

На правах рукописи

БИЛАЛОВА
Алиса Расимовна

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ И ЦИРРОЗАМИ ПЕЧЕНИ**

14.01.09 – инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2015

Работа выполнена в ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Макашова Вера Васильевна

Официальные оппоненты:

Знойко Ольга Олеговна - доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии

Блохина Наталья Петровна - доктор медицинских наук, профессор

ведущий научный сотрудник ФГБУ "Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи" Минздрава России, заведующая отделением вирусных гепатитов, вирусных инфекций и паразитологии консультативно-диагностического центра ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ»

Ведущая организация: ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России

Защита диссертации состоится «18» декабря 2015 года в 13 час. 30 мин. на заседании диссертационного совета Д 208.114.01 при ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора по адресу: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора по адресу: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а.

Автореферат разослан «__» _____ 2015 года

Учёный секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук,

профессорГорелов Александр Васильевич

Актуальность проблемы

Вирусные гепатиты (ВГ) по своей социальной значимости занимают особое место в инфекционной патологии. Это обусловлено их широким распространением среди трудоспособного населения, прогрессирующим течением, труднодоступностью и дороговизной лечения [Корой П.В., 2010]. Вирус гепатита С (ВГС) обладает наиболее высоким хронизирующим потенциалом среди всех вирусных гепатитов. [Майер К.-П., 1999; Барамзина С.В. 2014; European Association for the Study of the Liver, 2014].

По данным ВОЗ около 2 миллиардов человек на земном шаре употребляют спиртные напитки и 76,3 миллионов имеют заболевания, связанные с употреблением алкоголя. У 15-20% лиц, злоупотребляющих алкоголем, развивается хронический гепатит (ХГ) или цирроз печени (ЦП) [Азжаргал Б., 2013].

По мнению многих исследователей гепатотропные вирусы, в частности ВГС, способствуют развитию тяжелых форм алкогольной патологии печени [Маевская М.В., 2006; Хазанов А.И., 2006; Винницкая Е.В., 2014].

В патогенезе ХГ и прогрессировании их в ЦП большое значение имеет нарушение внутрипеченочной гемодинамики, что может быть связано с повреждением эндотелиальной выстилки синусоидов и дисфункцией эндотелия. [Wynn A., 2008; Щекотова А.П., 2012].

Вместе с тем, известно, что поражение ткани печени влияет на функцию системы гемостаза, так как все факторы свертывания и фибринолиза, в основном, синтезируются в печени. Характер нарушений системы гемостаза при патологии печени сложен, часто непредсказуем и касается всех звеньев гемостаза.

В связи с этим является целесообразным исследование системы гемостаза у больных хроническими гепатитами и циррозами печени различной этиологии.

Цель исследования

Выявить особенности клиники и нарушений в системе гемостаза и определить их взаимосвязь с биохимическими изменениями при гепатитах и циррозах печени сочетанной (ВГС + алкоголь) и алкогольной этиологии.

Задачи исследования

1. Дать сравнительную характеристику клинико-биохимических показателей у больных хроническими гепатитами микст (ВГС+ алкоголь) и алкогольной этиологии.

2. Выявить клинико-биохимические особенности цирроза печени микст (ВГС + алкоголь) и алкогольного генеза и дать их сравнительную оценку.

3. Определить изменения в системе гемостаза у больных хроническими гепатитами сочетанной (ВГС+ алкоголь) и алкогольной этиологии.

4. Выявить нарушения в системе гемостаза у пациентов с циррозами печени различного генеза.

5. Провести корреляционный анализ и установить корреляционные взаимосвязи между биохимическими показателями, основными параметрами системы гемостаза при хронических гепатитах и циррозах печени микст (ВГС + алкоголь) и алкогольной этиологии.

Научная новизна

Впервые в динамике получены комплексные сравнительные данные по клиническим, биохимическим и гемостазиологическим показателям у больных хроническими гепатитами и циррозами печени сочетанной (ВГС + алкоголь) и алкогольной этиологии, находившихся на стационарном лечении.

Впервые проведенное сравнение распространенности генотипов у больных хроническими гепатитами и циррозами печени смешанной этиологии (ВГС + алкоголь) выявило более частое обнаружение вируса гепатита С 3 генотипа и низкой степени его репликации.

Впервые проведен детальный анализ каждого биохимического и гемостазиологического показателя у больных хроническими гепатитами и циррозами печени различной этиологии, который выявил максимальную степень их изменения при циррозе печени класса В сочетанной этиологии и при циррозе печени класса С алкогольного генеза.

Практическая значимость

Определены гемостазиологические особенности системы гемостаза у больных хроническими гепатитами: значимо высокая активность фактора Виллебранда при хронических гепатитах сочетанной этиологии и достоверно низкий уровень агрегации эритроцитов при алкогольном генезе.

Разработан прогностический критерий формирования цирроза печени микст этиологии.

Разработан дополнительный дифференциально-диагностический критерий определения класса цирроза печени алкогольной этиологии.

Апробация работы

Основные положения работы были представлены и обсуждались на Международном конгрессе хирургов и гастроэнтерологов Евразии (Баку, 2011 год), на V Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные болезни взрослых и детей: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики» (Рязань, 2014 год).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 3 - в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Личный вклад

Автор принимала непосредственное участие в сборе анамнеза, осмотре и ведении больных, сама определяла количество Д-димеров, а также частично определяла агрегацию тромбоцитов и эритроцитов.

Автором лично проведена оценка клинико-биохимических, вирусологических и гемостазиологических показателей; подготовлен аналитический обзор зарубежной и отечественной литературы, осуществлен отбор методов исследования и статистическая обработка полученных результатов; проведен анализ и интерпретация данных, сформулированы выводы, научная новизна и практические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 175 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав и списка использованной литературы, содержащий 102 отечественных и 91 зарубежных источников. Материалы проиллюстрированы 48 таблицами, 5 рисунками, 12 выписками из истории болезни.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика пациентов и методы исследования

Для решения поставленных задач в течение 2011-2013 гг. в специализированном отделении на базе клинической инфекционной больницы №2 г. Москвы (главный врач Мясников В.А.) проводилось комплексное обследование 129 больных ХГ и ЦП различной этиологии.

Все исследования проводились в строгом соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.) на основании разрешения локального этического комитета. В связи с этим у всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения больных в исследование были: возраст более 18 лет, верифицированный диагноз хронического вирусного гепатита микст (С + алкоголь) в стадии обострения и цирроз печени в стадии декомпенсации класса В и С по Чайлд-Пью (согласно нормам, принятым ВОЗ), пациенты, не употребляющие наркотические средства последние шесть месяцев и не получавшие противовирусную терапию.

Из исследования исключались пациенты моложе 18 лет, имеющие сопутствующий вирусный гепатит В, Д или другие заболевания, вызывающие поражение печени, ВИЧ-инфекцию, туберкулез легких в анамнезе, аутоиммунные, онкологические заболевания, а также беременные женщины.

