

**ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ МОЛДОВЫ
ДОКТОРСКАЯ ШКОЛА ЕСТЕСТВЕННЫХ НАУК**

Консорциум: Государственный университет Молдовы, Институт развития информационного общества, Государственный университет «Богдан Петричейку Хашдеу», Кахул

На правах рукописи

У.Д.К.: 616.36-036.12:612.821(043.2)

БЕРЕЗОВСКАЯ ЕЛЕНА

**ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКИМИ
ГЕПАТОПАТИЯМИ**

165.01. ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

Диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук

Научные руководители:

ФУРДУЙ Теодор, академик,
доктор хабилитат биологических
наук, профессор


(Подпись)

ДУМБРАВА Влада-Татьяна, доктор хабилитат медицинских наук, профессор
--

ЛУПАШКО Юлианна, доктор
хабилитат медицинских наук,
доцент



(Подпись)

Автор:



БЕРЕЗОВСКАЯ Елена

(Подпись)

КИШИНЭУ, 2025

**UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ ȘTIINȚE ALE NATURII**

Consortiu: Universitatea de Stat din Moldova, Institutul de Dezvoltare a Societății Informaționale, Universitatea de Stat „Bogdan Petriceicu Hașdeu” din Cahul

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 616.36-036.12:612.821(043.2)

BEREZOVSCAIA ELENA

**PARTICULARITĂȚI PSIHOFIZIOLOGICE ALE STĂRII
SĂNĂTĂȚII PERSOANELOR CU HEPATOPATII CRONICE**

165.01. FIZIOLOGIA OMULUI ȘI ANIMALELOR

Teză de doctor în științe biologice

Conducătorii științifici:


(Semnătura)

FURDUI Teodor, academician,
doctor habilitat în științe biologice,
profesor universitar

DUMBRAVA Vlada-Tatiana, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar
--


(Semnătura)

LUPAȘCO Iulianna, doctor
habilitat în științe medicale,
conferențiar cercetător

Autor:


(Semnătura)

BEREZOVSCAIA Elena

CHIȘINĂU, 2025

©Berezovskaia Elena, 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

Аннотация	6
Adnotare	7
Annotation	7
Список таблиц.....	9
Список рисунков.....	10
Список сокращений.....	12
Введение	15
Теоретическое обоснование, цель, задачи и гипотеза исследования	18
Объем и структура работы.....	22
1. Проблема психических и физиологических особенностей состояния здоровья лиц с хроническими гепатопатиями как предмет научного анализа в современной научной литературе	24
1.1. Анализ трактовки понятия психического здоровья в современной научной литературе	24
1.2. Проблема хронических заболеваний печени в современной научной литературе	30
1.3. Значение содержания аминокислот в сыворотке крови для оценки состояния здоровья человека	39
1.4. Наиболее распространенные синдромы поражения печени и нарушения обменных процессов характерные для хронических гепатопатий по данным современной научной литературы.	47
1.5. Изучение коморбидности хронических гепатопатий и нарушений психического здоровья в современной научной литературе	51
Выводы к 1 главе	55
2. Материалы и методы исследования.....	57
2.1. Концепция и дизайн исследования	57
2.2. Общая характеристика объекта исследования	60
2.3. Методология исследования	63
Выводы ко 2 главе	77
3. Психофизиологическая характеристика состояния здоровья исследуемых лиц с хроническими гепатопатиями	78
3.1. Характеристика особенностей физиологического статуса лиц с хроническими гепатопатиями	79

3.2. Особенности психического здоровья лиц хроническими гепатопатиями	83
3.3. Метаболические особенности у лиц с хроническими гепатопатиями.....	88
3.4. Характерные биохимические маркеры печеночных и метаболических синдромов у лиц с хроническими гепатопатиями.....	99
Выводы к 3 главе	108
4. Корреляционные взаимосвязи психофизиологических характеристик с биохимическими и метаболическими показателями. Значение психофизиологических особенностей состояния здоровья при хронических гепатопатиях.....	110
4.1. Анализ корреляционных взаимосвязей физиологических показателей, индикаторов эмоционального, астенического спектров и показателей качества жизни с биохимическими параметрами и содержанием свободных аминокислот в сыворотке крови.....	110
4.2. Психофизиологические особенности состояния здоровья лиц с хронической HBV инфекцией и стеатозной болезнью печени ассоциированной с метаболическими дисфункциями	118
Выводы к 4 главе	128
Общие выводы	130
Практические рекомендации.....	132
Библиография.....	133
Приложения.....	162
Приложение 1. Рисунки к первой главе	162
Приложение 2. Акты о внедрении результатов	170
Приложение 3. Авторские свидетельства, выданные AGEPI	172
Приложение 5. Сертификаты об инновациях	177
Приложение 6. Заключение Комитета по этике научных исследований.....	180
Декларация об ответственности.....	181
CV автора	182

АННОТАЦИЯ

Березовская Елена. «Психофизиологические особенности состояния здоровья лиц с хроническими гепатопатиями». Диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук. Кишинев, 2025.

Структура диссертации: введение, четыре главы, общие выводы и рекомендации, библиография из 279 источников, 6 приложений; 118 стр. основного текста, 46 рисунков, 7 таблиц. Полученные результаты опубликованы в 22 научных работах.

Ключевые слова: хронические гепатопатии (ХГП), хроническая инфекция HBV (ХВИ-HBV), стеатозная болезнь печени ассоциированная с метаболическими дисфункциями (СБПАМД), психофизиологические особенности, качество жизни (КЖ), депрессия, тревога, астения, аминокислоты (АК).

Цель работы: выявление психофизиологических особенностей состояния здоровья лиц с хроническими гепатопатиями и выяснение влияния патологии печени на их психофизиологическое состояние.

Задачи исследования: 1) установить специфику физиологического статуса у лиц с легкими формами хронических гепатопатий клиническими, лабораторными и инструментальными методами, клиническую и параклиническую картину, серологические маркеры вирусного гепатита, метаболизм свободных аминокислот в сыворотке крови, вегетативный индекс Кердо, показатели белкового, углеводного и липидного обменов; 2) выявить параметры, характеризующие качество жизни лиц с хроническими гепатопатиями; 3) установить наиболее характерные показатели психической диссаногенности у лиц с легкими формами хронических гепатопатий; 4) исследовать биохимические показатели и спектр свободных аминокислот, включительно медиаторных, и других метаболитов у лиц с хроническими гепатопатиями; 5) провести корреляционный анализ показателей эмоционального, астенического компонентов и качества жизни с биохимическими показателями и содержанием аминокислот в сыворотке крови у лиц с хроническими гепатопатиями; 6) разработать метод сбора информации о психоэмоциональном статусе и комплекс психометрических тестов, улучшающие диагностику психофизиологического состояния у лиц с хроническими гепатопатиями.

Научная новизна и оригинальность: было продемонстрировано, что психофизиологические нарушения состояния здоровья у лиц с ХГП, обусловленные семантикой диагноза, дисбалансом свободных АК, углеводного и липидного обменов, детерминируют ухудшение общего состояния человека; получены новые данные об изменении спектра и содержания нейромедиаторных АК у лиц с ХГП; был проведен корреляционный анализ показателей эмоционального компонента и КЖ с физиологическими и метаболическими параметрами и содержанием АК при ХГП; создано новое комплексное видение взаимосвязи психофизиологических, метаболических и соматических факторов состояния здоровья.

Полученные автором результаты, способствующие решению важной научной проблемы: выявление физиологических и психоэмоциональных взаимосвязей у лиц с хроническими заболеваниями печени вирусной и метаболической этиологии с использованием физиологических, психометрических, биохимических, клинических и рутинных параклинических методов с целью определения специфических особенностей данной патологии.

Теоретическое значение: полученные результаты углубляют и расширяют научные представления об особенностях диссаногении организма при ХГП, о психофизиологических особенностях состояния здоровья с точки зрения взаимоотношений ЦНС и печени; влияния ХГП на снижение КЖ и взаимосвязи метаболических показателей, содержания нейромедиаторных АК с психофизиологическим статусом у лиц с ХГП.

Прикладное значение: была создана комплексная методика для изучения ментального здоровья лиц с ХГП; выявлены психофизиологические особенности реакции на хронический стресс; выявленные психофизиологические характеристики могут быть положены в основу улучшения КЖ людей с ХГП.

Внедрение научных результатов: Результаты диссертации были внедрены в Лаборатории гастроэнтерологии при ГУМФ им. Николае Тестемицану. Получены: 3 свидетельства о внедрении результатов и 5 сертификатов об авторском праве.

ADNOTARE

Berezovskaia Elena. „Particularități psihofiziologice ale stării sănătății persoanelor cu hepatopatii cronice”. Teză de doctor în științe biologice. Chișinău, 2025.

Structura tezei: introducere, patru capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografia constă din 279 de surse, 6 anexe, 118 p. prezintă textul de bază, 46 de figuri, 7 tabele. Rezultatele obținute au fost publicate în 22 de lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: hepatopatii cronice (HPC), infecția cronică HBV (ICV-HBV), boala ficatului steatotic asociată cu disfuncții metabolice (BFSADM), particularități psihofiziologice, calitatea vieții (QoL), depresie, anxietate, astenie, aminoacizi (AA).

Scopul lucrării: identificarea particularităților psihofiziologice ale stării sănătății persoanelor cu hepatopatii cronice și elucidarea efectelor patologiei hepatice asupra stării psihofiziologice.

Obiectivele cercetării: 1) aprecierea specificității statutului fiziologic al persoanelor cu forme ușoare de hepatopatii cronice cu ajutorul metodelor clinice, de laborator și instrumentale, a tabloului clinic și paraclinic, a markerilor serologici ai virusului hepatic, metabolismul aminoacizilor liberi în serul sanguin, indicele vegetativ Kerdo, parametrii metabolismului proteic, glucidic și lipidic; 2) identificarea parametrilor ce caracterizează calitatea vieții persoanelor cu hepatopatii cronice; 3) evidențierea parametrilor specifici ce caracterizează disanogenia psihică a persoanelor cu forme ușoare de hepatopatii cronice; 4) determinarea indicilor biochimici, spectrului aminoacizilor liberi și a celor mediatori, cât și a altor metaboliți la persoanele cu hepatopatii cronice; 5) efectuarea analizei corelative a parametrilor componente emoționale, astenice și a calității vieții cu parametrii biochimici și a conținutului aminoacizilor în ser la persoanele cu hepatopatii cronice; 6) elaborarea metodei de colectare a informației despre statutul psihoemoțional și a complexului testelor psihometrice ce facilitează diagnosticul statutului psihofiziologic al persoanelor cu hepatopatii cronice.

Noutatea și originalitatea științifică: s-a demonstrat că tulburările psihofiziologice ale sănătății la subiecții cu HPC, cauzate de semantica diagnosticului, dezechilibrul AA liberi, metabolismului glucidic și lipidic, determină deteriorarea stării generale a unei persoane; au fost obținute date noi privind modificările în spectrul și conținutul AA neurotransmițători la subiecții cu HPC; a fost efectuată o analiză a corelației indicatorilor componente emoționale și QoL cu parametrii atât fiziologici cât și celor metabolici și a conținutului de AA în HPC; a fost creată o nouă viziune cuprinzătoare asupra relației dintre factorii psihofiziologici, metabolici și somatici ai sănătății.

Rezultatele obținute de autor, care au contribuit la soluționarea unei probleme științifice importante: dezvăluirea interrelațiilor fiziologice și psihoemoționale la persoanele cu hepatopatii cronice cauzate de etiologia virală și metabolică, utilizând metode fiziologice, psihometrice, biochimice, clinice și paraclinice de rutină în scopul determinării caracteristicilor specifice pentru aceste patologii.

Semnificația teoretică: rezultatele obținute aprofundează și extind înțelegerea științifică a caracteristicilor disanogeniei organismului în HPC; despre particularitățile psihofiziologice ale stării de sănătate din punctul de vedere al relației dintre SNC și ficat; influența HPC asupra reducerii QoL și a relației dintre parametrii metabolici, conținutul de AA neurotransmițători și starea psihofiziologică la persoanele cu HPC.

Valoarea aplicativă: a fost creată o metodologie complexă, pentru studierea sănătății mintale a persoanelor cu HPC; au fost identificate caracteristici psihofiziologice ale reacției la stresul cronic; caracteristicile psihofiziologice identificate pot fi folosite ca bază, pentru îmbunătățirea QoL a persoanelor cu HPC.

Implementarea rezultatelor științifice: rezultatele tezei au fost implementate în cadrul subdiviziunii USMF „Nicolae Testemitanu”, Laboratorul de Gastroenterologie. Au fost obținute: 3 certificate de implementare a rezultatelor și 5 certificate de drepturi de autor.

ANNOTATION

Berezovscaia Elena, “Psychophysiological Characteristics of the Health Status of Individuals with Chronic Hepatopathies”, PhD thesis in Biological Sciences, Chişinău, 2025.

Thesis structure: introduction, four chapters, general conclusions and recommendations, bibliography (279 sources), six appendices; 118 pages of main text, 46 figures, and seven tables. The results obtained have been published in 22 scientific papers.

Keywords: chronic hepatopathies (CHPs), chronic HBV infection (CHVI-HBV), steatotic liver disease associated with metabolic dysfunctions (SLDAMD), psychophysiological characteristics, quality of life (QoL), depression, anxiety, asthenia, amino acids (AAs).

The purpose of the work: to identify the psychophysiological characteristics of the health status of individuals with chronic hepatopathies and to clarify the influence of liver pathology on their psychophysiological state.

Objectives: 1) to establish the specifics of the physiological status in individuals with mild forms of chronic hepatopathies using clinical, laboratory, and instrumental methods; to characterise clinical and paraclinical findings, serological markers of viral hepatitis, serum metabolism of free amino acids, Kerdo autonomic index, and indicators of protein, carbohydrate, and lipid metabolism; 2) to determine parameters that characterize the quality of life of individuals with chronic hepatopathies; 3) to identify the most typical indicators of psychological dissonance in individuals with mild forms of chronic hepatopathies; 4) to study biochemical indicators and the spectrum of free amino acids, including neurotransmitter and other metabolites, in individuals with chronic hepatopathies; 5) to conduct a correlation analysis of emotional and asthenic components and quality of life indicators with biochemical data and serum amino acid concentrations in individuals with chronic hepatopathies; 6) to develop a method for collecting information on psycho-emotional status and a set of psychometric tests that improve the diagnosis of psychophysiological conditions in individuals with chronic hepatopathies.

Scientific Novelty and Originality. This research demonstrates that psychophysiological disorders of health in individuals with CHPs are influenced by the semantics of the diagnosis, imbalances in free AAs, carbohydrate, and lipid metabolism indices, leading to a deterioration in overall condition of a person. New data on changes in the spectrum and levels of neurotransmitter AAs in individuals with CHPs have been obtained. A correlation analysis was performed between emotional components, QoL, physiological and metabolic parameters, and AAs levels in CHPs. The study presents a new, integrated perspective on the relationship between psychophysiological, metabolic, and somatic health factors.

The results obtained by the author contribute to the solution of an important scientific problem. Revealing physiological and psychoemotional interrelationships in people with chronic liver diseases caused by viral and metabolic etiology, using physiological, psychometric, biochemical, clinical and routine paraclinical methods in order to determine specific characteristics for these pathologies.

Theoretical Significance. The findings deepen and expand the scientific understanding of dyssanogeny in individuals body with CHPs, the psychophysiological aspects of health in relation to CNS-liver interactions, the impact of CHPs on QoL, and the relationships between metabolic indicators, neurotransmitter AAs levels, and psychophysiological status.

Practical Significance. A comprehensive methodology for studying the mental health of individuals with CHP has been developed. Psychophysiological characteristics of reactions to chronic stress have been identified. These findings may serve as a basis for improving the QoL of individuals with CHPs.

Implementation of Scientific Results. The dissertation results have been implemented at the Laboratory of Gastroenterology at the Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy. Received: 3 certificates of implementation of results and 5 copyright certificates.

СПИСОК ТАБЛИЦ

Таблица 1.1. Диагностические критерии хронической инфекции HBV этиологии и хронического гепатита В	35
Таблица 1.2. Заболеваемость и смертность при наиболее распространенной хронической патологии по данным мировой статистики	38
Таблица 1.3. Рейтинг 10 самых важных причин смертности в Молдове по состоянию на 2022 год	39
Таблица 2.1. Характеристика нутритивного статуса по ИМТ согласно критериям ВОЗ	64
Таблица 2.2. Классификация артериального давления и определение степеней артериальной гипертонии.....	65
Таблица 2.3. Состав буферных растворов в зависимости от значения pH	68
Таблица 4.1. Психофизиометаболические фенотипы пациентов с хроническими гепатопатиями.....	127

СПИСОК РИСУНКОВ

Рисунок 1.1. Биопсихосоциальная модель здоровья и болезни	25
Рисунок 1.2. Схематическое представление концепции психического здоровья	29
Рисунок 1.3. Рейтинг смертности от патологии печени на 100 000 человек, стандартизированный по возрасту в 183 странах мира в 2021 году	31
Рисунок 1.4. Уровень смертности взрослого населения Молдовы, стандартизированный по возрасту на 100 000 населения по состоянию на 2023 год.....	32
Рисунок 1.5. Уровень смертности от вирусных гепатитов на 100 000 населения	36
Рисунок 1.6. Исследование частоты психических расстройств у людей с заболеваниями печени	52
Рисунок 1.7. Распространенность депрессии и тревоги у людей с заболеваниями печени по данным разных авторов	53
Рисунок 2.1. Характеристика дизайна и методологии исследования.....	58
Рисунок 2.2. Общая характеристика исследуемых групп	62
Рисунок 2.3. Схематическое изображение установки жидкостной хроматографии.....	67
Рисунок 2.4. Частота использования опросников для оценки качества жизни у лиц с заболеваниями печени	70
Рисунок 3.1. Распределение по полу в исследуемых группах	79
Рисунок 3.2. Показатель массы тела в исследуемых группах.....	80
Рисунок 3.3. Показатель ИМТ в исследуемых группах	80
Рисунок 3.4. Показатели систолического (АДС) и диастолического (АДД) артериального давления в исследуемых группах	81
Рисунок 3.5. Показатель частоты пульса в исследуемых группах	81
Рисунок 3.6. Показатель (вегетативного индекса Кердо в исследуемых группах	81
Рисунок 3.7. Результаты диагностики физического (РН) и ментального (МН) компонентов качества жизни в исследуемых группах	83
Рисунок 3.8. Результаты исследования качества жизни по субшкалам опросника SF-36 в исследуемых группах.....	84
Рисунок 3.9. Результаты диагностики депрессии и тревожности в исследуемых группах	86
Рисунок 3.10. Показатель уровня астении в исследуемых группах	88
Рисунок 3.11. Показатели компонентов астении в исследуемых группах	88
Рисунок 3.12. Содержание свободных тормозных нейромедиаторных аминокислот в сыворотке крови исследуемых лиц	90

Рисунок 3.13. Содержание свободных возбуждающих нейромедиаторных аминокислот в сыворотке крови исследуемых лиц	93
Рисунок 3.14. Соотношение тормозных и возбуждающих нейромедиаторных аминокислот.....	95
Рисунок 3.15. Содержание орнитина, мочевины и аммиака в сыворотке крови лиц с хроническими гепатопатиями	96
Рисунок 3.16. АЛАТ и АСАТ в сыворотке крови лиц с хроническими гепатопатиями	100
Рисунок 3.17. Содержание ГГТП и ЩФ в сыворотке крови лиц с хроническими гепатопатиями.....	101
Рисунок 3.18. Содержание общего билирубина и его фракций в сыворотке крови лиц с хроническими гепатопатиями	102
Рисунок 3.19. Содержание общего белка и альбумина в сыворотке крови лиц с хроническими гепатопатиями	104
Рисунок 3.20. Показатели протромбинового индекса по Квику в сыворотке крови лиц с хроническими гепатопатиями	104
Рисунок 3.21. Уровень общего холестерина, HDL, LDL, холестерина non-HDL и триглицеридов у лиц с хроническими гепатопатиями	106
Рисунок 3.22. Коэффициент атерогенности у лиц с хроническими гепатопатиями.....	107
Рисунок 3.23. Уровень глюкозы в сыворотке крови у лиц с хроническими гепатопатиями.....	107
Рисунок П1.1. Метаболические пути биосинтеза таурина в печени, почках и мозге млекопитающих.....	162
Рисунок П1.2. Основные пищевые источники и пути метаболизма глицина	163
Рисунок П1.3. Биосинтез и катаболизм ГАМК	164
Рисунок П1.4. Конечные продукты реакции, опосредованной орнитинаминотрансферазой, и их функции.....	164
Рисунок П1.5. Глутамат как метаболический центр в возбуждающем синапсе	165
Рисунок П1.6. Метаболизм орнитина в печени и кишечнике	166
Рисунок П1.7. Цикл мочевины	167
Рисунок П1.8. Пути метаболизма аммиака	167
Рисунок П1.9. Влияние гипераммониемии на органы и ткани	168
Рисунок П1.10. Метаболизм липидов.....	168
Рисунок П1.11. Цикл глюкозы в организме.....	169
Рисунок П1.12. Уровень глюкозы в крови	169

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- AASLD – American Association for the Study of Liver Diseases – Американская ассоциация по изучению заболеваний печени;
- AGEPI – Agenția de Stat pentru Proprietatea Intelectuală – Государственное агентство по интеллектуальной собственности;
- APASL – Asian-Pacific Association for the Study of the Liver – Азиатско-Тихоокеанская ассоциация по изучению печени;
- Asp – Aspartic acid / aspartate – аспарагиновая кислота / аспартат;
- BP – Bodily pain – Шкала телесной боли (Опросник SF-36);
- EASL – European Association for the Study of the Liver – Европейская ассоциация по изучению печени;
- CSAD – cysteine sulfinic acid decarboxylase – декарбоксилаза цистеинсульфиновой кислоты;
- GH – General Health – Шкала общего здоровья (Опросник SF-36);
- Glu – Glutamic acid / glutamate – глутаминовая кислота / глутамат;
- Gly – Glycine – глицин;
- HBeAg – антиген HBe вируса гепатита В;
- HBsAg – поверхностный антиген (HBs) вируса гепатита В;
- HBV – вирус гепатита В;
- HCV – вирус гепатита С;
- HDL – High-density lipoprotein – липопротеины высокой плотности;
- HDV – вирус гепатита D;
- HRQoL – Health-related quality of life – Качество жизни, связанное со здоровьем;
- IgA – иммуноглобулин А;
- IgG – иммуноглобулин G;
- IgM – иммуноглобулин М;
- LDL – Low density lipoprotein – липопротеины высокой плотности;
- М – среднее арифметическое;
- m – стандартная ошибка среднего арифметического;
- MFI-20 – Multidimensional Fatigue Inventory-20 – Опросник для определения астении.
- МН – Mental Health – Интегральный показатель ментального здоровья (Опросник SF-36);
- МН2 – Mental Health-2 – Шкала ментального здоровья (Опросник SF-36).

n – число участников;
 PF – Physical Functioning – Шкала физического функционирования (Опросник SF-36);
 PH – Physical health – Интегральный показатель физического здоровья (Опросник SF-36);
 RF-E – Role-Emotional Functioning – Шкала ролевого эмоционального функционирования (Опросник SF-36);
 RF-P – Role-Physical Functioning – Шкала ролевого физического функционирования (Опросник SF-36);
 SAS – Zung Self-Rating Anxiety Scale – Шкала самооценки тревоги Цунга (Занга);
 SDS – Zung Self-Rating Depression Scale – Шкала самооценки депрессии Цунга (Занга);
 SEM – Standard error of the mean – стандартное отклонение от среднего;
 SF – Social Functioning – Шкала социального функционирования (Опросник SF-36);
 SF-36 – 36-Item Short Form Survey Instrument – Опросник качества жизни опосредованного здоровьем;
 Tau – Taurine – таурин;
 Trp – Tryptophan – триптофан;
 VT – Vitality – Шкала жизнеспособности (Опросник SF-36);
 ААК – ароматические аминокислоты;
 АД – артериальное давление;
 АДД – диастолическое / минимальное артериальное давление;
 АДС – систолическое / максимальное артериальное давление;
 АКРЦ – аминокислоты с разветвленной цепью;
 АЛАТ – аланинаминотрансфераза;
 Анти-НВс – антитела к ядерному антигену (НВс) гепатита В;
 Анти-НВе – антитела к НВе-антигену гепатита В;
 Анти-НВs – антитела против поверхностного антигена (НВs) вируса гепатита В;
 АСАТ – аспаратаминотрансфераза;
 ВГВ – вирусный гепатит В;
 ВГС – вирусный гепатит С;
 ВИК – вегетативный индекс Кердо;
 ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения;
 ГАМК – γ -аминобутировая кислота;
 ГГТП – γ -глутамилтранспептидаза;

ДНК-НВV – ДНК вируса гепатита В;

До н.э. – период до нашей эры, период времени до Рождества Христова,

ИА – индекс атерогенности;

ИМТ – индекс массы тела;

ИФА – иммуно-ферментный анализ;

КЖ – качество жизни;

МС – метаболический синдром;

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени;

ОА – общая астения (шкала опросника MFI-20);

ПА – психическая астения (шкала опросника MFI-20);

СА – снижение активности (шкала опросника MFI-20);

СБПAMД – стеатозная болезнь печени ассоциированная с метаболическими дисфункциями;

СМ – снижение мотивации (шкала опросника MFI-20);

ФА – физическая астения (шкала опросника MFI-20);

ХДЗП – хронические диффузные заболевания печени;

ХГП – хронические гепатопатии;

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы;

ЦНС – центральная нервная система;

ЧПс – частота пульса;

ЧСС – частота сердечных сокращений;

ЩФ – щелочная фосфатаза.

ВВЕДЕНИЕ

Исследование состояния здоровья человека остается одной из приоритетных задач современной физиологии, психологии, санокреатологии и медицины. Информационный стресс, психотравматический ритм жизни, глобальные проблемы современности оказывают негативное воздействие на общество, вызывая диссаногенные эмоции и усугубляя проблемы здоровья человека.

В последние годы серьезное внимание уделяется психической сфере, особенно психическому здоровью человека. Однако большинство научных работ в этой области концентрируется на изучении психопатологии, тогда как психическое здоровье редко становится предметом фундаментальных и клинических исследований.

Соматические заболевания, включая хронические гепатопатии (ХГП), часто сопровождаются проблемами психического здоровья. Взаимосвязь между психической и соматической сферами представляет сложную и недостаточно изученную проблему современной медицины. ХГП характеризуются широким спектром внепеченочных проявлений, включая проблемы психического здоровья, что требует особого внимания в диагностике и клинической коррекции болезни. Вместе с тем, среди хронической патологии, сопровождающейся выраженными психоэмоциональными расстройствами значительное место занимают хронические болезни печени [1, 2].

Существенное значение печени в поддержании психического здоровья признавалось еще Гиппократом, который еще в V веке до н.э. описывал связь между заболеваниями печени, психическими расстройствами и другими симптомами [3]. В древней медицинской литературе печени отводилась важная роль в поддержании психического здоровья, а дошедшие до нас из предыдущей эпохи термины «меланхолия» и «ипохондрия» являются ярким подтверждением интереса врачей к психологическому состоянию пациентов [4].

ХГП представляют собой одну из важнейших проблем современной медицины. Со второй половины XX века во всем мире наблюдается устойчивый рост распространенности хронических болезней печени, который в последние десятилетия принял форму пандемии. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), каждый 12-й житель Земли живет с хроническим гепатитом вирусной этиологии. В то же время ХГП, обусловленные метаболическими нарушениями, ожирением, ведущие к формированию стеатозной болезни печени, выходят на лидирующие позиции, ухудшая качество жизни пациентов и хронизацию печеночных процессов, влияя на эволюцию болезни с возможным формированием цирроза печени [5]. Патология печени является одной из основных причин

смертности в мире. От острой вирусной инфекции и печеночной недостаточности, цирроза и рака печени, из-за которых ежегодно умирает около 1,4 млн человек [6].

С конца XX века Республика Молдова занимает ведущие позиции в рейтингах заболеваемости хронической патологией печени. Страна на протяжении последних десятилетий постоянно входит в десятку мировых лидеров по смертности от цирроза печени [7]. Заболевания печени в течение последних десятилетий стабильно занимают третье место в рейтинге причин смертности взрослого населения Молдовы [8, 9]. Таким образом, ХГП представляют собой одну из наиболее серьезных и актуальных медико-социальных проблем современности.

Несмотря на значительный прогресс в изучении ХГП (их этиологии, иммунопатогенеза, методов диагностики, профилактики, патогенетической и этиотропной терапии), проблема эффективного сопровождения больных с ХГП остается нерешенной, хотя анализ библиографических источников последних десятилетий и показывает увеличение количества публикаций, посвященных взаимосвязи психофизиологического функционирования и соматических проявлений при различной хронической патологии.

Ряд авторов отмечают в своих исследованиях, что у большинства лиц с хроническими заболеваниями печени расстройства психического здоровья являются частыми и существенными проблемами, меняющими жизнь как самого пациента, так и его близкого окружения [10, 11, 12, 13]. Также наблюдается достаточно высокая частота отклонений психического здоровья на фоне соматических проявлений у больных с хронической патологией печени. Авторы полагают, что у пациентов, вместе с осознанием тяжести своего заболевания, формируются изменения различных сторон их жизни, сопровождающиеся нарушением привычного социального поведения [14, 15, 16].

Многие исследователи сообщают, что осознание диагноза «хроническое заболевание печени» оказывает сильное влияние на социальное функционирование человека; появляется стигматизация со стороны родственников, друзей, работодателей и общества в целом, что способствует социальной изоляции и снижению близости во взаимоотношениях. В свою очередь, стигма воспринимается как дискриминация, что препятствует адаптации к диагнозу и может быть причиной развития тревожности и депрессии у людей с ХГП [14, 15, 17].

В то же время специалисты зачастую не уделяют должного внимания своевременной оценке состояния психического здоровья лиц при хронической патологии печени. Согласно изученным библиографическим данным, на территории Республики Молдова проведено незначительное количество исследований состояния психического здоровья и качества

жизни пациентов с ХГП [1, 18, 19]. Следовательно, назрела выраженная необходимость изучения состояния психического здоровья с целью выявления психофизиологических особенностей у больных с хроническими заболеваниями печени, в связи с тем, что они могут изменяться как в результате прямого нейротоксического влияния гепатотропных вирусов на нарушения функции печени, так и в следствии влияния метаболических факторов, хронического стресса и некоторых психосоциальных факторов, таких как осознание тяжести заболевания, стигматизация и др. Эффективность лечения во многом зависит от выявления индивидуальных особенностей больных и подбора индивидуальной тактики для своевременной компенсации и коррекции психических нарушений [15, 20, 5].

Одной из причин развития психофизиологических дисфункций при хронических гепатопатиях может быть нарушение спектра нейромедиаторных аминокислот – тормозящих и возбуждающих психическую деятельность, в частности, участвующих в регуляции рефлекторной деятельности, эмоций, поведения, сомато-вегетативных функций и др. В настоящее время считается бесспорным участие медиаторных аминокислот в регулировании функций ЦНС, в частности поведенческих реакций, эмоций, памяти и др. [21, 22, 23].

Аминокислоты являются строительными блоками белков и необходимыми субстратами для синтеза многих низкомолекулярных веществ, каждое из которых имеет большое физиологическое значение для организма [24]. Помимо синтеза белка они участвуют в выработке активных психофункциональных веществ, способствующих реализации нервных процессов (в качестве ингибиторов и возбудителей). Физиологические концентрации аминокислот и их метаболитов необходимы для поддержания жизненных функций организма, в то время как повышение их уровней является патогенетическими факторами при развитии неврологических расстройств, оксидативном стрессе и других патологических состояниях. Оптимальный баланс аминокислот как в рационе, так и в сыворотке крови имеет большое значение для гомеостаза организма в целом [25]. У больных хроническими заболеваниями печени наблюдается дисбаланс концентрации аминокислот в плазме крови [26]. S. Solís-Ortiz с соавторами подчеркивают взаимосвязь между содержанием незаменимых аминокислот в сыворотке крови и аффективными изменениями [27]. Кроме того, предполагается, что нарушения их метаболизма способствуют возникновению депрессии, нарушению адаптации и повышению уязвимости к стрессу [28].

Таким образом, можно заключить, что ХГП являются значимой патологией как во всем мире, так и в Молдове; изменения психического здоровья часто связаны с патологией

печени и являются неотъемлемой частью клинической картины хронического заболевания печени. Для повышения эффективности лечения больных с хроническими гепатопатиями, их психической и социальной адаптации необходимо глубоко и всесторонне изучать причины и психофизиологические особенности состояния здоровья этой группы лиц.

Теоретическое обоснование, цель, задачи и гипотеза исследования

Основываясь на теоретических предпосылках, следующих из обзора литературы о физиопатологических и психосоматических изменениях у лиц с хроническими гепатопатиями, в том числе вызванных хронической вирусной инфекцией и нарушениями липидного обмена, были сформулированы цель, задачи и гипотеза исследования.

Цель исследования состоит в выявлении психофизиологических особенностей состояния здоровья лиц с хроническими гепатопатиями и выяснении влияния патологии печени на их психофизиологическое состояние.

В соответствии с целью в работе определены следующие **задачи**:

1. Установить специфику физиологического статуса у лиц с легкими формами хронических гепатопатий клиническими, лабораторными и инструментальными методами, клиническую и параклиническую картину, серологические маркеры вирусного гепатита, метаболизм свободных аминокислот в сыворотке крови, вегетативный индекс Кердо, показатели белкового, углеводного и липидного обменов.
2. Выявить параметры, характеризующие качество жизни лиц с хроническими гепатопатиями.
3. Установить наиболее характерные показатели психической диссаногенности у лиц с легкими формами хронических гепатопатий.
4. Исследовать биохимические показатели и спектр свободных аминокислот, включительно медиаторных, и других метаболитов у лиц с хроническими гепатопатиями.
5. Провести корреляционный анализ показателей эмоционального, астенического компонентов и качества жизни с биохимическими показателями и содержанием аминокислот в сыворотке крови у лиц с хроническими гепатопатиями.
6. Разработать метод сбора информации о психоэмоциональном статусе и комплекс психометрических тестов, улучшающие диагностику психофизиологического состояния у лиц с хроническими гепатопатиями.

Гипотеза исследования: психофизиологические особенности состояния здоровья лиц с хроническими гепатопатиями определяются комплексом физиологических, биохимических (в том числе концентрацией свободных аминокислот сыворотки крови), клинических и некоторых показателей психоэмоциональной сферы.

Научная новизна работы. Впервые было показано, что психофизиологические нарушения состояния здоровья у лиц с хроническими гепатопатиями, обусловленные семантикой диагноза, дисбалансом свободных аминокислот, липидного и углеводного обменов, детерминируют ухудшение общего состояния человека на всем протяжении проявления болезни. Новизну представляют и данные об изменении спектра и количественного содержания нейромедиаторных аминокислот у лиц с хронической инфекцией HBV и стеатозной болезнью печени ассоциированной с метаболическими дисфункциями. Оригинальным является проведение корреляционного анализа показателей эмоционального компонента и качества жизни с физиологическими и метаболическими параметрами и содержанием аминокислот в сыворотке крови у лиц с хроническими гепатопатиями. Создано новое комплексное видение взаимосвязи психофизиологических, метаболических и соматических факторов состояния здоровья, которое может служить как в повседневной медицинской практике, так и для расширения научных исследований в этой области.

Полученные автором результаты, способствующие решению важной научной проблемы. Выявление физиологических и психоэмоциональных взаимосвязей у лиц с хроническими заболеваниями печени вирусной и метаболической этиологии с использованием физиологических, психометрических, биохимических, клинических и рутинных параклинических методов с целью определения специфических особенностей данной патологии.

Полученные принципиально новые результаты для науки и практики. Установлены неизвестные до сих пор - положительная корреляция между показателями астении с вегетативным индексом Кердо и отрицательная корреляция между уровнем депрессии с вегетативным индексом Кердо, между астенией с уровнем альбумина и мочевины у лиц хронической HBV инфекцией, а также положительная корреляция между параметрами ИМТ с показателями астении, нарушением углеводного и липидного обменов и отрицательная корреляция между физической составляющей качества жизни с показателями углеводного и липидного обменов, компонентов качества жизни и повышенных уровней нейромедиаторных аминокислот у лиц со стеатозной болезнью печени ассоциированной с метаболическими дисфункциями.

Теоретическая значимость исследования. Полученные результаты углубляют и расширяют научные представления об особенностях диссаноении организма при хронических гепатопатиях, о психофизиологических особенностях состояния здоровья с точки зрения формирования нового взгляда на взаимоотношения ЦНС и печени, влияния хронических гепатопатий на снижение качества жизни обследованных лиц и о взаимосвязи метаболических показателей, содержания тормозных и возбуждающих нейромедиаторных аминокислот с психофизиологическим статусом у лиц с хроническими заболеваниями печени.

Практическая значимость. В ходе исследования был создан, использован, апробирован и внедрен автохтонный специализированный опросник для формирования контрольной группы в научных исследованиях в области гастроэнтерологии, гепатологии и внутренних болезней, который в дальнейшем может быть использован для научных исследований в данной области; для изучения психического здоровья людей с хроническими гепатопатиями создан, использован и внедрен диагностический метод, включающий комплекс психометрических тестов; выявлены психофизиологические особенности реакции организма на хронический стресс, которые могут быть положены в основу разработки стратегии улучшения качества жизни людей с хроническими гепатопатиями в будущем; созданы модели психофизиометаболических фенотипов у больных с различными формами хронических гепатопатий, которые могут служить как для дифференциальной диагностики, так и для процесса обучения студентов и специалистов в данной области, а также для формирования индивидуального подхода и персонализированной тактики ведения лиц с ХГП.

Внедрение научных результатов. Результаты были внедрены в научно-практический и научно-дидактический процесс в рамках Дисциплины «Гастроэнтерология» Департамента внутренней медицины Медицинского факультета №1 ГУМФ им. Николае Тестемицану. Получены: 5 авторских свидетельств, 6 сертификатов об инновациях и 3 акта о внедрении инновации.

Личный вклад автора. Диссертационная работа основана на материалах изучения психофизиологических особенностей состояния физиологического и психоэмоционального здоровья лиц с хроническими гепатопатиями, исследования были выполнены автором в период с 2019 по 2023 год, совместно с руководителями академиком Теодором Фурдуй, профессором Владой-Татьяной Думбрава и доцентом Юлианной Лупашко была сформулирована научная проблема, цель, задачи и гипотеза исследования. В дальнейшем автором был создан автохтонный опросник для изучения состояния здоровья лиц,

вошедших в группу контроля; создан и внедрен метод комплексного психологического обследования лиц, вошедших в исследование; были сформированы группы исследуемых лиц, определена методология и создан дизайн исследования; в ходе выполнения работы автором осуществлялось психометрическое тестирование и определялись физиологические параметры у всех участников исследования, проводились статистическая обработка данных и корреляционный анализ полученных результатов с последующей их интерпретацией, сформулированы общие выводы и практические рекомендации.

Апробация работы. Основные положения и результаты исследования неоднократно обсуждались на заседаниях Лаборатории гастроэнтерологии ГУМФ им. Николае Тестемицану. Материалы диссертации были представлены на следующих международных конференциях: Meeting of the Romanian Society of Neurogastroenterology, (Romania, Iași, 2019), «26-я Российская гастроэнтерологическая неделя» (Россия, Москва, 2020); на республиканских научных конференциях с международным участием: Integrare prin cercetare și inovare (Chișinău, 2020, 2022, 2023), Natural sciences in the dialogue of generations The National Conference with International Participation, edition VI (Chisinau, 2023), Natural sciences in the dialogue of generations The National Conference with International Participation, edition VII (Chisinau, 2024), а также на Конгрессе физиологов Республики Молдова с международным участием Fiziologia și sănătatea (Chișinău, 2024); на республиканских конференциях: научно-практическая конференция (в формате on-line) Bolile cronice hepatice și pancreatice: aspecte nutriționale și chirurgicale. Ediția 2020 (Chișinău, 2020), национальная научная конференция докторантов Metodologii contemporane de cercetare și evaluare (Chișinău, 2021), ежегодная научная конференция Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță (Chișinău, 2021), мультидисциплинарная научно-практическая конференция (в формате онлайн) Bolile cronice hepatice și pancreatice: aspecte nutriționale psihosomatice și etice (Chișinău, 2021), научно-практическая конференция Noțiuni în gastroenterologie: aspecte ale patologiilor cronice hepatobiliare, pancreatice, nutriționale și psihosomatice (or. Rezina, 2022), научно-практическая конференция Discurs în gastroenterologie: aspecte a patologiilor cronice hepatobiliare, pancreatice, nutriționale și psihosomatice, (or. Soroca, 2022), научно-практическая конференция (в формате онлайн) Bolile cronice hepatice și pancreatice: aspecte nutritionale și multidisciplinare. Ediția 2022 (Chișinău, 2022), национальная конференция Sănătatea și fenomenul rezistenței la antimicrobiene în țările cu venituri mici și medii din Europa de Est (Chișinău, 2024).

