы АОЗ в виде угнетения активности СОД (в 1,9 раза;  $p<0,05$ ) и разнонаправленных изменений со стороны каталазы.

3. У больных ТГ, сочетанным с АХЗ на фоне ИТЛ, выявлены выраженные нарушения энергетического метаболизма, уменьшением концентрации АТФ в крови и падением электрического заряда эритроцитов, а также отмечены разнонаправленные изменения маркеров тканевой деструкции (уменьшение ЛДГ<sub>1+2</sub> в 1,13 раза и увеличение ЛДГ<sub>4+5</sub> в 2,89 раза;  $P<0,01$ ), коррелирующие с показателями окислительного фосфорилирования из-за переключения энергетического обмена на менее эффективный путь анаэробного гликолиза.

4. Установлены существенные сдвиги уровня ПГ в плазме крови в виде увеличения ПГF<sub>2α</sub> (3,6 – 4,8 раза;  $P<0,01$ ) и менее значимого ПГE<sub>2</sub> (1,2 – 1,5 раза;  $P<0,01$ ), отражающие дисбаланс простагландинов при обострении воспалительного процесса в гепатобилиарной системе. Кроме того, существенным изменениям подверглись циклические нуклеотиды, а именно циклический АМФ увеличился в 2,5 раза, в то время как уровень циклического ГМФ увеличился лишь в 1,6 раза ( $P<0,01$ ).

5. Иммунологические нарушения у пациентов с сочетанной патологией характеризуются четко выраженным дисбалансом субпопуляционного состава Т - лимфоцитов с дефицитом циркулирующих CD4+ лимфоцитов, а также уменьшением иммунорегуляторного индекса и, значительным угнетением РБТЛ с ФГА, накопление в крови ЦИК, преимущественно за счет повышения содержания наиболее патогенных средне- (11S – 19S) и мелкомолекулярных (<11S) фракций, существенное и длительное повышение концентрации в крови провоспалительных ЦК – ФНОα, IL-1β, IL-2, IL-6 и наоборот противовоспалительного ЦК IL-4. дисбаланс в системе интерфероногенеза, который характеризовался существенным угнетением активности СИФ и уменьшением концентрации α - и γ-ИНФ в сыворотке крови.

6. У больных ТГ с сочетанной патологией, фактором риска развития воспалительного процесса в ткани печени и степени фиброза, установлена прямая корреляционная зависимость между содержанием в плазме крови: ФНО- $\alpha$  ( $r = +0,694$ ;  $P < 0,05$ ) и уровнем IL-1 $\beta$  ( $r = +0,685$ ;  $P < 0,05$ ), профibrогенных ГМ-КСФ ( $r = +0,678$ ;  $P < 0,05$ ) и ТФР-1 $\beta$  ( $r = +0,684$ ;  $P < 0,05$ ), гепатомегалией, а также, повышением СМ в крови ( $r = +0,656$ ;  $P < 0,05$ ).

7. Применение комбинации гепатопротектора АВГВК и РНК у пациентов с обострением ХГ с АХЗ, на фоне ИТЛ положительно повлияло на течение сочетанной патологии, способствовало ликвидации СМИ, исчезновению нарушений со стороны энергетического метаболизма, нормализации содержания как общей ЛДГ (в 2,3 раз) так и изоферментов ЛДГ4+5 и коэффициента ЛДГ4+5/ЛДГ1+2, уменьшению интенсивности процессов ПОЛ (в 1,9 раза;  $p < 0,05$ ) и восстановлению антиоксидантных свойств крови, как ферментного звена системы АОЗ – КТ (в 1,2 раза;  $p < 0,01$ ) и СОД (в 2,1 раза;  $p < 0,01$ ), так и редокс-системы глутатиона.

8. Для предупреждения обострения патологического процесса в ГБС целесообразно проводить МР с использованием препарата с действующим веществом ЭПЦ обеспечивающего улучшение функционального состояния печени, способствующего ликвидации СМИ, восстанавливающего иммунологический и биохимический гомеостаз, а также достижению стойкой клинико-биохимической ремиссии.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным ТГ, сочетанным с АХЗ на фоне ИТЛ, с целью оптимизации лечения и достижения стойкой клинико-биохимической ремиссии заболевания целесообразно включать в лечебный комплекс комбинацию препаратов с гепатопротекторным, иммуномодулирующим, антиоксидантным свойствами АВГВК по 1 флакону в 400 мл 0,5% раствора глюкозы внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 10-14 дней, далее по 2 капсулы 3 раза в день в течение 30-40 суток и РНК -2 (0,5 г) капсулы 3 раза в сутки в течение 25-30 дней.