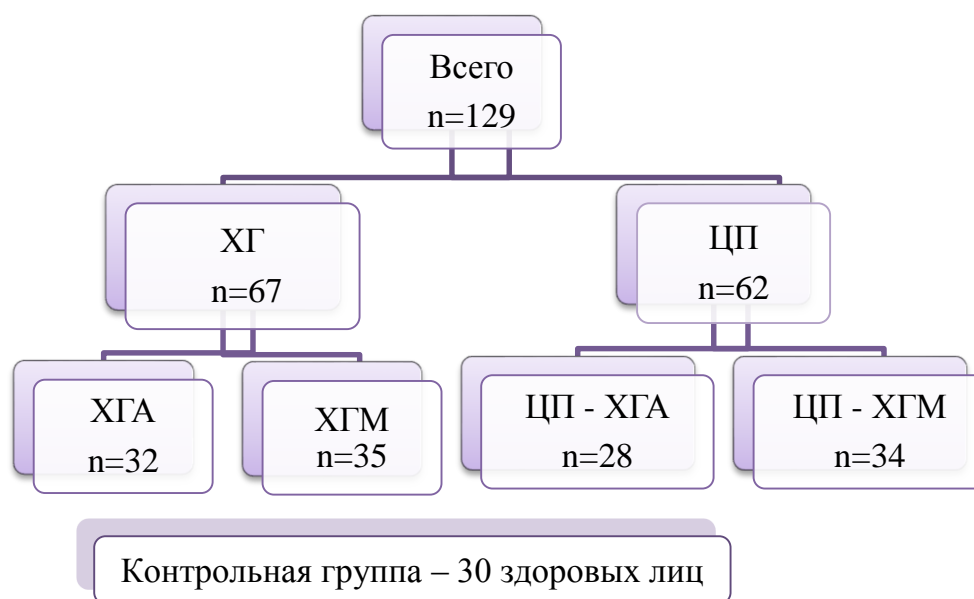


Рис. 1 Дизайн исследования

У 67 пациентов был диагностирован ХГ: алкогольный генез установлен у 32 (47,8%) больных, у 35 (52,2%) – сочетанная этиология (ВГС + алкоголь) (рис.1). ЦП регистрировался у 62 пациентов: у 34 (54,8%) причиной являлся ХГ микст этиологии

(ВГС + алкоголь), алкогольный генез заболевания определялся у 28 (45,2%) больных. Степень печеночно-клеточной недостаточности при ЦП оценивалась в соответствии с классификацией Чайлд-Пью. В группе больных ЦП-ХГА у 10 человек диагностировали ЦП класса В по Чайлд-Пью, у 18 – класс С; при ЦП-ХГМ у 16 – класс В, у 18 – класс С.

При постановке диагноза ХГ и ЦП учитывали данные эпидемиологического анамнеза (указание на наличие симптомов гепатита в течение 6 месяцев и более, перенесенные операции и другие парентеральные вмешательства, переливания крови и ее компонентов, внутривенные инъекции наркотиков, выполнение татуировок, употребление алкоголя), характерные жалобы (астено-вегетативный, диспепсический, геморрагический, холестатический и другие синдромы), результаты лабораторных исследований (характерные изменения биохимических показателей и обнаружение маркеров вируса гепатита С методом ИФА и РНК-ВГС методом ПЦР). Все участники исследования с диагнозами ХГА, ХГМ и ЦП в исходе этих гепатитов заполняли опросник «CAGE», который является международным официальным инструментом для определения алкогольной зависимости. Для дальнейшего исследования отбирались лишь те пациенты, у которых общий балл по опроснику был 2 или более, что свидетельствует о клинически значимом алкоголизме. Все пациенты были осмотрены психиатром-наркологом, который диагностировал хроническую алкогольную интоксикацию у всех больных.

Методы исследования, использованные в работе

Для решения поставленных в работе задач были использованы следующие методы исследования:

1. Общеклинические методы: сбор анамнеза, объективный осмотр пациента, пальпация, аускультация, ведение истории болезни. Общий анализ крови и мочи.
2. Биохимические методы: определение общего и прямого билирубина, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, ГГТП, сывороточного железа, общего белка и белковых фракций, холестерина, амилазы, мочевины, креатинина.
3. Для выявления поражения внутренних органов и систем проводили инструментальные исследования: ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

4. Специфические маркеры вирусных гепатитов В, С, Д методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на спектрофотометре “Multiscan Rc” («Labsystems», Финляндия).

5. РНК ВГС в сыворотке крови определяли методом ПЦР с использованием тест-системы «АмплиСенс HCV-Монитор», генотипирование ВГС проводили методом ПЦР с помощью коммерческой тест-системы «АмплиСенс HCV-генотип» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии).

6. Определение показателей системы гемостаза: АЧТВ, МНО, фибриногена, тромбинового времени, агрегации тромбоцитов методом Борна, агрегации эритроцитов по оригинальной методике Шереметьева Ю.А., суммарной концентрации нитратов и нитритов (NOx) методом Грисса с применением кадмиевого редуктора, активности фактора Виллебранда (ФВ), концентрации Д-димеров (ДД). Исследования проводили в экспресс-лаборатории ИКБ № 2 г. Москвы (заведующая лабораторией Молотилова Т.Н.) и в клиническом отделе инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора на базе ИКБ № 2 г. Москвы (научные консультанты: к.б.н., старший научный сотрудник Астрина О.С. и к.м.н. Алешина Н.И.).

С целью определения контрольных значений изучаемых параметров системы гемостаза было обследовано 30 практически здоровых лиц в возрасте от 25 до 45 лет, давших информированное согласие на обследование, не отличавшихся от больных по полу и возрасту, не имевших по данным анамнеза, результатам биохимических и серологических исследований вирусных гепатитов, а также других заболеваний печени.

7. Статистическую обработку результатов проводили с помощью лицензированных программ IBM SPSS Statistics 21.0 и статистического модуля программы Microsoft Excel 2010. Определяли процентное выражение ряда данных, среднюю арифметическую, стандартную ошибку средней арифметической. Для корреляционного анализа использовали методы Спирмена и Пирсона.

У больных ХГ все исследования проводили при поступлении в стационар и при выписке, а у пациентов с ЦП - при поступлении и на 10-14 дни стационарного лечения.

Исследования и лечение всех пациентов проводили по стандартам оказания медицинской помощи департамента здравоохранения г. Москвы ИКБ №2 от 2008 г.

Результаты собственных исследований

Среди пациентов ХГ, независимо от этиологии, преобладали мужчины молодого возраста (18-40 лет) – 84,4% против 15,6% женщин.

В стационар больные ХГА и ХГМ поступали в состоянии средней тяжести в практически одинаковые сроки – на $6,5 \pm 0,7$ и $7,0 \pm 0,3$ дни болезни и аналогичные сроки желтухи – $3,3 \pm 0,3$ и $4,2 \pm 0,4$ соответственно.

Сопутствующие заболевания регистрировались у 75% больных ХГА и 88,6% пациентов с ХГМ. Преобладали болезни ЖКТ, причем в 2 раза чаще при ХГМ – 83,9% против 40,6% у больных ХГА ($p < 0,05$).