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликованы 22 научных и научно-методических работ (в том числе 4 без соавторов): статьи в научных журналах из базы данных Web of Science – 2, статьи в научных журналах из Национального реестра профильных журналов – 5, публикации в материалах международных научных конференций – 1, в материалах национальных научных конференций с международным участием – 5, статьи в материалах национальных научных конференций – 2, тезисы в научных журналах из базы данных SCOPUS – 3, соавтор в 3 книгах по специальности; авторских свидетельств (выданных AGEPI) – 5, инновационных сертификатов – 6, актов о внедрении – 3.

Объем и структура работы

Диссертация представлена на 118 страницах основного текста, который включает: введение, 4 главы, общие выводы и практические рекомендации, кроме этого работа содержит аннотацию (на русском, румынском и английском языках), 6 приложений. Диссертационная работа включает: 7 таблиц, 46 рисунков и список литературы, состоящий из 279 источников.

Ключевые слова: хронические гепатопатии, хроническая вирусная инфекция HBV, стеатозная болезнь печени ассоциированная с метаболическими нарушениями, психофизиологические характеристики, качество жизни, депрессия, тревога, астения, аминокислоты.

Краткое изложение разделов диссертации

Во введении аргументирована актуальность темы, сформулированы цель, задачи, гипотеза и положения выносимые на защиту, обозначена научная новизна, отмечены теоретическая и практическая значимость работы, личный вклад автора, представлены внедрение и апробация работы.

В главе 1 проведен анализ современных научных публикаций и синтез накопленных знаний в области исследований особенностей психического и физиологического здоровья, проблемы хронических заболеваний печени, изучения показателей содержания аминокислот и их значения для диагностики состояния психического здоровья и патологии печени, а также особенностей коморбидности хронических гепатопатий и нарушений психического здоровья.

В главе 2 приводится описание концепции и дизайна исследования, дается характеристика исследуемых групп, методов исследования (клинические и параклинические методы изучения функционального состояния печени, методы оценки

показателей физиологического состояния здоровья, метод определения содержания свободных аминокислот, психометрические методы и методы обработки и анализа собранной информации).

В главе 3 представлены собственные результаты исследования физиологического статуса, психометрического тестирования, оценка метаболизма нейромедиаторных аминокислот и характерных биохимических маркеров у лиц с хроническими гепатопатиями и дискуссия по данным аспектам. Продемонстрирована роль вегетативной нервной системы в клинической картине хронических гепатопатий. Показана роль печени в метаболизме нейромедиаторных аминокислот и значение определения данных аминокислот для идентификации психофизиологического статуса данной группы лиц.

В главе 4 описаны и проанализированы корреляционные взаимосвязи физиологических показателей, индикаторов качества жизни, эмоционального и астенического спектров ментального здоровья с биохимическими параметрами и содержанием свободных аминокислот в сыворотке крови. Проанализированы особенности взаимосвязей исследованных факторов, характерных для отдельных нозологических форм хронических гепатопатий. Продемонстрирована роль психофизиологических параметров здоровья человека в картине и эволюции хронических гепатопатий. Представлены фенотипы лиц с хронической HBV инфекцией и со стеатозной болезнью печени ассоциированной с метаболическими дисфункциями.

В общих выводах и рекомендациях представлены основные результаты, полученные в процессе проведенных исследований и даны практические рекомендации о применении психометрических методов диагностики, паттернов нейромедиаторных аминокислот и фенотипов для дифференциальной диагностики и комплексного индивидуализированного подхода в ведении лиц с хроническими гепатопатиями.

1. ПРОБЛЕМА ПСИХИЧЕСКИХ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТОПАТИЯМИ КАК ПРЕДМЕТ НАУЧНОГО АНАЛИЗА В СОВРЕМЕННОЙ НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЕ

Обзор научной литературы по теме диссертации проводился с использованием баз данных Medline (PubMed) и Google Scholar, Mendeley, Wiley и др. Были использованы соответствующие ключевые слова: хронические гепатопатии, хронические заболевания печени, хронический гепатит, психические расстройства, депрессия, тревога, астения, агрессия, дисфория, психическое здоровье, качество жизни и др. Были проанализированы современные опубликованные научные исследования.

1.1. Анализ трактовки понятия психического здоровья в современной научной литературе

Психическое здоровье является одним из важнейших достижений биологической и социальной эволюции человека. Исторически понятие психического здоровья формировалось на основе таких противоположных понятий, как «норма» – «патология» или «здоровье» – «болезнь», однако такие дуальные модели не дают полной картины здоровья. Этот взгляд является механистическим, предполагает лишь линейную зависимость и не отражает полной многокомпонентной картины состояния здоровья человека. Данная биомедицинская модель доминировала в науке до второй половины XX века. А.Г. Щедрина, считает, что такая методология разработки понятия «здоровье» не отвечает принципам трёх универсальных законов диалектики [29]. При этом следует отметить, что значения понятий «норма», «патология», «здоровье», «болезнь» на самом деле субъективны и во многом зависят от личных и профессиональных возможностей исследователя. С середины XX века с развитием в научных исследованиях системного подхода, одной из наиболее популярных теорий стала биопсихосоциальная модель Дж. Энгеля, в которой здоровье рассматривается как результат взаимодействия биологических, психологических и социальных факторов (Рисунок 1.1). Эта модель, признанная научным сообществом, создала базу для более комплексного понимания психического здоровья [30]. Данную точку зрения разделяет и М.В. Москвина, подчеркивающая, что «здоровье – это сложное системное явление, проявляющееся на физическом, психологическом и социальном уровнях. Эта интегративная концепция отражает современный научный подход, фокусирующийся на взаимодействии различных сфер жизни человека» [31].



**Рисунок 1.1. Биопсихосоциальная модель здоровья и болезни
(адаптированная по Engel, 1977)**

В третьем тысячелетии проблемы психического здоровья приобрели глобальное значение. Так в январе 2005 г. на Европейской конференции ВОЗ в Хельсинки 52 европейские страны подписали и приняли Европейскую декларацию по психическому здоровью и Европейский план действий по психическому здоровью [32]; в мае 2013 г. 66-я сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения приняла Глобальный план действий ВОЗ по охране психического здоровья на 2013-2020 гг., а в 2019 году 72 сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения продлила действие плана действий до 2030 года [33, 34]. В сентябре 2013 г. на 63-й сессии Европейского регионального комитета ВОЗ был принят Европейский план действий в области психического здоровья на 2013-2020 гг. [35]. Принятие этих документов является ярким примером возросшего интереса большинства правительств стран мира к приоритизации ментального здоровья в политике здравоохранения и в социальной политике. Этот факт является достаточным доказательством важности проблем психического здоровья в глобальном аспекте.

В упомянутых выше документах утверждается, что психическое здоровье и психическое благополучие являются важнейшими компонентами высокого качества жизни, которые позволяют людям воспринимать свою жизнь полноценной и значимой и становиться активными и творческими членами общества [34]. В публикациях последних десятилетий все большее внимание уделяется изучению проблем психического функционирования, расстройств психического здоровья или психопатологии [36, 37, 38]. Однако, в ряде стран, включая Румынию и Молдову, реализация подобных инициатив сталкивается с серьезными препятствиями. Так в Румынии в Министерстве здравоохранения до сих пор отсутствует специализированный департамент по проблемам психического здоровья [39]. По мнению некоторых экспертов: службы охраны

психического здоровья в Румынии претерпели реформы, направленные на деинституционализацию обслуживания и перевод услуг в общественные центры, но их внедрение которых до сих пор не реализовано в полной мере [40, 41]. Вместе с тем, нужно отметить, что проблемы ментального здоровья очень актуальны для Румынии, к примеру, среди населения широко распространена депрессия: данные за 2014 год показывают, что 1,5 % населения в возрасте 15 лет и старше сообщали о перенесенных симптомах депрессии за последние 12 месяцев [42]. В период пандемии COVID-19, данное положение значительно обострилась. В то же время, ситуация усугубляется препятствиями на пути доступа к амбулаторным психиатрическим услугам. Стигматизация и недостаточная осведомленность о психическом здоровье в обществе также создают дополнительные сложности, мешающие людям обращаться за помощью [40, 41, 43].

В Республике Молдова в 2007-2011 и 2017-2021 годах были разработаны и реализованы Национальные программы по психическому здоровью, целью которых было содействие психическому благополучию населения, профилактика психических расстройств, обеспечение равных возможностей для доступа к качественным услугам и защита прав лиц с проблемами психического здоровья и их семей [44, 45].

В то же время, некоторые исследователи отмечают, что на протяжении многих лет приоритетной отраслью медицинской науки, занимающейся изучением проблем психического здоровья, остается психиатрия, фокусирующая внимание на аномалиях души человека, а психическое здоровье редко становилось объектом изучения [20, 46]. Нет сомнения, что существует определенная связь между психическим здоровьем и психическими заболеваниями, однако это диаметрально разные понятия.

Проблема психического здоровья носит междисциплинарный характер. Изучением психического здоровья занимаются медицина, психология, санокреатология, валеология, психическая экология и ряд других наук, однако, несмотря на перманентную актуальность, существование различных международных программ и проектов в области ментального здоровья, до сих пор нет единого мнения в отношении понятия психического здоровья, его определения и методологии изучения данного явления.

Психическое здоровье является неотъемлемой и важной составляющей здоровья. В Уставе ВОЗ говорится: «Здоровье – это состояние полного физического, психического и социального благополучия, а не просто отсутствие болезней или недугов». Важным следствием этого определения является то, что психическое здоровье – это нечто большее, чем просто отсутствие психических расстройств или инвалидности, так как это «неотъемлемый компонент здоровья и благополучия», «одно из основных прав человека» и

«оно имеет решающее значение для личного, общественного и социально-экономического развития». Согласно последних документов ВОЗ, «психическое здоровье – это состояние психического благополучия, которое позволяет людям справляться со стрессовыми ситуациями в жизни, реализовывать свой потенциал, успешно учиться и работать, а также вносить вклад в жизнь общества» [47].

В то же время, по мнению ряда ученых, такое определение весьма спорно и не отражает истинного смысла этого понятия [20, 46, 48, 49, 50]. Основатель санокреатологии академик Теодор Фурдуй в своих работах критикует определение психического здоровья, предложенное ВОЗ. Он подчеркивает, что в основе определения лежат такие понятия, «как «состояние благополучия», «справляться с обычными жизненными стрессами», «продуктивно и плодотворно работать», которые не поддаются измерению», а также «имеют много значений и толкований, но не ориентирует практических специалистов относительно путей его формирования и предупреждения нарушений» [48, 51].

По мнению Boehm W., психическое здоровье – это состояние социальной функциональности, навязанное и принятое обществом с целью личных достижений [52]. Принимая во внимание, что психомедицинская перспектива оценки психического здоровья шире, более ясна, но и более уместна, чем социокультурная, D. Cazacu (2018) считает верным определение, данное Михаэлой Минулеску: «Психически здоровый человек представляет собой единую структуру личности, в которой все взаимодополняющие компоненты функционируют интегрированно, а не разрушительно, осознает свои собственные пределы и может противостоять им; это также включает в себя способность учиться на жизненном опыте» [53].

Существует также множество подходов к измерению психического здоровья. Американский психотерапевт А. Ellis выделил 13 критериев психического здоровья, включая самоосознание, толерантность к неопределенности, реализм, самопринятие и способность к адаптации и др. Эти параметры служат основой для современных тестов и методик, хотя комплексные инструменты для оценки психического здоровья пока остаются недоработанными [54, 55].

В свою очередь, Наталья Александровна Жесткова (2018), анализируя специфику проявления феномена «психологическое здоровье» в современной научной литературе, заключает, «что большинство описаний указывают такое свойство человека, как стрессоустойчивость, т.е. способность преодолевать различные стрессогенные жизненные ситуации без ущерба для своего здоровья» [56].

По мнению академика Т. Фурдуй, «психическое здоровье не может быть сведено к простой сумме составляющих его компонентов, ибо оно представляет собой системное психическое состояние в его целостности». В 2014 году Т. Фурдуй с соавторами предложили новую феноменологию «с санокреатологической коннотацией теории психического здоровья с учетом современных данных, систем взглядов и воззрений нейрофизиологии, психологии, функциональной физиологии, психиатрии и санокреатологии» [48].

В 2018 году академик Теодор Фурдуй и его коллеги разработали и опубликовали следующее определение психического здоровья: «Психическое здоровье (в кратком изложении) – сложное многомерное относительно устойчивое состояние высшей нервной деятельности, детерминированное генетической программой развития организма, формирующееся в онтогенезе под влиянием факторов социальной среды, научения, воспитания, действие которых обеспечивают адекватное восприятие и реальное рефлексирование мозгом внутренней и внешней среды организма, развитие саногенных когнитивных, коммуникативных, эмоционально-чувственных и поведенческих психических процессов, креативность, ориентирование во времени и пространстве в соответствии с действительностью, произвольную регуляцию своих психических процессов, адаптацию организма к среде обитания и способность полноценной реализации биологических, психических и социальных потребностей, жизнеобеспечение своё и своей семьи и противостоять намерениям, могущим нанести вред себе, обществу или природе» [51].

Согласно санокреатологической теории учеными была представлена концепция психического здоровья (Рисунок 1.2). Предложенная многокомпонентная структура характеризует психическое здоровье как сложное, многомерное, относительно стабильное интегрированное состояние, динамический процесс и открытую систему [51]. Составные компоненты явления могут быть представлены как в качественных, так и в количественных категориях.

Таким образом, в зависимости от степени выраженности они могут характеризовать состояние психического здоровья личности на определенном этапе онтогенеза с учетом генетической программы развития, системы адаптации и взаимодействия с окружающей средой. По мнению академика Т. Фурдуй, проблема психического здоровья является одной из самых актуальных научно-практических проблем и, исходя из ее значимости, ее необходимо признать определяющей, поскольку де-факто все, что создается обществом, является результатом реализации психических реакций и саногенных процессов [51, 57].

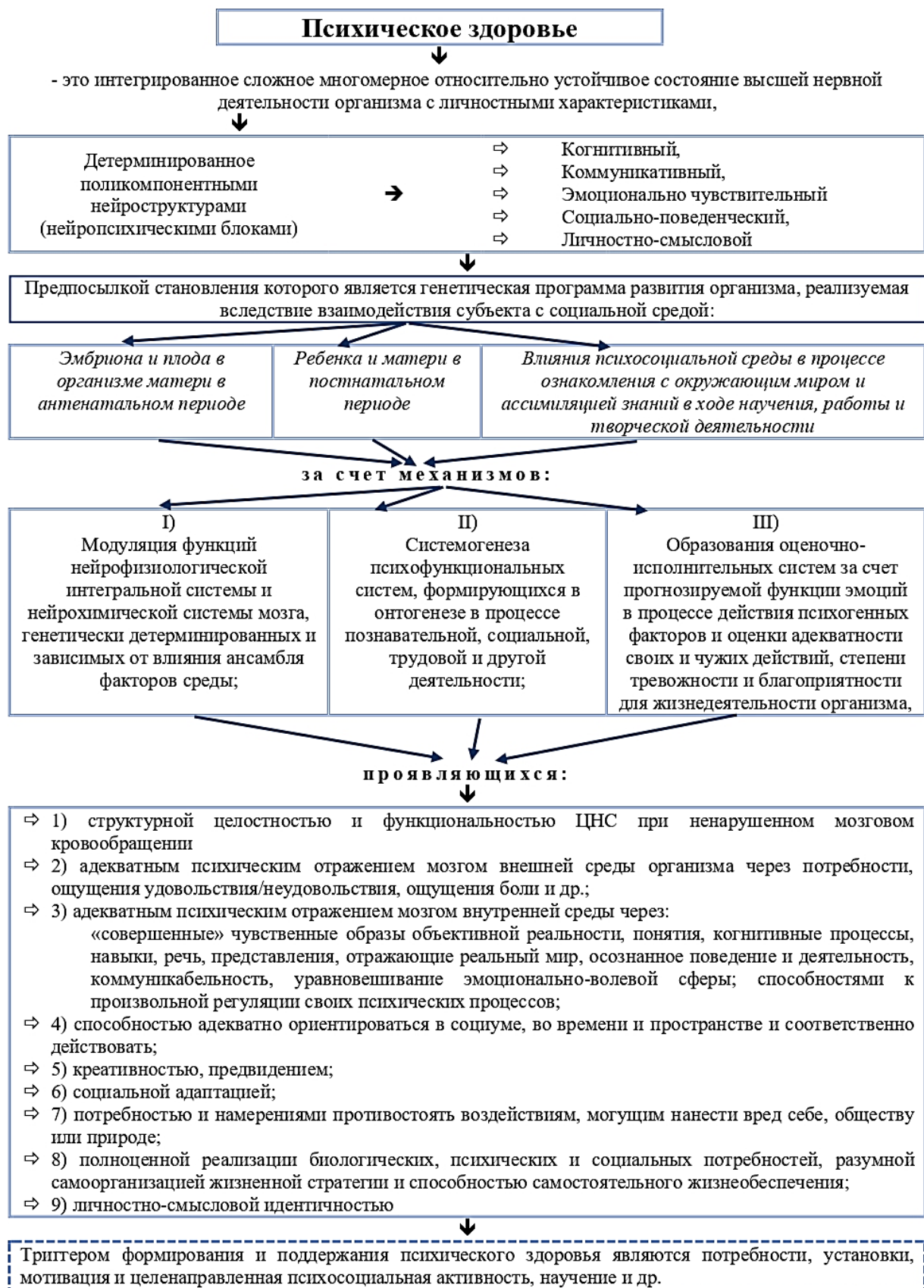


Рисунок 1.2. Схематическое представление концепции психического здоровья [51]

Следует подчеркнуть, что в современной литературе не существует универсального инструмента оценки психического здоровья, но имеется огромный арсенал различных методик и тестов, позволяющих установить уровень развития и выявить индивидуальные различия в отдельных компонентах психического здоровья и качества жизни человека.

Измерение психического здоровья – одна из самых противоречивых областей. С одной стороны, использование тестов, выявляющих индивидуальные различия, в то же время дифференцирует людей по тому или иному компоненту психического здоровья. Поэтому такие исследования могут иметь серьезные этические ограничения и социальные последствия. С другой стороны, в изучаемой литературе отсутствуют инструменты комплексной оценки психического здоровья личности в целом. Таким образом, перед исследователями стоит непростая задача создания методологии изучения и оценки феномена психического здоровья.

Таким образом, анализируя трактовку феномена «психическое здоровье» в научной литературе, можно заключить, что большинство описаний опираются на такую характеристику человека как стрессоустойчивость, т. е. способность преодолевать различные стрессовые жизненные ситуации без ущерба для своего здоровья. Иными словами, для психически здорового человека сложная жизненная ситуация не приводит к психической спутанности или апатии, вызывающей бездействие, наоборот, заставляет его активно работать в направлении устранения возможного повторения возникших трудностей. Устойчивость человека предполагает усилия противостоять трудностям.

Так, при ярко выраженном интересе к проблеме психического здоровья, в современной литературе обнаружены единичные работы, рассматривающие сущность понятия «психическое здоровье» с использованием универсальных методологических законов и категорий. Следует отметить, что в большинстве работ, посвященных данному феномену, теоретические основы зачастую представлены в виде фрагментарных исследований и отсутствует единая целостная система знаний. Очевидно, это связано с тем, что исследования проводятся преимущественно с точки зрения изучения отдельных компонентов, а не обобщения их в целостную теоретическую основу.

1.2. Проблема хронических заболеваний печени в современной научной литературе

Хронические заболевания печени занимают почетное место в ряду хронических болезней внутренних органов с неблагоприятным течением и исходом. Врачи гастроэнтерологи, гепатологи, вирусологи, трансплантологи и специалисты многих других

направлений современной медицины со всех континентов прилагают большие усилия, чтобы расширить и углубить представления об этиологических факторах, патофизиологических механизмах развития хронических заболеваний печени, а также чтобы разработать новые методы их лечения и своевременной профилактики.

В 2021 году показатель смертности от патологии печени составляет 50,57 на 100 000 населения (Рисунок 1.3), что ставит Республику Молдова на 10-е место в мире [7].

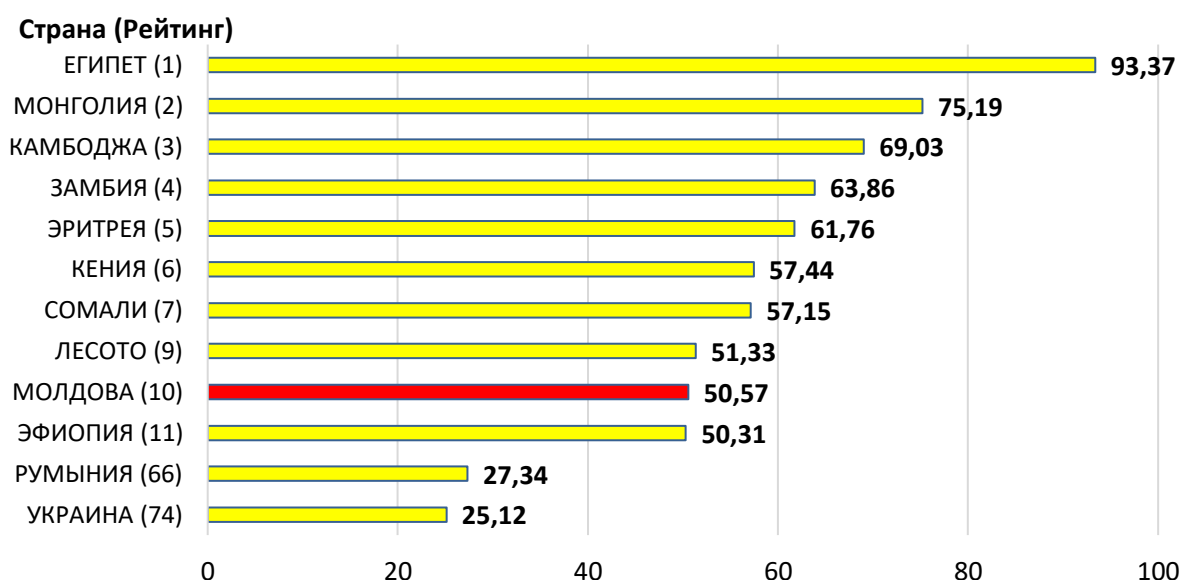


Рисунок 1.3. Рейтинг смертности от патологии печени на 100 000 человек, стандартизированный по возрасту в 183 странах мира в 2021 году [7]

Рост смертности от хронических заболеваний печени является абсолютно неблагоприятным фактором для нашей страны и требует привлечения многопрофильных медицинских сил для снижения этого показателя. Основными причинами хронической патологии печени являются злоупотребление алкоголем, ожирение, нарушения обмена веществ, аутоиммунный гепатит и вирусные гепатиты (HBV и HCV). Кроме того, сложной и неразрешенной проблемой современности остаются алкогольная и неалкогольная жировые болезни печени [9].

В соответствии с данными, опубликованными Ю.А. Лупашко (2017), при обследовании группы из 1451 человека различных регионов Республики Молдова хронические заболевания печени выявлены у 41,00 % лиц (595 человек), из которых 51,60 % составили хронических гепатопатии, 26,72 % – хронические гепатиты, а жировая болезнь печени была диагностирована в 18,32 % случаев. Была установлена связь частоты и характера выявленной патологии печени с полом, возрастом и массой тела больных: мужчины чаще страдали хроническим гепатитом, гепатопатии чаще диагностировались в

возрастной группе старше 40 лет, у пациентов с избыточной массой тела жировая болезнь печени выявлялась значительно чаще [58].

Согласно информации, опубликованной по материалам ВОЗ, на протяжении последних десятилетий хроническая патология печени в республике Молдова стабильно занимает третье место (Рисунок 1.4) в рейтинге причин смертности взрослого населения [59].

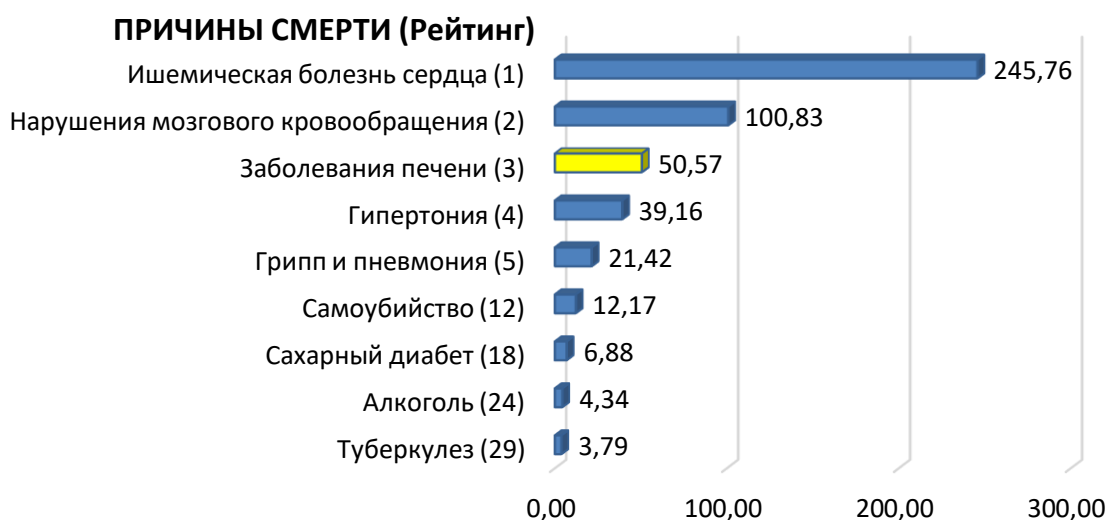


Рисунок 1.4. Уровень смертности взрослого населения Молдовы, стандартизированный по возрасту на 100 000 населения по состоянию на 2023 год

По мнению Thot'o с соавторами, ХГП – это космополитические заболевания, наиболее распространенными из которых являются, хронический гепатит, цирроз печени и первичный рак печени [60].

В целом хроническая гепатопатия – общее название хронических заболеваний печени, возникающих вследствие функциональных и (или) органических нарушений ее функций [61]. С точки зрения биологии, гистопатологии и клинической картины гепатопатии имеют общие черты хронических заболеваний печени независимо от того, имеют ли они вирусную, аутоиммунную, метаболическую или токсическую этиологию.

Ю. Лупашко с соавторами (2022) указывают, что у взрослых людей диагноз гепатопатии может быть установлен при первичном осмотре врача, на начальном этапе обследования принимая во внимание [9]:

- наличие либо отсутствие отягощенного наследственного анамнеза;
- наличие или отсутствие отягощенной анамнестической картины (перенесенная желтуха, перенесенные хирургические вмешательства, присутствие контакта с токсическими веществами – как профессионального, так и постоянного);
- наличие гепатомегалии;

- наблюдение изменений в паренхиме печени по данным УЗИ или скинтиграфии;
- изменение в некоторых исследованиях печеночных проб (АЛАТ, АСАТ, билирубина, ГГТП, IgA, IgM, IgG, ЦИК и др.);
- отсутствие в данных обследования серологических маркеров характерных для вирусной и аутоиммунной патологии печени.

У таких пациентов может быть установлено наличие патологии печени под названием гепатопатия, которая в будущем потребует более сложных и детальных исследований [58]. Независимо от этиопатогенетической формы и стадии развития, гепатопатии могут варьировать от легких форм с медленным прогрессированием до тяжелых с фиброзом и структурными нарушениями, которые в дальнейшем могут быть определены как цирроз печени.

ХГП являются серьезным фактором, влияющим на психофизиологическое функционирование пациента, изменяя его психическое здоровье и качество жизни.

Чтобы дать наиболее полное представление о хронических гепатопатиях, следует рассмотреть определения ряда нозологических единиц патологии печени. Р. Marcellin и В. Kutala (2016) указывают, что хронические диффузные заболевания печени (ХДЗП), особенно хронические гепатиты и цирроз печени, представляют собой серьезную проблему современной медицины [62]. Одной из самых часто встречаемых патологий печени являются ХДЗП, заболеваемость которыми в Европе составляет примерно 6 %, а наиболее распространенными нозологическими формами – хронические гепатиты вирусной этиологии (HBV и HCV); в настоящее время известно, что примерно 2 миллиарда населения земного шара ранее перенесли инфекцию HBV, из них 350-400 миллионов человек инфицированы хронически; заключительной стадией эволюции хронического гепатита является цирроз печени [8]. Рассматривая хронические гепатиты, Ю. Лупашко (2017) предложила определять ***хронический гепатит*** «как диффузное воспалительное заболевание печени поливалентной этиологии с персистенцией клинических, лабораторных и морфологических проявлений длительностью не менее 6 месяцев» [58].

Вирусные гепатиты представляют собой категорию инфекционных антропонозных заболеваний, вызываемых гепатотропными вирусами, с различными механизмами передачи. В настоящее время известно несколько типов вирусов печени. (А, В, С, D, E, F, G, TTV, SEN-V и др.), которые различаются по своим биологическим и патогенным свойствам [63].

«Хронический вирусный гепатит В – хроническое некровоспалительное состояние, поражающее печень, возникающее в результате персистенции вирусной

инфекции гепатита В в течение более 6 месяцев после заражения или первичной диагностики вирусной инфекции HBV (хронической), которое сопровождается характерными биохимическими и гистологическими изменениями и может вызвать серьезные осложнения, такие как цирроз печени, печеночная недостаточность и гепатоцеллюлярная карцинома» [9, 64].

«Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита В / хроническая HBV инфекция представляет собой хроническое заболевание, поражающее печень в результате персистенции инфекции, вызванной вирусом гепатита В, в течение более 6 месяцев» [9]. Как для хронической инфекции HBV, так и для хронического гепатита HBV общим является длительная (более 6 месяцев) персистенция вируса HBV, однако в связи с периодами эволюции самого вируса диагностические критерии базируются на комбинации маркеров вируса, содержания уровня его ДНК, показателей биохимической и гистологической активности процесса (Таблица 1.1).

Окультная инфекция вируса гепатита В (HBV) определяется как «наличие репликационно-компетентной ДНК HBV в крови или печени лиц с отрицательным результатом теста на HBsAg» [65].

По оценкам ВОЗ, ежегодно в различных географических регионах регистрируется свыше 400 тысяч хронических гепатитов, 700 тысяч циррозов печени и около 300 тысяч случаев первичного рака печени. Так, вирусный гепатит HBV ежегодно вызывает 600 тысяч смертей, а вирусный гепатит HCV – 350 тысяч смертей [6, 63, 66, 67, 68]. В разных географических регионах уровень смертности от того или иного вирусного гепатита значительно отличается. Смертность от вирусных гепатитов в различных регионах планеты по оценкам специалистов ВОЗ представлена на Рисунке 1.5.

Таким образом, из всего спектра вирусных гепатитов важное значение для общественного здравоохранения на глобальном и национальном уровне имеют вирусные гепатиты В, С и D, клиническая эволюция которых может проявляться острыми, легкими, среднетяжелыми, тяжелыми и молниеносными формами, хроническим носительством HBsAg, хроническим гепатитом, хронической инфекцией HBV, циррозом и первичным раком печени [63].

Таблица 1.1. Диагностические критерии хронической инфекции HBV этиологии и хронического гепатита В [9]

Маркеры	Хроническая инфекция HBV этиологии					Хронический гепатит В	
	Хроническая HBV инфекция, AgHBe положительная	Хроническая HBV инфекция, AgHBe отрицательная	Хроническая HBV инфекция, AgHBe отрицательная	Хроническая HBV инфекция, AgHBe отрицательная	Хроническая HBV инфекция, AgHBe отрицательная	Хронический гепатит В	Хронический гепатит В
Фаза	Фаза 1	Фаза 2	Фаза 3	Фаза 4	Фаза 5	Фаза 6	Фаза 7
	Фаза иммунопереходности	Фаза неактивного носительства	Фаза неактивного носительства	Фаза латентной инфекции	Фаза латентной инфекции	Фаза 6	Фаза 7
HBsAg	положительный, в высоком титре	положительный, в высоком титре	положительный, в высоком титре	положительный, в высоком титре	положительный, в высоком титре	положительный, в высоком титре	положительный, в высоком титре
Anti HBs	отрицательный	отрицательный	отрицательный	отрицательный	отрицательный	отрицательный	отрицательный
Anti HBe	положительный	положительный	положительный	положительный	положительный	положительный	положительный
Anti HBcore общий	положительный	положительный	положительный	положительный	положительный	положительный	положительный
ADN-HBV	Высокая репликация >10 ⁷ ME/мл	Высокая репликация >10 ⁷ ME/мл	Высокая репликация >10 ⁷ ME/мл	Высокая репликация >10 ⁷ ME/мл	Высокая репликация >10 ⁷ ME/мл	Высокая репликация >10 ⁷ ME/мл	Высокая репликация >10 ⁷ ME/мл
Активность некровоспаления печени	отсутствует	отсутствует	отсутствует	отсутствует	отсутствует	отсутствует	отсутствует
АЛТ, АСАТ	в пределах референсных значений					повышены	повышены
Степень фиброза печени	отсутствует	отсутствует	отсутствует	отсутствует	отсутствует	выраженный фиброз (F2-F3)	умеренный или тяжелый фиброз (F2-F4)

В начале третьего тысячелетия вирусные гепатиты, особенно с парентеральным и половым путем передачи, продолжают оставаться серьезной проблемой общественного здравоохранения, как во всем мире, так и в Республике Молдова по причине высокой распространенности, эндемичности, постоянного роста заболеваемости и смертности, в твкже высокого уровня инвалидизации, в следствии хронического течения инфекции [6, 63].

Однако не только вирусное поражение вызывает хроническое течение и нарушение функции печени. Также способствует хронизации и так называемая, «жировая болезнь печени», получившая титул «пандемии 21 века», обусловленная рядом факторов: сидентаризм, ограниченная физическая нагрузка, генетическая составляющая, нарушения эндокринного характера и другие [5].

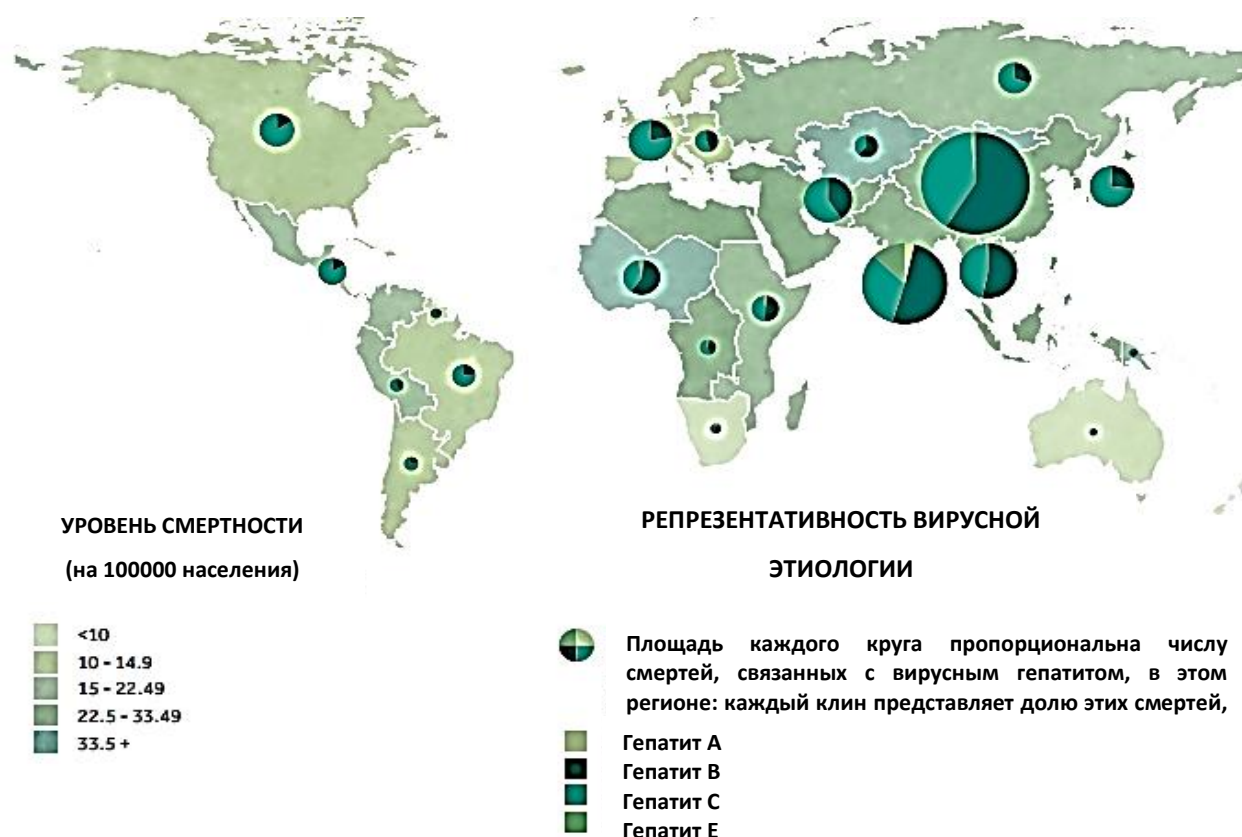


Рисунок 1.5. Уровень смертности от вирусных гепатитов на 100 000 населения (2016)
[6]

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – форма нарушения функции печени, характеризующаяся избыточным накоплением липидов в гепатоцитах. Данная патология охватывает спектр сопутствующих заболеваний от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита. НАЖБП – хроническое заболевание печени с хорошо известной этиологией, патологически связанное с ожирением; данная нозология в последние годы приобретает черты прогрессирующего фактора нарушения здоровья, затрагивая почти 25 % населения мира и 85–98 % лиц, страдающих ожирением. НАЖБП – мультисистемное

заболевание, поражающее как печень, так и другие органы, а также регуляторные пути, что повышает риск развития диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек. Эта патология может в дальнейшем прогрессировать до тяжелых заболеваний печени, таких как цирроз и первичный рак печени [69]. Таким образом, НАЖБП представляет собой широкий спектр состояний с различной этиологией, патогенезом, эволюцией и прогнозом, с наличием таких общих проявлений, как стеатоз/стеатогепатит при отсутствии употребления алкоголя.

НАЖБП признана самым распространенным заболеванием печени во всем мире [70]. **«Жировая болезнь печени»** – описательный термин, характеризующийся избыточным накоплением липидов (триглицеридов) в виде везикул в цитоплазме 15 % гепатоцитов [8]. Неалкогольный стеатогепатит характеризуется симптомами стеатоза печени с воспалительной инфильтрацией, дистрофией и некрозом печени. Стеатоз без перехода в стеатогепатит при своевременном лечении, преимущественно немедикаментозном, характеризуется доброкачественным течением, нередко – с регрессией заболевания. Не выявленный вовремя стеатогепатит может прогрессировать, переходя в цирроз печени, а иногда может привести к появлению гепатоцеллюлярного рака [8].

Стеатозная болезнь печени ассоциированная с метаболическими дисфункциями (СБПАМД) – патология, часто ассоциированная с метаболическим синдромом (МС), который, по мнению некоторых авторов, приобретает характер новой эпидемии XXI века. «МС – комплекс факторов риска, возникающих в результате сочетания инсулино-резистентности, избыточного количества жировых отложений (внутри брюшной полости, сосудов, внутренних органов, в том числе в печени и поджелудочной железе) с сильным влиянием на сосудистую систему, часто сопровождается поражением печени» [71].

Диагноз СБПАМД может быть установлен в случае наличия стеатоза печени, наблюдающегося у лиц с ожирением и/или МС. Определить наличие стеатоза печени можно с помощью УЗИ печени. При проведении диагностики большое внимание уделяется определению коэффициента Ритиса (АСАТ/АЛАТ) <1 , и индекса НОМА-IR $>2,5$; также диагностическими критериями могут служить высокие уровни ГГТП, холестерина, триглицеридов. В настоящее время диагноз МС устанавливается при наличии не менее 3 из следующих критериев: абдоминальное ожирение (окружность живота ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин); повышение триглицеридов $> 1,7$ ммоль/л (или получение специфической гиполипидемической терапии); снижение HDL фракции холестерина (< 1 ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л у женщин) (или получение специфического лечения); систолическое артериальное давление ≥ 130 мм рт. ст. или диастолическое артериальное

давление ≥ 85 мм рт. ст. либо систематический прием антигипертензивных препаратов; базальный уровень глюкозы в крови $\geq 5,6$ ммоль/л либо систематический прием сахароснижающих препаратов [72].