2. При проведении диспансерного наблюдения больных ТГ, сочетанного с АХЗ, на фоне ИТЛ, после завершения основного курса лечения с целью ликвидации остаточных явлений патологического процесса в паренхиме печени и поддержания устойчивой долговременной ремиссии заболевания надо назначать современный гепатопротектор ЭПЦ по 3 мл. внутримышечно в течение 2-6 недель.

3. Диагностическими критериями обострения патологического процесса в печени в периоде диспансерного наблюдения больных являются, кроме клинических проявлений, повышение уровня СМ в крови до 2,12 г/л и более, концентрации среднемолекулярных ЦИК - до 1,15 г/л и более и ФНО $\alpha$ /IL-4 – 2,21.

### Основные научные публикации по теме диссертационного исследования

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

- Сидорова, Н.С. Клинико-биохимические особенности у больных с хроническим токсическим поражением печени, с анемией хронического заболевания на фоне перенесенного туберкулеза легких / Н.С. Сидорова, Я.А. Соцкая // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической генетики и клинической имmunологии. – 2017. – №3 (141). – С. 49-57.
- Сидорова, Н.С. Оценка состояния антиоксидантной системы и перикисового окисления липидов у больных с хроническим токсическим поражением печени, с анемией хронического заболевания на фоне перенесенного туберкулеза легких / Н.С. Сидорова, Я.А. Соцкая // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической имmunологии. – 2018. – №2 (146). – С. 49-55.
- Сидорова, Н.С. Динамика показателей редокс-системы глутатиона у больных с хроническим токсическим поражением печени и анемией хронического заболевания на фоне перенесенного инфильтративного туберкулеза легких / Н.С. Сидорова // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической имmunологии. – 2018. – №3 (147). – С. 35-40.
- Сидорова, Н.С. Активность сывороточной лактатдегидрогеназы и ее изоферментный спектр у больных хроническим токсическим поражением печени, с анемией хронического заболевания на фоне перенесенного туберкулеза легких / Н.С. Сидорова, Я.А. Соцкая // Таврический медико-биологический вестник. – 2018. – Т. 21(№ 3). - С. 91- 96.
- Сидорова, Н.С. Оценка субпопуляционного состава лимфоцитов при хроническом токсическом поражении печени и анемии хронического заболевания на фоне перенесенного инфильтративного туберкулеза легких / Н.С. Сидорова, Я.А. Соцкая // Якутский медицинский журнал. – 2018. – Т. 64 (№4). – С. 9-12.

6. Сидорова, Н.С. Динамика показателей системы глутатиона у больных с токсическим гепатитом, анемией хронических заболеваний и инфильтративным туберкулезом легких / Н.С. Сидорова, Я.А. Соцкая // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2021. – Т. 19 (№3). – С. 17 – 22.

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

7. Сидорова, Н.С. Оценка показателей адениловой системы у больных с хроническим токсическим поражением печени и анемией хронического заболевания на фоне перенесенного туберкулеза легких / Н.С. Сидорова, Я.А. Соцкая // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2018. – Т. 58 (№2). – С. 23-26.

8. Сидорова, Н.С. Уровень концентрации средних молекул у больных с хроническим токсическим поражением печени и анемией хронического заболевания на фоне перенесенного инфильтративного туберкулеза легких / Н.С. Сидорова, Я.А. Соцкая // Приложение к журналу вестник Дагестанской государственной медицинской академии – 2018. – №3(28). – С. 27-28.

9. Сидорова, Н.С. Состояние системы глутатиона у больных с хроническим токсическим поражением печени и анемией на фоне перенесенного инфильтративного туберкулеза легких / Н.С. Сидорова, Я.А. Соцкая // Сборник статей II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровый образ жизни и охрана здоровья». – Сургут, 2018. – С. 66 – 69.

10. Сидорова, Н.С. Особенности клинико-биохимических показателей у больных с хроническим токсическим поражением печени, с анемией хронического заболевания на фоне перенесенного инфильтративного туберкулеза легких / Н.С. Сидорова, Я.А. Соцкая // Сборник материалов межрегиональной конференции терапевтов Южного федерального округа «Инновационные технологии в терапии: от клинических исследований к практике». – Ростов на Дону, 2018. – С. 109 – 115.