При генотипировании вируса гепатита С удельный вес больных ХГМ с 3 генотипом отмечался значительно чаще по сравнению с пациентами, имевшими 1 генотип (68,6% против 31,4%; $p < 0,05$), так же, как и доля пациентов с низкой вирусной нагрузкой (85,7% против 14,3% с высокой; $p < 0,01$).

Клинические симптомы достоверно чаще регистрировались при ХГМ: слабость - 97,1% против 75% у пациентов с ХГА ($p < 0,05$), головная боль - 71,4% против 46,9% ($p < 0,05$) соответственно. При этом слабость держалась в 2 раза дольше у пациентов с ХГМ по сравнению с ХГА ($p < 0,01$), так же, как и головная боль ($p < 0,05$) и снижение аппетита ($p < 0,05$). Возможно, это обусловлено воздействием на печень и организм больных двух повреждающих факторов - алкоголя и ВГС.

Таблица 1

Биохимические показатели у больных хроническими гепатитами различной этиологии

Показатели	Средние значения контрольн. гр.	ХГА (1) (M±m) n=32			ХГМ (2) (M±m) n=35			P I (1-2)	P II (1-2)
		I	P (I-II)	II	I	P (I-II)	II		
Бобщ (мкмоль/л)	$10,9 \pm 0,7$	$97,4 \pm 35,4^{\text{N}}$	0,1	$63,4 \pm 9,8^{\text{NNN}}$	$99,5 \pm 22,9^{\text{NNN}}$	0,05	$39,4 \pm 7,8^{\text{NN}}$	0,1	0,1
АЛТ (ед/л)	$23,9 \pm 3,4$	$199,4 \pm 36,9^{\text{NNN}}$	0,1	$183,4 \pm 45,5^{\text{NN}}$	$192,7 \pm 32,6^{\text{NNN}}$	0,1	$142,3 \pm 27,4^{\text{NNN}}$	0,1	0,1
АСТ (ед/л)	$23,8 \pm 1,6$	$280,2 \pm 59,7^{\text{NNN}}$	0,001	$98,4 \pm 17,0^{\text{NNN}}$	$253,9 \pm 36,1^{\text{NNN}}$	0,05	$147,4 \pm 25,2^{\text{NNN}}$	0,1	0,1
ГГТП (ед/л)	$25,6 \pm 2,5$	$992,7 \pm 167,5^{\text{NNN}}$	0,05	$526,5 \pm 84,1^{\text{NNN}}$	$558,0 \pm 104,0^{\text{NNN}}$	0,01	$253,2 \pm 37,4^{\text{NNN}}$	0,05	0,01
ЩФ (ед/л)	$73,7 \pm 3,3$	$231,9 \pm 33,9^{\text{NNN}}$	0,1	$190,5 \pm 29,4^{\text{NNN}}$	$202,0 \pm 36,5^{\text{NN}}$	0,1	$158,5 \pm 18,7^{\text{NNN}}$	0,1	0,1

I - Показатели при поступлении; II – Показатели при выписке

^N- достоверность по сравнению со здоровыми лицами $< 0,05$

^{NN} - достоверность по сравнению со здоровыми лицами $< 0,01$

^{***}- достоверность по сравнению со здоровыми лицами <0,001

Биохимические показатели (табл. 1) при поступлении были одинаковы, кроме активности ГГТП, которая регистрировалась почти в 2 раза выше у пациентов с ХГА. Однако динамика биохимических показателей была различной. Если уровень Бобщ у больных ХГМ достоверно уменьшался к выписке, то при ХГА – снижался, но незначительно. Активность АЛТ в обеих группах почти не изменялась и оставалась высокой в течение всего времени пребывания в стационаре. Уровень АСТ достоверно уменьшался как у больных ХГА, так и у пациентов с ХГМ. Концентрация ГГТП также значимо понижалась у пациентов обеих групп, оставаясь на достоверно более высоком уровне при ХГА по сравнению с ХГМ.

Кроме этого, был проведен детальный анализ биохимических показателей в зависимости от степени их повышения. Степень выраженности распределилась следующим образом:

Бобщ – 1 подгруппа – в пределах нормы (N); 2 подгруппа – умеренный уровень - выше N - до 5N; 3 подгруппа - выше 5N;

АЛТ, АСТ – 1 подгруппа – минимальная активность - >N до 3N, 2 подгруппа – умеренная активность - от 3N до 10N; 3 подгруппа – высокая активность - выше 10N;

ГГТП – 1 подгруппа – минимальная активность - >N до 5N; 2 подгруппа – умеренная активность от 5N до 20N; 3 подгруппа – высокая активность >20N;

ЩФ - 1 подгруппа - в пределах нормы (N); 2 подгруппа – умеренная активность – выше N - до 2N; 3 подгруппа - высокая активность - выше 2N.

Детальный анализ биохимических показателей выявил, что удельный вес больных с умеренной активностью АЛТ как при поступлении, так и при выписке достоверно чаще ($p < 0,05$) отмечался при ХГМ по сравнению с ХГА. Максимальная степень ее выраженности регистрировалась при ХГМ как при поступлении, так и при выписке. Аналогичные результаты получены по активности АСТ и ЩФ. Стабильно высокие концентрации АЛТ и АСТ при ХГМ, в отличие от ХГА, свидетельствует о продолжающемся воздействии на печень вируса гепатита С. Достоверное снижение к выписке удельного веса больных с высокой концентрацией ГГТП, так же, как и степени ее активности, отмечались только при ХГМ.

Изучение показателей системы гемостаза при ХГ показало, что длительность АЧТВ, значения МНО, тромбинового времени, концентрация фибриногена были в пределах средних значений контрольной группы и не зависели от этиологии гепатита как при поступлении, так и при выписке из стационара.

Таблица 2

**Показатели системы гемостаза у больных хроническими гепатитами
различной этиологии**

Показатели	Средние значения контрольн. гр.	ХГА (1) (M±m)			ХГМ (2) (M±m)			P (1-2)	
		I (n=28)	P (I-II)	II (n=16)	I (n=29)	P (I-II)	II (n=17)	I-I	II-II
NOx (мкМ)	18,3±2,7	18,9±1,7	0,05	12,0±2,1	21,0±2,0	0,1	19,0±1,2	0,1	0,05
ФВ (%)	61,1±4,6	188,6±9,8 ^{NNN}	0,1	202,6±4,4 ^{NNN}	183,0±5,0 ^{NNN}	0,1	182,6±13,1 ^{NNN}	0,1	0,1
АТ (%)	82,5±5,3	40,5±3,7 ^{NNN}	0,1	54,0±6,8 ^{NN}	42,4±3,3^{NNN}	<,05	58,6±5,3^{NN}	0,1	0,1
АЭ (%)	83,2±5,0	32,9±5,1 ^{NNN}	0,1	42,2±7,2 ^{NNN}	51,0±5,0 ^{NNN}	0,1	44,0±11,2 ^{NN}	0,05	0,1
ДД (нг/мл)	500,0±35,0	638,8±108,3	0,1	533,4±54,7	770,8±127,1	0,1	538,5±103,1	0,1	0,1