Опубликованные данные мировой статистики о заболеваемости и смертности от хронических заболеваний показывают, что 844 миллиона человек страдают хроническими болезнями печени, что значительно выше в сравнении с сердечно-сосудистой и легочной патологией, а также сахарным диабетом (Таблица 1.2), тогда как уровень смертности составляет 2 миллиона смертей в год, уступая хроническим заболеваниям сердечно-сосудистой и легочной системы [62, 73, 74].

Таблица 1.2. Заболеваемость и смертность при наиболее распространенной хронической патологии по данным мировой статистики [62, 73, 74]

Хроническая патология	Заболеваемость (млн человек)	Смертность (млн человек в год)
Хроническая патология печени	844	2
Патологии легких	650	6,17
Сердечно-сосудистая патология	540	17,7
Сахарный диабет	422	1,6

По данным ВОЗ за период 1997-2023 гг., Республика Молдова занимает первое место среди европейских стран по распространенности болезней печени. Показатель смертности (Таблица 1.3) от хронической патологии печени в нашей стране занимает первое место в Европе и один из самых высоких в мире [8]. Следует отметить, что смертность от хронической патологии печени во время пандемии SARS Cov-2 (2020-2021 годы) переместилась на 4-е место в рейтинге причин взрослой смертности, уступив COVID-19, но с 2022 года снова заняла 3-е место [59].

Среди факторов риска, оказывающих значительное влияние на развитие и усугубление печеночной патологии, наиболее важными являются: употребление алкоголя, курение, неправильное питание, наличие стеатоза/стеатогепатита и ожирение [58].

Таким образом, хронические заболевания печени представляют собой серьезную проблему современной медицины. По распространенности заболеваний печени Республика Молдова занимает лидирующие позиции среди европейских стран. Наиболее распространенными известными хроническими заболеваниями печени являются: хронические гепатиты вирусной этиологии (В, С, D) и жировая болезнь печени. В Республике Молдова среди пациентов с ХДЗП преобладали хронические гепатопатии. Среди факторов риска, оказывающих крайне негативное влияние на эволюцию болезней

печени, наиболее важными являются: персистенция вируса гепатита / гепатитов, употребление алкоголя, наличие стеатоза/стеатогепатита, неправильное питание, ожирение и курение.

Таблица 1.3. Рейтинг 10 самых важных причин смертности в Молдове по состоянию на 2022 год [7]

Рейтинг	10 основных причин смерти	Оценка	Мировой рейтинг
1	Ишемическая болезнь сердца	245.76	18
2	Цереброваскулярные нарушения	100.83	71
3	Заболевания печени	50.57	10
4	Гипертония	39.16	26
5	Грипп и пневмония	21.42	110
6	Рак легких	18.69	61
7	Рак толстого кишечника и прямой кишки	17.43	10
8	Рак молочной железы	17.42	88
9	Другие травмы	14.89	26
10	Рак простаты	13.36	116

1.3. Значение содержания аминокислот в сыворотке крови для оценки состояния здоровья человека

Аминокислоты – органические вещества, содержащие функциональные группы амина – NH_2 и карбоновой кислоты – COOH . В природе существует более 700 видов аминокислот, но только 20 из них используются для синтеза белков в клетках [75]. Аминокислоты, как основные компоненты белков, участвуют во всех процессах жизнедеятельности вместе с нуклеиновыми кислотами, углеводами и липидами. Помимо аминокислот, входящих в состав белков, живые организмы имеют постоянный запас «свободных» аминокислот, содержащихся в тканях и клетках. Они находятся в динамическом равновесии, участвуют в многочисленных метаболических процессах и в биосинтезе белков, полипептидов, фосфатидов, порфиринов и нуклеотидов [76].

На данный момент не существует единой классификации аминокислот, их подразделяют на протеиногенные, гликогенные, кетогенные, иммуноактивные, медиаторные и др. Отдельно выделяют заменимые и незаменимые аминокислоты. Заменимые организм синтезирует в основном из продуктов метаболизма поступающих с пищей белков. Незаменимые – организм не синтезирует самостоятельно, они должны поступать в

организм извне. К ним относятся: валин, лейцин, изолейцин, лизин, треонин, метионин, фенилаланин и триптофан [77].

Большая часть метаболизма аминокислот происходит в печени, поскольку она отвечает за синтез белков, секретируемых в кровь, переработку аминокислот для получения энергии и удаление отходов азота [78]. Изменения содержания той или иной аминокислоты в сыворотке крови могут указывать на наличие заболевания или патологического состояния. По мнению некоторых авторов, увеличение в сыворотке крови уровня аминокислот с разветвленной цепью, положительно коррелирует с резистентностью к инсулину, а также с повышенным уровнем общего холестерина и глицерина у пациентов с диабетом 2 типа и при ожирении [79, 80].

Помимо участия в синтезе ряда веществ аминокислоты выполняют в организме множество разнообразных функций. В исследованиях Zhi-Yang Tsun и Richard Possemato (2015) сообщалось об участии аминокислот в управлении пролиферативным метаболизмом. В связи с этим, рассматривалась необходимость применения аминокислот в различных терапевтических областях [75, 81]. Особая роль отводится аминокислотам в деятельности ЦНС, причем часть из них выполняет роль нейромедиаторов и нейромодуляторов. Авторы указывают на выраженные возбуждающие и тормозящие действия на нейроны таких аминокислот, как: глицин, таурин, бета-аланин, триптофан, γ -аминомасляная (ГАМК), глутаминовая, аспарагиновая, цистеиновая кислоты [77, 82].

По степени воздействия на нейроны нейромедиаторные аминокислоты классифицируют на возбуждающие и тормозные. Возбуждающие: глутаминовая, аспарагиновая, цистеиновая кислоты и триптофан деполяризуют постсинаптическую мембрану, тогда как тормозные аминокислоты: ГАМК, глицин, аланин и таурин, оказывают гиперполяризующее действие [82].

Таурин (Тau) – серосодержащая, заменимая аминокислота, которая синтезируется в организме человека. «Образуется в результате окисления цистеина и последующего декарбоксилирования цистеиновой кислоты» [77]. Ведущим местом образования эндогенного таурина является печень, в меньших количествах он продуцируется в нейронах, глиальных клетках, поджелудочной железе, почках и др. Скорость биосинтеза таурина различается у разных людей в зависимости от состояния питания, количества потребляемого белка и доступности цистеина в качестве субстрата. В свою очередь, доступность цистеина сильно зависит от метаболического равновесия между гомоцистеином и метионином через фолиевую кислоту, витамин В₁₂ и эффективность метилтетрагидрофолатредуктазы [83]. Таурин синтезируется несколькими путями

(Рисунок П 1.1): путем транссульфирования или посредством окисления цистеина цистеиндиоксигеназой с последующим декарбоксилированием цистеинсульфонат-декарбоксилазой до гипотаурина и дальнейшим его окислением гипотауриндиоксигеназой до таурина (основной путь биосинтеза таурина в ЦНС, печени и почках); альтернативным путем или так называемым «цистеаминовый путь» – из цистеамина, который под воздействием цистеаминдиоксигеназы, превращается в гипотаурин, а затем в таурин; и «цистеатным путем», который, не активен в ЦНС, с образованием из цистеин-сульфината цистеата с последующим декарбоксилированием его до таурина [84].

Глицин (Gly) является наиболее важной и простой заменимой аминокислотой в организме человека, «относится к группе протеиногенных аминокислот, входит в состав белков», участвует в «биосинтезе многих физиологически активных соединений», «играет важную роль в азотистом обмене», «является нейроактивной аминокислотой» [77]. По мнению W. He and G. Wu (2020) в ЦНС глицин и ГАМК являются основными тормозными нейромедиаторами [85]. Часть Gly поступает в организм с пищей, его доступность и усвоение организмом регулируется микробиотой кишечника и метаболизмом. [86]. Эндогенный Gly, как правило, синтезируется в печени и почках из холина, серина, гидроксипролина, треонина и др. [77].

У здоровых людей глицин взаимопревращается с серином, который в основном поступает из пищи (Рисунок П 1.2). По мнению Anaïs Alves с соавторами (2019) синтез глицина из серина происходит в различных клеточных структурах и катализируется в цитозоле серингидроксиметилтрансферазой-1 и в митохондриальном матриксе серингидроксиметилтрансферазой-2. Большая часть синтеза глицина происходит в печени, в основном в митохондриях. Митохондриальная серингидроксиметилтрансфераза и внутриклеточная концентрация серина регулируют скорость синтеза глицина. [86]. Однако не было найдено сообщений об изменении скорости превращения серина в глицин при ожирении и связанных с ним метаболических нарушениях. Вместе с тем Adil Mardinoglu с соавторами (2017) обнаружили улучшение функции печени и снижение стеатоза печени после приема серина (предшественника глицина), на основе чего ими была предложена соответствующая стратегия лечения СБПАМД [87].

Синтез глицина по пути биосинтеза холина не является преобладающим, поскольку потребление холина с пищей очень низкое. Также глицин может образовываться в печени путем превращения глиоксилата под действием аланин-глиоксилатаминотрансферазы [86].

γ-Аминomásляная кислота – непротеиногенная, заменимая аминокислота, важнейший тормозной нейромедиатор ЦНС человека. ГАМК образуется из глутамата с

помощью ферментов глутаматдекарбоксилазы [77]. Основной путь биосинтеза ГАМК (Рисунок П 1.3) из глутамина и альфа-кетоглутарата (α -KG). Реакцию превращения глутамина в глутамат катализирует глутаминаза. Обратная реакция контролируется глутаминсинтазой. Глутаматдегидрогеназа превращает глутамат в α -KG. Глутаматдекарбоксилаза катализирует реакцию превращения глутамата в ГАМК. ГАМК-трансаминаза превращает ГАМК в сукцинатполуальдегид, с дальнейшим его превращением в янтарную кислоту [88]. Орнитинаминотрансферазный путь образования ГАМК (Рисунок П 1.4) через превращение орнитина в глутамат, с последующим синтезом ГАМК описан в разделе «Глутаминовая кислота» данной главы. По мнению Leif Hertz și Douglas L.Rothman (2016), цикл глутамин-глутамат-ГАМК представляет собой поток, по которому предшественники ГАМК передаются от астроцитов к нейронам, причем его интенсивность зависит от скорости утилизации глюкозы в нейронах [89].

Аспарагиновая кислота или аспартат (Asp) является заменимой аминокислотой, относится к группе протеиногенных аминокислот, является важной составляющей частью белков. В организме находится как в составе белков, так и в свободном виде. Играет важную роль в обмене азота. Участвует в образовании мочевины [77].

Образование предшественников Asp происходит преимущественно в печени. В печени образуется глутамат. Asp образуется при трансаминировании глутамата аспартаттрансаминазой [90]. По мнению W. He and G. Wu (2020) в ЦНС глутамат и Asp являются основными возбуждающими нейротрансмиттерами [85].

Глутаминовая кислота или глутамат (Glu) – это заменимая протеиногенная аминокислота, которая присутствует как в белках, так и в свободном виде. Glu играет важную роль в азотистом обмене, участвует в переносе аминок групп и связывает токсичный аммиак [77]. Являясь центральным соединением для обмена аминного азота, Glu способствует как синтезу, так и деградации аминокислот; в печени Glu является конечной точкой высвобождения аммиака из аминокислот, а внутрипеченочная концентрация Glu модулирует скорость детоксикации аммиака в мочевины; в β -клетках поджелудочной железы окисление Glu опосредует секрецию инсулина, стимулируемую аминокислотами; в ЦНС Glu служит возбуждающим нейротрансмиттером, а также является предшественником тормозного нейротрансмиттера ГАМК и глутамина, который является потенциальным медиатором гипераммониемической нейротоксичности [91].

Glu играет значительную роль в метаболизме аминокислот в печени как из-за участия в трансдезаминировании большинства аминокислот, так и из-за того, что катаболизм аргинина, орнитина, пролина, гистидина и глутамина приводит к образованию

Glu [92]. Образование предшественников Glu происходит преимущественно в печени. Накапливающийся в тканях глутамин и аланин переносятся кровью в печень. В печени глутамин дезаминируется глутаминазой с образованием Glu и NH_3 . При трансаминировании аланина аланин-трансаминазой также образуется глутамат [90].

Antonin Gingauy с соавторами (2017), описывают орнитинаминотрансферазный путь образования Glu: превращение L- орнитина в L- глутамат, важную роль в данном превращении играет фермент орнитин- δ -аминотрансфераза, или орнитин- δ -трансаминаза. Орнитин- δ -аминотрансфераза представляет собой митохондриальный фермент, в основном локализующийся в печени, кишечнике, головном мозге и почках [93]. Одна из ролей орнитин- δ -аминотрансферазы – энергетический метаболизм, связанный с Glu. Это видно из изучения путей, связывающих Glu и орнитин с несколькими ключевыми молекулами в клеточном метаболизме (Рисунок П 1.4). В дальнейшем возбуждающий нейротрансмиттер Glu может превращаться в подавляющий нейротрансмиттер ГАМК. Основными ферментами, участвующими в метаболизме Glu являются АСАТ, АЛАТ и глутаматдегидрогеназа [93].

К. Kim и Н. Yoom (2023) утверждают, что Glu, как и ГАМК является ключевым нейротрансмиттером в ЦНС, включающим общий уровень возбуждения в головном мозге, поэтому его уровень крайне важен для поддержания физиологического гомеостаза [88]. По мнению Jens V. Andersen (2020), Glu является не только основным возбуждающим нейротрансмиттером головного мозга, он также представляет собой метаболический узел, соединяющий метаболизм глюкозы и аминокислот с синаптической передачей [94]. Клеточный гомеостаз Glu имеет первостепенное значение для нормальной функции ЦНС и зависит от сложного метаболического взаимодействия между нейронами и астроцитами (Рисунок П 1.5). Glu интенсивно рециркулирует между нейронами и астроцитами в процессе, известном как цикл глутамат-глутамин [85]. По мнению Leif Hertz и Douglas L. Rothman (2016), цикл глутамин-глутамат-ГАМК представляет собой астроцитарно-нейрональный путь, по которому предшественники медиатора глутамата и ГАМК передаются от астроцитов к нейронам. При этом часть Glu возвращается в астроциты, где незначительная часть деградирует, а оставшаяся часть возвращается в нейроны для повторного использования. Интенсивность потока в данном цикле равна скорости утилизации нейронами глюкозы. Цикл инициируется продукцией α -кетоглутарата в астроцитах и его превращением через Glu в глутамин, который высвобождается. Решающей реакцией в цикле является метаболизм глутамина после его накопления в нейронах. В глутамат-ергических нейронах весь образовавшийся Glu поступает в митохондрии. В

ГАМК-ергических нейронах одна половина входит в митохондрии, тогда как другая половина высвобождается непосредственно из цитозоля [89].

Церебральный гомеостаз глутамина обусловлен метаболической связью нейронов и астроцитов и зависит от множества клеточных процессов, включая функцию цикла трикарбоновых кислот, синаптическую передачу и поглощение нейротрансмиттеров. С точки зрения Ursula Sonnewald, (2014), цикл глутамат-глутамин не работает на стехиометрической основе (Рисунок П 1.5). Окислительная потеря Glu сопровождается синтезом Glu в астроцитах. Синтез глутамата зависит от реакций, обеспечивающих чистое увеличение промежуточных продуктов цикла трикарбоновых кислот [95]. Таким образом рециркуляция Glu тесно связана с энергетическим обменом.

Триптофан (Trp) является незаменимой аминокислотой и важным компонентом рациона человека. Он играет решающую роль во многих метаболических функциях. По мнению R. Gao с соавторами (2020), Trp является единственным предшественником серотонина, который является ключевым моноаминовым нейромедиатором, участвующим в модуляции центральной нейротрансмиссии [96]. По мнению W. He и G. Wu (2020) Trp и его метаболит серотонин являются нейромедиаторами для модуляции синаптической пластичности, активности нейронов, обучения, двигательного контроля, мотивационного поведения и эмоций [85].

Высвобождение Trp происходит при переваривании пищевых белков в тонком кишечнике, где Trp может всасываться через кишечный эпителий и попадать в кровоток, за счет его расщепления по кинурениновому пути, составляющему 95 % его превращений. В отличие от других аминокислот, Trp циркулирует в крови и в основном связан с альбумином, лишь 10–20 % Trp находится в свободном состоянии в кровотоке. Расщепление Trp происходит в основном в печени, соответственно, при нарушении функции печени снижается и его распад [96, 97].

Орнитин (Orn) – заменимая аминокислота, получаемая из пищи, эндогенного аргинина и первого этапа синтеза креатина, которая играет центральную роль в цикле мочевины. M. Sivashanmugam с соавторами (2017) полагают, что Orn является промежуточным звеном в цикле мочевины [98]. Он образуется в результате ферментативного действия аргиназы на аргинин, что приводит к образованию мочевины и Orn. Синтез Orn происходит в цитозоле, и он играет важную роль в митохондриальных метаболических процессах. Синтезированный в цитоплазме Orn транспортируется в митохондрии. Макрофаги также могут метаболизировать аргинин в Orn [99].

Орнитиновый цикл (цикл мочевины) представляет собой путь в печени млекопитающих, который обеспечивает детоксикацию и выведение избыточного азота в виде мочевины. Поток в цикле обусловлен необходимостью удаления избыточного аммиака, образующегося в результате деградации аминокислот [100]. Пять стадий цикла мочевины катализируются пятью ферментами. Ферменты первого и второго цикла являются митохондриальными, ферменты третьего, четвертого и пятого циклов – являются цитозольными (Рисунок П 1.6). Поскольку цикл мочевины расположен частично в митохондриях и частично в цитоплазме, его этапы не полностью стехиометрически связаны. Орнитин, которого нет в структуре белков, необходим для работы цикла мочевины и вырабатывается самим циклом [101].

Orn участвует в синтезе некоторых нейромедиаторов (глутамат, ГАМК), механизм превращения Orn в глутамат и затем в ГАМК через орнитинаминотрансферазный путь описан в разделе «Глутаминовая кислота» данной главы.

Мочевина является диамидом угольной кислоты. Это нейтральное и нетоксичное соединение. Небольшая молекула мочевины может проходить через клеточные мембраны, хорошо растворяется в воде, поэтому легко переносится кровью и выводится с мочой. Мочевина образуется в результате циклической последовательности реакций, протекающих в печени (Рисунок П 1.7). Цикл образования мочевины для удаления аммиака сформировался у людей в процессе эволюции [102].

Аммиак является центральным элементом внутриорганного транспорта азота, повышенный уровень аммиака в крови (NH_3) является важным причинным фактором печеночной энцефалопатии. Важную роль в транспорте азота играет глутамин, и знание скорости его синтеза и метаболизма в различных органах тела имеет решающее значение для понимания физиологии NH_3 .

Метаболизм аммиака в печени. Аммиак метаболизируется тремя путями: 1) в цикле мочевины, 2) при биосинтезе пиримидина, 3) по пути анаплероза цикла Кребса (Рисунок П 1.8). Образование предшественников NH_3 , как и синтез мочевины, происходит преимущественно в печени. Хотя головной мозг тоже включен в системный баланс азота, его вклад невелик [90]. В организме человека аммиак в основном вырабатывается в кишечнике, а детоксикация аммиака осуществляется в печеночном цикле мочевины, при участии пяти ферментов (1-карбамоилфосфатсинтетазы, орнитинтранскарбамоилазы, 1-аргининосукцинатсинтетазы, аргининосукцинатлиазы и 1-аргиназы) и 2 транс-мембранных переносчиков, которые опосредуют превращение токсичного аммиака в нетоксичную мочевины [103]. Таким образом, синтез мочевины является единственным необходимым

организму человека и определяющим путем удаления токсичного аммиака (Рисунок П 1.9). При повреждении печени, которая является основным местом цикла мочевины, возникают серьезные нарушения, которые приводят к гипераммониемии [101, 104].

1.3.1. Роль аминокислот при хронических гепатопатиях

Печень является важным органом синтеза, деградации и детоксикации белков, а также метаболизма аминокислот. Печень богата заменимыми аминокислотами, такими как аланин, аспартат, глутамат, глицин, серин, а также незаменимыми аминокислотами, такими как гистидин и треонин. Эти аминокислоты участвуют в различных клеточных метаболизмах, синтезе липидов и нуклеотидов, а также в реакциях детоксикации. Понимание роли аминокислот в патогенезе патологии печени и влияния потребления аминокислот на заболевания печени может стать многообещающей стратегией профилактики и лечения заболеваний печени [75].

В своем исследовании А. L. Baker отметил, что в плазме крови пациентов с хроническими болезнями печени часто наблюдаются повышенные уровни ароматических аминокислот (ААК): тирозина, фенилаланина и триптофана, а также метионина, глутамата, аспартата и орнитина, а аминокислоты с разветвленной цепью (АКРЦ): лейцин, изолейцин и валин, обычно подавлены [105]. АКРЦ участвуют в различных биопроцессах, таких как белковый метаболизм, экспрессия генов, резистентность к инсулину и пролиферация гепатоцитов [106]. Исследования Park J.G с соавторами, опубликованные в 2017 году, показали, что применение АКРЦ оказывает благотворное влияние при различных заболеваниях печени [107]. Согласно некоторым исследованиям снижение соотношения АКРЦ к ААК может иметь плохое прогностическое значение у пациентов с поздней стадией цирроза печени, сопровождающегося печеночной энцефалопатией, саркопенией и гепатоканцерогенезом [106] и при печеночной коме [107].

В Республике Молдова опубликованы единичные исследования аминокислот в сыворотке крови у больных с патологией печени (у больных циррозом печени с печеночной энцефалопатией) [108].

1.3.2. Последствия нарушений синтеза аминокислот для психического здоровья

В физиологических и функциональных системах организма аминокислоты играют особую роль. Известно, что в нервной системе некоторые аминокислоты, в первую очередь глутамат, аспартат, глицин и ГАМК, являются низкомолекулярными нейротрансмиттерами (нейромедиаторами) [109]. Нейромедиаторы можно разделить на возбуждающие и тормозные. Глутамат и аспартат действуют как возбуждающие нейромедиаторы, а ГАМК и

глицин действуют как ингибиторы. Таким образом, например, аномально низкий уровень ГАМК может привести к тревоге и другим аффективным расстройствам [110].

Для сохранения функций организма необходимы физиологические концентрации аминокислот и их метаболитов, повышенные или пониженные уровни аминокислот и продуктов их обмена являются патогенными факторами неврологических расстройств, окислительного стресса и других заболеваний. Так S. Solís-Ortiz с соавторами отмечают взаимосвязь между содержанием в сыворотке крови незаменимых аминокислот с аффективными изменениями [27].

Таким образом, нарушение потребления и синтеза аминокислот имеет серьезные последствия для психического здоровья человека.

1.4. Наиболее распространенные синдромы поражения печени и нарушения обменных процессов характерные для хронических гепатопатий по данным современной научной литературы.

По мнению Ю. Лупашко с соавторами (2022) у людей с ХГП выделяют основные синдромы поражения печени [9]:

- цитоллиз (характерные биохимические показатели – АЛАТ, АСАТ),
- холестаза (характерные биохимические показатели – ГГТП, щелочная фосфатаза, билирубин с его фракциями),
- гепатодепрессивный (характерные биохимические показатели – общий белок, альбумин, протромбину другие).

Кроме того лицам с хроническими гепатопатиями при подозрении на неалкогольное нарушение обмена веществ, СБПАМД, рекомендовано исследование липидного спектра (холестерин, триглицериды, липиды низкой плотности, липиды высокой плотности) и углеводного обмена [9].

Синдром цитолиза при хронических гепатопатиях

Аминотрансферазы АЛАТ и АСАТ представляют собой ферменты, присутствующие в гепатоцитах и высвобождаемые в кровоток в ответ на повреждение гепатоцитов или гибель клеток. Повышение уровня любого из этих ферментов является наиболее частым отклонением, наблюдаемым при тестировании функционального состояния печени. Оба фермента присутствуют во многих типах тканей, но АЛАТ считается более специфичным для печени, т.к. во внепеченочных тканях он присутствует в низких концентрациях, повышение уровня АЛАТ за пределами печени встречается реже [9].

Silvia Sookoian и Carlos J. Pirola отмечают, что АЛАТ катализирует обратимое трансаминирование между аланином и 2-оксоглутаратом с образованием пирувата и глутамата: L-аланин + 2-оксоглутарат = пируват + L-глутамат. АЛАТ играет как деградирующую, так и биосинтетическую роль в цикле глутамата. АЛАТ участвует в метаболизме клеточного азота, а также в глюконеогенезе печени, начиная с предшественников, транспортируемых из скелетных мышц. АЛАТ присутствует в тканях, включая печень, почки, сердце и скелетные мышцы [111]. По мнению Margaret E. Brosnan и John T. Brosnan, АЛАТ не только играет ключевую роль в промежуточном метаболизме глюкозы и аминокислот, но также может рассматриваться как основной фактор, влияющий на стабильные уровни глутамата, поскольку фермент может одновременно катаболизировать и синтезировать глутамин [92].

АСАТ, фермент, расположенный в цитозоле и митохондриях, распределяется по всему организму; обнаруживается (в порядке убывания концентрации) в печени, сердечной мышце, скелетных мышцах, почках, головном мозге, поджелудочной железе, легких, в лейкоцитах и эритроцитах [9]. По мнению Lala V. с соавторами (2023), АСАТ не так чувствителен и специфичен для печени, как АЛАТ и повышение уровня АСАТ также можно считать вторичным по отношению к внепеченочным причинам. [112]. АСАТ катализирует обратимое трансаминирование между L-аспартатом и 2-оксоглутаратом с образованием оксалоацетата и глутамата. Цитозольный АСАТ катализирует обратимую реакцию оксалоацетата и глутамата с образованием аспартата и 2-оксоглутарата. АСАТ имеет две изоформы: цитоплазматическую и митохондриальную [111].

Многие авторы полагают, что определение уровня АЛАТ в сыворотке крови является одним из наиболее часто запрашиваемых биохимических тестов в клинической практике и является неотъемлемой частью диагностики и лечения пациентов с заболеваниями печени [112, 113, 114]. Следует отметить, что референсные значения АЛАТ и АСАТ у практически здоровых мужчин выше, чем у женщин [113].

Нормальные значения сывороточных аминотрансфераз сильно различаются в разных лабораториях, но нормальный уровень АЛАТ определяется до 25 МЕ/л (для женщин) и до 33 МЕ/л (для мужчин) с рекомендацией детального анализа более высоких уровней [9].

Синдром холестаза при хронических гепатопатиях

Холестаз – состояние, возникающая при нарушении выведения желчи из печени. Характерными клиническими проявлениями холестаза являются зуд и желтуха. Желчные

кислоты, билирубин и другие компоненты желчи, накапливающиеся в печени, повреждают гепатоциты, в крови повышается концентрация желчных кислот, билирубина, γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ) [115].

Билирубин является главным образом побочным продуктом распада ретикулоэндотелиальной системы гемового компонента гемоглобина. Он существует в двух формах: неконъюгированный и конъюгированный. Билирубин транспортируется в печень в нерастворимой неконъюгированной форме, где превращается в растворимый конъюгированный билирубин, который выводится из организма [9].

Физиологический диапазон сывороточного билирубина условно определяется как 5–17 мкмоль/л [116]. При повышении уровня билирубина в крови выше 17 мкмоль/л или гипербилирубинемии билирубин диффундирует из крови в периферические ткани и вызывает желтуху. При нарушении конъюгации билирубина в печени наблюдается повышение концентрации несвязанного билирубина в крови [115]. Неконъюгированная гипербилирубинемия обычно возникает из-за гемолиза или нарушения конъюгации, тогда как конъюгированная гипербилирубинемия обычно возникает из-за паренхиматозного заболевания печени или обструкции желчевыводящей системы [9].

Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) присутствует в печени [9]. Референсный диапазон ГГТП обычно составляет 0–30 МЕ/л для мужчин и женщин в возрасте 45 лет, 8–38 МЕ/л в старшем возрасте [117]. Однако, по данным Gerald Koenig & Stephanie Seneff (2015), с конца 1970-х годов наблюдается общая тенденция повышения уровня ГГТП у населения [118].

Щелочная фосфатаза (ЩФ) вырабатывается главным образом в печени (из билиарного эпителия), но также в избытке обнаруживается в костной ткани и в меньших количествах в кишечнике, почках и лейкоцитах [9]. Референсный диапазон ЩФ для взрослого населения обычно составляет 20–140 МЕ/л, но нормальные диапазоны корректируются с учетом таких факторов, как возраст и пол [119].

Белковый обмен и гепатодепрессивный синдром при хронических гепатопатиях

В плазме растворены сотни белков. Измеряя концентрацию этих белков, можно получить информацию о патологических состояниях в различных системах органов.

Содержание **общего белка** дает только некоторую информацию об общем состоянии пациента, тогда как больше клинически полезных данных получают при исследовании фракций общего белка [120].

Нормальный уровень общего белка в сыворотке составляет от 6 до 8 г/дл (60-80 г/л), альбумин составляет от 3,5 до 5,0 г/дл (35-50 г/л). Однако эти значения могут варьировать в зависимости от конкретной лаборатории [120].

Альбумин является наиболее распространенным белком плазмы (60 %) и играет регулирующую роль в поддержании и сохранении жидкостного компонента сосудистого русла, онкотического давления организма, кислотно-щелочного баланса транспорта и метаболизма основных компонентов в кровотоке [121]. Кроме того, есть сообщения о полезных функциях альбумина, таких как его связывающая способность, антиоксидантные и противовоспалительные свойства, модуляция гемостаза, расширение сосудов и кислотно-щелочной гомеостаз [122].

Альбумин синтезируется в печени. Скорость синтеза у нормальных людей постоянна и составляет от 150 до 250 мг/кг/день, что приводит к выработке от 10 до 18 г альбумина в день у человека весом 70 кг [120]. По данным литературы концентрация альбумина снижается во многих клинических ситуациях, включая сепсис, системные воспалительные заболевания, нефротический синдром, мальабсорбцию и потерю белка в желудочно-кишечном тракте [9].

Протромбин вырабатывается при участии витамина К в печени человека. Протромбиновый индекс – соотношение времени свертывания плазмы здорового человека и времени свертывания исследуемой плазмы крови. Данный показатель позволяет оценить процентное содержание в крови факторов протромбинового комплекса. Этот тест используется для исследования основного пути свертывания крови. Факторы протромбинового комплекса синтезируются в печени. Их содержание в крови быстро уменьшается при нарушении белоксинтезирующей функции печени [123, 124].

Липидный обмен при хронических гепатопатиях

Холестерин – основной компонент клеточных мембран животных и человека. Организм способен сам синтезировать весь необходимый ему холестерин (примерно 1 г в сутки). Однако, как правило только половина холестерина образуется за счет эндогенного биосинтеза, главным образом в печени (Рисунок П 1.10), остальное количество холестерина организм получает с пищей. Большая часть его включается в липидный слой плазматической мембраны или превращается в желчные кислоты, незначительное количество используется для синтеза стероидных гормонов, кроме того, около 1 г холестерина в сутки выводится из организма с желчью [115].

Углеводный обмен при хронических гепатопатиях

Глюкоза занимает центральное место в метаболизме углеводов в организме человека. Это единственный источник энергии, который могут использовать абсолютно все клетки и который доступен для тканей в практически постоянной концентрации [115]. По мнению David H. Wasserman, в крови человека весом 70 кг циркулирует 4 грамма глюкозы и хотя эти 4 г составляют ничтожно малую долю массы всего организма, самые разные клетки зависят от них и чувствительны к их присутствию. Серьезное снижение уровня глюкозы в крови может характеризоваться метаболической дисфункцией, нейрогликопенией, судорогами и смертью. Постоянное повышение уровня глюкозы в крови приводит к «токсичности глюкозы», которая способствует дисфункции β -клеток поджелудочной железы и патологии, объединенной в группу осложнений диабета [125]. Из данных изученной литературы следует, что головной мозг наиболее чувствителен к снижению уровня глюкозы, а роль системы регуляции уровня глюкозы в крови заключается в том, чтобы обеспечить все потребности в ней тканей (Рисунок П 1.11), а также, что гомеостаз глюкозы жестко регулируется для удовлетворения энергетических потребностей жизненно важных органов и поддержания здоровья человека [115, 126].

Значительная роль в обмене глюкозы принадлежит печени, в норме она выделяет около 10 г в час (г/ч) глюкозы, что покрывает основные запросы организма, однако, при необходимости, под действием глюкагона или адреналина, на короткое время печень может в несколько раз (до 40 г/ч) увеличить выход глюкозы (Рисунок П 1.12). Чистая продукция глюкозы клетками печени представляет собой суммирование потоков глюкозы от глюконеогенеза, гликогенолиза, синтеза гликогена, гликолиза и других путей. Уровень глюкозы регулируется глюкагоном, адреналином, кортизолом и инсулином. В промежутках между приемами пищи концентрация глюкозы в крови составляет около 5 ммоль/л, сразу после приема пищи концентрация глюкозы поднимается до 7–8 ммоль/л, а при длительном голодании снижается до 4 ммоль/л [115].

1.5. Изучение коморбидности хронических гепатопатий и нарушений психического здоровья в современной научной литературе

Анализ опубликованных исследований показывает частую коморбидность хронических заболеваний печени с эмоциональными, астеническими и поведенческими расстройствами. У большинства лиц с ХГП наблюдалось одно или несколько нарушений психического здоровья.

Согласно данным опубликованных Ju. Liraço с соавторами (2017), около 75 % статей, в которых изучалась коморбидность различных нарушений психического здоровья и хронической патологии печени, содержали исследование эмоциональных нарушений у лиц с хроническими заболеваниями печени. При этом основное внимание уделялось депрессии и тревоге (Рисунок 1.6), кроме того, изучались астенические расстройства, злоупотребление алкоголем, наркомания и поведенческие расстройства, а также снижение качества жизни (КЖ) у больных с заболеваниями печени [127].

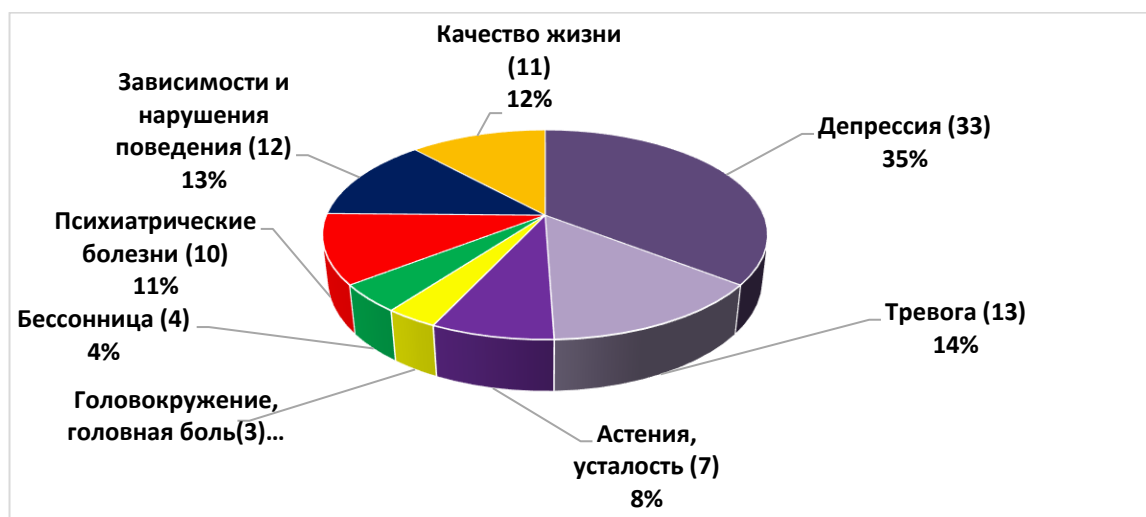


Рисунок 1.6. Исследование частоты психических расстройств у людей с заболеваниями печени [127]

Особое внимание авторы уделяли изучению депрессии и тревоги, как наиболее частым коморбидным расстройствам у лиц с ХГП. Распространенность депрессии у пациентов с хронической патологией печени достаточно вариабельна (Рисунок 1.7). По данным различных исследований частота депрессии составляла от 16,5 до 85,0 %, а распространенность тревоги была выявлена у 13,4 % до 40,5 % больных с ХГП [127]. Столь большие различия опубликованных данных можно объяснить тем, что исследования проводились в разных странах и использовались разные методы выявления нарушений психического здоровья, без учета четкой стратификации заболеваний печени.

В изученной литературе отсутствует единое мнение в отношении влияния типа вируса гепатита на распространенность разных видов нарушений ментального здоровья. По мнению одних авторов, тип вируса оказывал влияние на распространенность и тяжесть депрессии: лица, инфицированные HCV, значительно чаще страдали депрессией по сравнению с пациентами с хронической инфекцией HBV [128, 129, 130, 131]. Однако другие исследователи отрицают наличие различий в частоте и тяжести патологии эмоциональной сферы у пациентов с ХГП вирусной этиологии [132]. Следует также отметить, что высокая

распространенность эмоциональных расстройств имеет большое клиническое значение, поскольку депрессия, тревога и дистресс могут ограничивать переносимость стандартных схем лечения и существенно снижать КЖ пациентов [130, 133].

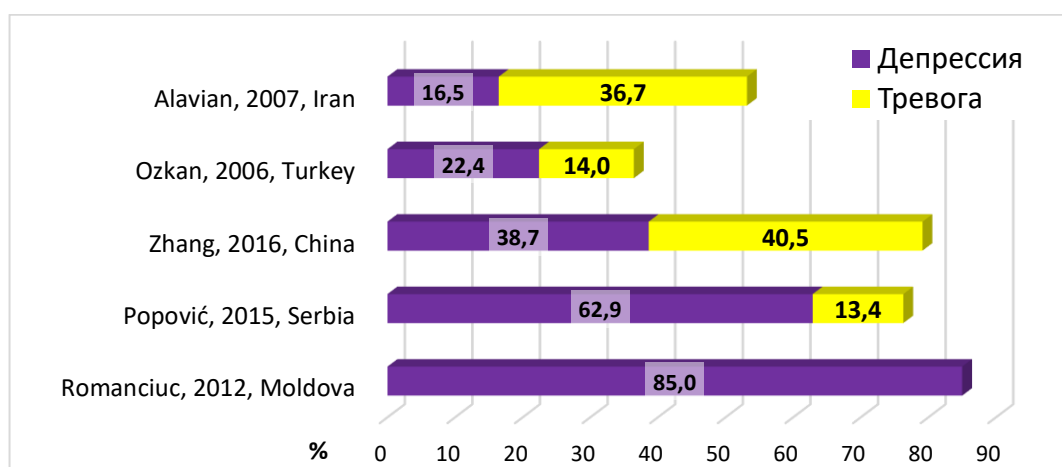


Рисунок 1.7. Распространенность депрессии и тревоги у людей с заболеваниями печени по данным разных авторов [127]

Связь между ХГП и эмоциональными расстройствами сложна и неоднозначна. С одной стороны, у пациентов с депрессией и тревогой может быть выше частота хронических заболеваний печени вирусной и алкогольной этиологии, особенно у лиц, употребляющих внутривенные наркотики и у пациентов алкогольной зависимостью, у которых тревога и депрессия часто обусловлены поведенческими и личностными факторами [10, 131, 134]. С другой стороны, депрессия и тревога могут существовать как следствие хронических гепатопатий и принимать форму реактивной психической патологии, связанной со страданием, вызванным осознанием диагноза патологии печени или беспокойством и страхом за свое будущее и будущее своих близких, как в отношении своего физического состояния, так и в связи с возможной стигматизацией [135, 136, 137].

Наличие депрессии и тревоги при хронических гепатопатиях известна давно, также как и тот факт, что у лиц с ХГП частота депрессии значительно выше по сравнению со здоровым населением. Однако причины и патогенез депрессии и тревоги у лиц с ХГП недостаточно выяснены.

Анализируя литературные источники, опубликованные на английском, румынском и русском языках, была выявлена проблема определения различий между понятиями астении, усталости и хронической усталости.

Астения — это общая реакция организма на любое состояние, угрожающее истощением энергетических ресурсов, проявляющаяся повышенной утомляемостью и истощаемостью с крайней неустойчивостью настроения, ослаблением самообладания,

нетерпеливостью, неусидчивостью, нарушением сна, утратой способности к длительному умственному и физическому напряжению, непереносимостью громких звуков, яркого света, резких запахов [138].

Усталость / утомляемость – это распространенный, но сложный симптом, который отмечают как здоровые люди, так и люди с острыми и хроническими заболеваниями и/или болезнями. Обычно усталость описывается в контексте определенных заболеваний. Она может сопутствовать другим клиническим симптомам, таким как депрессия, боль, нарушение сна и когнитивная дисфункция [139].

Синдром хронической усталости, также известный как миалгический энцефаломиелит или болезнь системной непереносимости физической нагрузки – это хроническое мультисистемное заболевание, от которого страдают миллионы людей во всем мире [140].