11. Сидорова, Н.С. Оценка показателей клеточного иммунитета у больных с хроническим токсическим поражением печени, и анемией на фоне перенесенного туберкулеза легких / Н.С. Сидорова, Я.А. Соцкая // Материалы съездов молодых дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Фундаментальная наука в современной медицине». – Минск, 2018. – С. 542-545.

12. Сидорова, Н.С. Оценка показателей клеточного иммунитета у больных с хроническим токсическим поражением печени, с анемией хронического заболевания на фоне перенесенного туберкулеза легких / Н.С. Сидорова, Я.А. Соцкая // Медицина: теория и практика. – 2018. – Т. 3 (№1). – С. 82 – 83.

13. Сидорова, Н.С. Характеристика состояния антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов у больных с хроническим токсическим поражением печени, с анемией хронического заболевания на фоне перенесенного туберкулеза легких / Н.С. Сидорова // Сборник 83-й Всероссийской научной конференции «Молодёжная наука и современность». – Курск, 2018. – С. 80.

14. Сидорова, Н.С. Оценка показателей адениловой системы у больных с хроническим токсическим поражением печени, с анемией хронического заболевания на фоне перенесенного туберкулеза легких / Н.С. Сидорова, Я.А. Соцкая // Материалы Всероссийского конгресса «Боткинские чтения». – Санкт-Петербург, 2018. – С. 352-353.

15. Сидорова, Н.С. Характеристика клинико-биохимических показателей у больных с хроническим токсическим поражением печени, с анемией хронического заболевания на фоне перенесенного инфильтративного туберкулеза легких / Н.С. Сидорова, Я.А. Соцкая // Материалы международного форума врачей общей практики семейных врачей. – Киров, 2018. – С. 18-19.

16. Сидорова, Н.С. Оценка состояния редокс-системы глутатиона у больных с хроническим токсическим поражением печени и анемией хронического заболевания на фоне перенесенного инфильтративного туберкулеза легких / Н.С. Сидорова, Я.А. Соцкая // Материалы VI съезда терапевтов Сибири. – Новосибирск, 2018. – С. 75.

**АННОТАЦИЯ**

**Сидорова Н.С. Клинико-патогенетическое обоснование диагностики, лечения и медицинской реабилитации токсического гепатита с анемией хронических заболеваний у больных инфильтративным туберкулезом легких. – Рукопись.**

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

В работе дана оценка факторов риска в развитии патологии печени с АХЗ на фоне ИТЛ: сохранение в течение длительного периода у больных астено-невротического синдрома, дисбаланса ПОЛ -, АОЗ, повышения уровня СМ в крови, а также провоспалительных ЦК (IL-1 $\beta$ , IL-2, ФНП $\alpha$ , IL-6) в крови, наличие нарушений со стороны показателей системы иммунитета. Проведение лечения обеспечивает стойкую клинико-биохимическую ремиссию, а в патогенетическом плане – восстановление метаболического и иммунного гомеостаза.

**Ключевые слова:** токсическая патология печени, анемия хронических заболеваний, инфильтративный туберкулез легких, клиника, патогенез, лечение, реабилитация.

**SUMMARY**

**Sidorova N.S. Clinical and pathogenetic substantiation of diagnosis, treatment and medical rehabilitation of toxic hepatitis with anemia of chronic diseases in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis. – Manuscript.**

Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences on speciality 14.01.04 – Internal diseases (medical sciences). – SAINT LUKA LSMU. - Lugansk, 2022.

The dissertation presents an assessment of risk factors in the development of liver pathology with anemia of chronic diseases against the background of pulmonary tuberculosis: the persistence of astheno-neurotic syndrome for a long period, an imbalance in the antioxidant defense system, an increase in the level of MM in the blood, as well as pro-inflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-2, FNP $\alpha$ , IL-6), the presence of violations from the indicators of the immune system. The treatment provides stable clinical and biochemical remission, and in pathogenetic terms – the restoration of metabolic and immune homeostasis.

**Key words:** toxic liver pathology, anemia of chronic disease, infiltrative pulmonary tuberculosis, clinic, pathogenesis, treatment, rehabilitation.

Подписано в печать 25.04.2022

Формат 60x84 1/16. Бумага офсетная. Гарнитура Times.

Печать офсетная. Усл. печ. л. 1,0.

Тираж 100 экз. Заказ № 56.

Цена договорная.

Отпечатано в

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