I - Данные при поступлении; II - Показатели при выписке

^N- достоверность по сравнению со здоровыми лицами <0,05

^{NN} - достоверность по сравнению со здоровыми лицами <0,01

^{NNN}- достоверность по сравнению со здоровыми лицами <0,001

Концентрации NOx и ДД регистрировались в пределах средних значений контрольной группы и не зависели от этиологии ХГ. Уровень агрегации тромбоцитов (АТ) и эритроцитов (АЭ) у больных ХГА и ХГМ как при поступлении, так и при выписке из стационара, значительно, в 2 и больше раз, были ниже уровня контрольной группы (табл. 2). Средние показатели АТ у пациентов ХГМ достоверно повышались к выписке, не достигая параметров здоровых лиц. Средний уровень АЭ при поступлении регистрировалась достоверно ниже у больных ХГА, чем ХГМ, оставаясь у всех стабильно меньше нормы. Низкие значения АЭ при хронической алкогольной интоксикации, вероятно, связаны со структурной перестройкой мембран эритроцитов [Прокопьева В.Д., 2003], что может приводить к изменению функциональных свойств – уменьшению агрегационной способности эритроцитов.

Активность ФВ как при поступлении, так и при выписке регистрировалась выше нормы более чем в 3 раза и не зависела от этиологии ХГ.

Был проведен детальный анализ показателей системы гемостаза в зависимости от степени их изменения:

АЧТВ, МНО, тромбиновое время, фибриноген, NOx - 1 подгруппа – в пределах нормы (N); 2 подгруппа – выше N; 3 подгруппа – ниже N;

ФВ – 1 подгруппа - минимальная активность - $>N$ до $3N$; 2 подгруппа – умеренная активность - $> 3N$;

Д-димеры – 1 подгруппа – в пределах нормы (N); 2 подгруппа – умеренный уровень - выше N - до $3N$; 3 подгруппа - выше $3N$;

Детальный анализ показателей гемостаза позволил обнаружить, что удлинение тромбинового времени при поступлении достоверно чаще ($p<0,05$) встречалось при ХГМ, чем при ХГА. Удельный вес больных с умеренной активностью ФВ был достоверно выше ($p<0,05$) только при ХГМ, так же, как и степень его активности ($p<0,001$).

Клинико-биохимические особенности циррозов печени различной этиологии

В группах больных циррозами печени сочетанной и алкогольной этиологии преобладали мужчины работоспособного возраста – 77,4% против 22,6% женщин.

В стационар больные ЦП-ХГА и ЦП-ХГМ поступали в одинаковые сроки – на $15,4\pm 2,3$ и $18,7\pm 1,7$ дни дебюта клинических проявлений (нарастание слабости, увеличение живота в объеме, периферические отеки, пожелтение кожи, потемнение мочи). Койко-день при ЦП-ХГА был значимо короче - $16,7\pm 4,6$ дней, а при ЦП-ХГМ – $30,8\pm 3,1$ дней ($p<0,05$), что объясняется переводом больных ЦП-ХГА в профильный стационар после получения отрицательных маркеров гепатита С.

Из сопутствующих заболеваний преобладали болезни желудочно-кишечного тракта, причем чаще у пациентов с ЦП-ХГМ – 100% против 86,7% у больных ЦП-ХГА ($p<0,05$).

Из 34 больных ЦП микст этиологии у 25 человек (73,5%) был выявлен 3 генотип вируса, а у 9 (26,5%) – 1 генотип ($p<0,05$). Низкая ВН обнаружена у 31 больного, из них 3 генотип - у 25 чел. (80,6%), у 6 – 1 генотип (19,4%); $p<0,001$. Таким образом, чаще регистрировали больных, имевших 3 генотип и низкую вирусную нагрузку.

Частота различных клинических симптомов достоверно не различалась при ЦП класса В и С у больных микст и алкогольной этиологии.

Исходные данные биохимических показателей при **циррозе печени класса В по Чайлд-Пью** (табл. 3) были одинаковы у больных ЦП-ХГМ и ЦП-ХГА, кроме активности АЛТ и АСТ, которые достоверно выше отмечались у пациентов ЦП-ХГМ.

Таблица 3

Динамика биохимических показателей у больных ЦП различного генеза класса В по Чайлд-Пью

Показатели	Билирубин общий			АЛТ			АСТ			ГГТП			ЩФ		
	Этиология	ЦП-ХГА	Р	ЦП-ХГМ	ЦП-ХГА	Р	ЦП-ХГМ	ЦП-ХГА	Р	ЦП-ХГМ	ЦП-ХГА	Р	ЦП-ХГМ	ЦП-ХГА	Р
Период заболевания	n=10		n=16	n=10		n=16	n=10		n=16	n=10		n=16	n=10		n=16
I	108,7± 20,4	0,1	166,2± 32,3	33,4± 5,4	0,01	75,7± 10,6	114,8± 21,3	0,05	216,0± 32,4	556,0± 124,4	0,1	653,1± 126,7	198,3± 21,9	0,1	175,7± 15,1
Р I-II	0,1		0,1	0,1		0,1	0,1		0,05	0,1		0,05	0,1		0,1
II	86,0± 12,6	0,1	140,7± 23,8	34,0± 5,2	0,01	64,1± 9,1	72,5± 2,0	0,01	114,8± 21,3	269,0± 96,4	0,1	307,8± 72,4	206,0± 7,5	0,1	174,4± 22,1
Р II-III	0,05		0,01	0,1		0,1	0,1		0,1	0,1		0,1	0,1		0,1
III	41,0± 9,7	0,1	51,6± 10,7	32,7± 6,0	0,05	67,6± 13,5	61,0± 10,5	0,1	98,4± 15,2	47,5± 1,4	0,01	178,8± 40,3	163,3± 38,7	0,1	156,4± 12,4
Р I-III	0,01		0,01	0,1		0,1	0,05		0,01	0,001		0,01	0,1		0,1

Таблица 4

Динамика биохимических показателей у больных ЦП различного генеза класса С по Чайлд-Пью

Показатели	Билирубин общий			АЛТ			АСТ			ГГТП			ЩФ		
	Этиология	ЦП-ХГА	Р	ЦП-ХГМ	ЦП-ХГА	Р	ЦП-ХГМ	ЦП-ХГА	Р	ЦП-ХГМ	ЦП-ХГА	Р	ЦП-ХГМ	ЦП-ХГА	Р
Период Заболев.	n=18		n=18	n=18		n=18	n=18		n=18	n=18		n=18	n=18		n=18
I	304,5± 27,8	0,05	198,4± 33,2	101,6± 30,9	0,1	73,2± 9,9	127,3± 10,4	0,1	166,7± 19,8	600,6± 96,5	0,05	319,8± 72,5	278,5± 38,2	0,05	165,9± 15,8
Р I-II	0,1		0,1	0,1		0,1	0,1		0,1	0,01		0,1	0,05	0,1	
II	292,8± 33,4	0,05	159,6± 36,7	55,4± 7,8	0,1	54,9± 6,8	122,0± 10,0	0,1	139,5± 19,4	388,4± 80,0	0,1	207,7± 52,7	173,2± 29,0	0,1	162,4± 13,1
Р II-III	0,01		0,05	0,1		0,1	0,1		0,1	0,1		0,1	0,1		0,1
III	98,3± 17,6	0,1	75,6± 14,7	118,3± 62,1	0,1	62,2± 11,5	144,6± 36,2	0,1	125,6± 22,5	310,4± 53,7	0,05	153,5± 32,0	180,7± 15,7	0,1	142,5± 17,8
Р I-III	0,001		0,01	0,1		0,1	0,1		0,1	0,05		0,05	0,05		0,1