Большинство исследований предполагают, что усталость и астения являются наиболее распространенными жалобами у пациентов с ХГП, по данным различных исследований распространенность астении у пациентов с хроническими заболеваниями печени варьирует от 50 % до 85 % [141, 142]. Некоторые авторы отмечают наличие у больных с гепатопатиями и другие проявления астенических расстройств, такие как головокружение, головные боли, нарушения сна и др. [143, 144] Так N.M. Shah с соавторами (2020) сообщают, что от 60 % до 80 % людей с хроническим заболеванием печени испытывают плохой сон [144]. Jing Liu с соавторами (2023) установили, что пациенты с хроническими заболеваниями печени страдают от усталости, которая прогрессивно увеличивается с ростом тяжести воспаления печени [145].

Следовательно, расстройства астенического спектра, в частности астения, являются довольно частыми жалобами больных ХГП. Несмотря на ее большое значение для благополучия и КЖ лиц с ХДЗП, лишь единичные исследователи изучали этот симптом [1], [58]. Достоверно неясно, что вызывает усталость у лиц с патологией печени. Одним из основных препятствий для исследований является крайне неспецифический характер астенических расстройств. Кроме того, зачастую экспериментальные подходы сдерживались отсутствием серьезных объективных инструментов для оценки субъективного переживания как утомляемости в частности, так и астенических расстройств в целом.

Таким образом, ХГП не представляют собой классическую психосоматическую патологию, специфика изменений психического здоровья у данных больных изучена недостаточно. Коморбидность эмоционально-астенических расстройств с ХГП весьма

распространена, однако патогенез высокой коморбидности до сих пор остается неясным. В то же время недостаточно изучена специфика коморбидности хронических гепатопатий и нарушений психического здоровья при различных видах хронических заболеваний печени. Кроме того, систематизации исследований препятствует разнообразие методических подходов в диагностике депрессии тревоги и астении. Необходимы дальнейшие исследования для формирования единого методического подхода к диагностике и лечению больных ХГП и профилактике психических расстройств.

Выводы к 1 главе

В первой главе диссертационной работы представлено отражение в современной научной литературе проблемы психических и физиологических особенностей состояния здоровья людей с хроническим гепатопатиями, рассмотрены базовые и современные литературные источники, позволившие отразить актуальность и значимость изученной проблемы.

1. Анализ актуальной трактовки феномена психического здоровья позволил заключить, что в современной литературе прослеживается ярко выраженный интерес к проблеме психического здоровья, однако наблюдается недостаточное количество фундаментальных и клинических исследований, раскрывающих сущность понятия «психическое здоровье».
2. Хронические гепатопатии являются значительной проблемой современной медицины, являясь распространенной патологией как во всем мире, так и в Молдове. К факторам риска, провоцирующим и усугубляющим развитие хронической патологии печени относят гепатотропные вирусы, употребление алкоголя, курение, неправильное питание, избыточный вес, ожирение и наличие стеатоза печени.
3. Согласно данным современной и фундаментальной научной литературы свободные аминокислоты сыворотки крови играют большую роль в значимом количестве метаболических реакции и поддержании гармоничных взаимосвязей между внутренними органами и центральной нервной системой, которые могут быть нарушены при хронических поражениях печени. На территории Республики Молдова данный вопрос изучен недостаточно и представлен единичными работами при тяжелой эволюции хронической патологии печени.
4. У лиц с гепатопатиями выделяют ряд основных биохимических синдромов поражения печени, к которым причисляют синдромы цитолиза, холестаза и

гепатодепрессивный, кроме того в клинической картине при патологии печени значительную роль играют нарушения белкового, жирового и углеводного обменов. Лабораторные показатели АЛАТ, АСАТ, ГГТП, ЩФ, билирубина и его фракций, глюкозы, протеинограммы и липидограммы имеют большое значение для диагностики патологии печени.

5. Изменения психического здоровья часто связаны с патологией печени и нередко являются неотъемлемым компонентом клинической картины хронических гепатопатий, однако патогенез, этиология и специфика такой высокой коморбидности при различных видах хронических гепатопатий до сих пор остаются неясными.
6. В результате проведенного анализа источников современной фундаментальной и клинической научной литературы можно заключить, что существует настоятельная необходимость в глубоком и всестороннем изучении психофизиологических особенностей состояния здоровья людей с хроническими гепатопатиями, на базе которого может быть сформирован персонализированный подход и адекватная тактика ведения лиц хроническими гепатопатиями, способствующие их психической и социальной адаптации.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Концепция и дизайн исследования

Концепция данного научного исследования предусматривала реализацию определенного количества этапов, направленных на получение доказательств наличия некоторых психофизиологических особенностей состояния здоровья лиц с хроническими гепатопатиями и на выяснение влияния хронической патологии печени на психофизиологическое состояние у данных лиц, что собственно и является конечной целью предлагаемого исследования.

Накопление клинического материала и исследования проводились на догоспитальном и госпитальном уровне на базе Лаборатории Гастроэнтерологии ГУМФ им. Николае Тестемицану, в отделениях гастроэнтерологии и гепатологии РКБ им. Тимофея Мошняга. Исследование проведено на репрезентативном контингенте взрослого населения Республики Молдова, состоящего из лиц обратившихся к врачам-гастроэнтерологам и гепатологам. Обследование лиц с хронической патологией печени проводилось совместно с гастроэнтерологом для подтверждения наличия хронической гепатопатии и установления предварительного и окончательного диагнозов.

I этап – «этап разработки идеи, дизайна и методологии исследования» (Рисунок 2.1). На этом этапе были проанализированы и систематизированы данные научной литературы по исследуемой тематике, сформулирована и оформлена идея исследования, изучены и отобраны необходимые методы и методики исследования. По итогам предварительного анализа были разработаны дизайн и методология исследования.

Методы, используемые на первом (предварительном) этапе исследования:

- Анализ современной литературы по теме диссертации;
- Изучение современных клинических и параклинических методов исследования;
- Изучение современных методов психометрического исследования для оценки депрессии, тревоги, астении и качества жизни.

II этап – «этап обследования лиц, вошедших в исследование, постановки диагноза и оценки психического здоровья» – включал три субэтапа (Рисунок 2.1):

Субэтап II.1 «Обследование лиц, определение предварительного диагноза» был проведен на большом контингенте взрослых людей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и печени. Первичное обследование индивидуума с подозрением на наличие хронической патологии печени проводили совместно с врачом-гастроэнтерологом для

подтверждения наличия хронической гепатопатии и установления предварительного диагноза.

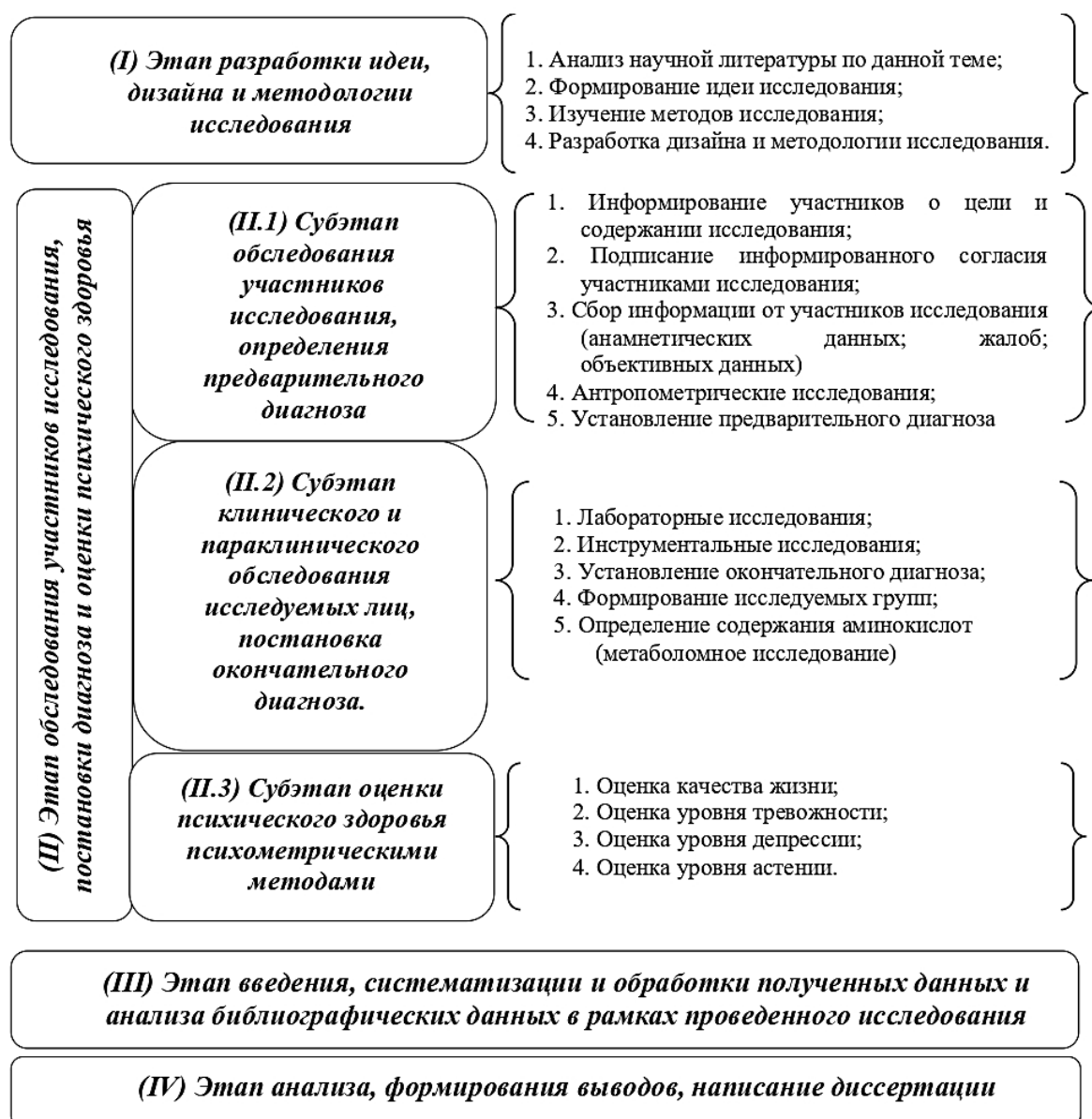


Рисунок 2.1. Характеристика дизайна и методологии исследования

В ходе данного субэтапа:

- Проводилось информирование участников, о целях и содержании исследования, а также были подписаны информированные добровольные согласия с каждым участником исследования;
- У всех участников были собраны:
 - демографические данные (пол, возраст, место жительства);
 - данные отягощенного анамнеза (ранее перенесенные заболевания, физические травмы, хирургические вмешательства, переливание крови или

препаратов крови, сдача крови, лечение зубов, отягощенный гинекологический анамнез у женщин, семейный анамнез заболеваний печени);

- история заболевания;
- жалобы;
- антропометрические исследования: измерение роста и массы тела, расчет ИМТ;
- объективные данные: артериальное давление, частота пульса, расчет ВИК, данные клинического обследования;
- Был определен предварительный диагноз для каждого участника исследования.

Субэтап II.2 включал клинические и параклинические обследования участников, определение окончательного диагноза и заключался в обследовании лиц с диагнозом «хроническая гепатопатия»:

- Клинические и инструментальные исследования: детальные исследования внутренних органов;
- Лабораторные исследования – всем участникам исследования были проведены биохимические тесты, позволяющие оценить основные печеночные синдромы и установить окончательный диагноз патологии печени. В рамках параклинического обследования лиц с хроническими гепатопатиями, был проведен ряд лабораторных биохимических тестов, позволяющих оценить:
 - наличие синдрома цитолиза: АЛАТ и АСАТ;
 - наличие синдрома холестаза: ГГТП, ФА и билирубин с его фракциями;
 - наличие гепатодепрессивного синдрома и исследование белкового обмена: общий белок, сывороточный альбумин и протромбиновый индекс по Квику;
 - состояние липидного обмена: общий холестерин и его фракции, триглицериды, с последующим расчетом уровня холестерина non-HDL и коэффициента атерогенности.
 - состояние углеводного обмена: уровень глюкозы в сыворотке крови.
 - у лиц с отягощенным печеночным анамнезом с изменениями функциональных печеночных проб определяли маркеры вирусных гепатитов В, С, D;
- Инструментальные исследования:
 - всем представителям исследуемых групп проводилось ультразвуковое исследование брюшной полости.
- Метаболомные исследования:

- у лиц с диагнозом хроническая гепатопатия и у практически здоровых лиц проводили количественное определение аминокислотного состава сыворотки крови.

С учетом данных объективного обследования, результатов лабораторных и инструментальных исследований совместно с гастроэнтерологом был установлен окончательный диагноз.

Затем с учетом диагноза были сформированы исследуемые группы лиц.

В ходе *субэтапа II.3* – у всех лиц, включенных в исследование, психометрическими методами оценивалось состояние психического здоровья и определялись:

- качество жизни,
- уровень тревожности,
- уровень депрессии,
- уровень астении.

III этап – «Систематизация и обработка полученных данных и анализ библиографических данных в рамках проведенного исследования», включал распределение участников по исследовательским группам, введение, математический и статистический анализ полученных данных и сравнение их с опубликованными данными современной научной литературы в исследуемой области.

IV этапа «Анализ, формирование выводов, создание диссертации», включал систематизацию и анализ полученных данных, формулирование выводов и написание диссертационной работы.

2.2. Общая характеристика объекта исследования

Объектом исследования были взрослые лица от 18 до 75 лет, посещающие врача гастроэнтеролога/гепатолога на догоспитальном и стационарном этапах. Диагноз патологии печени был установлен совместно с врачом-гастроэнтерологом/гепатологом. Согласно Хельсинкской конвенции 1975 года, с каждым участником оформлялось и подписывалось информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Были установлены следующие критерии для включения в исследование:

- возраст старше 18 лет;
- добровольное согласие на участие в исследовании;
- подписание согласия на участие в исследовании;
- знание румынского или русского языка;

- наличие хронической патологии печени, а именно хронической гепатопатии с легким течением заболевания.

В исследовании были установлены следующие *критерии исключения*:

- возраст до 18 лет либо документально установленная недееспособность;
- отказ человека от участия в исследовании;
- низкий уровень образования: исключались неграмотные люди или лица с уровнем образования, который не позволял им самостоятельно заполнять анкеты, представляющие собой инструменты, используемые в исследовании;
- низкий уровень владения румынским или русским языками: исключались лица, для которых данные языки не являются родными;
- наличие у обследованных тяжелой сопутствующей патологии: исключались лица, имеющие серьезную сопутствующую патологию (ВИЧ-инфекция, онкологическая патология или другая хроническая патология в стадии декомпенсации, хирургические вмешательства в анамнезе в течение последних 6 месяцев);
- исключались лица, которым в течение последнего месяца до обследования или во время обследования назначались на регулярной основе цитостатические препараты, глюкокортикоиды и противовирусные препараты;
- наличие на момент осмотра острой и хронической патологии печени с тяжелым или декомпенсированным течением (цирроз печени и др.), врожденных, генетических заболеваний печени (болезнь Вильсона и др.);
- наличие у участника острой или хронической психиатрической патологии;
- некомплаентность лиц: исключались лица, не принимавшие участие во всех субэтапах II этапа исследования.

С целью изучения и количественного анализа психофизиологических показателей лиц с хроническими гепатопатиями проведено комплексное клинико-психологическое исследование, структурированное по указанным выше этапам.

На II этапе совместно с гастроэнтерологом обследовано 177 человек с патологией желудочно-кишечного тракта и практически здоровых людей, из них по критериям исследования отобрано 111 человек: 79 лиц с хроническими заболеваниями печени и 32 практически здоровых человека (Рисунок 2.2).

Для проведения сравнительного исследования различных гепатопатий исследуемые больные были разделены на 2 группы в зависимости от этиологического фактора (Рисунок 2.2).

Группа I: Взрослые лица с хронической вирусной инфекцией гепатита В (HBV). В начале II этапа было отобрано 44 человека, из них на субэтапах II.1 и II.2 были исключены из исследования 4 человека – отказавшиеся от участия в исследовании. 4 человека, не соблюдающих требования, некомплаентные пациенты и 2 человека – с хронической патологией печени с тяжелым течением; таким образом для участия в исследовании было отобрано 34 участника.

Общая характеристика исследуемых групп



Рисунок 2.2. Общая характеристика исследуемых групп

Группа II: Взрослые лица со стеатозной болезнью печени ассоциированной с метаболическими дисфункциями. В начале II этапа отобрано 35 участников, из них исключено из исследования 3 человека, отказавшихся от участия в исследовании, 4 человека – некомплаентные и 3 человека, имеющие хроническую патологию печени с тяжелым течением или имеющие психиатрическую патологию; таким образом, для участия в исследовании было отобрано 25 человек.

Контрольную группу (КГ) исследовали с целью выработки критериев нормы, в нее вошли практически здоровые взрослые люди. В начале II этапа было отобрано 32 человека, из которых на субэтапах II.1 и II.2 из исследования были исключены 1 человек, отказавшийся от участия в исследовании, 2 человека, не соблюдавшие комплаентность и 3 человека, у которых в ходе обследования, была диагностирована хроническая патология печени; в итоге для участия в исследовании было отобрано 26 практически здоровых лиц, не имеющих патологии печени.

2.3. Методология исследования

Для достижения цели и задач диссертационной работы были использованы:

- проведение диагностики патологии печени классическими клиническими и параклиническими методами;
- оценка показателей физиологического состояния:
 - массы тела и роста, артериального давления и частоты пульса рутинными методами;
 - расчет ИМТ и вегетативного индекса Кердо;
- изучение содержания свободных аминокислот в сыворотке крови методом жидкостной хроматографии с ионным обменом;
- оценка состояния психического здоровья психометрическими методами;
- анализ полученных данных математическими и статистическими методами.

2.3.1. Клинические и параклинические методы оценки диагностики патологии печени

Для диагностики патологии печени использовали рутинные клинические и параклинические методы обследования:

В рамках клинической диагностики проводились анализ анамнестических данных, клиническое обследование, включающее осмотр, перкуссию, аускультацию и пальпацию.

Оценка функции печени осуществлялась с использованием параклинических методов, включающих биохимические тесты лабораторной диагностики у всех пациентов с ХГП были определены: АЛАТ, АСАТ, билирубин (общий, прямой, непрямой), щелочная фосфатаза, ГГТП, общий белок, альбумин, протромбиновый индекс по Квику, глюкоза, холестерин (общий, HDL, LDL), триглицериды и др., кроме того рассчитывались уровень холестерина non-HDL и индекс атерогенности. Холестерин non-HDL рассчитывали по формуле [146]:

$$\text{non-HDL} = X_{\text{C-T}} - Y_{\text{HDL}}, \quad (2.1)$$

где $X_{\text{C-T}}$ – общий холестерин; Y_{HDL} – HDL.

Референсные значения холестерина non-HDL [146]:

- для лиц с умеренным риском <3,4 ммоль/л (<130 мг/дл);
- для лиц группы высокого риска <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл);
- для лиц очень высокого риска <2,2 ммоль/л (<85 мг/дл).

Величину индекса атерогенности (ИА) рассчитывали по формуле [147]:

$$\text{ИА} = (X_{\text{C-T}} - Y_{\text{HDL}}) / Y_{\text{HDL}}, \quad (2.2)$$

где $X_{\text{C-T}}$ – общий холестерин; Y_{HDL} – HDL.

Референсные значения ИА = 2,2-3,5, более высокие значения указывают на повышенный атерогенный риск.

Для уточнения наличия вирусной природы хронических гепатопатий сыворотку крови исследовали на наличие маркеров гепатитов В, С, D методом ИФА с использованием специального оборудования и наборов. ДНК/РНК вирусов гепатитов В, С, D оценивали (качественно/количественно) методом ПЦР с использованием специального оборудования и наборов.

2.3.2. Методы оценки показателей физиологического состояния

У всех участников исследования были измерены:

- масса тела (кг) и рост (м);
- артериальное давление (мм рт. ст.) и частота пульса (уд./мин).

Затем были рассчитаны:

- ИМТ;
- Вегетативный индекс Кердо (ВИК).

Методика расчета индекса ИМТ

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле [148]:

$$\text{ИМТ} = m / h^2, \quad (2.3)$$

где: m – масса тела в кг; h – рост в м.

Результат ИМТ – это параметр, который соответствует определенной характеристики нутритивного статуса и указывает на возможный риск для здоровья, данные ИМТ, отраженные в таблице 2.1, представляют собой стандартные категории ИМТ для взрослых согласно критериям ВОЗ [148].

Таблица 2.1. Характеристика нутритивного статуса по ИМТ согласно критериям ВОЗ [148]

ИМТ (кг/м²)	Характеристика нутритивного статуса по ИМТ (кг/м²)
до 18,5	Дефицит массы тела
18,5 – 24,9	Нормальный вес
25,0 – 29,9	Лишний вес
Более 30	Ожирение

Методика измерения артериального давления

Артериальное давление (АД) является «основным показателем при оценке возможности адаптации системы кровообращения к потребностям организма. Систолическое артериальное давление (АДС) выражает энергетические затраты сердца и

напрямую связано с систолическим объемом сердца. Диастолическое артериальное давление АДД выражает степень сосудистого сопротивления и общее состояние сосудистой системы» [149]. Для измерения АД использовали механический сфингоманометр или полуавтоматический осциллометрический сфингоманометр. Эти устройства были проверены в соответствии со стандартизированными нормами и протоколами. Первоначально АД измерялось на обеих руках с использованием манжеты, размер которой соответствовал окружности руки. Если существовала разница АД между руками, установленная при одновременных измерениях, для всех остальных последующих измерений использовалась рука с более высокими значениями АД [150]. Классификация уровней АД и определения степеней артериальной гипертензии представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2. Классификация артериального давления и определение степеней артериальной гипертензии [151]

Категория	Систолическое АД (мм рт.ст)	и/или	Диастолическое АД (мм рт.ст)
Гипотония	< 100	и	< 60
Оптимальное давление	100-120	и	60-80
Нормальное давление	120-129	и	80-84
Нормально высокое давление	130-139	и/или	85-89
Гипертензия 1 степени	140-159	и/или	90-99
Артериальная гипертензия 2 степени	160-179	и/или	100-109
Артериальная гипертензия 3 степени	≥ 180	и/или	≥ 110
Изолированная систолическая гипертензия	≥ 140	и	< 90
Изолированная диастолическая гипертензия	< 140	и	≥ 90

Методика и техника измерения пульса

Частота сердечных сокращений (ЧСС) зависит от многих факторов: физических усилий, энергетических затрат, состояния вегетативной нервной системы и напрямую связано с потреблением кислорода. Измерение ЧСС можно провести путем измерения пульса, который характеризует «объем притока крови в состоянии максимального выброса крови во время систолы» [149].

Пальпация пульса – один из старейших и ценнейших методов исследования, применяемых в медицине, остающийся и сегодня, в эпоху современных исследований, простым и удобным методом, с помощью которого мы можем получить ценную информацию, о деятельности сердца и состоянии кровообращения. Исследование артериального пульса проводят путем пальпации различных доступных артерий: сонной, плечевой, лучевой, бедренной, подколенной, задней большеберцовой, тыльной стопы. В

медицинской практике обычно оценивают лучевой пульс (путем сдавливания лучевой артерии в лучевой борозде тремя пальцами: указательным, средним и безымянным). Пальпацию производят одновременно на двух лучевых артериях, чтобы проверить симметрию и синхронность пульсовой волны. Согласно J. M. Mangrum с соавторами (2000) «нормальный» диапазон пульса составляет от 50 до 95 ударов в минуту [152].

Метод расчета вегетативного индекса Кердо

Для оценки баланса тонуса симпатической и парасимпатической нервной системы был использован вегетативный индекс Кердо (ВИК). ВИК – интегральный показатель, позволяющий оценить функциональное состояние различных процессов организма, а также дающий косвенную характеристику вагосимпатического баланса в организме. [153]. ВИК определялся на базе двух параметров: АДД и ЧСС и рассчитывается по формуле:

$$\text{ВИК} = (1 - \text{АДД} / \text{ЧСС}) \times 100 \%, \quad (2.4)$$

где ВИК – вегетативный индекс Кердо, АДД – диастолическое давление (мм рт.ст), ЧСС – частота сердечных сокращений (уд./мин) [149].

Лиц, у которых ВИК находится в пределах от -10 % до +10 %, относят к нормотоникам, значение индекса >10 % указывает на преобладание влияния симпатической нервной системы (симпатикотоники), отрицательное значение < -10 % указывает на преобладание влияния парасимпатической нервной системы (парасимпатикотоники / ваготоники) [153].

2.3.3. Методы оценки показателей метаболомного состояния

С целью оценки метаболомного состояния изучали содержание аминокислот в сыворотке крови методом жидкостной хроматографии с ионным обменом.

Подготовка проб. Венозную кровь (5 мл) собирали утром натощак из локтевой вены. Кровь вносили в пробирку для сбора цельной крови с K2/K3 EDTA. Сразу после сбора ее центрифугировали при 3000 оборотов в течение 15 минут для отделения сыворотки крови от форменных элементов. Аминокислоты из образцов экстрагировали добавлением раствора сульфосалициловой кислоты: в центрифужную пробирку типа Эппендорф объемом 2,0 мл отмеряли 1 мл сыворотки, к которой добавляли 1 мл 6 % раствора сульфосалициловой кислоты для депротеинизации, оставляя пробирку на 1 час в холодильнике. Супернатант хранили до анализа в морозильной камере при температуре (- 20°C) до 2 месяцев. После этого экстракт дефростировали и центрифугировали при 8000 оборотах в течение 20 минут. Полученный супернатант осторожно собирали во избежание загрязнения осадком и в количестве 0,4 мл вводили в автоматический дозатор анализатора.

Кислоту в надосадочной жидкости отгоняли в вакуумно-ротационном испарителе при 40°C, промывали дистиллированной водой до pH 2,2 и повторно растворяли в эквимольном количестве исходного буфера [77].

Анализ свободных аминокислот проводили методом жидкостной хроматографии с ионным обменом на аминокислотном анализаторе ААА-339 (Прага, Чехия). Данный метод заключается в разделении смеси на отдельные вещества или частицы на основе существующей разницы скоростей движения компонентов смеси через систему неподвижных и подвижных фаз хроматографической системы. Процесс жидкостной хроматографии с ионным обменом (Рисунок 2.3) происходит в результате разделения смеси на отдельные компоненты при прохождении хроматографической колонки, загруженной ионообменниками определенного типа, и основан на различном сродстве элементов смеси к иониту.

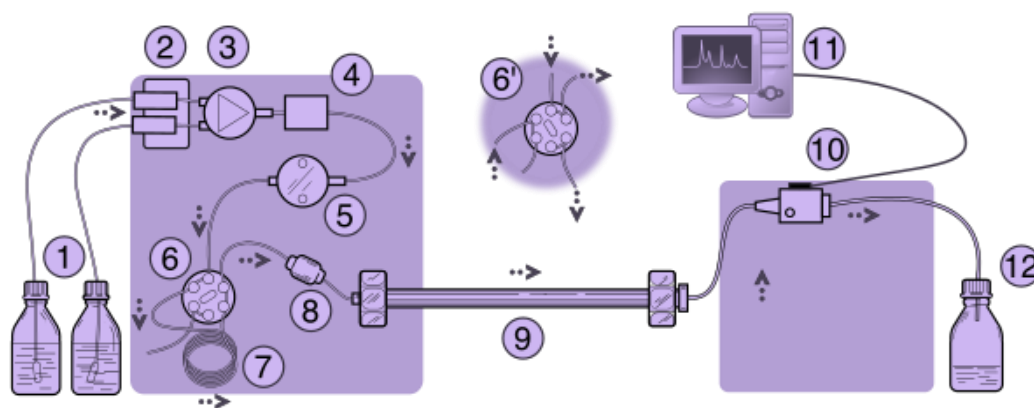


Рисунок 2.3. Схематическое изображение установки жидкостной хроматографии

Примечание: (1) Резервуары для растворителя, (2) Деаэратор растворителя, (3) Градиентный клапан, (4) Зона смешивания подвижной фазы, (5) Насос высокого давления, (6) Инжекционный клапан, (7) Контур ввода пробы, (8) Предварительная колонка (защитная колонка), (9) Аналитическая колонка, (10) Детектор (например, ИК, УФ), (11) Обработка данных, (12) Резервуар для отходов или фракций.

Использовали хроматографическую колонку размерами 0,37×23 см «Ionit – Ostion LG KC 0804». Элюирование аминокислот из хроматографической колонки происходило с помощью буферного раствора цитрата лития (Таблица 2.3). Для эффективного элюирования использовался элюент с разными значениями pH, состав которого представлен в таблице 2.3. После фракционирования пробы на отдельные компоненты следовало их детектирование в элюате, заключающееся в преобразовании физических или физико-химических изменений параметров подвижной фазы в электрический сигнал, передаваемый на регистратор. В качестве детектора использовали раствор нингидрина, который в

сочетании с аминокислотами приобретает характерную окраску. Окрашенный элюат проходит через ячейку фотометра с интерференционным фильтром, где проводятся измерения на длине волны 520 нм. Результаты записывались в интеграторе и представлялись в виде пиков поглощения света. Пределы измерений проводились в диапазоне 1-100 нмоль (пролин 5-200 нмоль), в 0,1 мл физиологического раствора. Время проведения анализа – 30 мин, значения показателя точности измерений не превышали 5 % [77].

Таблица 2.3. Состав буферных растворов в зависимости от значения pH

Реагент (г)	Буферные растворы (по 1000 мл)					
	Стандарт	I	II	III	IV	VI
	pH – 2,2	pH – 2,9	pH – 2,95	pH – 3,2	pH – 3,8	pH – 5,0
$C_6H_8O_7$ (Лимонная кислота)	-	9,602	13,251	15,939	8,834	5,951
$Li_3C_6H_5O_7$ (Цитрат лития)	28,20	2,145	3,819	6,811	16,346	52,211
$LiCl \bullet$ $2H_2O \bullet$ H_2O гидрат	-	10,701 8,244 5,787	18,684 14,394 10,104	19,780 15,238 10,697	19,700 15,177 10,653	38,918 20,982 21,046
2N LiOH	-	1,35	-	8,00	-	
HCl концентри- рованная	26,00	-	-	-	3,50	
Тиодигликоль	20,00	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50

Оценка результатов анализа

В константных условиях элюирования и времени удерживания каждой аминокислоты время с момента внесения пробы в хроматографическую колонку и максимального появления является характерным показателем для идентификации каждой аминокислоты. Идентификацию аминокислот проводили путем сравнения со стандартной смесью с известным составом и концентрацией аминокислот, использовали: Стандартный раствор аминокислот, физиологический: кислый, нейтральный и щелочной (SIGMA-ALDRICH CHEMIE, GmbH). В качестве внутреннего стандарта использовали 0,10 мл раствора норлейцина (BIO LA CHIMA TEST, Прага).

Количественное элюирование хроматограмм проводили по формуле:

$$X = S_{prb}/S_{st} \times 25 \text{ нмоль/0,1 мл}, \quad (2.5)$$

где: X – количество (нмоль) аминокислоты в петле (100 мкл); S_{prb} – площадь пика аминокислоты в образце; S_{st} – площадь пика стандартной аминокислоты; 25 нмоль –

константа анализируемой аминокислоты, т.е. поверхность, соответствующая 1 нмоль аминокислоты в 0,1 мл.

Соотношение тормозных и возбуждающих нейромедиаторов

Соотношение тормозных и возбуждающих нейромедиаторов рассчитывали по формуле [77]:

$$X_{n-t} = \Sigma \text{тормозных} / \Sigma \text{возбуждающих}, \quad (2.6)$$

где тормозные нейромедиаторные аминокислоты: Tau, Gly и ГАМК, а возбуждающие: Asp, Glu и Trp.

2.3.4. Методы оценки состояния психического здоровья

Для оценки состояния психического здоровья, в рамках психодиагностики, использовались психометрические методы. *Психодиагностика* – это специфическая деятельность, опосредовано использующая различные виды психометрических инструментов для получения достоверной информации о структуре, психической динамике и личности человека. К критериям традиционной психодиагностики, с точки зрения классической психометрии относят [154]:

- стандартизированный характер испытаний;
- минимальное вмешательство экзаменатора, чтобы испытуемый использовал свои собственные ресурсы;
- обследование в форме интервью, в ходе которого испытуемый не информируется об актуальности его ответов;
- используемые стимулы, допускаемые стандартизацией, формируют положительное отношение испытуемого к тестовой ситуации;
- условия тестирования одинаковы для всех испытуемых, хотя не все готовы к ним адаптироваться.

Психологический тест – один из инструментов, который можно использовать в рамках психодиагностики [154]. Для оценки состояния психического здоровья лиц с хроническими гепатопатиями использовано несколько валидированных психометрических тестов:

- Опросник SF-36;
- Шкала самооценки депрессии Цунга (Занга) (SDS);
- Шкала самооценки тревоги Цунга (Занга) (SAS);
- Опросник для определения астении MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory-20).

Все тесты были адаптированы на румынском и русском языках. Выбор языка основывался на желании участника исследования.

Метод исследования качества жизни

В изученной литературе отмечается значительное снижение качества жизни (КЖ) у лиц с соматической патологией и многими расстройствами ментальной сферы [155, 156, 157, 158]. Оценка качества жизни опосредованного здоровьем является эффективным инструментом получения информации о состоянии здоровья пациента. Важной причиной измерения КЖ человека является получение и расширение информации о круге проблем, с которыми сталкивается пациент [159]. При выполнении исследования использовался опросник для определения качества жизни опосредованного здоровьем SF-36 (называемый, Medical Outcome Study Short Form 36 Item Health Survey). Данный опросник в настоящее время является инструментом оценки КЖ, наиболее часто используемым как у людей с хронической патологией, в том числе заболеваниями печени (Рисунок 2.4), так и у здоровых людей во всем мире [159, 163, 164, 165, 166].

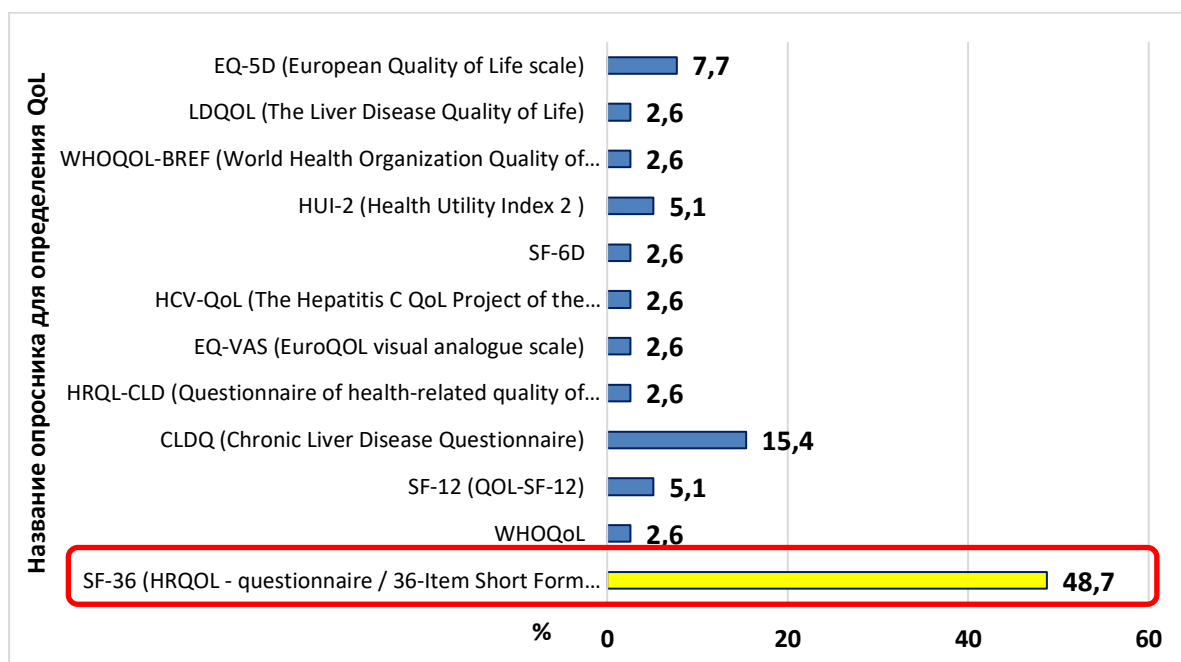


Рисунок 2.4. Частота использования опросников для оценки качества жизни у лиц с заболеваниями печени [166]

SF-36 точно отражает общее состояние здоровья и содержит 36 пунктов для оценки КЖ по 8 шкалам (физическая функциональность; ролевое физическое функционирование; телесные боли; общее состояние здоровья; жизнестойкость; социальная функциональность; ролевое эмоциональное функционирование; психическое здоровье-2), распределенным между 2 интегральным параметрам: индексом физического здоровья (РН) и индексом психического (ментального) здоровья (МН) [160, 161]. Результаты тестирования представлены в виде шкалированных оценок по каждому разделу. Каждая шкала преобразуется непосредственно в шкалу от 0 до 100. Чем ниже балл, тем больше нарушение,

чем выше балл, тем меньше нарушение, т. е. нулевой балл соответствует максимальной силе нарушения, а балл 100 соответствует отсутствию нарушений [162].

Версии анкеты SF-36 доступны на румынском и русском языках. Валидация этого инструмента ранее была опубликована в Молдове, Румынии и России [162, 167, 168].

Методы исследования депрессии

Использовалась шкала самооценки депрессии Цунга (SDS). SDS содержит 20 утверждений с множественным выбором, охватывающих три области: аффективность, соматические сопутствующие факторы и психические сопутствующие факторы. Каждый симптом оценивается субъектом по 4-балльной шкале Лайкерта в зависимости от тяжести состояния в течение последней недели [169, 170]. Общий балл получается путем сложения баллов по каждому пункту и деления его на максимально возможный балл (соответственно 80) и умножения на 100. Полученный балл может варьировать от 25 до 100. Пороговые баллы для разных уровней тяжести депрессии: ниже 50 – нормальная оценка; 50-59 – минимальная или легкая депрессия; 60-69 – умеренная депрессия; 70-99 – тяжелая депрессия. Шкала SDS может быть использована для измерения депрессивных симптомов у лиц с соматическими заболеваниями [171], в том числе у пациентов с заболеваниями печени [169, 172, 173]. Анкета рекомендована для оценки депрессии в Республике Молдова согласно PCN-255 [174, 175]. Заполнение опросника не составляет труда для исследуемых лиц и занимает 10-15 минут.

Методы исследования тревоги

Была использована шкала самооценки тревоги Цунга (SAS). Эта шкала была разработана Цунгом (1971 г.) для выявления симптомов тревоги и их тяжести. Она состоит из 20 пунктов, охватывающих наиболее распространенные симптомы тревоги, с соотношением аффективных и соматических симптомов 5/15. SAS – одна из лучших шкал, считающих соматические симптомы. Каждый симптом оценивается испытуемым по 4-балльной шкале Лайкерта в зависимости от тяжести тревоги в течение одной недели. Для пяти симптомов (вопросы 5, 9, 13, 17 и 19) оценка меняется на противоположную: оценка 4 становится 1, оценка 3 становится 2 и так далее. Оценка рассчитывается путем сложения индивидуальных баллов по каждому предмету. Цунг разработал метод оценки как для SDS, так и для SAS, который включал преобразование общего балла по исходной шкале (с потенциальным диапазоном от 20 до 80) в индексный балл с потенциальным диапазоном от 25 до 100. Пороговые баллы для разных уровней тяжести тревоги: ниже 50 – нормальная оценка; 50-59 – минимальная или легкая тревога; 60-69 – умеренная тревога;

70-100 – сильная тревога [176]. Шкала показывает хорошую валидность. Оценка выше 50 указывает на наличие тревоги или тревожного расстройства [177, 178]. Заполнение этой анкеты не вызывает затруднений у испытуемых и занимает 10-15 минут.

Шкала SAS используется для исследования тревожности у лиц с различной хронической соматической патологией, а также у лиц с заболеваниями печени [179, 180, 181, 182]. Анкета рекомендована для оценки тревоги в Республике Молдова согласно PCN-278 [178].

Методы исследования астении

Для выявления уровня астении был использован опросник MFI-20, который предназначен для оценки пяти аспектов астении: общей астении (ОА), физической астении (ФА), снижения мотивации (СМ), снижения активности (СА) и психической астении (ПА). Опросник представляет собой инструмент самоотчета из 20 пунктов, предназначенный для измерения астении (усталости).

Респонденты отмечают усталость / астению, которую они испытывают в течение последней недели. Каждое утверждение оценивается испытуемым по шкале от 1 до 5, чтобы указать, как определенные утверждения применимы к их усталости / астении за последнее время и отражают их переживания. Несколько положительно сформулированных пунктов (п.) оцениваются в обратном порядке. Тест оценивается по пятибалльной шкале Лайкерта (1 – да, верно, 5 – нет, неверно), итоговые баллы суммируются по шкалам. Более высокий общий балл указывает на более высокий уровень утомления [183].

Общий балл рассчитывается по 5 субшкалам [184]:

- общая астения (п. 1, 5, 12, 16);
- физическое астения (п. 2, 8, 14, 20);
- снижение активности (п. 3, 6, 10, 17);
- снижение мотивации (п. 4, 9, 15, 18);
- психическая астения (п. 7, 11, 13, 19).

Оценки по подшкалам (диапазон 4–20) рассчитываются как сумма оценок элементов, а общий балл астении (диапазон 20–100) рассчитывается как сумма оценок по подшкалам. Более высокие баллы указывают на более высокий уровень астении. Психометрическая валидация MFI-20 продемонстрировала хорошую валидность и надежность [184].

Заполнение этого опросника не вызывает затруднений у обследуемых лиц и занимает 10-15 минут. Тест MFI-20 рекомендован для исследования астении у здоровых лиц и у

больных с различной соматической патологией, в том числе и с заболеваниями печени [185, 186].

2.3.5. Методы математической обработки и статистического анализа собранного материала

Достоверность результатов и выводов исследования основывалась на основных методологических принципах психологического и лабораторного исследования, сочетании качественного и количественного анализа полученных данных, использовании различных критериев обработки статистических данных, в частности: t-критерий Стьюдента, непараметрический статистический критерий U Манна-Уитни для двух независимых выборок, критерий корреляции Пирсона, критерий ранговой корреляции Спирмена. Статистический анализ результатов проводился с использованием встроенных функций и дополнительный пакет для статистической обработки данных «Data Analysis» Excel 365.

Методы описательной статистики

Описательная статистика исследуемых групп проводилась с помощью пакета анализа для статистической обработки данных Excel 365, с помощью которого оценивались следующие параметры: среднее значение (M); медианное значение (Me); значение моды (Mo); стандартная ошибка среднего (m); стандартное отклонение (δ); варианта (D); эксцесс; асимметрия; интервал; сумма выборочных значений (Σ); количество выборочных значений (n); самое высокое (Max) и самое низкое (Min) значения в выборке; уровень надежности (95,0 %).

С помощью полученных данных были рассчитаны:

1) Коэффициент вариации (CV):

$$CV = \delta / M * 100 (\%), \quad (2.7)$$

где σ – стандартное отклонение, а M – среднее значение.

2) По каждому параметру проверялась нормальность распределения данных, так как для выбора необходимых статистических тестов требуется знать, имеют ли значения в выборке нормальное распределение.

Для определения нормальности распределения данных использовался тест Jarque-Bera (JB) [187, 188], в качестве критерия согласия, который определяет, имеют ли выборочные данные асимметрию и эксцесс, соответствующие нормальному распределению.

В этом тесте используются следующие предположения:

H₀: Данные распределены нормально.

H_A: Данные обычно не распределяются.

Статистика теста JB определялась как:

$$JB = (n/6) * (S^2 + (C^2/4)), \quad (2.8)$$

где: n – количество наблюдений в выборке; S – асимметрия выборки; C – модель эксцесса.

При нулевой гипотезе нормальности $JB \sim \chi^2(2)$.

Чтобы найти значение p для теста, использовалась следующая функция Excel: =CHISQ.DIST.RT(JB test statistic, 2)

Если значение p, соответствующее тестовой статистике, меньше уровня значимости ($\alpha = 0,05$), то мы можем отвергнуть нулевую гипотезу (H₀) и сделать вывод, что данные не распределяются нормально.

Данные были представлены в виде: $M \pm m$, где: M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего (SEM).

Формула расчета SEM:

$$m = \sigma / \sqrt{n}, \quad (2.9)$$

где σ – стандартное отклонение, а n – количество наблюдений в выборке.

Определение значимости различий

В случае, когда анализируемые данные имели нормальное распределение для определения значимости различий применялся t-критерий Стьюдента для определения которого была использована функция СТЬЮДЕНТ.ТЕСТ в Microsoft Excel 365 [189]

Функция СТЬЮДЕНТ.ТЕСТ возвращает вероятность, соответствующую t-тесту Стьюдента и позволяет определить вероятность того, что две выборки взяты из генеральных совокупностей, которые имеют одно и то же среднее.

Синтаксис: СТЬЮДЕНТ.ТЕСТ (массив1;массив2;хвосты;тип).

Если не все данные были нормально распределены, значимость различий (p) между группами определялась с использованием непараметрического (U) критерия Манна-Уитни, поскольку t-критерий Стьюдента не мог быть применен из-за отсутствия нормального распределения в группах. *U-тест Манна-Уитни* – это статистический тест, используемый для оценки различий между двумя независимыми выборками в уровне любого количественно измеряемого признака. U-тест позволяет обнаружить различия в значении параметра между небольшими выборками. U-тест также позволяет определить разницу между выборками, которые не имеют нормального распределения или когда неизвестно, к какому типу распределения относятся выборки.

Условия применения этого теста следующие [190, 191]:

1. Каждая из выборок должна содержать не менее 3-х характеристических значений n_1 и $n_2 \geq 3$, либо если $n_1 = 2$ то $n_2 \geq 5$.

2. В каждой выборке не должно быть более 60 наблюдений.

3. В данных выборки не должно быть совпадающих значений или таких совпадений должно быть очень мало.

4. Нормальное распределение наблюдений не требуется.

Значения эмпирического теста Манна-Уитни (U) рассчитывали с использованием соотношения:

$$U_{emp} = n_1 * n_2 + n_a(n_a + 1) / 2 - R_a, \quad (2.10)$$

где: R_a – сумма рангов выборки а; n_1 и n_2 – количество наблюдений в массивах 1 и 2.

Критические значения критерия Манна-Уитни $U_{cr}(n_1, n_2)$ были определены из таблиц критических значений [191]. Обычно критические значения критерия Манна-Уитни определяются для уровней значимости $\rho \leq 0,05$ и $\rho \leq 0,01$. Различия между двумя наблюдениями можно считать значимыми ($\rho < 0,05$), если $U_{emp} \leq U_{0,05}$, и еще более достоверными ($\rho < 0,01$), если $U_{emp} \leq U_{0,01}$ [190].

Коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена

Для выявления взаимосвязей между изучаемыми параметрами использовались коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена.

Коэффициент корреляции Пирсона

Формула коэффициента корреляции Пирсона выглядит следующим образом. [192]:

$$r = \frac{n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y)}{\sqrt{[n \sum x^2 - (\sum x)^2][n \sum y^2 - (\sum y)^2]}}, \quad (2.11)$$

где, r – коэффициент Пирсона;

n – количество пар акций;

$\sum xy$ – сумма продуктов связанных запасов;

$\sum x$ – сумма баллов x ;

$\sum y$ – сумма баллов y ;

$\sum x^2$ – сумма баллов x квадратов;

$\sum y^2$ – сумма y -показателей в квадрате.

Коэффициент корреляции Пирсона возвращает значение от -1 до 1.

Интерпретация коэффициента корреляции следующая:

- Если коэффициент корреляции равен -1, это указывает на сильную отрицательную связь. Это подразумевает идеальную отрицательную связь между переменными.
- Если коэффициент корреляции равен 0, это указывает на отсутствие связи.

- Если коэффициент корреляции равен 1, это указывает на сильную положительную связь. Это подразумевает идеальную положительную связь между переменными.

Более высокое абсолютное значение коэффициента корреляции указывает на более сильную связь между переменными [192].

Вычисление в Excel (Microsoft Excel 365)

Функция PEARSON в Microsoft Excel [193] возвращает коэффициент корреляции Пирсона (r) – безразмерный индекс в интервале от -1,0 до 1,0 включительно, который отражает степень линейной зависимости между двумя множествами данных.

Синтаксис функции PEARSON (массив1; массив2) включает следующие аргументы:

- **Массив1** Обязательный. Множество независимых значений.
- **Массив2** Обязательный. Множество зависимых значений.

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена – непараметрический метод корреляции.

Расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена включает несколько этапов [194]:

- Ранжирование данных для каждой группы.
- Определение разности рангов каждой пары значений (d).
- Вычисление коэффициента корреляции по формуле:

$$\rho = 1 - \frac{6 \cdot \sum d^2}{n(n^2 - 1)}, \quad (2.12)$$

где d – разность рангов каждой пары значений, n – число парных значений.

Интерпретация коэффициента ранговой корреляции Спирмена аналогична интерпретации коэффициента корреляции Пирсона.

Вычисление в Excel (Microsoft Excel 365)

Для ранжирования используется функция RANK (массив1;массив2).

Для определения корреляции между двумя колонками рангов – функцию CORREL (массив1; массив2), включает следующие аргументы:

- **Массив1** Обязательный. Множество независимых значений.
- **Массив2** Обязательный. Множество зависимых значений.

Выводы ко 2 главе

Во второй главе раскрыта основная концепция исследования, дана общая характеристика объекта исследования, представлен его дизайн и методология, которые позволяют реализовать поставленную цель и основные задачи.

1. Для реализации поставленных задач необходимо использование ряда классических и современных клинических и параклинических методов диагностики патологии печени.
2. Для оценки показателей физиологического состояния лиц с хроническими гепатопатиями в работе использовались методы, которые позволяли определить массу тела и рост участников исследования, их артериальное давление и частоту пульса. Кроме того, для определения наличия рисков для здоровья использовался индекс массы тела, а чтобы оценить состояние вегетативной нервной системы рассчитывался вегетативный индекс Кердо.
3. Для оценки метаболомного состояния и анализа содержания свободных аминокислот в сыворотке крови исследуемых лиц в работе использовались лабораторные методы, в частности метод жидкостной хроматографии с ионным обменом.
4. Для оценки психического здоровья участников исследования представлены валидированные психометрические инструменты, в частности, опросник для определения качества жизни обусловленного здоровьем: SF-36, шкала самооценки депрессии Цунга (SDS), шкала самооценки тревоги Цунга (SAS) и опросник для определения астении (MFI-20), с помощью которых в работе определялись качество жизни у лиц с хроническими гепатопатиями, уровень их тревоги, депрессии и астении.
5. Для осуществления математической обработки и статистического анализа полученных данных представлены методы с помощью которых были определены показатели описательной статистики, значимость различий, а также корреляционный анализ.

3. ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ИССЛЕДУЕМЫХ ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТОПАТИЯМИ

С целью выявления психофизиологических особенностей при хронических гепатопатиях было обследовано 59 человек. У всех участников исследования с хроническими гепатопатиями регистрировались клинические данные, включая: возраст, пол, массу тела, рост, частоту пульса, систолическое и диастолическое давление, на основании полученных данных были рассчитаны ИМТ и ВИК, анализировались результаты биохимических исследований - были изучены показатели цитолиза, холестаза, белкового, углеводного и липидного обменов, для выявления наличия вирусной инфекции определялись маркеры к HBV и HCV, при необходимости проводилось качественное и количественное определение вируса, для подтверждения диагноза СБПамД использовались инструментальные методы диагностики (УЗИ).

Для мониторинга психофизиологических и метаболических изменений при различных формах хронических заболеваний печени больные были разделены на 2 группы в зависимости от этиологического фактора:

Группа I: взрослые индивидуумы с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита В (n=34), без признаков активного хронического гепатита: серологические тесты (HBsAg и HBeAg отрицательные, анти-HBc положительные, анти-HBs и анти-HBe положительные или отрицательные); неопределяемые или низкие значения виремии (ДНК HBV < 2000 МЕ/мл); общий билирубин и его фракции, АЛат и Асат в пределах нормы, отсутствие признаков стеатоза печени по данным УЗИ.

Группа II: взрослые участники со стеатозной болезнью печени ассоциированной с метаболическими дисфункциями (n=25): серологические тесты (HBsAg, HBeAg, анти-HBc и анти-HBe отрицательные, анти-HBs отрицательные или положительные после вакцинации); неопределяемые значения виремии (HBV-ДНК); общий холестерин, LDL и триглицериды с повышенными или нормальными значениями, HDL – с пониженными или нормальными значениями; уровень сахара в сыворотке крови с повышенными или нормальными значениями; признаки стеатоза печени по данным УЗИ.

Для определения степени влияния хронической патологии печени на изучаемые показатели была скомплектована контрольная группа из 26 практически здоровых взрослых человек.

3.1. Характеристика особенностей физиологического статуса лиц с хроническими гепатопатиями

В ходе исследования были проанализированы такие физиологические характеристики, как распределение участников обследования по полу, их средний возраст, средние показатели роста, веса, ИМТ, параметры артериального давления (АДС и АДД), частота пульса (ЧПс) и ВИК.

В группах сложилось следующее распределение по полу (Рисунок 3.1.): в *I группе* из 34 человек лица мужского пола составили 44,1 %, а женского – 55,9 %, а их средний возраст – $48,5 \pm 2,3$ лет. Во *II группе* из 25 человек мужчины составили 64 %, а женщины 36 %, средний возраст – $49,9 \pm 3,4$ лет. *Контрольная группа* (26 человек) состояла из 26,9 % мужчин и 73,1 % женщин со средним возрастом – $38,03 \pm 2,04$ лет.

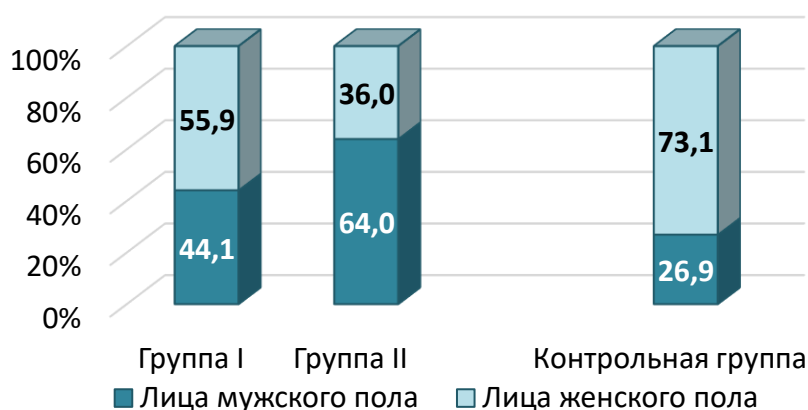


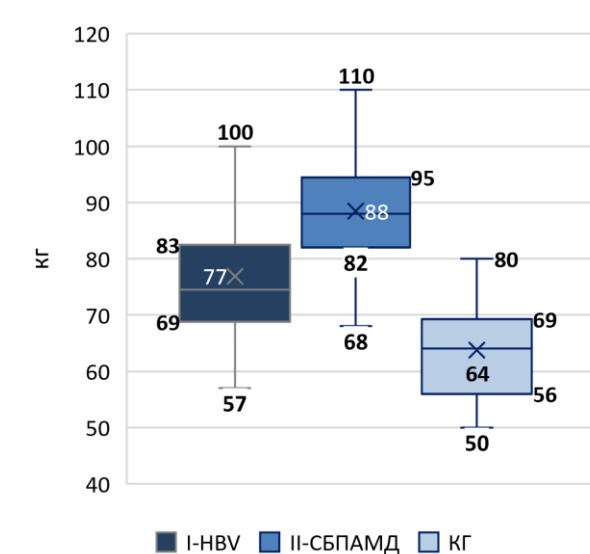
Рисунок 3.1. Распределение по полу в исследуемых группах

Согласно результатам антропометрических исследований максимальный средний рост участников наблюдался во *II группе* и составил $1,75 \pm 0,02$ м, разница статистически значима как в сравнении с *I группой*, где данный показатель составил $1,70 \pm 0,02$ ($p < 0,05$), так и с контрольной группой, где средний рост составил $1,66 \pm 0,01$ ($p < 0,01$).

В ходе проведенного исследования было выявлено, что у лиц с ХГП средние значения массы тела составили $81,79 \pm 1,7$ кг. Наибольшая масса тела (Рисунок 3.2) наблюдалась у лиц с СБПАМД, где среднее значение показателя составило $88,44 \pm 1,89$ кг, в группе лиц с HBV инфекцией, данный показатель составил $76,91 \pm 2,27$, а в группе практически здоровых лиц среднее значение данного показателя составило $63,79 \pm 1,79$, разница статистически значима ($p < 0,001$), как между группами лиц с ХГП, так и в сравнении с контрольной группой.

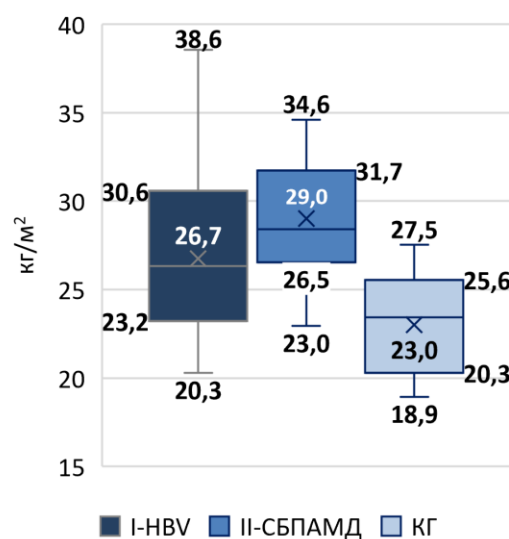
ИМТ при хронических гепатопатиях составил $27,71 \pm 0,54$. Максимальный результат ИМТ тоже наблюдались у лиц со стеатозом печени (Рисунок 3.3), и их средний уровень составил $29,02 \pm 0,64$, в группе лиц с HBV инфекцией данный показатель

значительно ниже – $26,75 \pm 0,78$ ($p < 0,01$), а в контрольной группе были получены самые низкие значения – $23,01 \pm 0,56$, причем разница статистически значима по сравнению с I и II группами ($p < 0,001$; $p < 0,001$).



$P(I/II) < 0,001$; $P(I/КГ) < 0,001$; $P(II/КГ) < 0,001$

Рисунок 3.2. Показатель массы тела в исследуемых группах (кг)



$P(I/II) < 0,01$; $P(I/КГ) < 0,001$; $P(II/КГ) < 0,001$

Рисунок 3.3. Показатель ИМТ в исследуемых группах (кг/м²)

Наиболее высокие показатели АДС, также наблюдались в группе лиц с СБПАМД (Рисунок 3.4) где средние значения показателя составляли $131,96 \pm 2,42$ мм рт. ст., у лиц с инфекцией HBV средние цифры АДС несколько ниже ($129,12 \pm 2,37$ мм рт. ст.), однако эта разница статистически не значима ($p > 0,05$). В контрольной группе данный показатель значительно ниже ($116,92 \pm 1,44$ мм рт. ст.) и разница с I и со II группами исследуемых лиц статистически достоверна ($p < 0,001$; $p < 0,001$). Наиболее высокие показатели АДД наблюдались в I группе (Рисунок 3.4), где данный показатель составил $82,66 \pm 1,66$ мм рт. ст., у представителей II группы средние цифры диастолического давления несколько ниже ($77,28 \pm 2,38$ мм рт. ст.), однако эта разница статистически не значима ($p > 0,05$). В контрольной группе данный показатель значительно ниже ($74,23 \pm 1,05$ мм рт. ст.) и разница как с I, так и со II группами статистически достоверна ($p < 0,001$; $p < 0,001$).

Показатели пульса (Рисунок 3.5) были выше во II группе ($81,7 \pm 1,7$ ударов / мин), что значительно выше чем в I и контрольной группах ($p < 0,001$; $p < 0,001$), в которых данный показатель составил $74,2 \pm 1,3$ ударов / мин и $74,3 \pm 0,9$ ударов / мин соответственно, без статистической достоверности между данными группами.

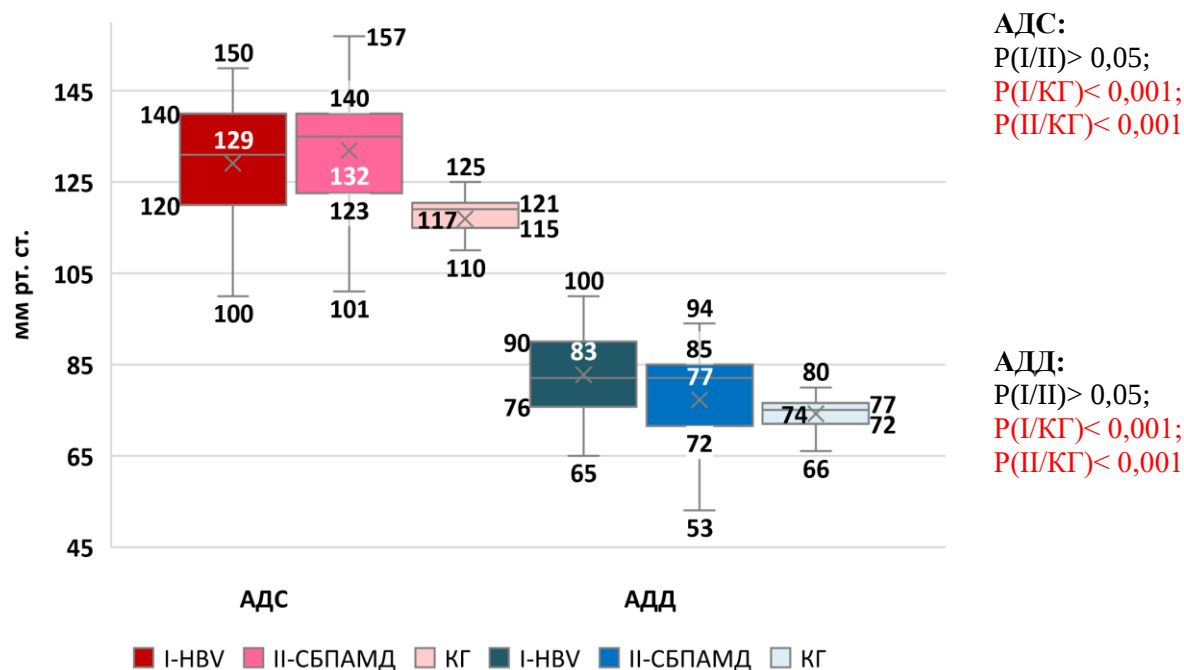
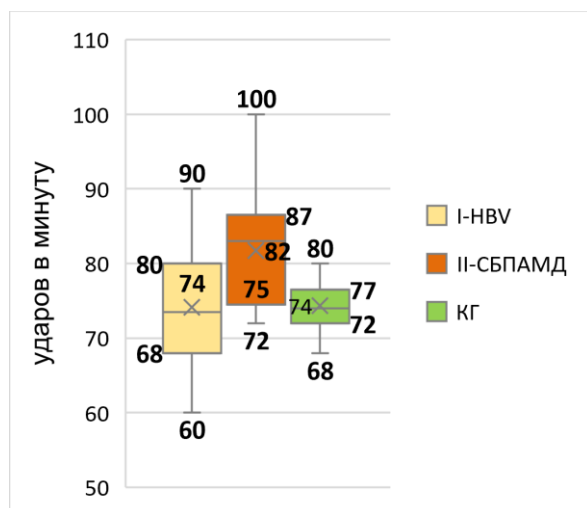
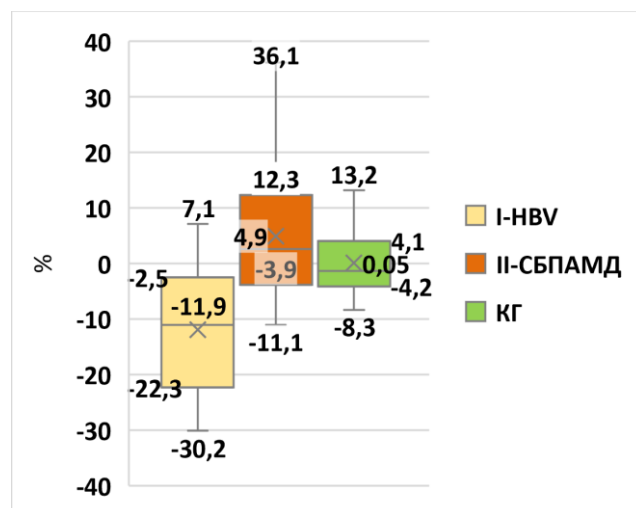


Рисунок 3.4. Показатели систолического (АДС) и диастолического (АДД) артериального давления в исследуемых группах

Анализируя результаты, полученные при расчете *вегетативного индекса Кердо* (Рисунок 3.6) необходимо отметить, что у испытуемых с инфекцией HBV преобладала ваготония: средние значения по ВИК составили $(-11,93) \pm 1,87 \%$, вероятность ошибки в сравнении с II группой и группой контроля значимо мала ($p < 0,01$; $p < 0,01$), у лиц с СБПАМД и практически здоровых наблюдалась нормотония, их показатели были $4,93 \pm 2,52$ и $0,05 \pm 1,04 \%$ соответственно.



$P(I/II) < 0,001$; $P(I/KГ) > 0,05$; $P(II/KГ) < 0,001$
Рисунок 3.5. Показатель частоты пульса в исследуемых группах



$P(I/II) < 0,01$; $P(I/KГ) < 0,01$; $P(II/KГ) > 0,05$
Рисунок 3.6. Показатель вегетативного индекса Кердо в исследуемых группах

Вместе с тем нужно отметить большее влияние симпатикотонии у лиц из II группы, достоверность различий между данными группами более 95 %.

Некоторые полученные нами данные нашли подтверждение в работах других исследователей. По данным ряда авторов повышение индекса ИМТ коррелирует с диагнозом СБПАМД [195]. Так Wenting Wang с соавторами (2022) доказали, что изменения ИМТ и статуса СБПАМД с течением времени являются предикторами таких заболеваний, как гипертоническая болезнь и сахарный диабет 2 типа [195]. Повышение артериального давления также часто наблюдается при стеатозе печени, что вместе с повышением ИМТ укладывается в диагностические критерии метаболического синдрома (МС), часто сопровождающего стеатоз печени [196, 197]. Вместе с тем, есть данные, что риск стеатоза печени у больных с сопутствующим хроническим вирусным гепатитом достоверно связан с МС и, в частности, с повышением ИМТ $> 25 \text{ кг/м}^2$ и с артериальной гипертензией [198].

Имеют место единичные работы по применению ВИК у лиц с патологией печени в которых указывалось, что симпатикотония увеличивается при нарастании симптомов интоксикации [199, 200]. Авторы также отмечают нормализацию гемодинамических показателей и тенденцию к уравниваемости симпатического и парасимпатического отделов ВНС у больных с МС на фоне физической реабилитации и снижения массы тела [201].

Вместе с тем есть мнение, что в патогенезе жировой дегенерации гепатоцитов, большое значение имеет равновесие симпатической и парасимпатической регуляции. Так при снижении влияния вегетативной регуляции параллельно наблюдается повышение массы тела [202]. Авторы также полагают, что преобладание симпатикотонии у лиц с СБПАМД можно считать неблагоприятным прогностическим критерием, так как усиление влияния симпатической нервной системы приводит к гипотоническим и гипокиненическим нарушениям ЖКТ, что влечет за собой недостаточность сфинктерного аппарата с развитием разнообразных рефлюксов. Таким образом с одной стороны, раздражение симпатического нерва способствует расслаблению желчного пузыря, а с другой – приводит к дисфункции сфинктера Одди, за счет чего ускоряется процесс формирования жировой дегенерации печени [202].

Cassiman с соавторами (2002) продемонстрировали стимулирующий эффект блуждающего нерва на пролиферацию гепатоцитов и предположили, что он обусловлен модуляцией синусоидального кровотока [203]. Metz и Pavlov (2018) высказали мнение о ключевой роли эфферентных волокон блуждающего нерва в контроле воспаления и метаболических изменений характерных для ряда болезней печени, в том числе СБПАМД.

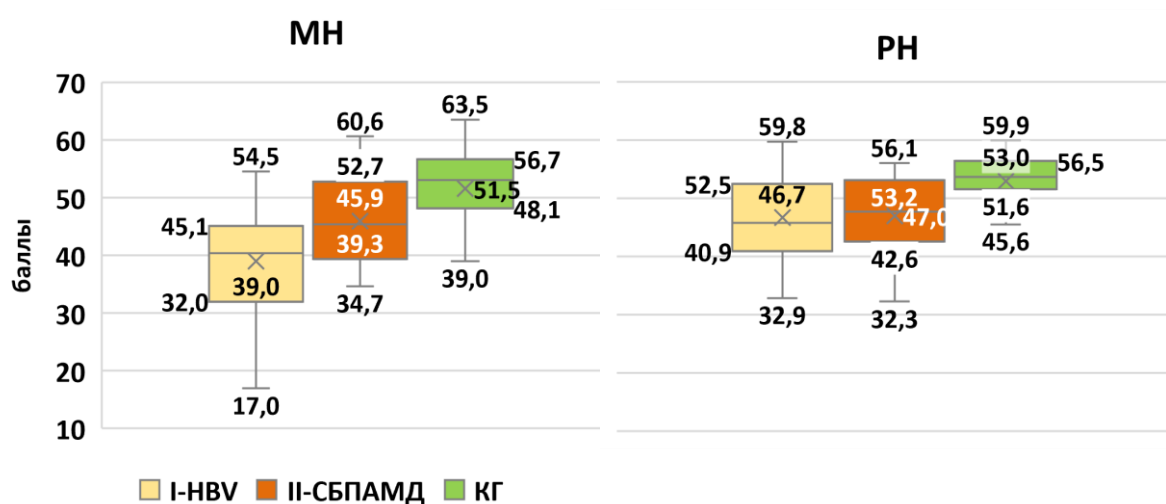
[204]. В то же время Barron с соавторами (1999) указали, что тонус блуждающего нерва значительно снижен у пациентов с циррозом печени, ожидающих трансплантации печени. [205]. Ряд опубликованных исследований доказывают, что стимуляция блуждающего нерва защищает печень от повреждения посредством усиления противовоспалительных, антиапоптотических свойств и повышения антиоксидантной способности [203, 204, 205]. Таким образом, ваготония, выявленная у лиц с хронической HBV инфекцией, может быть благоприятным прогностическим признаком.

3.2. Особенности психического здоровья лиц хроническими гепатопатиями

3.2.1. Качество жизни лиц с хроническими гепатопатиями

Для оценки качества жизни использовалась анкета SF-36, состоящая из 36 пунктов, объединенных в 8 субшкал (Lipic, 2006): PF, RF-P, BP, GH, VT, SF, RF-E, MH-2 и 2 интегральных индекса: РН и МН [160, 161].

При анализе результатов диагностики качества жизни (КЖ), обусловленного состоянием здоровья (SF-36), обращает на себя внимание снижение всех компонентов КЖ у лиц с ХГП, особенно это касается снижения средних значений ментального компонента (МН), которые составили $41,91 \pm 1,19$ балла, в то время как средние показатели физического компонента (РН) были $46,83 \pm 0,9$ балла. Наиболее низкие средние значения обеих составляющих КЖ (Рисунок 3.7) были выявлены в I группе, где РН составил $46,69 \pm 1,22$, а МН = $38,97 \pm 1,56$.



$P(I/II) < 0,01$; $P(I/KG) < 0,01$; $P(II/KG) < 0,01$ $P(I/II) > 0,05$; $P(I/KG) < 0,01$; $P(II/KG) < 0,01$

Рисунок 3.7. Результаты диагностики физического (РН) и ментального (МН) компонентов качества жизни в исследуемых группах

У представителей II группы данные показатели составили соответственно $47,02 \pm 1,37$ и $45,91 \pm 1,55$. Достоверность различий между исследуемыми группами для РН $p > 0,05$,

а для МН $p < 0,01$. Кроме того, нужно отметить, что у лиц с патологией печени наиболее выражено страдает ментальный компонент качества жизни. В группе контроля средние значения РН составили $53,01 \pm 0,91$, а МН = $51,51 \pm 1,50$, при высокой достоверности различий по обоим шкалам как с I, так и со II группами ($p < 0,01$; $p < 0,01$).

Анализируя результаты исследования по субшкалам (Рисунок 3.8), нужно отметить сохранение тенденции к снижению показателей по всем параметрам в группе лиц, инфицированных HBV вирусом. Наибольшее снижение показателя наблюдается по субшкале ментального компонента «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» – (RF-E), данный показатель в I группе составил $37,25 \pm 4,83$, во II группе: $66,67 \pm 7,45$, а в контрольной: $93,59 \pm 3,71$, при высокой достоверности различий как между исследуемыми группами, так и в сравнении с контрольной группой ($p < 0,01$; $p < 0,01$; $p < 0,01$).

Субшкалы физического компонента КЖ демонстрируют менее интенсивное снижение показателей (Рисунок 3.8). В большей степени страдают показатели субшкалы «ролевое физическое функционирование» – (RF-P), данный показатель в I группе составил $52,94 \pm 5,76$, во II группе: $68,00 \pm 5,69$, тогда как в контрольной, – $89,42 \pm 3,45$, при высокой достоверности различий как между исследуемыми группами ($p < 0,05$), так и в сравнении с контрольной группой ($p < 0,01$; $p < 0,01$). В обеих группах лиц с гепатопатиями наблюдается значительное снижение показателей по субшкале «общее состояние здоровья» (GH), составляющее $52,32 \pm 2,84$ в I группе и $53,88 \pm 3,50$ во II группе, в то время как в группе контроля этот показатель составил $70,54 \pm 3,05$ ($p < 0,01$; $p < 0,01$).

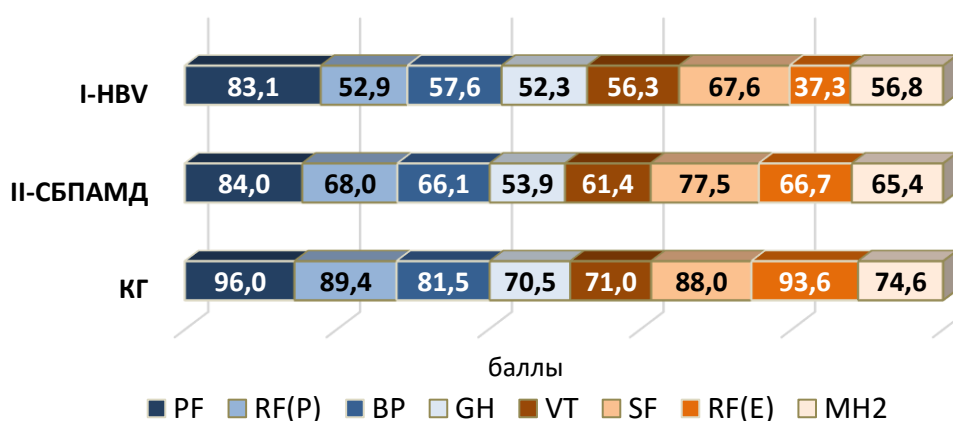


Рисунок 3.8. Результаты исследования качества жизни по субшкалам опросника SF-36 в исследуемых группах

Полученные данные о том, что у лиц с ХГП часто наблюдается снижение КЖ, совпадают с результатами исследований, проведенных в других странах. Так, ряд авторов сообщает о снижении КЖ у людей с СБПАМД по сравнению с показателями КЖ населения

в целом, особенно с показателями, отражающими физический компонент здоровья, что, как считается, связано с ожирением и сахарным диабетом 2 типа [206, 207]. Niharika Samala с соавторами (2020) отмечают, что снижение физической составляющей КЖ наблюдается даже у людей с легкими стадиями СБПамД [207]. Вместе с тем, нужно отметить, что данными авторами уделялось мало внимания изменению ментального компонента у лиц с СБПамД.

В исследованиях, посвященных изучению КЖ у лиц с хронической HBV инфекцией отмечалось снижение как физического, так и ментального компонентов, в том числе и у лиц с легкими формами заболевания [208, 209, 210, 211].

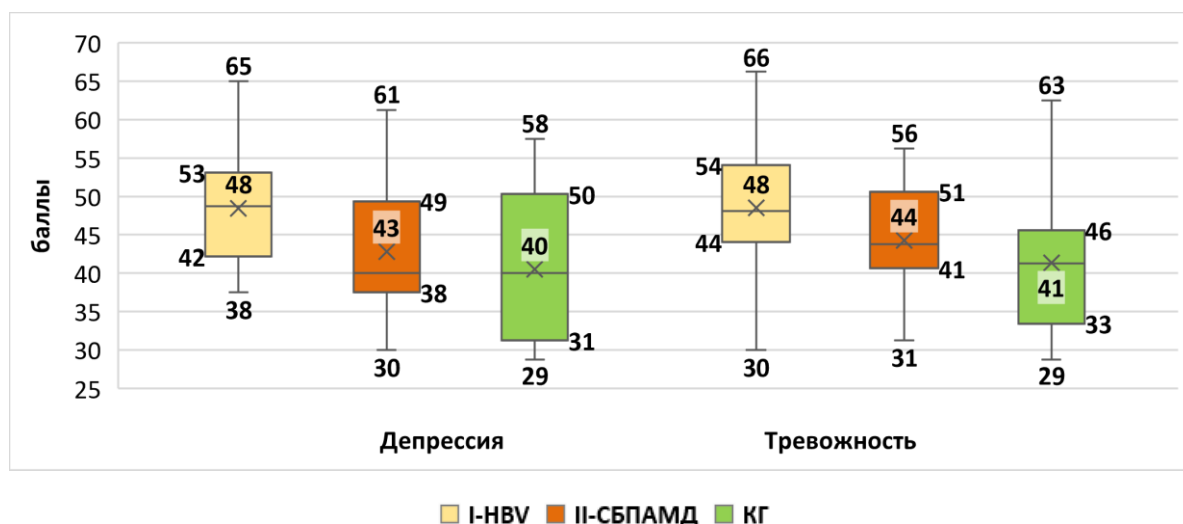
В Молдове было проведено несколько исследований по изучению КЖ у лиц с патологией печени. Так Ina Romanciuc (2013) указывает, что хронический вирусный гепатит В сопровождается снижением КЖ больных и высказывает мнение, что такие изменения могут быть обусловлены изменением психоэмоционального статуса (депрессивным состоянием у 74 % обследованных). Автор отмечает, что показатели КЖ усугубляются у пациентов женского пола и у лиц старше 40 лет и подчеркивает, что активность процесса и фаза вирусной инфекции не оказывали значимого влияния на интенсивность снижения компонентов КЖ [212]. Eugeniu Darii (2018) исследовал КЖ пациентов с циррозом печени до и после трансплантации печени и отметил значительное улучшение их КЖ в результате хирургического лечения [18].

Таким образом, нужно отметить, что «качество жизни опосредованное состоянием здоровья», часто страдает при патологии печени. У лиц с ХГП в большей степени страдает ментальный компонент качества жизни; кроме того, наиболее интенсивно качество жизни страдает при хронической вирусной патологии.

3.2.2. Уровень депрессии и тревожности у лиц с хроническими гепатопатиями

Механизмы связи между тревогой, депрессией и хроническими заболеваниями печени сложны и многофакторны. Для измерения симптомов депрессии и тревоги в изучаемых группах использовались шкала самооценки депрессии Цунга (SDS) и шкала самооценки тревоги Цунга (SAS).

Средние значения уровней депрессии и тревожности, полученные в нашем исследовании, представлены на рисунке 3.9. Наиболее высокие средние значения обоих показателей были определены в I группе, где уровень депрессии составил $48,46 \pm 1,15$, а уровень тревожности – $48,49 \pm 1,49$. Во II группе данные показатели значительно ниже: $42,8 \pm 1,6$ и $44,25 \pm 1,36$, соответственно. В группе контроля уровень депрессии составил $40,05 \pm 1,84$, а уровень тревожности – $40,9 \pm 1,73$.



$P(I/II) < 0,01$; $P(I/KГ) < 0,01$; $P(II/KГ) > 0,05$ $P(I/II) < 0,05$; $P(I/KГ) < 0,01$; $P(II/KГ) < 0,05$

Рисунок 3.9. Результаты диагностики депрессии и тревожности в исследуемых группах

Нужно отметить, высокую достоверность различий, как между исследуемыми группами ($p < 0,01$; $p < 0,05$), так и между I группой и контрольной ($p < 0,01$). Вместе с тем, вопреки увеличению показателей тревожности и депрессии во II группе по отношению к контрольной, статистическая достоверность различий была выявлена только у параметров тревожности ($p < 0,05$), при исследовании депрессии статистической достоверности выявлено не было ($p > 0,05$).

В публикациях по результатам аналогичных исследований констатируется, что с одной стороны, у лиц с патологией печени депрессия и тревожность являются частой коморбидной патологией, а с другой – наличие депрессии и риска развития метаболического синдрома и, как следствие, стеатоза печени повышен в 2 раза [61, 213]. Возникновение тревожности и депрессии при заболеваниях печени может быть вызвано рядом факторов, так, S. Ntona с соавторами (2023) высказывают мнение, что поражение префронтальной коры, которое встречается при депрессии, может является следствием систематического гипервоспалительного состояния, связанного со стеатозом печени, а также обращают внимание на тот факт, что инсулинорезистентность (один из основных компонентов СБПМД) оказывает влияние на нейротрансмиттеры, которые находятся в гиппокампе, производят нейротоксические липиды и способствуют неврологической дисфункции, вызывая эмоциональные расстройства, в т.ч. и проявление депрессии [214].