I – Показатели при поступлении; II – Показатели на 10-14 день пребывания в стационаре; III – Показатели к выписке из стационара

К выписке у больных обеих групп отмечалась положительная динамика по сравнению с исходными данными таких биохимических показателей, как Бобщ, АСТ и ГГТП. Активность АЛТ была достоверно выше при ЦП-ХГМ в течение всего времени пребывания в стационаре. Значения АСТ достоверно уменьшались в обеих группах и не различались при выписке. Уровень ГГТП при выписке регистрировался достоверно выше у больных ЦП-ХГМ, чем у пациентов с ЦП-ХГА. Значения ЩФ были значимо выше нормы и не различались между обеими группами.

Детальный анализ биохимических показателей в зависимости от степени их повышения позволил выявить, что при поступлении и во 2-й декаде уровень Бобщ был достоверно выше ($p < 0,05$) при ЦП-ХГМ, чем при ЦП-ХГА. Кроме того, частота пациентов с ЦП-ХГМ с высоким содержанием Бобщ во 2 декаде и при выписке отмечалась значимо выше ($p < 0,05$) по сравнению с ЦП-ХГА. Удельный вес больных с высокой активностью АСТ в течение стационарного лечения достоверно чаще ($p < 0,05$) регистрировался при ЦП-ХГМ, чем при ЦП-ХГА.

Таким образом, при ЦП класса В степень изменения основных биохимических показателей так же, как и их длительность, была больше у пациентов с ЦП-ХГМ по сравнению с больными ЦП-ХГА, что, возможно, связано с наличием двух повреждающих факторов в организме – ВГС и алкоголя.

При анализе биохимических показателей у **больных ЦП класса С по Чайлд-Пью** выяснилось, что уровень исходных показателей, отражающих холестаза – Бобщ, ГГТП и ЩФ регистрировались достоверно выше при ЦП-ХГА, чем при ЦП-ХГМ, существенно снижаясь и не отличаясь между группами к выписке из стационара, кроме активности ГГТП, которая оставалась значимо выше при алкогольном генезе ЦП (табл. 4). Активность АЛТ и АСТ в течение всего периода заболевания отмечалась достоверно выше нормальных значений и не зависела от этиологии ЦП. Однако детальный анализ позволил выявить, что при выписке средние значения активности АЛТ и АСТ были достоверно выше при ЦП-ХГА, чем при ЦП-ХГМ.

Система гемостаза у больных циррозами печени различного генеза

Изучение показателей системы гемостаза у больных **ЦП различной этиологии класса В по Чайлд-Пью** (табл. 5 и 6) выявило, что средние значения АЧТВ и фибриногена не отличались от показателей контроля и были одинаковы в течение всего

периода пребывания в стационаре как при ЦП-ХГА, так и при ЦП-ХГМ. Уровень МНО отмечался достоверно выше средних величин контрольной группы только при ЦП-ХГМ весь период лечения. Длительность тромбинового времени была достоверно больше чем у здоровых лиц при ЦП-ХГМ как при поступлении, так и при выписке, а также по сравнению с показателями больных ЦП-ХГА. Это может свидетельствовать о более выраженных нарушениях в системе гемостаза при ЦП-ХГМ по сравнению с ЦП-ХГА, что, вероятно, связано с наличием двух повреждающих факторов.

Таблица 5

**Показатели системы гемостаза у больных ЦП различной этиологии
класса В по Чайлд-Пью**

Показатели	Средние значения контрольн. гр.	ЦП-ХГА (1) (M±m) n=10			ЦП-ХГМ (2) (M±m) n=16			P I (1-2)	P II (1-2)
		I	P	II	I	P	II		
АЧТВ (сек)	31,6±1,1	29,0±3,2	0,1	28,0±2,1	30,8±1,2	0,1	31,3±1,8	0,1	0,1
МНО	1,1±0,1	1,2±0,1	0,1	1,3±0,4	1,6±0,1^{NN}	0,1	1,4±0,1^N	0,05	0,1
Тромбиновое время (сек)	15,3±1,4	16,0±1,2	0,1	18,0±1,4	21,5±1,7^N	0,1	21,8±1,1^{NN}	0,05	0,05
Фибриноген (г/л)	2,8±0,2	3,0±0,2	0,1	3,4±0,5	3,0 ±0,3	0,1	3,6±0,5	0,1	0,1

I - Показатели при поступлении; II - Показатели на 10-14 дни стационарного лечения;

^N - достоверность по сравнению со здоровыми лицами <0,05;

^{NN} - достоверность по сравнению со здоровыми лицами <0,01;

^{NNN} - достоверность по сравнению со здоровыми лицами <0,001

Концентрация NOx не отличалась от средних показателей контрольной группы и не зависела от этиологии. Уровни АТ и АЭ при ЦП в исходе ХГА и ХГМ наблюдались достоверно ниже чем у здоровых лиц в течение всего периода пребывания в больнице, но на 10-14 дни стационарного лечения их значения были достоверно меньше при ЦП-ХГМ. Снижение уровня АТ при алкогольной и сочетанной этиологии заболевания связано с тем, что как этанол, так и ВГС оказывают ингибирующее воздействие на тромбоцитопоз в костном мозге [Nagamine T., 1996; Жиров И.В., 2001]. Доказано, что под воздействием этанола ингибируется образование и гранулярная секреция тромбоксана А2, который является важным медиатором активации тромбоцитов [Жиров И.В., 2001].

Активность ФВ регистрировалась достоверно выше чем в контрольной группе в течение всего времени пребывания в стационаре и не зависела от этиологии ЦП.

Исходный уровень ДД при ЦП-ХГМ отмечался значимо выше как контрольных, так и значений у пациентов с ЦП-ХГА, что отражает повышенную склонность к тромбообразованию на фоне выраженного повреждения эндотелия.