По мнению Daniel E. Radford-Smith с соавторами (2022), стеатозная болезнь печени и депрессия являются распространенными расстройствами и имеют двунаправленную взаимосвязь с метаболическим синдромом [215]. В целом ряде публикаций представлены

данные о том, что у людей, инфицированных вирусом HBV, наблюдаются проявления депрессии и тревожного расстройства, что связано с беспокойством о своем будущем и усилением стигматизации в обществе [216, 217, 218, 219, 220]. В единичных публикациях отмечается, что при хронических гепатопатиях часто наблюдаются как депрессия, так и тревожные расстройства, причем у лиц с патологией печени вирусной этиологии наблюдаются более глубокие изменения по сравнению со СБПМД [61, 218].

В Молдове были проведены единичные исследования по изучению проблем эмоционального спектра у лиц с хронической патологией печени. Так в работах Ina Romanciuc (2005; 2014) показана высокая коморбидность хронических вирусных гепатитов и депрессии (85,03 %), с ее возрастанием у больных старше 40 лет и у пациентов с активной репликацией вирусов [1, 2].

Таким образом, хронические гепатопатии, тревога и депрессия, связаны множеством механизмов взаимодействия.

3.2.3. Оценка уровня астении у лиц с хроническими гепатопатиями

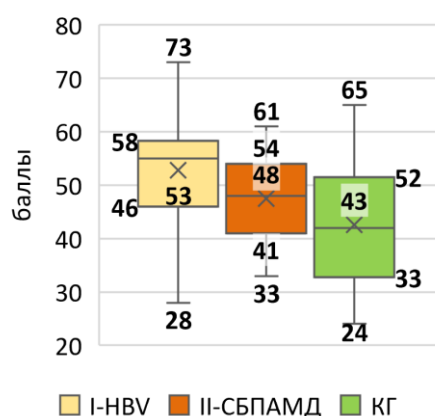
Для определения уровня астении была использована Многомерная шкала усталости (MFI-20), которая представляет собой инструмент самооценки из 20 пунктов, предназначенный для измерения пяти параметров астении (общая астения, физическая усталость, снижение активности, снижение мотивации и умственная усталость) [221].

Средние значения уровня астении также представлены на рисунке 3.10. Самые высокие показатели были отмечены у лиц из I группы, где данный показатель составил $52,79 \pm 1,63$. Во II группе уровень астении был значительно ниже – $47,52 \pm 1,57$. Самый низкий показатель наблюдался в КГ – $42,58 \pm 2,03$. Нужно отметить высокую достоверность различий как между I и II группами ($p < 0,01$), так и в сравнении с КГ ($p < 0,01$; $p < 0,05$).

Анализируя результаты, полученные по субшкалам опросника (Рисунок 3.11), следует отметить, что шкала «общая астения» оказалась наиболее показательной, при этом самые высокие баллы были отмечены в группе лиц с хронической HBV инфекцией – $12,88 \pm 0,42$ против $11,76 \pm 0,46$, у лиц с СБПМД и $10,15 \pm 0,53$ в контрольной группе. Различия были статистически значимыми между всеми исследуемыми группами ($p < 0,05$; $p < 0,05$; $p < 0,05$).

По шкале «физическая астения» у лиц с ХГП из обеих групп были зарегистрированы более высокие значения: $11,15 \pm 0,47$ в I группе и $10,40 \pm 0,65$ во II группе по сравнению с $7,85 \pm 0,47$ в контрольной группе. Уровень значимости между I и контрольной группами, а также между II и контрольной группами был более 99 % ($p < 0,01$; $p < 0,01$).

Изменения по шкалам «снижение мотивации» и «психическая астения» в большей степени были отмечены у лиц хронической HBV инфекцией, у которых их средние значения составили $8,74 \pm 0,38$ и $9,59 \pm 0,36$, соответственно, по сравнению с лицами с СБПАМД ($7,32 \pm 0,44$ и $7,84 \pm 0,45$) и КГ ($7,42 \pm 0,58$ и $7,73 \pm 0,41$). Статическая значимость между I и II группами и между I и контрольной группой по шкале «снижение мотивации» составила более 95 %, а по шкале «умственное утомление» – более 99 %.



$P(I/II) < 0,01$; $P(I/КГ) < 0,01$; $P(II/КГ) < 0,05$

Рисунок 3.10. Показатель уровня астении в исследуемых группах

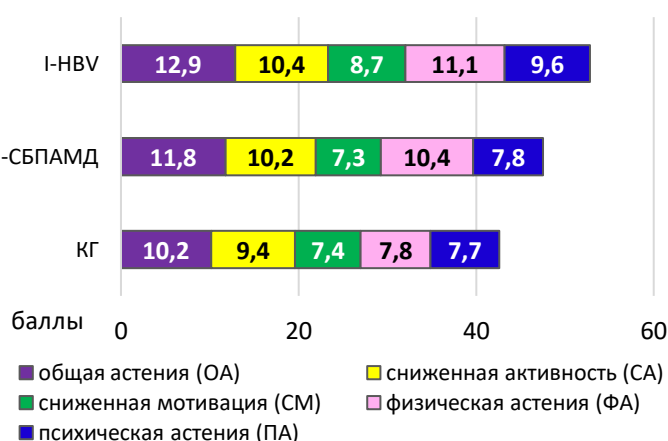


Рисунок 3.11. Показатели компонентов астении в исследуемых группах

По шкале «сниженной активности» существенных различий между исследуемыми группами не выявлено.

Полученные нами данные согласуются с данными некоторых исследований, проведенных ранее в других странах. Авторы отмечают, что у пациентов с хроническим гепатитом HBV этиологии наблюдалось повышение астении и усталости по сравнению со здоровыми испытуемыми, также, отмечалось, что качество жизни коррелировало с уровнем астении [222, 223]. Julia A. Golubeva с соавторами (2022) указывают, что астения и повышенная утомляемость более распространена у лиц со стеатозной болезнью печени по сравнению со здоровым населением, а Zobair M. Younossi с соавторами (2022), подчеркивают, что астения у таких пациентов негативно влияет на качество их жизни и клинические исходы заболевания [224, 225].

3.3. Метаболические особенности у лиц с хроническими гепатопатиями

Для оценки метаболического состояния у лиц с гепатопатиями и практически здоровых лиц, в нашем исследовании определялось содержание глицина, таурина,

триптофана и глутаминовой, аспарагиновой и γ -аминомасляной кислот, а также орнитина, мочевины и аммиака в сыворотке крови.

1.3.1. Содержание свободных нейромедиаторных аминокислот у лиц с хроническими гепатопатиями

Нейромедиаторные аминокислоты регулируют все основные нервные процессы: возбуждение и торможение, бодрость и сон, агрессию и тревогу, синаптическую пластичность, эмоции, поведение, память и способность к обучению. Таким образом, дисбаланс их содержания в организме является одной из причин возникновения различных патологических процессов, вызывающих дисфункции нервной системы, адаптивной, эмоциональной и когнитивной сфер, способствуя развитию ряда нервных и психических заболеваний и синдромов.

Содержание свободных тормозных нейромедиаторных аминокислот у лиц с хроническими гепатопатиями

Таурин

В нашем исследовании у большинства лиц с ХГП уровень таурина был в пределах возрастной и региональной нормы, которая составляет 2,9-17,6 мкмоль/дл [77] (pp. 130-131). Средние значения уровня таурина были достоверно выше у лиц с ХГП ($11,00 \pm 1,35$ мкмоль/дл) по сравнению с КГ ($8,26 \pm 1,35$ мкмоль/дл), $p > 0,05$. Наиболее высокие средние значения (Рисунок 3.12) наблюдались у лиц с СБПАМД: $12,87 \pm 1,80$ мкмоль/дл, тогда как в группе лиц, инфицированных вирусом гепатита В значения были гораздо ниже: $9,12 \pm 1,18$ мкмоль/дл. Статистическая достоверность различий была выявлена только между II группой и КГ ($p < 0,05$).

В некоторых опубликованных результатах исследований было отмечено, что таурин оказывает профилактическое действие на развитие стеатозной болезни печени, посредством усиления антиоксидантной способности печени, снижении уровня перекисного окисления липидов и малонового диальдегида [83, 226]. Кроме того, по мнению С.Н. Гараевой с соавторами (2009), содержание таурина изменяется в условиях стресса [77]. По мнению А.С. Ахметова и С.В. Туркиной (2020) «таурин обладает многими биологическими и физиологическими свойствами, такими как антиоксидантное, противовоспалительное действие, осморегуляция, мембранная стабилизация, модуляция клеточного уровня кальция и т.д.» [227]. В международном эпидемиологическом исследовании CARDIAC, проведенном при поддержке ВОЗ, было продемонстрировано, высокая активность таурина по снижению уровней холестерина, триглицеридов, глюкозы в крови и артериального давления [227, 228]. Эти данные вполне согласуются с полученными нами результатами о

повышении таурина в сыворотке крови лиц с СБПАМД в сравнении с группой практически здоровых лиц и указывают на то, что повышение уровня таурина может быть положительным прогностическим признаком у лиц с метаболическим синдромом и СБПАМД.

Кроме этого, таурин входит в состав желчи, участвует в эмульгации жиров, улучшает репаративные и энергетические процессы, обладает кардиотоническими и гипотензивными свойствами, «защищает гепатоциты от токсического влияния CCl_4 , подавляет перекисное окисление липидов», он является основным фактором поддержания клеточной целостности в сердце, мышцах, сетчатке и ЦНС, а также стимулирует репаративные процессы в тканях [77]. Несмотря, на убедительные доказательства, что таурин взаимодействует с рецепторами ГАМК и глицина, таурин-специфические рецепторы еще не идентифицированы. Эта аминокислота находится практически во всех тканях организма и является мощным цитопротекторным средством; по мнению ряда авторов, он является нейротрансмиттером и представляет собой модулятор активности нейронов, на которые оказывает тормозное действие [213, 229, 230].

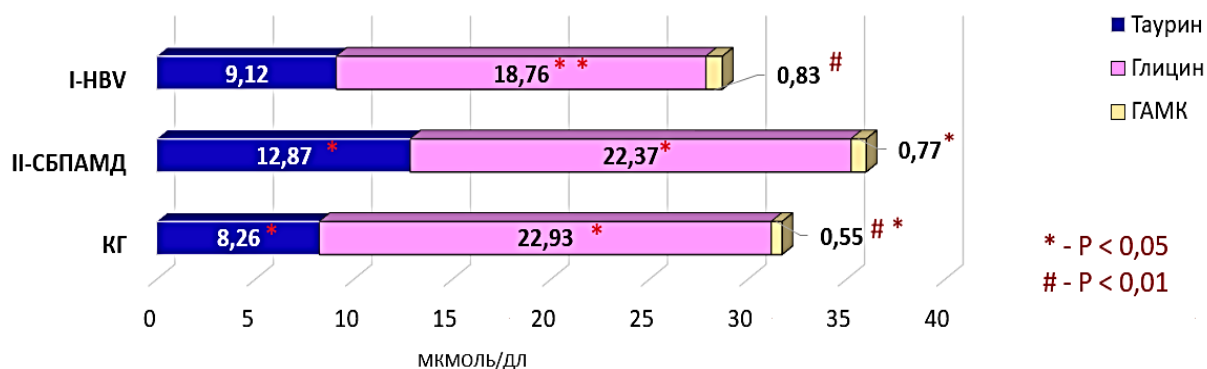


Рисунок 3.12. Содержание свободных тормозных нейромедиаторных аминокислот в сыворотке крови исследуемых лиц, мкмоль/дл

Глицин

В проведенном нами исследовании, у большинства лиц с ХГП уровень глицина был в пределах региональной нормы, которая составляет 12,0-28,2 мкмоль/дл [77]. В этой группе он составил $20,56 \pm 0,92$ мкмоль/дл. Уровень Gly был значительно ниже у пациентов с хронической НВВ инфекцией $18,76 \pm 1,45$ мкмоль/дл по сравнению, как с группой СБПАМД (Рисунок 3.12), где данный показатель составил $22,37 \pm 0,91$ мкмоль/дл ($p < 0,05$), так и с КГ – $22,93 \pm 2,21$ мкмоль/дл ($p < 0,05$). Статистической достоверности между II и контрольной группами выявлено не было ($p > 0,05$).

Значимое снижение Gly в группе лиц инфицированных НВВ инфекцией подтверждают и опубликованные результаты других исследователей, свидетельствующие

о перепрограммировании метаболических путей у пациентов с ХГВ, которые ведут к аномальным путям метаболизма Gly [231]. В то время как в исследовании Anaïs Alves с соавторами (2019) не наблюдалось статистически значимого снижения Gly у пациентов со стеатозом печени [86]. Ran Jin с соавторами (2016) выявили дисрегуляцию Gly, связанную с наличием стеатоза печени [232], что тоже подтверждается и нашим исследованием. А Xianghui Li с соавторами (2018) указывают, что в Китае у пациентов с метаболическим синдромом уровень Gly ниже, чем у здоровых людей и подчеркивают, что связь между уровнями Gly и метаболическим синдромом более выражена у пожилых людей [233].

Вместе с тем нельзя забывать, что печень является критическим органом для гомеостаза аминокислот, дисбаланс любой аминокислоты может быть следствием нарушения функции печени. Simone Leonetti с соавторами (2020) отмечают нарушение регуляции нескольких аминокислотных путей у лиц с СБПМД, включая метаболизм Gly. Авторы предполагают, что т.к. Gly участвует в синтезе глутатиона, оборот которого в ответ на окислительный стресс повышается при СБПМД, соответственно повышается расход Gly и его количество снижается при СБПМД [234].

Gly выполняет ряд важных физиологических функций в организме человека. По утверждению М.А. Razak с соавторами (2017) он является строительным блоком для белков, очень эффективен для оптимизации активности γ -глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, аспарагиновой трансаминазы, состава жирных кислот в тканях и аланинтрансаминазы; играет очень важную роль в контроле эпигенетики; а также является предшественником множества важных метаболитов, таких как глутатион, порфирины, пурины, гем и креатин. Кроме того, D.-Y. Lee и E.-H. Kim (2019) утверждают, что Gly является важным сырьем для синтеза ДНК и РНК, может улучшить иммунный ответ, а также участвует в усвоении кальция, оказывает криозащитное и иммуномодулирующее действие в периферических тканях, кроме того улучшает и функциональное состояние печени, защищая гепатоциты от гипоксии и контролируя выработку провоспалительных или противовоспалительных цитокинов; в ЦНС Gly действует как тормозной нейротрансмиттер, а также выполняет антиоксидантную и противовоспалительную функции нервных тканей [75, 235].

γ -Аминомасляная кислота

В нашем исследовании у лиц с ХГП средние значения уровня ГАМК были выше региональной нормы, которая составляет 0,09-0,53 мкмоль/дл [77]. У лиц с ХГП уровень ГАМК ($0,80 \pm 0,03$ мкмоль/дл) был выше, чем в группе контроля. Максимум средних значений уровня ГАМК был отмечен у лиц с хронической HBV инфекцией (Рисунок 3.12):

$0,83 \pm 0,06$ мкмоль/дл, в группе лиц с СБПАМД незначительно ниже: $0,77 \pm 0,03$ мкмоль/дл, а в ГК этот показатель составил $0,55 \pm 0,06$ мкмоль/дл. Статистическая достоверность различий между I и контрольной группами составила более 99 %, а между II и контрольной группами – 95 %.

В изученной литературе нет единого мнения по поводу изменения уровня ГАМК при патологии печени. Р. Ferenci с соавторами (1983) указывают, что уровни ГАМК были в пределах нормы у большинства пациентов с компенсированным хроническим гепатитом и повышались с тяжестью хронической патологии печени [236]. Некоторые авторы даже отмечают снижение уровня ГАМК при патологии печени. Так по утверждению Kirsten C. Morley с соавторами (2020) тяжесть алкогольной болезни печени связана с более низкими концентрациями ГАМК в коре головного мозга [237]. Вместе с тем, А Kimyeong Kim с соавторами (2023) отмечают, что уровни ГАМК связаны с метаболическими органами и прогрессированием метаболических заболеваний; и далее демонстрирует взаимосвязи между уровнем ГАМК и интенсивностью повреждения гепатоцитов в результате оксидативного стресса при СБПАМД [88]. По мнению N. Nishida с соавторами (2016), вредное воздействие липидной перегрузки может привести к эпигенетическим нарушениям, вызывая репликационный стресс, провоцируя повреждение ДНК метилирования в клетках печени, которое напрямую регулируется метаболизмом ГАМК, способствуя гепатокарциногенезу [238]. А S. Mager с соавторами (1996), указывают, что на клеточном уровне ГАМК регулирует ион-зависимые транспортеры в печени [239]. А К. Kim и Н. Yoon (2023) полагают, что рецепторы ГАМК координируют деполяризацию и гиперполяризацию гепатоцитов с накоплением липидов при метаболических нарушениях, включая гиперинсулинемию и резистентность к инсулину, а также, что действие ГАМК в печени может снизить резистентность к инсулину за счет ингибирования клиренса глюкозы в скелетных мышцах [88]. S. B. Sarasa с соавторами (2020) полагают, что ГАМК распределяется по всему телу человека, принимает участие во многих физиологических процессах, в том числе участвует в регуляции кровяного давления, что подтверждается в данными проведенного нами исследования, отраженными в четвертой главе (п. 4.1.1), а также играет значительную роль в снижении тревожности и боли [240]. А К. Kim и Н. Yoon (2023) полагают, что ГАМК играет важную роль не только в головном мозге, но и в других органах, а так же, что уровни содержания ГАМК связаны с прогрессированием метаболических заболеваний [88], что также согласуется с результатами нашего исследования отраженными в четвертой главе (п. 4.1.3).

Содержание свободных возбуждающих нейромедиаторных аминокислот у лиц с хроническими гепатопатиями

Аспарагиновая кислота / аспарат

В нашем исследовании у большинства лиц с ХГП уровень Asp был в пределах региональной нормы, которая составляет 2,5-5,9 мкмоль/дл [77]. У лиц с ХГП средние значения уровня Asp составили $5,36 \pm 0,60$ мкмоль/дл. Показатели содержания Asp в сыворотке крови (Рисунок 3.13) были значительно выше у лиц с ХГП: $5,56 \pm 0,97$ мкмоль/дл – в I группе и $5,16 \pm 0,74$ мкмоль/дл – во II группе в сравнении с группой контроля ($2,69 \pm 0,45$ мкмоль/дл). Статистическая достоверность различий между I, II и контрольной группами составила более 99 % ($p < 0,01$; $p < 0,01$), статистической достоверности различий между группами лиц с HBV инфекцией и СБПАМД выявлено не было ($p > 0,05$).

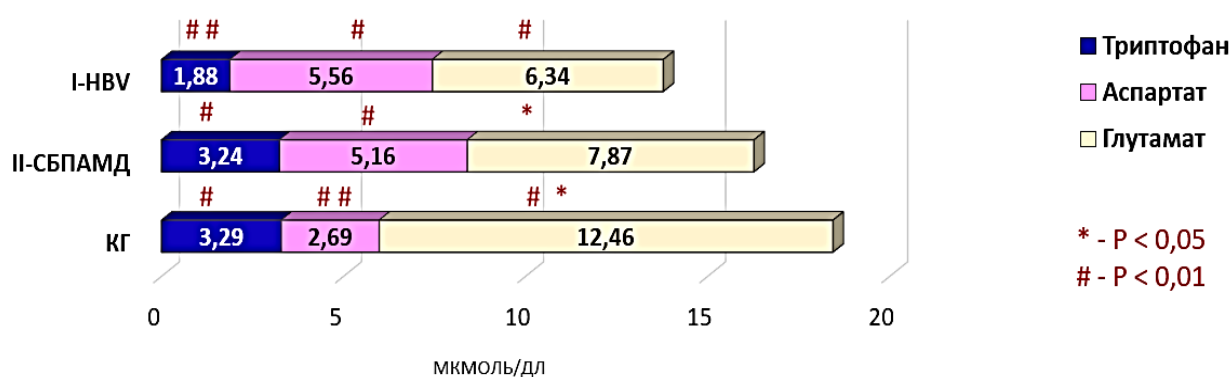


Рисунок 3.13. Содержание свободных возбуждающих нейромедиаторных аминокислот в сыворотке крови исследуемых лиц, мкмоль/дл

Многие исследования показали, что Asp играет важную роль в физиологических процессах печени [24, 75]. Guoyao Wu (2009) указывает, что Asp необходим для синтеза пурина, пиримидина, аспарагина и аргинина и участвует в синтезе инозитола и бета-аланина [25]. Сообщалось, что использование препаратов содержащих Asp подавляет атеросклероз и может ингибировать развитие стеатоза и фиброза печени [241]. Было также показано, что использование Asp оказывает благотворное влияние на ослабление повреждения печени за счет подавления экспрессии провоспалительных медиаторов [75].

Глутаминовая кислота / Глутамат

В нашем исследовании средние значения уровня глутамата (Glu) у лиц с ХГП ($7,11 \pm 0,81$ мкмоль/дл) значительно ниже региональной нормы (13,8-26,3 мкмоль/дл) [77]. Кроме того, показатели содержания Glu в сыворотке крови (Рисунок 3.13) у лиц с ХГП были значительно ниже контрольной группы и составляли $6,34 \pm 0,70$ мкмоль/дл – в I группе и $7,87 \pm 1,47$ мкмоль/дл – во II группе против $12,46 \pm 1,92$ мкмоль/дл в КГ. Статистическая

достоверность различий между I и контрольной группами составила более 99 %, а между II и контрольной группами составила более 95 %, статистической достоверности различий между группами лиц с HBV инфекцией и СБПамД выявлено не было ($p>0,05$).

Можно предположить, что такое снижение содержания Glu связано со снижением его основного предшественника глутамина. Ali Canbay и Jan-Peter Sowa (2019) высказали мнение, что при хронической патологии печени, в том числе при стеатозе печени истощаются запасы глутамина [242]. Кроме того, сниженный уровень Glu может также отражать недостаточное потребление глутамина и Glu с пищей, что не оценивалось в нашем исследовании.

Вместе с тем, Lars Rönnbäck и Elisabeth Hansson (2004) отмечают влияние низкого уровня Glu на возникновение психологической усталости, астенических, тревожных и депрессивных расстройств [243], что вполне подтверждается результатами наших психометрических исследований – у лиц с ХГП были зафиксированы повышенные уровни астении, тревожности и депрессии.

Триптофан

Несмотря на то, что в нашем исследовании у большинства лиц с хроническими гепатопатиями уровень триптофана был в пределах региональной нормы, которая составляет 1,0-5,9 мкмоль/дл [77], средние значения уровня Trp у лиц с ХГП составили $2,50 \pm 0,26$ мкмоль/дл. В сыворотке крови лиц с хронической HBV инфекцией наблюдалось (Рисунок 3.13) наибольшее относительное снижение данного показателя: $1,88 \pm 0,18$ мкмоль/дл, против $3,24 \pm 0,44$ мкмоль/дл – в группе лиц со СБПамД и $3,29 \pm 0,45$ мкмоль/дл в контрольной группе. Статистическая достоверность различий между I и КГ, также как и между I и II группами составила более 99 % ($p<0,01$), статистической достоверности различий между II и КГ выявлено не было ($p>0,05$).

Согласно мнению ряда авторов, уровень Trp может быть использован для диагностики различных заболеваний печени, так как печень является центральным органом для гомеостаза аминокислот и их дисбаланс может быть следствием нарушения функции печени. Например, Ran Jin с соавторами (2016) выявили дисрегуляцию триптофана, при стеатозе печени [232]. Принимая во внимание данные, о значительном снижении уровня витамина B₆ у пациентов с HBV инфекцией [244], можно предположить, что снижение уровня Trp у лиц с HBV инфекцией может быть связано со снижением его биодоступности при снижении концентрации витамина B₆ [96]. Вероятно, HBV инфекция усиливает окислительный стресс, приводящий к снижению содержания витаминов группы В в

сыворотке крови и тканях организма, что, в свою очередь, может способствовать снижению Trp. J. Kaluzna- Czaplinska с соавторами (2017) рассматривают использование Trp, как предшественника серотонина и мелатонина, при лечении депрессии и нарушений сна, а также отмечают возможность его применения для лечения когнитивных расстройств, тревоги или нейродегенеративных заболеваний [245].

Соотношение тормозных и возбуждающих нейромедиаторов

Соотношение тормозных и возбуждающих нейромедиаторов рассчитывалось нами по формуле [77]: $X_{n-t} = \Sigma \text{тормозных} / \Sigma \text{возбуждающих}$, где тормозные нейромедиаторные аминокислоты: Tau, Gly и ГАМК, а возбуждающие: Asp, Glu и Trp.

В нашем исследовании данное соотношение очень показательно для лиц с ХГП (Рисунок 3.14), так как у них оно значительно превышает средние значения в контрольной группе. В КГ этот показатель составил $2,02 \pm 0,36$ против $2,21 \pm 0,16$ в группе лиц с хронической HBV инфекцией и $2,34 \pm 0,10$ в группе лиц с СБПМД. Статистическая достоверность различий между группами лиц с гепатопатиями и контрольной составила более 95 %, статистической достоверности различий между исследуемыми группами выявлено не было ($p > 0,05$).

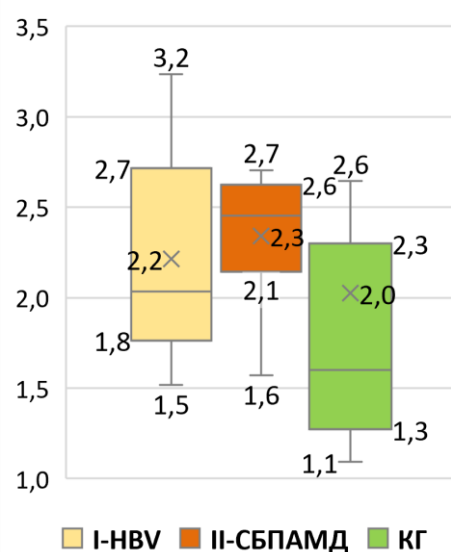


Рисунок 3.14. Соотношение тормозных и возбуждающих нейромедиаторных аминокислот

Таким образом мы можем предположить, что изменения в эмоциональной сфере у лиц с ХГП могут быть обусловлены дисбалансом нейромедиаторов, что вполне объясняет более частое проявление астении, депрессии и тревожности у исследуемых лиц, выявленное нами в результате психометрических исследований. Данное предположение подтверждается мнением S. Ntona с соавторами (2023), о том, что депрессивные симптомы присутствуют при дисбалансе нейротрансмиттеров, [214].

3.3.2. Содержание орнитина, мочевины и аммиака у лиц с хроническими гепатопатиями

Орнитин

В нашем исследовании средние значения сывороточного Orn у лиц с ХГП (Рисунок 3.15) составляли $4,84 \pm 0,60$ мкмоль/дл и были значительно ниже данного показателя у лиц

из КГ ($8,08 \pm 0,99$ мкмоль/дл). У лиц с хронической HBV инфекцией средний уровень Orn ($3,79 \pm 0,63$ мкмоль/дл) был ниже нижней границы региональной нормы (4,1-12,6 мкмоль/дл) [77] и ниже показателей группы лиц с СБПамД ($5,90 \pm 0,96$ мкмоль/дл) и контрольной группы. Достоверность различий была статистически значима между I и II группами ($p < 0,05$), и между I и контрольной группами ($p < 0,01$), а между II и контрольной группами была статистически недостоверной ($p > 0,05$).

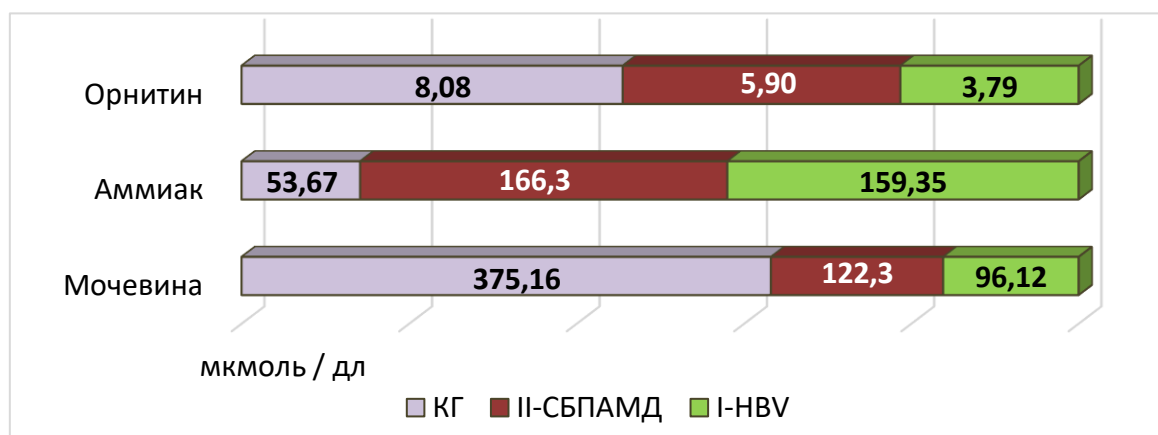


Рисунок 3.15. Содержание орнитина, мочевины и аммиака в сыворотке крови лиц с хроническими гепатопатиями

Можно предположить, что такое снижение Orn при хронической вирусной патологии печени возможно связано с оксидативным стрессом, характерным для длительной вирусной нагрузки, так как существует мнение, что Orn обеспечивает антиоксидантную способность путем восстановления глутатиона [242]. Глутатион – главный антиоксидант эритроцитов, является коферментом глутатионпероксидазы [115].

Мочевина

В нашем исследовании показатели содержания мочевины в сыворотке крови лиц с ХГП (Рисунок 3.15) было значительно ниже региональной нормы (276,85-565,83 мкмоль/дл) [77] и ниже, чем в контрольной группе ($375,16 \pm 61,59$ мкмоль/дл), причем самый низкий уровень содержания мочевины в сыворотке крови отмечен у лиц с хронической HBV инфекцией: $96,12 \pm 9,75$ мкмоль/дл, против $122,28 \pm 17,09$ мкмоль/дл – в группе лиц с СБПамД. Статистическая достоверность различий между I и контрольной группами составила более 99 % ($p < 0,01$), а между II и контрольной группами более 95 % ($p < 0,05$), тогда как статистической достоверности различий между группами лиц с ХГП выявлено не было ($p > 0,05$).

Снижение способности к синтезу мочевины наблюдалось в ранее проведенных исследованиях, как у лиц с вирусными гепатитами, так и при СБПамД [246, 247], что совпадает с данными, полученными нами. А Francesco De Chiara с соавторами (2020) и

Huapeng Lin с соавторами (2022), отметили, что снижение уреагенеза связано с накоплением аммиака, который, в свою очередь, активирует звездчатые клетки печени и способствует прогрессированию фиброза [248, 249]. Huapeng Lin с соавторами (2022) констатировали у пациентов с уровнем мочевины 350-1000 мкмоль/дл самый низкий риск прогрессирования заболевания печени и печеночной декомпенсации, в то время как риск повышался, когда мочевина была ниже или выше этого диапазона, причем гепатологи придают большое значение именно снижению уровня мочевины [249]. По мнению Francesco De Chiara с соавторами (2018) при СБПАМД может нарушаться функция ферментов цикла мочевины [102].

Таким образом, по результатам нашего исследования, снижение уровня мочевины в сыворотке крови может быть использовано для выявления и прогнозирования прогрессирующего заболевания печени.

А м м и а к

В проведенном нами исследовании показатели содержания аммиака в сыворотке крови лиц с ХГП (Рисунок 3.15) значительно выше возрастной и региональной норм (7,05-39,81 мкмоль/дл) [77] и выше, чем в группе контроля ($53,67 \pm 9,88$ мкмоль/дл). Самые высокие показатели содержания аммиака наблюдались в сыворотке крови лиц со СБПАМД ($166,27 \pm 25,76$ мкмоль/дл), несколько ниже – в группе лиц с хронической HBV инфекцией: $159,35 \pm 19,65$ мкмоль/дл. Статистическая достоверность различий между I, II и контрольной группами составила более 99 % ($p < 0,01$; $p < 0,01$), статистической достоверности различий между группами лиц с ХГП выявлено не было ($p > 0,05$).

Полученные нами в данном исследовании высокие показатели содержания аммиака в сыворотке крови у лиц с СБПАМД подтверждают опубликованные некоторыми авторами данные о том, что жировая болезнь печени характеризуется повышенным содержанием аммиака в печени на ранних стадиях стеатоза с последующей легкой гипераммониемией на более поздних стадиях стеатогепатита и фиброза печени [103, 248]. По мнению Ali Canbay и Jan-Peter Sowa (2019), гипераммониемия которая наблюдается у лиц с хроническими заболеваниями печени (в т.ч. со СБПАМД), связана с нарушением функций последней, что подтверждает ключевую роль печени в удалении избыточного аммиака [242]. A Teresa C. Delgado полагает, что повышенный уровень аммиака в крови, возникает в результате дисбаланса между вырабатываемым аммиаком и способностью организма метаболизировать или удалять его [103]. Кроме того, было высказано предположение, что нарушение активности цикла мочевины при СБПАМД, вероятно, вызвано эпигенетическим

повреждением генов, кодирующих ферменты, участвующие в цикле мочевины, и повышенным старением гепатоцитов, а когда цикл мочевины нарушен, аммиак накапливается в тканях печени и крови [101].

Кроме того, Karen Louise Thomsen с соавторами (2023) высказали мнение, что гипераммониемия может объяснить полиорганные симптомы и прогрессирование заболевания при СБПамД. Авторы высказали предположение, что основной механизм снижения активности цикла мочевины связан с влиянием накопления липидов в гепатоцитах, который сам по себе повреждает генетическую регуляцию синтеза мочевины, приводя к накоплению аммиака в печени на клеточном уровне, а, в конечном итоге, к системной гипераммониемии [101].

Обобщение

Тормозные нейромедиаторы в сыворотке крови лиц с хроническими гепатопатиями

У лиц с ХГП показатели ГАМК превышали региональные и возрастные нормы, остальные тормозные нейромедиаторы (таурин, глицин) находились в пределах нормы во всех группах исследования. При хронических гепатопатиях наблюдались более высокие значения ГАМК и таурина по сравнению с практически здоровыми людьми, при этом наиболее высокие уровни таурина наблюдались при СБПамД, а ГАМК – при хронической HBV инфекции. Уровень глицина был ниже у лиц с хронической HBV инфекцией

Возбуждающие нейромедиаторы в сыворотке крови лиц с хроническими гепатопатиями

У лиц с ХГП было отмечено снижение уровня глутамата, особенно при хронической HBV инфекции. Остальные возбуждающие нейромедиаторы (аспартат и триптофан) имели значения, соответствующие региональной и возрастной норме. Однако, следует отметить, что при хронической HBV инфекции уровень триптофана был ниже по сравнению с группой лиц со СБПамД и КГ. Уровень аспартата был повышен в обеих группах лиц с патологией печени, особенно при хронической HBV инфекции.

Таким образом, у лиц с хроническими гепатопатиями мы наблюдаем наличие дисбаланса значений нейромедиаторных аминокислот – значительное снижение возбуждающего нейромедиатора глутамата и увеличение тормозного нейромедиатора ГАМК. Такая ситуация может влиять на некоторые проявления психического здоровья, в том числе на эмоциональный аспект лиц с хроническими гепатопатиями, даже в случаях

легкой формы заболевания. Для лиц с хронической HBV инфекцией характерны более глубокие изменения в составе нейромедиаторных аминокислот.

Орнитин, мочевина и аммиак в сыворотке крови лиц с хроническими гепатопатиями

Снижение орнитина при вирусной патологии печени может быть связано с хроническим окидативным стрессом, вызванным вирусной инфекцией. Учитывая роль орнитина в уреагенезе, его низкие значения могут служить дополнительными причинами недостаточного синтеза мочевины.

Выявленный уровень мочевины в сыворотке крови лиц с ХГП был ниже региональной нормы и достоверно ниже по сравнению с контрольной группой. У лиц в группе с хронической вирусной HBV инфекцией были отмечены самые низкие показатели мочевины. Содержание аммиака у лиц с ХГП превышало пределы региональной и возрастной нормы и был достоверно выше по сравнению с этим показателем в контрольной группе. Снижение способности синтезировать мочевины является следствием накопления аммиака, который в свою очередь стимулирует активность звездчатых клеток печени, участвующих в прогрессировании фиброза печени при хронических заболеваниях печени.

3.4. Характерные биохимические маркеры печеночных и метаболических синдромов у лиц с хроническими гепатопатиями

3.4.1. Синдром цитолиза

Аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза

В нашем исследовании в обеих исследуемых группах наблюдались верхненормальные средние значения АЛАТ (Рисунок 3.16). Так средний уровень АЛАТ в группе лиц с хронической HBV инфекцией составил $29,14 \pm 1,88$ ЕД/л, в группе лиц со СБПАМД немного ниже – $28,61 \pm 1,78$ ЕД/л. Средний уровень АСАТ также был незначительно выше в группе лиц с хронической HBV инфекцией и составил $23,81 \pm 1,34$ ЕД/л, а в группе лиц со СБПАМД – $23,13 \pm 1,31$ ЕД/л. Статистической достоверности различий между I и II группами по обоим аминотрансферазам выявлено не было ($p > 0,05$).

Биохимическая картина, наиболее часто наблюдаемая при СБПАМД, представлена повышенными значениями трансаминаз, при этом уровни АЛАТ превышают уровни АСАТ; повышение уровня АЛАТ часто служит биохимическим маркером диагностики СБПАМД; однако СБПАМД также можно диагностировать у лиц с нормальным уровнем АЛАТ с помощью УЗИ или гистологического исследования [250]. Есть мнение, что наиболее вероятная интерпретация этой ассоциации заключается в том, что СБПАМД, часто связана

с метаболической дисфункцией, которая, в свою очередь, является частой причиной повреждения печени [114]. По мнению Prati D. с соавторами (2002), активность АЛАТ в сыворотке коррелирует с ИМТ и лабораторными показателями аномального метаболизма липидов или углеводов [113].

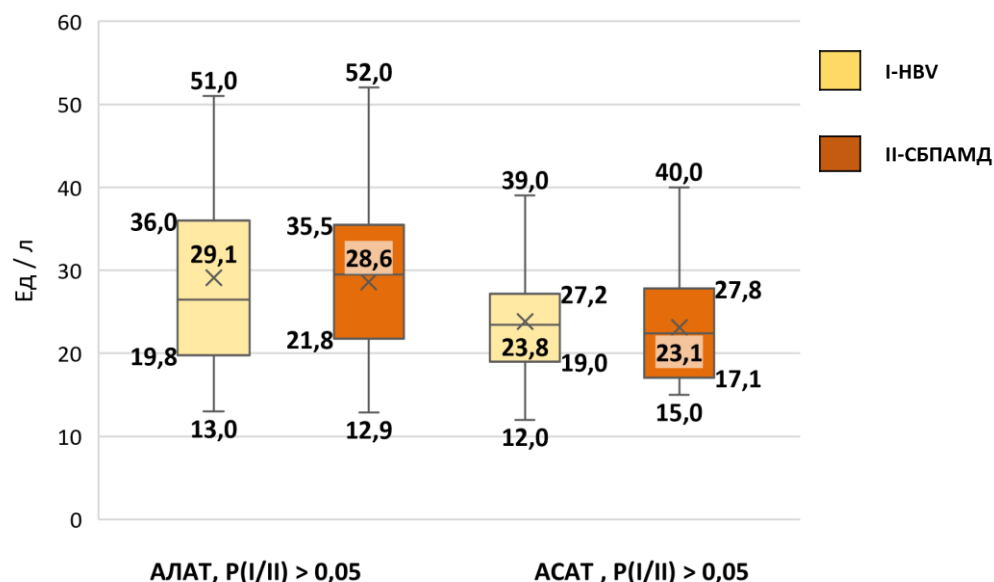


Рисунок 3.16. АЛАТ и АСАТ в сыворотке крови лиц с хроническими гепатопатиями

Esen Yıldız, İlknur с соавторами (2022) заключают, что у пациентов с нормальным уровнем АЛАТ возможно развитие фиброза печени и некровоспаления [251]. А согласно исследованиям Menghui Duan с соавторами (2021), уровни АЛАТ > 20 ЕД/л и ДНК вируса HBV ≥ 2000 МЕ/мл были независимо связаны со значительной гистопатологией печени у HBeAg-негативных пациентов с ХГВ [252]. Результаты исследования, проведенного Chih-Lin Lin с соавторами (2007), продемонстрировали, что HBeAg-отрицательные пациенты с хронической HBV инфекцией со стабильно высоким нормальным уровнем АЛАТ имеют некоторые общие характеристики, связанные с неблагоприятными отдаленными исходами; эти результаты также подчеркивают тот факт, что различие между неактивными носителями и пациентами с HBeAg-негативным гепатитом не всегда четкое [253]. Представленные данные подтверждают, что высокий нормальный уровень АЛАТ (>20 ЕД/л) у лиц с хронической HBV инфекцией может служить неблагоприятным прогностическим критерием для этой группы лиц.

3.4.2. Синдром холестаза

Гамма-глутамилтранспептидаза и щелочная фосфатаза

В нашем исследовании средний уровень ГГТП (Рисунок 3.17) был выше в группе лиц со СБПАМД и составил $37,79 \pm 6,86$ ЕД/л, а в группе лиц с хронической HBV

инфекцией немного ниже – $31,82 \pm 3,12$ ЕД/л. Средний уровень ЩФ также был выше во II группе и составил $80,94 \pm 10,68$ ЕД/л, а в группе лиц с хронической HBV инфекцией немного ниже – $62,38 \pm 3,55$ ЕД/л. Статистической достоверности различий между I и II группами по обоим параметрам выявлено не было ($p > 0,05$).

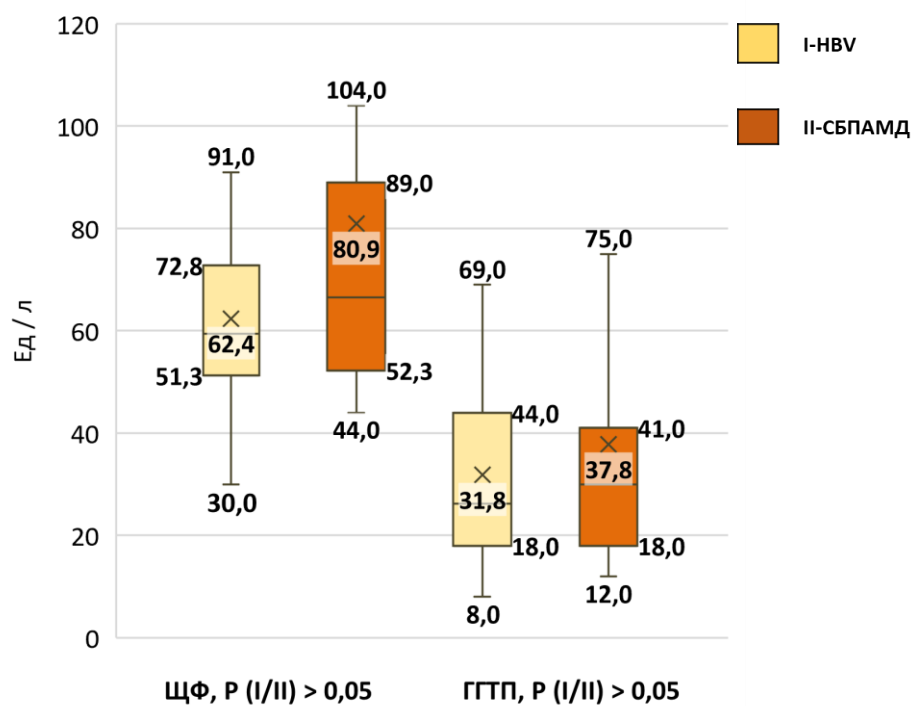


Рисунок 3.17. Содержание ГГТП и ЩФ в сыворотке крови лиц с хроническими гепатопатиями

Более высокие значения ГГТП, полученные в нашем исследовании у лиц с СБПАМД, подтверждаются ранее опубликованными данными, в которых утверждается, что повышенные уровни ГГТП чаще всего обусловлены ожирением [9]. Ряд исследований продемонстрировали повышенный уровень ГГТП у лиц с метаболическим синдромом и СБПАМД по сравнению с практически здоровыми людьми [254, 255]. А Mustafa C. Senoymak & Hasan Ozkan (2020) также указывают на повышенный уровень ГГТП у пациентов с хронической инфекцией HBV ассоциированной со стеатозом по сравнению с пациентами без стеатоза [256].

Патологически повышенный уровень ЩФ характерен для патологии гепатобилиарной системы, преимущественно холестатического характера [257, 258]. Уровни ЩФ у лиц с хронической инфекцией HBV значительно выше, чем у здоровых людей [259]. Уровень повышения ЩФ у лиц с хронической HBV инфекцией достоверно зависит от активности воспалительного процесса в печени [260]. Более высокие значения ЩФ, полученные в нашем исследовании у лиц с СБПАМД, согласуются с данными, опубликованными другими исследователями, которые установили, что активность ЩФ в

сыворотке крови была положительно и независимо связана с метаболическим синдромом [258], и есть мнение, что более высокие уровни ЩФ считаются предиктором развития СБПАМД [261].

Общий, прямой и непрямой билирубин

В нашем исследовании средний уровень общего билирубина и его фракций был выше во II группе (Рисунок 3.18), где уровень общего билирубина составил $15,67 \pm 1,49$ мкмоль/л, а в I группе немного ниже – $14,91 \pm 0,88$ мкмоль /л. Статистической достоверности различий между I и II группами выявлено не было ($p>0,05$). Следует отметить, что у 44 % лиц с СБПАМД и у 35,3 % группы лиц с хронической HBV инфекцией значения общего билирубина превышали референсные значения, таким образом, доля людей с повышенными значениями общего билирубина также выше в группе лиц со СБПАМД.

Средний уровень прямого (связанного) билирубина в группе лиц со СБПАМД составил $4,58 \pm 0,58$ мкмоль /л, а в группе лиц с хронической HBV инфекцией – $3,70 \pm 0,43$ мкмоль /л. Статистическая достоверность различий между I и II группами составила 95 % ($p<0,05$).

Средний уровень непрямого (свободного) билирубина в группе лиц со СБПАМД и составил $11,45 \pm 1,12$ мкмоль/л, а в группе лиц с хронической HBV инфекцией – $11,20 \pm 0,72$ мкмоль/л. Статистической достоверности различий между группами выявлено не было ($p>0,05$).

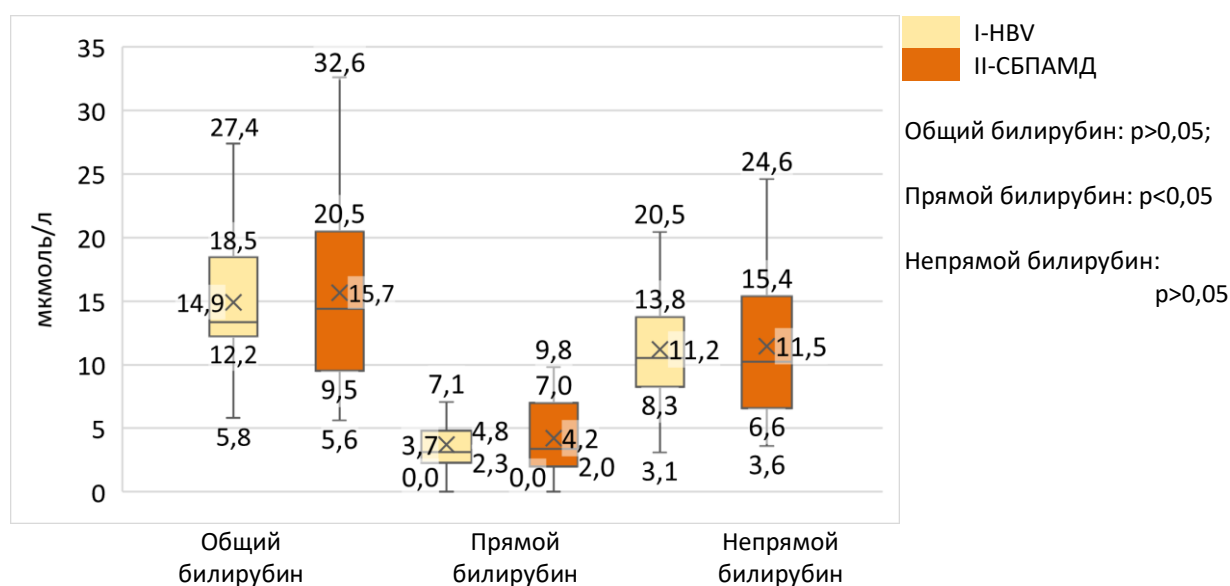


Рисунок 3.18. Содержание общего билирубина и его фракций в сыворотке крови лиц с хроническими гепатопатиями

Следует подчеркнуть, что невысокий уровень билирубина в группе с хронической HBV инфекцией может косвенно свидетельствовать об отсутствии активности вируса, что подтверждается рядом опубликованных данных. Так согласно исследованиям Ming-Ling Chang с соавторами (2020) пациенты с обострениями хронического гепатита В имели более высокие средние исходные уровни общего билирубина [262]. А Min Du с соавторами (2016) утверждают, что уровень билирубина был повышен у HBsAg позитивных лиц, а так же, что уровень билирубина, особенно прямого, а также продемонстрировал корреляцию с повышенным риском увеличения показателей фиброза, избыточного веса и центрального распределения жира [263]. В то же время Terry D. Hinds Jr. с соавторами (2016) утверждают, что в ряде крупных популяционных исследований была установлена отрицательная корреляция между уровнем билирубина в сыворотке крови и развитием ожирения и СБПамД [264].

Есть мнение, что билирубин в сыворотке крови является важным биомаркером и предиктором состояния здоровья, поскольку он является одним из самых мощных эндогенных антиоксидантов, слегка повышенная концентрация билирубина в сыворотке указывает на защитные эффекты, тогда как более низкие его уровни могут быть связаны с повышенным риском различных заболеваний цивилизации, обычно сопровождающихся повышенным окислительным стрессом. Умеренное повышение уровня билирубина в сыворотке крови, связывающего и активирующего широкий спектр клеточных мишеней, участвующих в клеточной передаче сигналов и метаболическом гомеостазе, связано с уменьшением ожирения, снижением риска развития метаболического синдрома, СБПамД, диабета 2 типа и общим улучшением метаболического статуса, следовательно, можно предположить, что билирубин действует как «настоящая» эндокринная молекула [116, 265].

Таким образом, нами установлено, что средние концентрации общего билирубина и его фракций были самыми высокими в группе лиц со СБПамД. Нормальный или незначительно повышенный уровень билирубина у людей с хронической HBV инфекцией может быть следствием отсутствия на момент исследования вирусной активности. Принимая во внимание, что билирубин является одним из наиболее активных эндогенных антиоксидантных веществ, а также учитывая, что легкая гипербилирубинемия оказывает защитное действие, а низкий уровень билирубина напротив может быть связан с риском возникновения ряда болезней цивилизации, сопровождающихся окислительным стрессом, можно заключить, что значения билирубина служат важным биомаркером и предиктором состояния здоровья лиц с ХГП.

3.4.3. Белковый обмен и гепатодепрессивный синдром

Общий белок, сывороточный альбумин и протромбиновый индекс по Квику

Нужно отметить, что в нашем исследовании средние значения показателей белкового обмена находились в пределах нормы.

Вместе с тем, средний уровень *общего белка* (Рисунок 3.19) был выше в группе лиц с хронической HBV инфекцией ($71,75 \pm 1,01$ г/л), в группе лиц со СБПамД немного ниже – $70,81 \pm 0,88$ г/л.

Средний уровень сывороточного альбумина напротив был выше в группе лиц со СБПамД, где составил $44,56 \pm 0,77$ г/л, а в группе лиц с хронической HBV инфекцией его уровень был немного ниже – $42,86 \pm 0,60$ г/л.

Средний уровень протромбинового индекса по Квику (Рисунок 3.20) тоже был выше в группе лиц со СБПамД и составил $91,73 \pm 2,18$ %, а в группе лиц с хронической HBV инфекцией – $89,20 \pm 2,09$ %. Статистической достоверности различий между группами по всем трем показателям выявлено не было ($p > 0,05$).

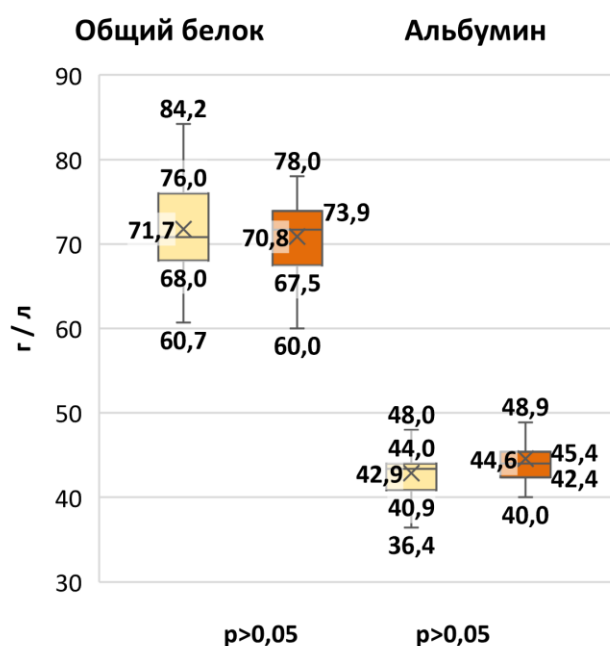


Рисунок 3.19. Содержание общего белка и альбумина в сыворотке крови лиц с хроническими гепатопатиями

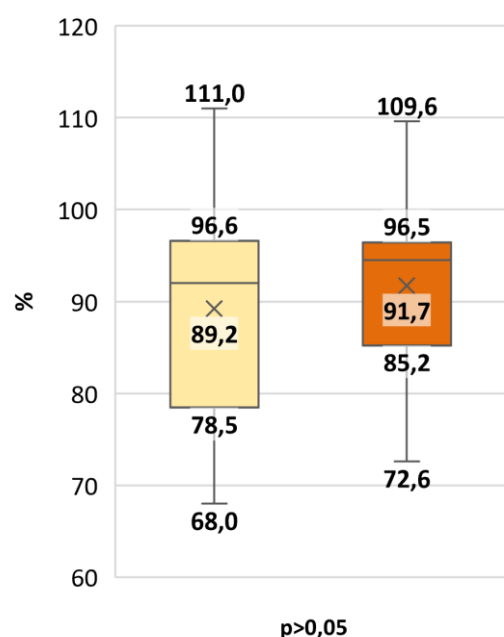


Рисунок 3.20. Показатели протромбинового индекса по Квику в сыворотке крови лиц с хроническими гепатопатиями

В опубликованных данных отмечается, что снижение уровня общего белка и его фракций являются признаком поражения печени [122, 266, 267]. Что не наблюдалось в нашем исследовании, данный факт можно объяснить тем, что мы изучали хроническую

патологию печени с легким течением и с минимальными повреждениями печени, а, согласно мнению ряда других авторов, снижение уровня сывороточного альбумина характерно для пациентов с прогрессирующим и декомпенсированным циррозом, и происходит из-за снижения массы гепатоцитов вследствие тяжелого заболевания печени [268]. Таким образом нормальные значения показателей белкового обмена свидетельствуют о незначительном поражении печени при хронических гепатопатиях легкого течения.

3.4.4. Липидный обмен

Общий холестерин, холестерин HDL, холестерин LDL, холестерин non-HDL, коэффициент атерогенности и триглицериды

В нашем исследовании средний уровень общего холестерина (Рисунок 3.21) был значительно выше во II группе, в которой его уровень составил $5,97 \pm 0,25$ ммоль/л, в I группе данный показатель составил $5,16 \pm 0,20$ ммоль /л. Статистическая достоверность различий между I и II группами составила 95 % ($p < 0,05$).

Средний уровень HDL был значительно ниже в группе лиц со СБПAMД (Рисунок 3.21) и составил $1,25 \pm 0,06$ ммоль /л, а в группе лиц с хронической HBV инфекцией – $1,45 \pm 0,06$ ммоль /л. Статистическая достоверность различий между I и II группами составила 95 % ($p < 0,05$).

Средний уровень LDL был значительно выше у лиц со СБПAMД (Рисунок 3.21), где составил $3,65 \pm 0,22$ ммоль /л, а в группе лиц с хронической HBV инфекцией – $2,93 \pm 0,19$ ммоль /л. Статистическая достоверность различий между I и II группами также составила 95 % ($p < 0,05$).

Средний уровень non-HDL (Рисунок 3.21) был тоже значительно выше у лиц со СБПAMД ($4,72 \pm 0,23$ ммоль /л), а у лиц с хронической HBV инфекцией – $3,71 \pm 0,22$ ммоль /л. Статистическая достоверность различий между I и II группами составила 99 % ($p < 0,01$).

Средний уровень триглицеридов (Рисунок 3.21) также был значительно выше у лиц со СБПAMД и составил $1,54 \pm 0,14$ ммоль /л, а в группе лиц с хронической HBV инфекцией – $1,17 \pm 0,16$ ммоль /л. Статистическая достоверность различий между I и II группами также составила 95 % ($p < 0,05$).

Средний уровень коэффициента атерогенности (Рисунок 3.22) был значительно выше у лиц со СБПAMД ($3,94 \pm 0,24$), а в группе лиц с хронической HBV инфекцией – $2,86 \pm 0,26$. Статистическая достоверность различий между I и II группами также составила 99 % ($p < 0,01$).

Таким образом у лиц со СБПАМД наблюдается значительное повышение таких показателей, как общий холестерин, LDL, холестерин non-HDL и индекс атерогенности, но более низкие показатели HDL по сравнению с пациентами с хронической HBV инфекцией. Повышение показателей маркеров липидного обмена отмечают многие исследователи.

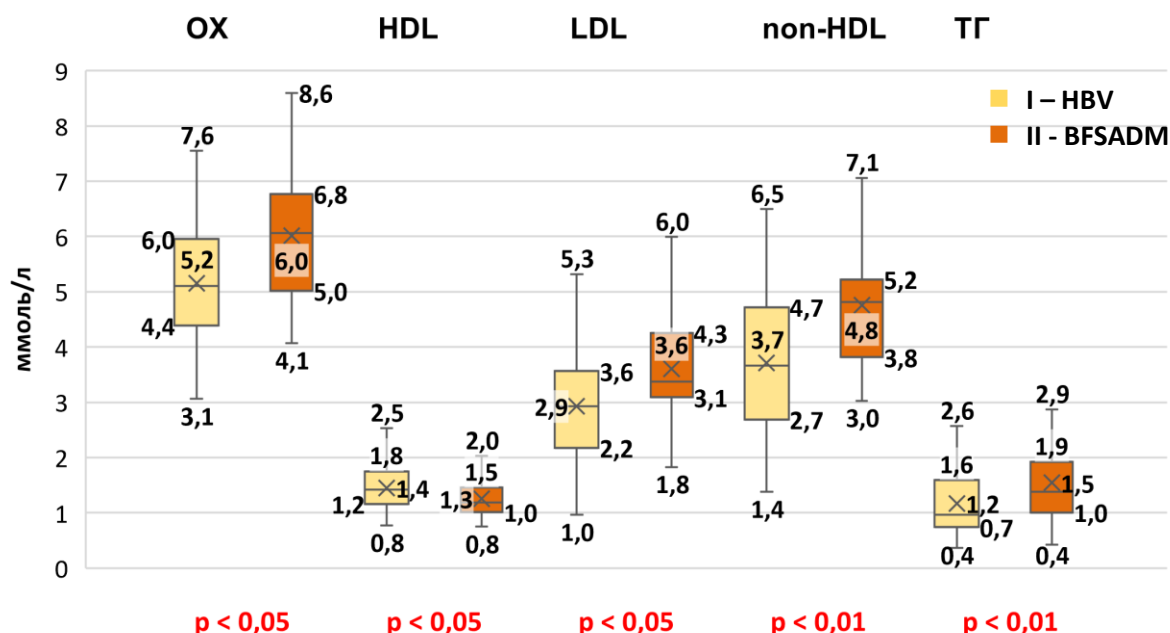


Рисунок 3.21. Уровень общего холестерина, HDL, LDL, холестерина non-HDL и триглицеридов у лиц с хроническими гепатопатиями

Кроме того, в ряде научных публикаций отмечено, что наиболее высокие показатели индикаторов липидного обмена при стеатозной патологии печени наблюдаются при коморбидности с нарушениями ментального здоровья. По мнению авторов, сочетание большого депрессивного расстройства с ожирением и метаболическим синдромом является обычным явлением [269, 270]. В другом исследовании утверждается, что у лиц со СБПАМД триглицериды сыворотки и холестерин LDL были ключевыми повышенными метаболитами, а уровень глутамина в сыворотке был снижен у пациентов с недавними депрессивными симптомами [215]. По данным, опубликованным Christian Labenz с соавторами (2020) существует двунаправленная связь между СБПАМД и депрессивным расстройством: было обнаружено, что СБПАМД увеличивает риск тревожности и депрессии независимо от других сопутствующих заболеваний [271], а Donghee Kim с соавторами (2019) утверждают, что люди с депрессией чаще страдают СБПАМД, чем люди без депрессии, независимо от диабета и ожирения [272]. Такая частая ассоциация позволяет предположить наличие перекрывающихся патофизиологических механизмов, связанных с метаболической дисфункцией и хроническим вялотекущим «метаболическим» воспалением.

Полученные в результате нашего исследования данные о том, что показатели липидного обмена, как правило, не изменены у лиц с хронической HBV инфекцией противоречат выводам некоторым исследователям, которые утверждают, что у лиц с HBV инфекцией могут наблюдаться повышенные уровни холестерина и его фракций. Так Chun-che Lin с соавторами (2011) отметили, что у инфицированных HBV пациентов были значительно более высокие уровни общего холестерина и свободных жирных кислот [244]. А Hongde Li с соавторами (2015) в своем исследовании выявили увеличение общего уровня жирных кислот у пациентов с хронической HBV инфекцией [273], что позволяет предположить, что данная инфекция играет важную роль в формировании ожирения печени. Следует отметить, что метаболические изменения при хронической HBV инфекции зачастую связаны с «ожирением печени» и воспалительными процессами в ней, что требует дальнейшего изучения в этом направлении.

3.4.5. Углеводный обмен

Глюкоза крови

В нашем исследовании средний уровень глюкозы крови в группе лиц со СБПАМД превышал нормальные значения (3,3–5,5 ммоль/л) и составил $6,16 \pm 0,45$ ммоль/л (Рисунок 3.22). В группе лиц с хронической HBV инфекцией средний уровень глюкозы был значительно ниже и не превышал значений нормы ($5,34 \pm 0,12$ ммоль/л). Статистическая достоверность различий между I и II группами составила 95 % ($p < 0,05$).

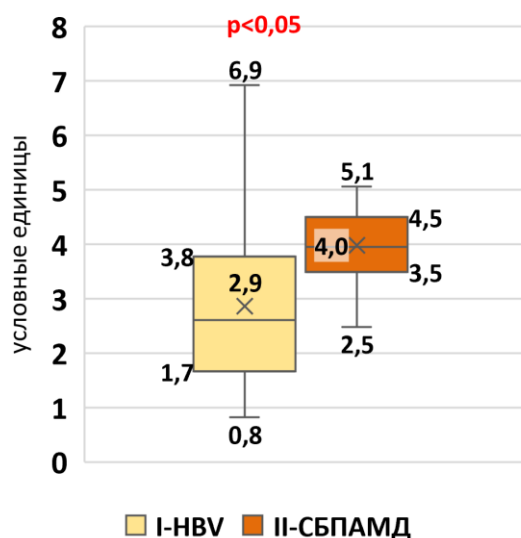


Рисунок 3.22. Коэффициент атерогенности у лиц с хроническими гепатопатиями

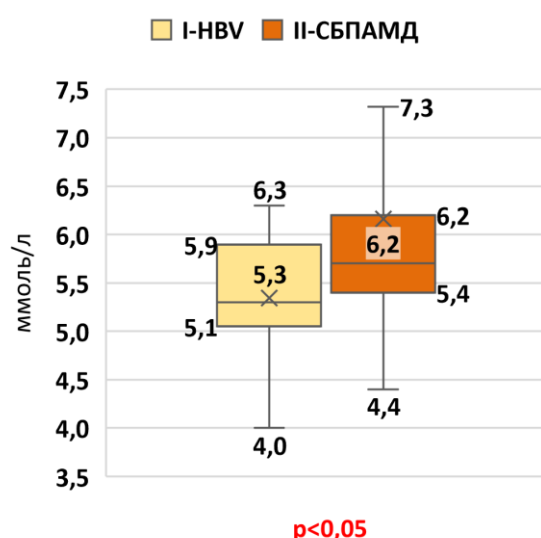


Рисунок 3.23. Уровень глюкозы в сыворотке крови у лиц с хроническими гепатопатиями

Не вызывает сомнения тот факт, что печень является ключевым метаболическим органом в регуляции уровня глюкозы в крови, следовательно, при повреждении клеток печени могут наблюдаться нарушения регуляции уровня глюкозы в крови. Однако опубликованные данные о наличии взаимосвязи между хронической HBV инфекцией и повышением уровня глюкозы сыворотки крови достаточно противоречивы. Так Wassim Chehadeh и Widad Al-Nakib (2009) утверждают, что тяжесть поражения печени была частым предиктором нарушения гликемии натощак при хронических HBV и HCV инфекциях [274].

В то же время Chia-Chi Wang с соавторами (2008) не нашли связи с резистентностью к инсулину у носителей HBV инфекции [275]. Есть мнение, что хроническая HBV инфекция увеличивала клеточное поглощение глюкозы, стимулировала гликолиз и усиливала пути пентозофосфата и гексозамина для биосинтеза РНК и ДНК и нуклеотидных сахаров, чтобы облегчить репликацию вируса HBV [276].

Что касается взаимосвязи между СБПАМД и повышением уровня глюкозы в крови, то тут исследователи единодушно указывают, что такая взаимосвязь присутствует и является достаточно распространенной коморбидностью. Anna M.G. Cali с соавторами (2009) утверждают, что нарастание тяжести жировой дистрофии печени связано с нарушением регуляции уровня глюкозы и метаболическим синдромом [277]. Согласно утверждению Amalie London с соавторами (2021), накопление жира в печени тесно связано с нарушением инсулиноопосредованного подавления продукции глюкозы в печени и снижением печеночного клиренса инсулина, что приводит к системной гиперинсулинемии, которая оказывает серьезное влияние на метаболизм глюкозы в организме и может быть важным патогенетическим фактором в развитии диабета 2 типа [278].

ВЫВОДЫ К 3 ГЛАВЕ

В третьей главе были рассмотрены психо-физиологические, биохимические и метаболомные изменения, характерные для лиц хроническими гепатопатиями, которые оказывают влияние на их функционирование и состояния здоровья.

1. В ходе изучения особенностей физиологического статуса лиц с хроническими гепатопатиями было выявлено, что наибольшие средние значения по показателям: масса тела, индекс массы тела, величина систолического артериального давления и частота пульса наблюдались у лиц со стеатозной болезнью печени, а также, что у лиц с хронической HBV инфекцией преобладала ваготония, а у лиц со стеатозной болезнью печени была выявлена тенденция к симпатикотонии.
2. Были выявлены характерные особенности психического здоровья лиц с хроническими гепатопатиями, в частности у них были значительно снижены все составляющие

качества жизни, в большей степени страдал ментальный компонент, причем наиболее интенсивно качество жизни страдало при хронической HBV инфекции, кроме того у участников с хроническими гепатопатиями значительно чаще наблюдались депрессивные, тревожные и астенические расстройства, причем наибольшая степень выраженности патологии эмоциональной сферы и астении также наблюдалась у лиц с хронической HBV инфекцией.

3. Были установлены характерные метаболомные особенности у лиц с хроническими гепатопатиями, а именно, что у данных лиц наблюдалось повышение уровней аспартата и ГАМК, а также снижение глутамата, что для лиц со стеатозной болезнью печени характерно повышение уровня таурина, а для лиц с хронической HBV инфекцией наблюдались наиболее глубокие изменения в составе нейромедиаторных аминокислот, а именно, самые высокие уровни ГАМК и самые низкие показатели глутамата, глицина и триптофана, что может оказывать влияние на психическое функционирование исследуемых лиц.
4. Изучение основных биохимических маркеров печеночных и метаболических синдромов у лиц с хроническими гепатопатиями, выявило, что для них свойственно нарушение уреагенеза со снижением в сыворотке крови уровней орнитина, мочевины и повышением уровня аммиака, причем наиболее выраженные нарушения изменений данных параметров наблюдались у больных с хронической вирусной HBV инфекцией. Кроме того в обеих группах лиц с хроническими гепатопатиями наблюдались высокие нормальные уровни трансаминаз, что может служить неблагоприятным прогностическим признаком. А также что у лиц со стеатозной болезнью печени ассоциированной с метаболическими дисфункциями наблюдалась тенденция к повышению уровня маркеров углеводного и липидного обмена, что можно считать значимыми предикторами развития стеатозной болезни печени.

4. КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК С БИОХИМИЧЕСКИМИ И МЕТАБОЛОМНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ. ЗНАЧЕНИЕ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТОПАТИЯХ

4.1. Анализ корреляционных взаимосвязей физиологических показателей, индикаторов эмоционального, астенического спектров и показателей качества жизни с биохимическими параметрами и содержанием свободных аминокислот в сыворотке крови

4.1.1. Анализ корреляционных взаимосвязей физиологических и антропометрических показателей

При корреляционном анализе антропометрических, гемодинамических показателей и ВИК у лиц с ХГП был выявлен ряд взаимосвязей с результатами исследования качества жизни, состояния ментального здоровья, биохимических тестов и анализа аминокислотного состава сыворотки крови.

Так антропометрические показатели демонстрируют значимые взаимосвязи с некоторыми гемодинамическими параметрами: умеренную положительную связь массы тела и ИМТ с систолическим давлением: $r_p = 0,39$ ($p < 0,01$) и $r_p = 0,40$ ($p < 0,01$) соответственно, также данные показатели проявили слабую положительную связь с частотой пульса: $r_p = 0,23$; $p < 0,05$ (масса тела) и $r_p = 0,21$; $p < 0,05$ (ИМТ).

Полученные результаты корреляционного анализа подтверждают роль избыточной массы тела в формировании гипертонии.

Что касается взаимоотношения антропометрических показателей с параметрами качества жизни исследуемых с ХГП, хотелось бы обратить внимание на значимую умеренную положительную связь массы тела с интегральным показателем ментального здоровья (МН) опросника качества жизни (SF-36): $r_p = 0,32$ ($p < 0,01$); $r_s = 0,34$ ($p < 0,01$) и с некоторыми субшкалами данного опросника: VT – $r_p = 0,32$ ($p < 0,01$); $r_s = 0,33$ ($p < 0,05$), SF – $r_s = 0,32$ ($p < 0,05$) и значимую слабую положительную корреляцию со шкалой МН2 ($r_s = 0,29$; $p < 0,05$). Также нужно отметить слабую отрицательную связь ИМТ с показателями некоторых субшкал, отражающих состояние физической составляющей КЖ (SF-36): со шкалой PF ($r_p = - 0,22$; $p < 0,05$) и со шкалой GH ($r_p = - 0,23$; $p < 0,05$).

Вместе с тем были выявлены корреляции антропометрических показателей с индикаторами эмоциональной сферы и проявлений астении, в частности, отмечены значимые умеренные отрицательные связи массы тела участников исследования с

показателями депрессии ($r_p = -0,35$, $p < 0,01$; $r_s = -0,36$, $p < 0,01$), тревожности ($r_p = -0,36$, $p < 0,01$; $r_s = -0,35$, $p < 0,01$), и с уровнем астении ($r_s = -0,33$; $p < 0,01$).

Анализ выявленных корреляций позволяет заключить, что избыточная масса тела и повышение ИМТ оказывают негативное действие на физическое состояние человека, ограничивают выполнение физических нагрузок, и снижают диапазон посильной физической активности и показатели физического здоровья; вместе с тем у лиц ХГП с низкими показателями массы тела повышается риск развития депрессии, тревожности и астении, в этом случае, на состояние психического здоровья оказывают влияние этиологические факторы (в группе лиц с HBV инфекцией показатели массы тела значительно ниже, а согласно данным, приведенным в третьей главе вирус гепатита оказывает подавляющее действие на эмоциональную сферу и КЖ).

Помимо этого анализ антропометрических показателей выявил значимую положительную связь с содержанием ГГТП ($r_p = 0,39$, $p < 0,01$ – как для массы тела, так и для ИМТ), а также с показателями липидного обмена: общего холестерина ($r_p = 0,29$, $p < 0,01$ – для массы тела и $r_p = 0,53$; $p < 0,01$ – для ИМТ), LDL ($r_p = 0,30$, $p < 0,01$ – для массы тела и $r_p = 0,495$; $p < 0,01$ – для ИМТ), триглицеридов ($r_p = 0,51$, $p < 0,01$ – для обоих параметров), с холестерином non-HDL ($r_p = 0,36$, $p < 0,01$ – для массы тела и $r_p = 0,56$; $p < 0,01$ – для ИМТ) и индексом атерогенности ($r_p = 0,41$, $p < 0,01$ – для массы тела и $r_p = 0,49$; $p < 0,01$ – для ИМТ), а также значимую отрицательную связь с содержанием HDL ($r_p = -0,34$, $p < 0,01$ – для массы тела и $r_p = -0,23$; $p < 0,05$ – для ИМТ). Что касается корреляции ИМТ с содержанием аминокислот, то у лиц с ХГП наблюдалась значимая положительная связь с содержанием в сыворотке крови ГАМК ($r_p = 0,40$; $p < 0,01$), таурина ($r_p = 0,30$; $p < 0,05$) и глутаминовой кислоты ($r_p = 0,29$; $p < 0,05$).

Полученные результаты могут указывать на увеличение риска развития метаболических нарушений и усиление дисбаланса нейромедиаторных аминокислот при повышении массы тела и увеличении ИМТ.

Что касается установленных корреляций гемодинамических параметров, то выявленная значимая слабая отрицательная связь между систолическим АД со шкалой GH опросника качества жизни ($r_p = -0,23$, $p < 0,05$), указывает на негативное влияние повышенного АД на общее состояние здоровья лиц с ХГП.

При корреляционном анализе показателей гемодинамики и уровня аминокислот, также выявлены некоторые значимые взаимосвязи: умеренная положительная корреляция между уровнями АДС и ГАМК ($r_p = 0,33$; $p < 0,05$) и отрицательная связь между параметрами АДС и триптофана ($r_s = -0,41$; $p < 0,05$) и между величиной АДД с уровнем таурина ($r_s = -$

0,29; $p < 0,05$), что указывает на роль нарушения баланса возбуждающих и тормозных нейромедиаторов в формировании гипертонической болезни.

Кроме того, у лиц с ХГП наблюдалась значимая умеренная положительная связь между АДс с уровнем триглицеридов ($r_p = 0,43$; $p < 0,01$), с холестерином non-HDL ($r_p = 0,32$; $p < 0,01$) и индексом атерогенности ($r_p = 0,37$; $p < 0,01$), а также значимая слабая положительная связь между АДс с общим холестерином ($r_p = 0,22$; $p < 0,05$) и с LDL ($r_p = 0,28$; $p < 0,01$) значимая умеренная отрицательная связь между АДс с HDL ($r_p = - 0,39$; $p < 0,01$), что указывает на наличие линейной зависимости между повышением систолического давления и нарушением липидного обмена, а также на тот факт, что у лиц с ХГП расчетные индексы холестерина non-HDL и атерогенности могут быть более информативными, чем рутинные показатели.

У исследуемых с ХГП установлен ряд значимых корреляций биохимических показателей с частотой пульса, так была выявлена значимая умеренная положительная связь с рутинными показателями печеночного холестаза ($r_p = 0,32$, $p < 0,01$ – ГГТП и $r_p = 0,40$; $p < 0,01$ – для ЩФ); с показателями липидного обмена была выявлена значимая положительная связь с общим холестерином ($r_p = 0,25$; $p < 0,01$), с LDL ($r_p = 0,26$; $p < 0,01$), с уровнем триглицеридов ($r_p = 0,41$; $p < 0,01$) и индексом холестерина non-HDL ($r_p = 0,26$; $p < 0,01$), кроме того была выявлена слабая положительная связь между частотой пульса и уровнем глюкозы сыворотки крови ($r_p = 0,27$; $p < 0,01$), что указывает на наличие прямой взаимосвязи между повышением частоты пульса и наличием печеночного холестаза, а также нарушением липидного и углеводного обменов.

У лиц с ХГП был выявлен ряд корреляционных взаимосвязей с ВИК была выявлена значимая слабая положительная связь с показателями некоторых субшкал, отражающих состояние ментального интегрального показателя КЖ (опросник SF-36): со шкалой «социальное функционирование» (SF): $r_p = 0,25$ ($p < 0,05$), со шкалой «ролевое эмоциональное функционирование» (RF-E): $r_p = 0,28$ ($p < 0,01$), а также со шкалой «снижение активности» опросника MFI 20 ($r_p = 0,23$; $p < 0,05$), и значимая слабая отрицательная связь с уровнем депрессии ($r_p = - 0,27$; $p < 0,01$). Данные корреляции могут указывать на то, что при усилении влияния симпатической системы у лиц с ХГП нарастают признаки астении, которые проявляются в форме снижения активности, а при доминировании парасимпатической системы повышается риск развития депрессии и ухудшаются социальное взаимодействие и эмоциональное функционирование.

Помимо этого, у лиц с ХГП был выявлен ряд значимых корреляционных взаимосвязей между ВИК и некоторыми биохимическими показателями: была установлена

умеренная положительная связь с уровнями щелочной фосфатазы ($r_p = 0,32$, $p < 0,01$), общего холестерина ($r_p = 0,34$, $p < 0,01$) и индекса холестерина non-HDL ($r_p = 0,32$, $p < 0,01$), а кроме того наблюдалась слабая положительная связь с уровнем LDL и индексом атерогенности ($r_p = 0,20$; $p < 0,05$ и $r_p = 0,25$; $p < 0,01$, соответственно), а также с уровнем глюкозы сыворотки крови ($r_p = 0,26$; $p < 0,01$). Данные корреляции могут указывать на наличие прямой взаимосвязи между усилением симпатикотонии и глубиной нарушения липидного и углеводного обменов и нарастанием синдрома холестаза.

4.1.2. Анализ корреляционных взаимосвязей психометрических исследований

При изучении взаимосвязей показателей качества жизни с психологическими параметрами у исследуемых лиц с ХГП, обращает на себя внимание ряд важных моментов.

Анализируя взаимосвязи уровня депрессии с другими показателями ментального здоровья у лиц с ХГП, нужно отметить значимый сильный положительный уровень корреляции с уровнем тревожности ($r_p = 0,71$; $p < 0,01$) и значимый умеренный положительный уровень корреляции с уровнем астении ($r_p = 0,50$; $p < 0,01$). Причем если корреляция между уровнями депрессии и тревожности при различных патологиях печени различается незначительно, то с уровнем астении только в группе лиц инфицированных HBV наблюдалась значимая сильная положительная связь, в то время как в группе СБПАМД уровень корреляции был незначим. Это может указывать на комплексные изменения уровней тревожности, депрессии и астении, а также на негативное влияние вируса HBV на состояние ментального здоровья обследуемых.

При корреляционном анализе показателей уровня депрессии, тревожности и астении с параметрами, отражающими качество жизни (опросник SF-36) лиц с ХГП нужно отметить умеренную отрицательную связь между уровнем депрессии и интегральным показателем ментального здоровья ($r_p = -0,41$, $p < 0,01$; $r_s = -0,34$, $p < 0,01$) и рядом субшкал SF-36, характеризующих данный компонент: «Жизнеспособность» (VT) – $r_p = -0,35$ ($p < 0,01$); $r_s = -0,37$ ($p < 0,01$), «Социальное функционирование» (SF) – $r_p = -0,43$ ($p < 0,01$); $r_s = -0,45$ ($p < 0,001$) и «Психологическое здоровье» (MH-2) – $r_p = -0,44$ ($p < 0,01$); $r_s = -0,44$ ($p < 0,001$). Также прослеживается умеренная отрицательная связь между уровнем депрессии и интегральным показателем физического здоровья ($r_s = -0,30$, $p < 0,05$) и рядом субшкал SF-36, характеризующих физический компонент КЖ: «Физическое функционирование» PF – $r_p = -0,36$ ($p < 0,01$); $r_s = -0,35$ ($p < 0,01$), «Ролевое физическое функционирование» (RF-P) – $r_s = -0,30$ ($p < 0,01$), «Общее здоровье» (GH) – $r_s = -0,32$ ($p < 0,05$).

Таким же образом значимая отрицательная связь наблюдалась между уровнем тревожности и интегральным показателем ментального здоровья ($r_p = -0,41$, $p < 0,01$; $r_s = -$

0,40, $p < 0,01$) и рядом субшкал SF-36, характеризующих данный компонент: VT ($r_p = -0,35$, $p < 0,01$; $r_s = -0,37$, $p < 0,01$), SF ($r_p = -0,40$, $p < 0,01$; $r_s = -0,43$, $p < 0,001$) и МН-2 ($r_p = -0,47$, $p < 0,01$; $r_s = -0,48$, $p < 0,001$). Также прослеживалась значимая отрицательная связь между уровнем тревожности и интегральным показателем физического здоровья ($r_p = -0,24$, $p < 0,05$) и субшкалами RF-P ($r_s = -0,20$, $p < 0,05$), PF ($r_p = -0,33$, $p < 0,01$; $r_s = -0,35$, $p < 0,01$) и BP ($r_p = -0,41$, $p < 0,01$; $r_s = -0,37$, $p < 0,01$).