Таблица 6

**Показатели гемостаза у больных ЦП различной этиологии класса В
по Чайлд-Пью**

Показатели	Средние значения контрольн. гр	ЦП-ХГА класса Чайлд-Пью В по (1) (M±m)			ЦП-ХГМ класса В по Чайлд-Пью (2) (M±m)			P (1-2)	
		I (n=10)	P (I-II)	II (n=10)	I (n=16)	P (I-II)	II (n=16)	I-I	II-II
NOx (мкМ)	18,3± 2,7	17,2± 2,3	0,1	13,5± 3,2	20,1± 1,6	0,1	17,8± 4,0	0,1	0,1
ФВ (%)	61,1± 4,6	189,8± 6,6^{NNN}	0,1	197,5± 1,4^{NNN}	202,9± 6,8^{NNN}	0,1	191,0± 5,6^{NNN}	0,1	0,1
АТ (%)	82,5± 5,3	43,3± 4,4^{NNN}	0,1	47,5± 7,2^{NNN}	37,0± 5,0^{NNN}	0,05	24,6± 3,0^{NNN}	0,1	0,01
АЭ (%)	83,2± 5,0	42,7± 7,4^{NNN}	0,1	35,0± 5,8^{NNN}	34,4± 6,4^{NNN}	0,1	19,0± 4,6^{NNN}	0,1	0,05
Д – димеры (нг/мл)	500,0± 35,0	652,2± 97,2	0,05	412,0± 34,6	2139,4± 740,4^N	0,1	668,0± 184,7	0,05	0,1

I - Показатели при поступлении; II - Показатели на 10-14 дни стационарного лечения;

^N- достоверность по сравнению со здоровыми лицами <0,05;

^{NN} - достоверность по сравнению со здоровыми лицами <0,01;

^{NNN}- достоверность по сравнению со здоровыми лицами <0,001

Детальный анализ показателей системы гемостаза в зависимости от степени их изменения позволил выявить, что максимальная степень активности ФВ ($p < 0,001$), так же, как и удельный вес пациентов с его высокой активностью был достоверно больше ($p < 0,05$) при ЦП-ХГМ. Повышенная активность ФВ у пациентов всех групп, вероятно, отражает нарушение функционального состояния эндотелия в виде его повреждения при сохраняющейся активности цитолитического процесса в печени. Более выраженное нарушение функционального состояния эндотелия при сочетанной этиологии патологического процесса объясняется воздействием ВГС на эндотелиоциты. Об этом свидетельствуют исследования [Fletcher N.F., 2012], в ходе которых были обнаружены части вирусного генома в клетках эндотелия сосудов головного мозга у умерших больных гепатитом С.

Исследование показателей системы гемостаза при ЦП класса С выявило (табл. 7), что уровень коагуляционных параметров не зависел от этиологии ЦП, кроме значений МНО, которые при выписке достоверно выше регистрировались у больных ЦП-ХГА, а также длительности тромбинового времени, чьи показатели значимо больше отмечались при ЦП-ХГМ.

Таблица 7

**Показатели системы гемостаза у больных ЦП различной этиологии
класса С по Чайлд-Пью**

Показатели	Средние значения контрольн. гр.	ЦП-ХГА кл. С по Чайлд-Пью (1) (M±m) n=18			ЦП-ХГМ кл. С по Чайлд-Пью (2) (M±m) n=18			P I (1-2)	P II (1-2)
		I	P (I-II)	II	I	P (I-II)	II		
АЧТВ (сек)	31,6±1,1	43,0±4,8 ⁿ	0,1	38,8 ±2,7 ⁿ	46,0±6,6 ⁿ	0,1	35,8±1,7 ⁿ	0,1	0,1
МНО	1,1±0,1	1,9±0,2ⁿⁿ	0,1	1,9±0,2ⁿⁿ	1,6±0,1ⁿⁿ	0,1	1,4±0,1ⁿ	0,1	0,05
Тромбиновое время (сек)	15,3±1,4	22,0±2,1ⁿ	0,1	20,0±1,2ⁿ	20,8±1,4ⁿ	0,01	28,1±1,3ⁿⁿⁿ	0,1	0,001
Фибриноген (г/л)	2,8±0,2	3,2±0,5	0,1	3,7±0,6	2,3±0,5	0,1	2,6±0,5	0,1	0,1

I - Показатели при поступлении; II - Показатели на 10-14 дни стационарного лечения;

ⁿ- достоверность по сравнению со здоровыми лицами <0,05;

ⁿⁿ - достоверность по сравнению со здоровыми лицами <0,01;

ⁿⁿⁿ- достоверность по сравнению со здоровыми лицами <0,001

Таблица 8

**Показатели системы гемостаза у больных ЦП различной этиологии
класса С по Чайлд-Пью**

Показатели	Средние значения контрольн. гр.	ЦП-ХГА класса С по Чайлд-Пью (1) (M±m)			ЦП-ХГМ класса С по Чайлд-Пью (2) (M±m)			P (1-2)	
		I (n=18)	P (I-II)	II (n=16)	I (n=18)	P (I-II)	II (n=17)	I-I	II-II
NOx (мкМ)	18,3±2,7	21,2±2,6	0,1	20,2±3,4	28,1±6,5	0,1	23,7±5,9	0,1	0,1
ФВ (%)	61,1±4,6	203,1±9,6ⁿⁿⁿ	0,1	212,0±7,4ⁿⁿⁿ	188,3±12,1ⁿⁿⁿ	0,1	220,7±19,7ⁿⁿⁿ	0,1	0,1
АТ (%)	82,5±5,3	28,1±4,8ⁿⁿⁿ	0,1	40,0±7,5ⁿⁿⁿ	38,1±4,8ⁿⁿⁿ	0,1	33,0±8,5ⁿⁿⁿ	0,1	0,1
АЭ (%)	83,2±5,0	34,9±6,4ⁿⁿⁿ	0,1	30,0±5,3ⁿⁿⁿ	33,9±8,2ⁿⁿⁿ	0,1	24,0±2,7ⁿⁿⁿ	0,1	0,1
Д – димеры (нг/мл)	500,0±35,0	4841,2±920,3^{**}	0,001	722,5±100,5ⁿ	2328,1±638,1ⁿⁿ	0,1	2985,0±781,1ⁿⁿ	0,05	0,01

I - Показатели при поступлении; II - Показатели на 10-14 дни стационарного лечения;

ⁿ- достоверность по сравнению со здоровыми лицами <0,05;

ⁿⁿ - достоверность по сравнению со здоровыми лицами <0,01;

ⁿⁿⁿ- достоверность по сравнению со здоровыми лицами <0,001

Концентрация NO_x у больных ЦП-ХГА и ЦП-ХГМ была в пределах средних значений контрольной группы, уровни АТ и АЭ - достоверно меньше, а активность ФВ - достоверно выше в течение всего периода пребывания в стационаре (табл.8). Активность факторов гемостаза не зависела от этиологии ЦП, кроме концентрации ДД, которая при поступлении достоверно выше наблюдалась у больных ЦП-ХГА, а при выписке - у пациентов с ЦП-ХГМ. Следует отметить, что при ЦП алкогольной этиологии отмечалось достоверное снижение уровня ДД на 10-14 дни стационарного лечения по сравнению с исходными данными, что, вероятно, связано с эффективностью дезинтоксикационной терапии.

Детальный анализ показателей системы гемостаза выявил, что максимальная степень активности ФВ ($p < 0,001$) и наиболее высокие значения ДД ($p < 0,001$) наблюдались при ЦП-ХГМ по сравнению с ЦП-ХГА.

Был проведен сравнительный **корреляционный анализ** биохимических и гемостазиологических показателей у больных ХГ и ЦП.

Корреляционные связи регистрировались только при поступлении. При ХГМ выявлена умеренная отрицательная связь между уровнем билирубина и агрегацией тромбоцитов ($r = -0,397$; $p = 0,033$). При ХГ алкогольной этиологии корреляции не обнаружены. **У больных ЦП-ХГА класса В** выявлена только одна, но очень сильная положительная связь между уровнем ГГТП и ДД ($r = 0,943$; $p = 0,005$), что отражает повышенную склонность к тромбообразованию на фоне интоксикационного синдрома. **У пациентов с ЦП-ХГМ класса В** – средняя отрицательная связь между активностью ГГТП и количеством тромбоцитов ($r = -0,631$; $p = 0,016$), а также средняя отрицательная связь между уровнем билирубина и агрегацией тромбоцитов ($r = -0,502$; $p = 0,04$). **При ЦП-ХГА класса С** обнаружены очень сильные связи: отрицательная между активностью АЛТ и количеством тромбоцитов ($r = -0,900$; $p = 0,037$) и между уровнем АСТ и АТ ($r = -0,717$; $p = 0,030$). **При ЦП-ХГМ класса С** выявлены средние отрицательные корреляционные связи между уровнем билирубина и АТ ($r = -0,656$; $p = 0,002$), активностью АСТ и АТ ($r = -0,489$; $p = 0,033$), активностью АЛТ и АЭ ($r = -0,555$; $p = 0,014$), АЛТ и количеством тромбоцитов ($r = -0,500$; $p = 0,035$), АСТ и NO ($r = 0,593$; $p = 0,007$).

С целью более полноценной характеристики активации свертывающей системы был высчитан **коэффициент отношения ДД к ФВ**.

Выявлено, что данный коэффициент регистрировался достоверно ниже уровня контроля у пациентов с ХГ независимо от этиологии и у больных ЦП-ХГА класса В по Чайлд-Пью, что связано с нормальными значениями концентрации ДД при высокой активности ФВ у пациентов с данными патологиями.

У больных ЦП алкогольной этиологии класса С и ЦП микст этиологии класса В и С по Чайлд-Пью коэффициент ДД/ФВ отмечался достоверно выше по сравнению с контролем, что связано с увеличением концентрации ДД при высокой активности ФВ при данных патологиях.

При ЦП класса В по Чайлд-Пью выявлено, что это соотношение достоверно выше у больных ЦП-ХГМ в отличие от ЦП-ХГА, **а при ЦП класса С** – наоборот, у пациентов с ЦП-ХГА по сравнению с ЦП-ХГМ, что подтверждает наши клинико-лабораторные данные – более тяжелое течение ЦП-ХГМ класса В и ЦП-ХГА класса С (Рис. 2).

Более того, показано, что при **алкогольном** генезе данный коэффициент был достоверно выше только при **ЦП класса С** по Чайлд-Пью по сравнению с его значениями у больных ХГ. В то время как при **микст** этиологии **ЦП** его достоверное увеличение отмечалось уже на стадии **класса В**. Следовательно, больные с микст этиологией заболевания более склонны к тромбообразованию и составляют группу риска осложненного течения ХГ и ЦП. Это обусловлено, скорее всего, наличием двух повреждающих факторов - ВГС и алкоголя.

Исходя из вышеизложенного, следует предположить, что коэффициент ДД/ФВ является прогностическим критерием формирования ЦП микст этиологии, а также дополнительным дифференциально-диагностическим критерием класса цирроза печени алкогольного генеза.

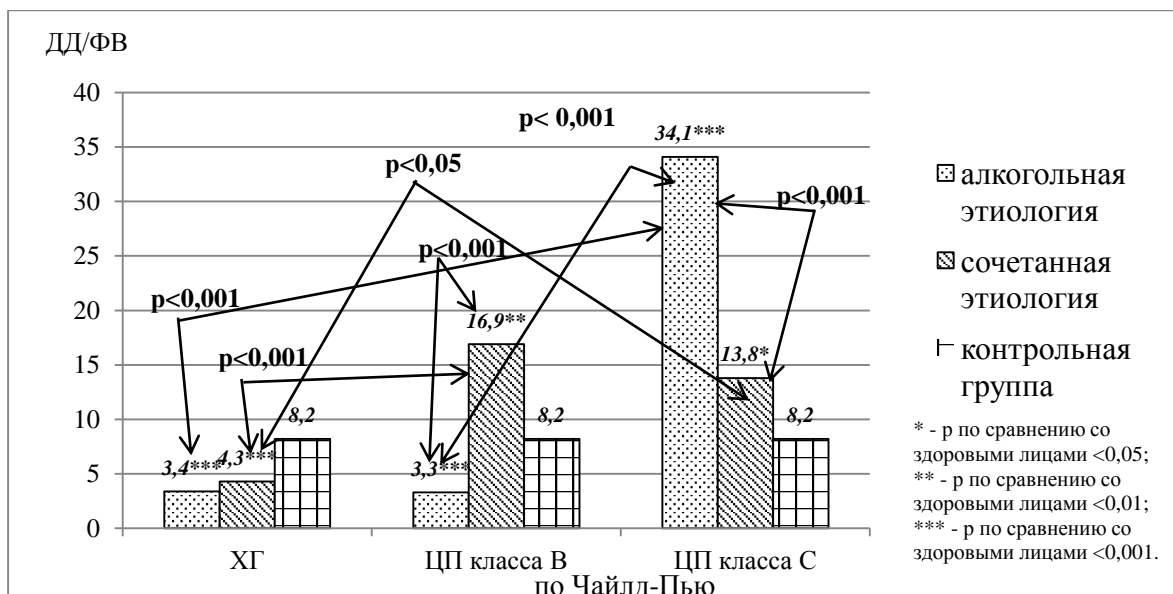


Рис. 2. Соотношение уровня ДД к активности ФВ у больных ХГ и ЦП различной этиологии

ВЫВОДЫ

1. Хронический гепатит сочетанной (ВГС + алкоголь) этиологии характеризуется более выраженной клинической симптоматикой, хронический гепатит алкогольного генеза - достоверно более высокой биохимической активностью показателей холестаза.
2. При циррозе печени не выявлено достоверных различий по частоте регистрации клинических симптомов в зависимости от его этиологии и класса (В и С). Максимальная степень изменения основных биохимических показателей наблюдается у больных циррозом печени сочетанной этиологии класса В, а при алкогольном генезе - у больных циррозом печени класса С.
3. При хроническом гепатите и циррозе печени микст-этиологии (ВГС + алкоголь) достоверно чаще регистрируются больные с 3 генотипом и низкой вирусной нагрузкой.
4. При хронических гепатитах уровень агрегации тромбоцитов и эритроцитов достоверно ниже, а активность фактора Виллебранда значимо выше средних значений контрольной группы независимо от этиологии.
5. У больных циррозом печени класса В по Чайлд-Пью уровень МНО, длительность тромбинового времени и активность ФВ достоверно выше при микст этиологии по сравнению с показателями пациентов с циррозом печени алкогольного

генеза. При циррозе печени класса С алкогольной этиологии достоверно более высокое содержание МНО и Д-димеров чем при циррозе печени микст.

б. При циррозе печени класса В алкогольного генеза выявлена очень сильная положительная связь между уровнем ГГТП и Д-димерами. При циррозе печени класса С алкогольной этиологии - сильные отрицательные связи: между активностью АЛТ и количеством тромбоцитов, между уровнем АСТ и агрегацией тромбоцитов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для ранней диагностики ДВС-синдрома с целью коррекции терапии у больных хроническими гепатитами и циррозами рекомендуется определять следующие показатели: МНО, агрегацию эритроцитов, фактор Виллебранда, Д-димеры.

Рекомендуется определять соотношение уровня Д-димеров к активности фактора Виллебранда. Увеличение этого коэффициента в 4 и более раз от исходного уровня можно считать прогностическим критерием формирования цирроза печени микст этиологии, что требует углубленного обследования для верификации диагноза.

Повышение ДД/ФВ в 10 и более раз является дополнительным дифференциально-диагностическим критерием перехода ЦП алкогольного генеза класса В в ЦП класса С по Чайлд-Пью.

Список печатных работ по теме диссертации

1. Макашова В.В. Сравнительная клинко-гемостазиологическая характеристика больных хроническими гепатитами и циррозами печени различной этиологии / Макашова В.В., Билалова А.Р., Флоряну А.И. [и др.] // Материалы XII Международного конгресса хирургов и гастроэнтерологов Евразии. – Баку, 2011. - С. 151
2. Макашова В.В. Структура цирроза печени и первичного рака в инфекционном стационаре / Макашова В.В., Билалова А.Р., Флоряну А.И. [и др.] // Материалы IV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. - Москва, 2012. - С. 234.
3. Билалова А.Р. Особенности системы гемостаза у больных хроническими гепатитами различной этиологии / Билалова А.Р., Макашова В.В., Астрина О.С. [и др.] // Материалы IV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. - Москва, 2012. - С. 55.
4. Макашова В.В. Сравнительная клинко-лабораторная характеристика больных хроническими гепатитами различной этиологии / Макашова В.В., Билалова А.Р., Флоряну А.И. [и др.] // Материалы IV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. - Москва, 2012.- С. 233.

5. Билалова А.Р. Клинические и гемостазиологические показатели у больных хроническими гепатитами и циррозами печени. / Билалова А.Р., Макашова В.В., Астрина О.С. [и др.] // Вестник гематологии. - 2013. – Т. 9, №4. - С. 46.
6. Билалова А.Р. Клинико-лабораторная характеристика больных хроническими гепатитами и циррозами печени / Билалова А.Р., Макашова В.В., Астрина О.С. [и др.] // Материалы XIII Международного конгресса хирургов и гастроэнтерологов Евразии. - Баку 2013. С. 167.
7. Билалова А.Р. Особенности системы гемостаза у больных хроническими гепатитами и циррозами печени различной этиологии / Билалова А.Р., Макашова В.В., Астрина О.С. [и др.] // Материалы XVIII Российской конференции «Гепатология сегодня». – Москва, 25-27 марта 2013. – С. 24.
8. Билалова А.Р. Клинико-лабораторная характеристика больных хроническими гепатитами различной этиологии / Билалова А.Р., Макашова В.В., Астрина О.С. [и др.] // Материалы V Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. - Москва, 25-27 марта 2013. - С. 59.
9. Кузнецов С.Д. Клинико-лабораторная характеристика естественного течения хронического гепатита С / Кузнецов С.Д., Макашова В.В., Билалова А.Р. [и др.] // Материалы V Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. - Москва, 25-27 марта 2013. - С. 223-224.
10. Билалова А.Р. Особенности клиники и системы гемостаза у больных хроническими гепатитами и циррозами печени / Билалова А.Р., Макашова В.В., Астрина О.С. [и др.] // Сборник научных трудов к 50-летию ЦНИИЭ Роспотребнадзора. - Москва, 2013. - С. 24-25.
11. Билалова А.Р. Клинические и гемостазиологические показатели у больных хроническими гепатитами и циррозами печени / Билалова А.Р., Макашова В.В., Астрина О.С. [и др.] // Материалы 6-ой Всероссийской научно-практической конференции "Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики в общемедицинской практике". – Казань, 18-19 октября 2013. – С. 54.
12. Макашова В.В. Структура заболеваемости хроническими вирусными гепатитами и цирроза печени в инфекционном стационаре / Макашова В.В., Билалова А.Р., Флоряну А.И. [и др.] // Материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии», посвященная 200 летию КГМУ и 90летию кафедры инфекционных болезней КГМУ. – Казань, 8-10 октября 2014. - С.54
13. Макашова В.В. Система гемостаза и особенности клиники у больных хроническими гепатитами и циррозами печени / Макашова В.В., Билалова А.Р., Астрина О.С. [и др.] // Материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием «актуальные вопросы инфекционной патологии» посвященная 200 летию КГМУ и 90 летию кафедры инфекционных болезней КГМУ. – Казань, 8-10 октября 2014. - С.55

14. **Билалова А.Р. Клинико-гемостазиологические особенности хронических гепатитов различного генеза / Билалова А.Р., Макашова В.В., Астрина О.С. [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. - №11. - С. 50-54.**
15. Макашова В.В. Особенности клиники и системы гемостаза у больных хроническими гепатитами и циррозами печени / Макашова В.В., Билалова А.Р., Астрина О.С. [и др.] // Материалы 12-ой городской научно-практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства». – Москва, 1-2 октября 2014 г. - С.38-39.
16. **Билалова А.Р. Клинико-лабораторная характеристика хронических гепатитов и циррозов печени различной этиологии / Билалова А.Р., Макашова В.В. // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – Т. 5, №2. - С. 8-14.**
17. **Билалова А.Р. Система гемостаза у больных хроническими гепатитами и циррозами печени. Обзор литературы / Билалова А.Р., Макашова В.В., Астрина О.С. [и др.] // Инфекционные болезни – 2015. – Т. 13, №3. - С. 35-44.**

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза
 АСТ – аспартатаминотрансфераза
 АТ – агрегация тромбоцитов
 АЧТВ – активированное частичной тромбопластиновое время
 АЭ – агрегация эритроцитов
 Бобщ – общий билирубин
 ВГС – вирус гепатита С
 ВН – вирусная нагрузка
 ГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
 ДВС - синдром – синдром внутрисосудистого свертывания крови
 ДД – Д-димеры
 МНО – международное нормализованное отношение
 ФВ – фактор Виллебранда
 ХГ – хронический гепатит
 ХГА – хронический гепатит алкогольной этиологии
 ХГМ – хронический гепатит микст (ВГС+алкоголь)
 ЦП – цирроз печени
 ЦП-ХГА – цирроз печени в исходе хронического алкогольного гепатита
 ЦП-ХГМ – цирроз печени в исходе хронического гепатита микст (ВГС+алкоголь)
 ЩФ – щелочная фосфатаза
 NOx - суммарная концентрация нитратов и нитритов