Точно также выявлена умеренная отрицательная связь между уровнем астении и интегральным показателем МН – $r_p = -0,45$ ($p < 0,01$); $r_s = -0,44$ ($p < 0,001$) и рядом субшкал данного показателя: VT ($r_p = -0,58$, $p < 0,01$; $r_s = -0,58$, $p < 0,001$), RF-E ($r_p = -0,36$, $p < 0,01$; $r_s = -0,36$, $p < 0,01$) и МН-2 ($r_p = -0,40$, $p < 0,01$; $r_s = -0,35$, $p < 0,01$). Что касается связи уровня астении с интегральным показателем РН, то наблюдалась значимая слабая отрицательная связь ($r_p = -0,28$; $p < 0,01$), однако по некоторым субшкалам данного параметра была выявлена умеренная отрицательная связь: PF – $r_p = -0,49$ ($p < 0,01$); $r_s = -0,43$ ($p < 0,001$), GH – $r_p = -0,41$ ($p < 0,01$); $r_s = -0,43$ ($p < 0,001$).

Следовательно, данные корреляционного анализа указывают на комплексный характер проблем снижения качества жизни, нарушения эмоционального и астенического спектров у лиц с ХГП, а также на тесную связь между компонентами качества жизни и повышением риска депрессивных, тревожных и астенических расстройств в данной группе.

Рассматривая связи параметров качества жизни с рутинными лабораторными показателями, нельзя не отметить значимую корреляцию шкал и субшкал опросника SF-36 с уровнем глюкозы сыворотки крови. Наблюдалась слабая положительная связь между уровнем глюкозы с интегральным показателем МН ($r_p = 0,21$; $p < 0,05$), слабая отрицательная связь с интегральным показателем РН ($r_p = -0,26$; $p < 0,01$) и с субшкалой «общее здоровье» GH ($r_p = -0,21$; $p < 0,05$) и умеренная отрицательная связь с субшкалой «физическое функционирование» PF ($r_p = -0,34$; $p < 0,01$). Причем в наибольшей степени значимая умеренная отрицательная связь показателей физического компонента здоровья (РН, PF, GH) с уровнем глюкозы наблюдалась в группе лиц с СБПамД, у которых чаще встречается повышение глюкозы сыворотки крови. Также нужно отметить значимую слабую отрицательную связь субшкалы «общего здоровья» – GH (опросника SF-36) с некоторыми показателями липидного обмена, такими, как общий холестерин ($r_p = -0,21$; $p < 0,05$), LDL ($r_p = -0,23$; $p < 0,05$), индексом холестерина non-HDL ($r_p = -0,25$ $p < 0,01$) и индексом атерогенности ($r_p = -0,24$; $p < 0,05$). Это может свидетельствовать о негативном влиянии повышенного уровня показателей углеводного и липидного профилей на физическую составляющую качества жизни лиц с ХГП.

Анализируя уровни корреляции показателей астении с рутинными лабораторными показателями, нужно отметить значимую умеренную отрицательную связь уровня альбумина сыворотки крови с суммарным уровнем астении (MFI-20) $r_p = -0,33$; $p < 0,01$ и ее субшкал «общая астения» ($r_p = -0,33$; $p < 0,01$) и «физическая астения» ($r_p = -0,41$; $p < 0,01$). Эти данные подтверждают роль нарушения метаболизма белка, сопровождающегося снижением альбумина в формировании астенического синдрома при хронических гепатопатиях.

Кроме того прослеживается значимая умеренная отрицательная связь показателей астении с уровнем мочевины: суммарный показатель астении (MFI-20) $r_p = -0,34$; $p < 0,05$ и ее субшкалы «общая астения» и «физическая астения» ($r_p = -0,364$; $p < 0,05$ и $r_p = -0,361$; $p < 0,05$, соответственно). Что указывает на негативное воздействие нарушения синтеза мочевины на уровень астении при хронических гепатопатиях.

Также у лиц с ХГП прослеживаются корреляционные взаимосвязи показателей ментального интегрального показателя КЖ (опросника SF-36) и некоторых субшкал характеризующих данный компонент с уровнем нейромедиаторных аминокислот. Наблюдалась, в частности, значимая умеренная положительная связь интегрального показателя МН и субшкалы «ролевого эмоционального функционирования» (RF-E) с уровнем возбуждающей нейромедиаторной аминокислоты триптофана: $r_p = 0,30$ ($p < 0,05$) и $r_p = 0,38$ ($p < 0,01$) соответственно, а также значимая умеренная отрицательная связь субшкалы «социального функционирования» (SF) с уровнем тормозного нейромедиатора глицина: $r_p = -0,33$ ($p < 0,05$).

Полученные данные подтверждают, что концентрации тормозных и возбуждающих нейромедиаторных аминокислот оказывают разнонаправленное воздействие на ментальное здоровье людей с хронической патологией печени, в связи с чем практическим врачам необходимо проявлять осторожность и индивидуальный подход при назначении препаратов и пищевых добавок, содержащих нейромедиаторные аминокислоты пациентам с ХГП, особенно при наличии у них метаболических нарушений.

4.1.3. Анализ корреляционных взаимосвязей уровня свободных аминокислот с рутинными биохимическими показателями

Тормозные нейромедиаторные аминокислоты у лиц хроническими гепатопатиями

Проведенный корреляционный анализ выявил ряд значимых взаимосвязей между тормозными нейромедиаторными аминокислотами и рутинными биохимическими параметрами, изученными у исследуемых лиц с ХГП.

Установлена значимая умеренная положительная связь уровня глицина с уровнями альбумина ($r_p = 0,40$; $p < 0,01$), общего холестерина ($r_p = 0,30$; $p < 0,05$), LDL ($r_p = 0,33$; $p < 0,05$), холестерина non-HDL ($r_p = 0,35$; $p < 0,05$), индексом атерогенности ($r_p = 0,39$; $p < 0,01$) и уровнем глюкозы ($r_s = 0,43$; $p < 0,05$). Анализ данных взаимосвязей показывает, что глицин оказывает позитивное влияние на состояние белкового обмена, однако высокое содержание глицина может проявлять негативное влияние на состояние углеводного и липидного обменов, что, соответственно, диктует необходимость проявлять осторожность при назначении пищевых добавок с глицином лицам с ХГП, особенно при наличии у них метаболических нарушений.

А уровень таурина демонстрирует значимую умеренную отрицательную связь с уровнем билирубина ($r_p = -0,33$, $p < 0,05$ – для общего и $r_p = -0,36$; $p < 0,05$ – для свободного), а также значимую умеренную положительную связь с индикаторами липидного обмена: с общим холестерином ($r_p = 0,48$; $p < 0,01$), LDL ($r_p = 0,35$; $p < 0,05$), холестерином non-HDL ($r_p = 0,47$; $p < 0,01$), индексом атерогенности ($r_p = 0,41$; $p < 0,01$) и уровнем глюкозы ($r_s = 0,47$; $p < 0,05$). Учитывая данные корреляционные взаимосвязи, а также то, что наиболее высокие показатели уровня таурина наблюдались в группе СБПАМД можно предположить, что повышенные и верхне-нормальные значения уровня таурина свидетельствуют о нарушении липидного и углеводного обменов.

Уровень ГАМК показал значимую умеренную положительную связь с уровнем общего белка ($r_p = 0,31$; $p < 0,05$) и значимую умеренную отрицательную связь с уровнем глюкозы ($r_s = -0,35$; $p < 0,05$). Таким образом, у лиц с хронической патологией печени содержание ГАМК связано с состоянием белкового обмена, повышение уровня ГАМК может сопровождать понижение уровня глюкозы, следовательно, необходимо проявлять индивидуальный подход при назначении препаратов содержащих ГАМК.

Возбуждающие нейромедиаторные аминокислоты у лиц хроническими гепатопатиями

Анализ корреляционных взаимосвязей выявил у лиц с ХГП некоторые значимые взаимосвязи между возбуждающими нейромедиаторными аминокислотами и другими изученными параметрами.

В частности уровень аспартата демонстрирует умеренную положительную связь с уровнем альбумина ($r_p = 0,34$, $p < 0,05$; $r_s = 0,43$, $p < 0,05$), а содержание глутамата влияет на уровень общего белка ($r_p = 0,31$, $p < 0,05$).

Кроме того, у исследуемых с ХГП отмечается значимая умеренная положительная связь уровня глутамата с индикаторами липидного обмена: с общим холестерином ($r_p =$

0,53; $p < 0,01$), LDL ($r_p = 0,38$; $p < 0,01$), холестерином non-HDL ($r_p = 0,53$; $p < 0,01$) и индексом атерогенности ($r_p = 0,47$; $p < 0,01$). Уровень триптофана демонстрирует значимую умеренную отрицательную связь с некоторыми индикаторами липидного обмена: с HDL ($r_s = -0,42$; $p < 0,01$). Данные корреляции подтверждают что изменение уровней аспартата, глутамата и триптофана могут быть индикаторами нарушения белкового и липидного обменов у лиц с ХГП.

Орнитин, мочевина и аммиак у лиц хроническими гепатопатиями

Анализ корреляционных взаимосвязей выявил некоторые значимые взаимосвязи у исследуемых лиц с ХГП между уровнем орнитина и другими изученными параметрами.

К примеру, наблюдалась значимая умеренная положительная связь уровня орнитина с индикаторами цитолиза (АСАТ): ($r_p = 0,34$; $p < 0,05$), умеренная отрицательная связь с маркерами холестаза: с общим ($r_p = -0,47$, $p < 0,01$; $r_s = -0,48$, $p < 0,05$), связанным ($r_p = -0,42$, $p < 0,01$; $r_s = -0,41$, $p < 0,05$) и свободным билирубином ($r_p = -0,40$, $p < 0,01$; $r_s = -0,45$, $p < 0,05$), а также – умеренная положительная связь с индикаторами липидного и углеводного обменов: с общим холестерином ($r_p = 0,37$, $p < 0,01$), холестерином non-HDL ($r_p = 0,39$, $p < 0,01$), индексом атерогенности ($r_p = 0,36$; $p < 0,05$) и глюкозой ($r_s = 0,40$; $p < 0,05$).

Данные корреляции подтверждают, что изменение уровня орнитина может быть индикатором цитолиза, холестаза, нарушения липидного и углеводного обменов у лиц с ХГП.

При корреляционном анализе уровня мочевины и аммиака в сыворотке крови в группе с хроническими гепатопатиям выявлен ряд взаимосвязей с маркерами цитолиза. Нужно отметить значимую умеренную отрицательную связь как с АЛАТ ($r_p = -0,37$; $p < 0,01$), так и АСАТ ($r_p = -0,44$, $p < 0,01$; $r_s = -0,47$, $p < 0,05$). В тоже время уровень аммиака продемонстрировал значимую умеренную положительную связь с уровнями некоторых маркеров синдрома холестаза: с общим билирубином ($r_p = 0,60$, $p < 0,01$; $r_s = 0,57$, $p < 0,01$), связанным ($r_p = 0,41$; $p < 0,01$) и свободным билирубином ($r_p = 0,57$, $p < 0,01$; $r_s = 0,50$, $p < 0,05$). Это указывает на взаимосвязь снижения уровня мочевины и повышения уровня аммиака с усилением цитолиза и холестаза у лиц с ХГП.

4.2. Психофизиологические особенности состояния здоровья лиц с хронической HBV инфекцией и стеатозной болезнью печени ассоциированной с метаболическими дисфункциями

4.2.1. Особенности взаимосвязей изученных факторов у исследуемых лиц с хронической HBV инфекцией

У лиц с хронической HBV инфекцией наблюдались значимые корреляционные связи между массой тела и некоторыми физиологическими показателями: высокая положительная связь между с ИМТ ($r_p = 0,79$, $p < 0,01$; $r_s = 0,71$, $p < 0,001$), умеренная положительная связь с показателями артериального давления – АДС ($r_p = 0,44$, $p < 0,01$; $r_s = 0,40$, $p < 0,05$) и АДД ($r_p = 0,35$, $p < 0,01$; $r_s = 0,40$, $p < 0,05$). Также умеренная положительная связь наблюдалась между ИМТ с АДС ($r_p = 0,43$, $p < 0,01$; $r_s = 0,46$, $p < 0,01$) и с АДД ($r_s = 0,39$, $p < 0,05$), что указывает на роль повышения ИМТ и ожирения в формировании гипертонической болезни у лиц с хронической инфекцией HBV.

У лиц с хронической HBV инфекцией наблюдался ряд значимых взаимосвязей между физиологическими индексами с показателями качества жизни и астении. Так определялась слабая положительная связь массы тела с интегральным показателем ментального здоровья ($r_p = 0,28$, $p < 0,05$) и с субшкалой МН2 ($r_p = 0,26$, $p < 0,05$), а также умеренная положительная связь с показателем субшкалы VT ($r_p = 0,38$, $p < 0,01$; $r_s = 0,34$, $p < 0,05$). У ИМТ определялась слабая отрицательная связь с интегральным показателем физического здоровья ($r_p = -0,28$, $p < 0,05$) и с субшкалой RF-P ($r_p = -0,26$, $p < 0,05$), а также умеренная отрицательная связь с показателем субшкалы GH ($r_p = -0,34$, $p < 0,01$) и слабая положительная связь со шкалой «общей астении» опросника астении MFI-20 ($r_p = 0,29$, $p < 0,05$). Что может быть объяснено ограничением физического функционирования и быстро наступающей усталостью у лиц с высоким ИМТ.

Между показателями гемодинамики также наблюдались некоторые значимые взаимосвязи с показателями качества жизни и астении. Определялась слабая отрицательная связь показателей артериального давления и частоты пульса с субшкалой RF-E (опросник SF-36): для АДС индекс корреляции составил – $r_p = -0,27$ ($p < 0,05$), для АДД – $r_p = -0,30$ ($p < 0,05$), а для ЧПс – $r_p = -0,28$ ($p < 0,05$). Также была выявлена умеренная отрицательная связь индексов субшкалы GH (опросник SF-36) с показателями артериального давления: для АДС индекс корреляции составил – $r_p = -0,34$ ($p < 0,01$), а для АДД – $r_p = -0,38$ ($p < 0,01$), и слабая отрицательная связь с ЧПс – $r_p = -0,27$ ($p < 0,05$). Кроме этого, отмечена умеренная положительная связь между частотой пульса и показателем шкалы «физической астении» опросника астении MFI-20 ($r_p = 0,32$, $p < 0,05$), а у диастолического давления –

слабая отрицательная связь с показателем шкалы «сниженная мотивация» того же опросника ($r_p = -0,27$, $p < 0,05$). Таким образом, стойкое увеличение артериального давления и частоты пульса у лиц с хронической HBV инфекцией оказывают негативное влияние на ментальные и физические компоненты качества жизни и способствуют формированию астенических расстройств.

Показатели ВИК продемонстрировали слабую отрицательную связь с показателем субшкалы VT, опросника SF-36 ($r_p = -0,29$; $p < 0,05$), а также слабую положительную связь со значениями субшкалы «сниженная мотивация» опросника астении MFI-20 ($r_p = 0,27$; $p < 0,05$) и умеренную положительную связь с субшкалой «сниженная активность» ($r_p = 0,41$, $p < 0,01$; $r_s = 0,47$; $p < 0,01$). Что указывает на усугубление нарушений астенического спектра при снижении ваготонии и усилении симпатикотонии.

Выявлен ряд взаимосвязей между физиологическими показателями лиц с хронической HBV инфекцией с данными рутинных биохимических исследований и составом аминокислот. Так, был определен значимый уровень корреляции индикатора цитолиза (АЛАТ) с показателями артериального давления и частоты пульса: умеренная положительная связь с АДС ($r_p = 0,37$, $p < 0,01$) и АДД ($r_p = 0,32$, $p < 0,05$) а также слабая положительная связь с ЧПС ($r_p = 0,25$, $p < 0,05$). Кроме этого у показателей артериального давления наблюдалась умеренная положительная связь с индикатором холестаза (ГГТП): $r_p = 0,41$ ($p < 0,01$) – для АДС и $r_p = 0,31$ ($p < 0,05$) – для АДД. У показателя систолического давления была выявлена слабая положительная связь с уровнем глюкозы ($r_p = 0,27$, $p < 0,05$), а также с уровнем общего холестерина ($r_p = 0,27$, $p < 0,05$) и умеренная положительная связь с уровнями LDL ($r_p = 0,37$, $p < 0,01$), триглицеридов ($r_p = 0,42$, $p < 0,01$), холестерина non-HDL ($r_p = 0,40$, $p < 0,01$) и индексом атерогенности ($r_p = 0,47$, $p < 0,01$), а также умеренная отрицательная связь с уровнем HDL ($r_p = -0,53$, $p < 0,01$). Кроме того, у представителей данной группы отмечалась отрицательная корреляция между показателем ВИК с уровнем ГГТП ($r_p = -0,27$, $p < 0,05$) и с содержанием аммиака ($r_p = -0,47$, $p < 0,05$). Рассмотренные корреляции указывают на тесную взаимосвязь между повышением артериального давления у лиц с хронической HBV инфекцией и усилением синдромов цитолиза, холестаза и нарушения липидного и углеводного обменов, а также на тот факт, что при усилении влияния парасимпатической вегетативной нервной системы усиливается холестаз и повышается содержание аммиака в сыворотке крови.

Наблюдалась значимая умеренная отрицательная связь уровня глицина с ВИК ($r_p = -0,41$, $p < 0,05$) и частотой пульса ($r_p = -0,58$, $p < 0,01$); а также сильная положительная связь между содержанием ГАМК с массой тела ($r_p = 0,71$, $p < 0,01$; $r_s = 0,80$; $p < 0,01$) и умеренная

положительная связь с ИМТ ($r_p = 0,62$, $p < 0,01$; $r_s = 0,70$; $p < 0,05$); была выявлена значимая сильная отрицательная связь между содержанием орнитина в сыворотке крови и показателями ВИК ($r_p = -0,73$; $p < 0,01$). Таким образом, повышение уровня глицина и орнитина наблюдалось с усилением ваготонии, а их снижение – при симпатикотонии, что может указывать и на повышенную интенсивность орнитинового цикла у лиц с доминированием тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Отмечено повышение содержания ГАМК при увеличении показателей массы тела у лиц с хронической HBV инфекцией, что может быть связано с подавлением окислительного стресса и стресса эндоплазматического ретикулума и что, в свою очередь, может косвенно указывать на улучшение метаболических процессов, улучшение состояния липидного обмена и снижение инсулинорезистентности.

При изучении взаимосвязей эмоционального, астенического компонентов и опосредованного здоровьем качества жизни у лиц с хронической HBV инфекцией была отмечена значимая умеренная отрицательная связь интегрального индекса физического здоровья опросника SF-36 с показателем шкалы общей астении опросника MFI-20 ($r_p = -0,53$, $p < 0,01$; $r_s = -0,39$; $p < 0,05$). У интегрального индекса ментального здоровья опросника SF-36 определялась умеренная отрицательная связь с показателями депрессии (SDS): $r_p = -0,57$, $p < 0,01$; $r_s = -0,56$, $p < 0,001$, тревожности (SAS): $r_p = -0,48$, $p < 0,01$; $r_s = -0,52$, $p < 0,01$ и астении (MFI-20): $r_p = -0,51$, $p < 0,01$; $r_s = -0,53$, $p < 0,01$; а также с некоторыми шкалами опросника MFI-20: шкалой «сниженной активности» ($r_p = -0,52$, $p < 0,01$; $r_s = -0,51$, $p < 0,01$), шкалой «сниженной мотивации» ($r_p = -0,51$, $p < 0,01$; $r_s = -0,45$, $p < 0,01$) и шкалой «физической астении» ($r_p = -0,43$, $p < 0,01$; $r_s = -0,40$, $p < 0,05$). Данные корреляции указывают на линейную связь между низким уровнем физического здоровья и высоким уровнем астенических расстройств, а также между снижением ментального компонента качества жизни и повышением риска депрессивных, тревожных и астенических расстройств у лиц с хронической HBV инфекцией.

Что касается корреляционных взаимоотношений депрессии и астении с рутинными биохимическими параметрами, нужно отметить умеренную положительную связь показателей депрессивных (SDS) расстройств с уровнями индикаторов синдрома холестаза: общего билирубина ($r_s = 0,34$, $p < 0,05$) и его свободной фракции ($r_p = 0,31$, $p < 0,05$), что демонстрирует негативное влияние повышенного уровня билирубина на эмоциональную сферу лиц с хронической HBV инфекцией; а также умеренную отрицательную связь уровня альбумина с показателями субшкал опросника MFI-20 «общая астения» ($r_p = -0,39$, $p < 0,01$; $r_s = -0,41$, $p < 0,05$) и «физическая астения» ($r_p = -0,32$; $p < 0,05$), что указывает на возрастание

проявлений астении при нарушении белкового обмена (белково-синтетической функции печени) и снижении уровня сывороточного альбумина.

Рассматривая взаимосвязи показателей качества жизни с составом нейромедиаторных аминокислот, нужно отметить, что интегральный показатель ментального здоровья КЖ проявил умеренную отрицательную связь с уровнями глицина ($r_p = -0,59$, $p < 0,01$), таурина ($r_p = -0,48$, $p < 0,05$) и триптофана ($r_p = -0,46$, $p < 0,05$); субшкала качества жизни SF – с уровнем глицина ($r_p = -0,62$, $p < 0,01$; $r_s = -0,67$, $p < 0,05$), аспартата ($r_p = -0,53$, $p < 0,01$; $r_s = -0,59$, $p < 0,05$) и триптофана ($r_p = -0,47$, $p < 0,05$), а субшкала RF-E – с уровнями глицина ($r_p = -0,48$, $p < 0,05$), аспартата ($r_p = -0,42$, $p < 0,05$) и таурина ($r_p = -0,51$, $p < 0,05$). Интегральный показатель физического здоровья КЖ продемонстрировал умеренную отрицательную связь с уровнем ГАМК ($r_p = -0,45$, $p < 0,01$) и умеренную положительную связь с уровнем триптофана ($r_p = 0,46$, $p < 0,05$); субшкала качества жизни GH показала умеренную отрицательную связь с уровнем аспартата ($r_p = -0,42$, $p < 0,05$), субшкала RF-P – умеренную положительную связь с уровнем глутаминовой кислоты ($r_p = 0,43$, $p < 0,05$), а субшкала BP – умеренную положительную связь с уровнем триптофана ($r_p = 0,42$, $p < 0,05$). Данные корреляции могут свидетельствовать об участии тормозных нейромедиаторов (глицина и таурина) и возбуждающих нейромедиаторов (триптофана и аспартата) в формировании как социального поведения, так и эмоционального фона, высокие уровни глицина и таурина могут снижать как уровень общительности и социального взаимодействия, так и силу эмоциональных реакций, и в целом снижать ментальное здоровье у лиц с хронической HBV инфекцией; ГАМК и возбуждающие нейромедиаторы (аспартат, глутамат и триптофан) у данных лиц большее влияние оказывают на физические компоненты качества жизни.

Кроме того у лиц с хронической HBV инфекцией была выявлена значимая умеренная отрицательная связь уровня орнитина с показателями депрессии ($r_p = -0,46$; $p < 0,05$), тревожности ($r_p = -0,51$; $p < 0,05$) и астении ($r_p = -0,48$; $p < 0,05$) и с субшкалами опросника MFI-20: «снижение общей активности» ($r_p = -0,51$; $p < 0,05$), «снижение мотивации» ($r_p = -0,47$; $p < 0,05$) и «снижение физической активности» ($r_p = -0,48$; $p < 0,05$). Данные корреляции позволяют предположить, что снижение уровня орнитина, которое может повлечь за собой снижение уровня мочевины и повышение уровня аммиака может быть связано с ухудшением детоксикационной функции печени у лиц с хронической HBV инфекцией, что может сопровождаться ухудшением психического состояния (усилением проявлений тревожности, депрессии и астении) и снижением ментальной составляющей качества жизни.

4.2.2. Особенности взаимосвязей изученных факторов у исследуемых лиц со стеатозной болезнью печени ассоциированной с метаболическими дисфункциями

У лиц со стеатозной болезнью печени ассоциированной с метаболическими дисфункциями (СБПАМД) определяется значимая умеренная положительная связь между массой тела с параметрами диастолического артериального давления ($r_s = 0,36$; $p < 0,01$), а также между ИМТ с параметрами систолического артериального давления ($r_p = 0,32$, $p < 0,05$; $r_s = 0,38$; $p < 0,01$). Полученные данные могут указывать на взаимосвязь между повышенным ИМТ и ожирением и формировании гипертонической болезни.

У лиц с СБПАМД также наблюдался ряд значимых взаимосвязей между физиологическими показателями и некоторыми результатами, полученными при исследовании качества жизни, тревожности, депрессии и астении. Так обращала на себя внимание значимая умеренная положительная корреляция массы тела с субшкалой качества жизни SF ($r_p = 0,37$, $p < 0,01$; $r_s = 0,49$; $p < 0,01$); а также значимая умеренная отрицательная связь массы тела этих лиц с показателями депрессии ($r_p = -0,39$, $p < 0,01$; $r_s = -0,34$; $p < 0,05$) и тревожности ($r_p = -0,39$, $p < 0,01$; $r_s = -0,48$; $p < 0,05$). Кроме того, отмечалась значимая умеренная положительная связь ИМТ со шкалой «физической астении» ($r_p = 0,41$, $p < 0,01$; $r_s = 0,38$; $p < 0,01$) и умеренная отрицательная связь со шкалой «психической астении» опросника MFI-20 ($r_p = -0,32$, $p < 0,05$; $r_s = -0,34$; $p < 0,05$). Данные корреляции указывают на наличие взаимосвязей между повышением физической астенизации с параллельным снижением риска развития ментальных нарушений, в том числе тревоги, депрессии и психической астении и повышением массы тела и ИМТ у лиц со стеатозной болезнью печени ассоциированной с метаболическими дисфункциями.

При изучении взаимосвязей вегетативного индекса Кердо (ВИК) у лиц с СБПАМД определялась значимая отрицательная корреляция с показателем субшкалы VT ($r_p = -0,29$; $p < 0,05$) и для интегрального индекса РН качества жизни ($r_s = -0,28$; $p < 0,05$) что указывает на снижение жизнестойкости и физического компонента качества жизни при усилении симпатикотонии в группе СБПАМД. Кроме того у ВИК наблюдалась значимая умеренная отрицательная связь с уровнем депрессии ($r_p = -0,33$ $p < 0,05$), что указывает на наличие взаимосвязи между повышением уровня депрессии и усилением ваготонии у лиц с СБПАМД.

Вместе с тем у исследуемых с СБПАМД был выявлен ряд взаимосвязей между физиологическими показателями и данными рутинных биохимических исследований. Так АСАТ (один из показателей цитолиза) продемонстрировал значимую умеренную положительную связь с ИМТ ($r_p = 0,36$, $p < 0,01$; $r_s = 0,33$; $p < 0,05$). Помимо этого был отмечен

значимый уровень корреляции антропометрических, гемодинамических параметров и ВИК с показателями холестаза: умеренная положительная связь была выявлена у ГГТП с массой тела ($r_p = 0,52$, $p < 0,01$), ИМТ ($r_p = 0,50$, $p < 0,01$; $r_s = 0,41$, $p < 0,05$), АДД ($r_p = 0,30$, $p < 0,01$), ЧПс ($r_p = 0,51$, $p < 0,01$; $r_s = 0,58$, $p < 0,01$) и ВИК ($r_s = 0,41$, $p < 0,05$); а у ЩФ наблюдалась умеренная положительная связь с ЧПс ($r_p = 0,46$, $p < 0,01$; $r_s = 0,47$, $p < 0,05$) и ВИК ($r_p = 0,35$, $p < 0,01$; $r_s = 0,46$, $p < 0,05$); а также была выявлена умеренная положительная корреляция у массы тела лиц с СБПамД с содержанием свободного билирубина ($r_p = 0,38$, $p < 0,01$). Таким образом, полученные данные указывают на наличие взаимосвязей между повышением антропометрических и гемодинамических параметров и усилением симпатикотонии у лиц с СБПамД с развитием синдромов цитолиза и холестаза.

При рассмотрении взаимосвязей между физиологическими показателями и индикаторами углеводного и липидного обменов, была установлена значимая умеренная положительная корреляция между содержанием глюкозы в сыворотке крови и ВИК ($r_p = 0,31$, $p < 0,05$); параметрами общего холестерина с ИМТ ($r_p = 0,43$, $p < 0,01$; $r_s = 0,48$, $p < 0,05$) и ВИК ($r_p = 0,48$, $p < 0,01$; $r_s = 0,47$, $p < 0,05$); LDL с ИМТ ($r_p = 0,33$, $p < 0,05$; $r_s = 0,30$, $p < 0,05$); триглицеридов с массой тела ($r_p = 0,48$, $p < 0,01$; $r_s = 0,51$, $p < 0,01$), ИМТ ($r_p = 0,47$, $p < 0,01$; $r_s = 0,52$, $p < 0,01$), АДС ($r_p = 0,43$, $p < 0,01$; $r_s = 0,37$, $p < 0,01$), АДД ($r_s = 0,31$, $p < 0,05$) и ЧПс ($r_p = 0,50$, $p < 0,01$; $r_s = 0,44$, $p < 0,05$); холестерина non-HDL с ИМТ ($r_p = 0,46$, $p < 0,01$; $r_s = 0,49$, $p < 0,05$) и ВИК ($r_p = 0,55$, $p < 0,01$; $r_s = 0,52$, $p < 0,01$); ремнантного холестерина с ВИК ($r_p = 0,46$, $p < 0,01$; $r_s = 0,35$, $p < 0,01$); индекса атерогенности с ИМТ ($r_p = 0,34$, $p < 0,05$; $r_s = 0,32$, $p < 0,05$) и ВИК ($r_p = 0,53$, $p < 0,01$; $r_s = 0,44$, $p < 0,05$). Рассмотренные взаимосвязи указывают на повышение уровней глюкозы и индикаторов нарушения липидного обмена при увеличении параметров массы тела, показателей артериального давления, пульса и нарастании симпатикотонии у лиц с СБПамД.

Рассматривая взаимосвязи между физиологическими параметрами и составом аминокислот сыворотки крови, нельзя не отметить в ряде случаев значимые корреляции. Так ИМТ проявил умеренную положительную связь с уровнем глутамата ($r_p = 0,50$, $p < 0,05$) и высокую отрицательную связь с уровнем триптофана ($r_s = 0,82$; $p < 0,01$); АДД – умеренную положительную связь с уровнем глицина ($r_p = 0,50$, $p < 0,05$), а ВИК – умеренную отрицательную с уровнем глицина ($r_p = -0,54$, $p < 0,01$). Данные корреляции указывают на влияние повышения массы тела на дисбаланс содержания возбуждающих нейромедиаторов и снижение уровня глицина при усилении влияния симпатической нервной системы.

При изучении взаимосвязей эмоционального, астенического компонентов и опосредованного здоровьем качества жизни у лиц с СБПамД нужно отметить умеренную

отрицательную связь интегрального индекса физического здоровья опросника SF-36 с показателями депрессивных ($r_p = -0,37, p < 0,01$; $r_s = -0,51, p < 0,01$), тревожных ($r_p = -0,43, p < 0,01$; $r_s = -0,43, p < 0,05$) и астенических ($r_p = -0,46, p < 0,01$; $r_s = -0,48, p < 0,05$) расстройств. Также наблюдалась умеренная положительная связь показателей между депрессивными (SSDZ) и тревожными (SSAZ) расстройствами ($r_p = -0,69, p < 0,01$; $r_s = -0,64, p < 0,001$). Что указывает на усиление тревожных, депрессивных и астенических расстройств при ухудшении показателей физического здоровья, а также взаимное потенцирование тревожных и депрессивных расстройств у лиц с СБПАМД.

Кроме того, показатели ментального здоровья в группе СБПАМД продемонстрировали ряд взаимосвязей с данными рутинных биохимических исследований. Были установлены значимые корреляции индикатора синдрома цитолиза – АЛАТ с показателями расстройств эмоциональной сферы: умеренная положительная связь с депрессивными ($r_p = 0,47, p < 0,01$; $r_s = 0,42, p < 0,05$), тревожными расстройствами ($r_p = 0,40, p < 0,01$; $r_s = 0,42, p < 0,05$); а также умеренная отрицательная связь с показателями субшкал качества жизни (опросник SF-36): RF-P ($r_p = -0,54, p < 0,01$), SF ($r_p = -0,43, p < 0,01$; $r_s = 0,40, p < 0,05$). Что указывает на негативное влияние повышенного уровня АЛАТ на эмоциональную сферу, социальное функционирование и ролевое физическое функционирование лиц с СБПАМД.

У ряда показателей физической составляющей качества жизни была выявлена умеренная отрицательная связь с уровнем глюкозы сыворотки крови: у субшкалы PF ($r_p = -0,47, p < 0,01$; $r_s = -0,59, p < 0,01$), GH ($r_p = -0,37, p < 0,01$; $r_s = -0,44, p < 0,05$), у интегрального показателя физического здоровья ($r_p = -0,44, p < 0,01$; $r_s = -0,41, p < 0,05$). Вместе с тем у уровня глюкозы наблюдались умеренные положительные корреляции с показателем астении ($r_p = 0,41, p < 0,01$) и субшкалами опросника MFI-20: «общая астения» ($r_p = 0,40, p < 0,01$), «снижение активности» ($r_p = 0,49, p < 0,01$) и «физическая астения» ($r_s = 0,50, p < 0,05$). Данные корреляционные взаимосвязи отражают негативное влияние повышенного уровня глюкозы на физический компонент качества жизни и на формирование астенических расстройств у лиц с СБПАМД.

У некоторых показателей ментальной составляющей качества жизни была выявлена умеренная отрицательная связь с индикаторами липидного профиля: у субшкалы VT с уровнями общего холестерина ($r_p = -0,37, p < 0,01$; $r_s = -0,44, p < 0,01$), LDL ($r_p = -0,59, p < 0,01$; $r_s = -0,58, p < 0,01$), и индексом холестерина non-HDL ($r_p = -0,37, p < 0,01$; $r_s = -0,50, p < 0,05$); у субшкалы RF(E) с уровнем триглицеридов ($r_p = -0,35, p < 0,01$); у интегрального показателя ментального здоровья с уровнем LDL ($r_p = -0,31, p < 0,05$). Также была выявлена умеренная

положительная связь показателей астенических расстройств (MFI-20) с уровнями общего холестерина ($r_p = 0,45$, $p < 0,01$; $r_s = 0,41$, $p < 0,05$), LDL ($r_p = 0,43$, $p < 0,01$; $r_s = 0,41$, $p < 0,05$) и холестеринем „non-HDL” ($r_p = 0,45$, $p < 0,01$; $r_s = 0,44$, $p < 0,05$). Кроме того, была выявлена умеренная отрицательная связь показателей астении с уровнем сывороточного альбумина ($r_p = -0,30$, $p < 0,05$; $r_s = 0,39$, $p < 0,05$), что указывает на возрастание проявлений астении и снижения ментального компонента качества жизни при прогрессировании метаболических нарушений (снижении уровня альбумина, повышении уровня индикаторов липидного обмена) у лиц с СБПАМД.

Были отмечены некоторые корреляционные взаимосвязи показателей качества жизни, депрессии, тревожности и астении с составом аминокислот сыворотки крови. Уровень глутаминовой кислоты проявлял умеренную положительную связь с уровнем «физической астении» ($r_p = 0,54$, $p < 0,01$; $r_s = 0,63$; $p < 0,05$) и умеренную отрицательную связь с уровнем интегрального показателя МН качества жизни ($r_p = -0,48$, $p < 0,05$) и с уровнем «снижения активности» (MFI-20): $r_p = -0,48$ ($p < 0,05$), что указывает, с одной стороны, на подавление ментального компонента качества жизни высоким содержанием глутамата, а с другой – на неоднозначное участие возбуждающего нейротрансмиттера глутамата в формировании компонентов астении. При низких уровнях глутамата возрастает уровень снижения активности, а переизбыток глутамата способствует перевозбуждению нейронов и, как следствие, может усиливать физическую астению у лиц с СБПАМД.

Уровень глицина проявил умеренную отрицательную связь с субшкалой опросника SF-36 – RF-E: $r_p = -0,40$ ($p < 0,05$), $r_s = -0,62$, ($p < 0,05$), что указывает на участие тормозного нейромедиатора – глицина в формировании эмоционального фона, высокие уровни глицина могут снижать амплитуду эмоций у лиц с СБПАМД.

Была отмечена умеренная положительная связь уровня триптофана с уровнем «психической астении» ($r_p = 0,59$; $p < 0,01$), то есть повышение уровня триптофана, с учетом его функционирования в качестве возбуждающего нейротрансмиттера, в результате длительного стимулирования нейрональных реакций может провоцировать развитие психической астении у лиц с СБПАМД.

Также была выявлена умеренная положительная связь между уровнем орнитина и показателями тревожных расстройств ($r_p = 0,67$; $p < 0,01$; $r_s = 0,68$; $p < 0,05$), что указывает на возрастание проявлений тревоги при повышении уровня орнитина.

Следует подчеркнуть, что в ходе проведения корреляционного анализа было выявлено значительное и многоплановое участие психофизиологических факторов в формировании клинической картины и эволюции различных нозологических форм

хронических гепатопатий. Итогом анализа взаимосвязей индикаторов психофизиологического состояния здоровья, биохимических и метаболомных показателей было создание критериев фенотипов лиц с хронической HBV инфекцией и лиц со стеатозной болезнью печени ассоциированной с метаболическими дисфункциями (Таблица 4.1). В основу фенотипов легли характерные физиологические, психологические биохимические и метаболомные изменения специфичные для той или иной хронической патологии печени.

Данные психофизиометаболомные фенотипы могут быть рекомендованы для использования врачами общей практики, гастроэнтерологами и гепатологами для дифференциальной диагностики хронических гепатопатий, а также для формирования индивидуального подхода и персонализированной тактики ведения лиц с ХГП.

Таблица 4.1. Психофизиологические феномены пациентов с хроническими гепатопатиями	
Фенотип лиц с хронической HBV инфекцией	Фенотип лиц со стеатозной болезнью печени ассоциированной с метаболическими дисфункциями
✓ Физиологические признаки: ○ Масса тела и ИМТ – обычно в пределах высокой нормы, редко предожирение; ○ АД – в пределах нормы, АДС менее 130 мм рт.ст; ○ ЧПС – 70-80 уд/мин; ○ ВИК – чаще смещен в сторону ваготонии; ✓ Психологические признаки: ○ Качество жизни МН – значительно снижено, РН – низкая норма, РН снижается при повышении ИМТ; ○ Уровень депрессии – повышен или высокая норма; ○ Уровень тревожности – повышен или высокая норма; ○ Уровень астении – повышен, повышение как физических, так и психических компонентов; ✓ Изменение содержания аминокислот: ○ Таурин – в пределах нормы; ○ Глицин – низкая норма или снижен; ○ ГАМК – значительно выше нормы; ○ Аспарат – высокая норма или повышен; ○ Глутамат – значительно ниже нормы; ○ Триптофан – низкая норма или снижен; ○ Орнитин – ниже нормы; ✓ Изменение биохимических показателей: ○ Мочевина – значительно снижена; ○ Аммиак – значительно повышен (в 2-3 раза); ○ Глюкоза – в пределах нормы; ○ Уровень общего холестерина, LDL, холестерина non-HDL, индекса атерогенности и др.	✓ Физиологические признаки: ○ Масса тела и ИМТ – выше нормы, предожирение или ожирение; ○ АД – выше нормы, АДС выше 130 мм рт.ст; ○ ЧПС – > 80 уд/мин; ○ ВИК – нормотония или смещен в сторону симпатикотонии; ✓ Психологические признаки: ○ Качество жизни – МН – норма / низкая норма, РН – норма / низкая норма; ○ Уровень депрессии – норма; ○ Уровень тревожности – норма; ○ Уровень астении – высокая норма, повышение за счет физических компонентов; ✓ Изменение содержания аминокислот: ○ Таурин – высокая норма или повышен; ○ Глицин – норма; ○ ГАМК – значительно выше нормы; ○ Аспарат – высокая норма или повышен; ○ Глутамат – ниже нормы; ○ Триптофан – норма; ○ Орнитин – норма; ✓ Изменение биохимических показателей: ○ Мочевина – значительно снижена; ○ Аммиак – значительно повышен (в 2-3 раза); ○ Глюкоза – выше нормы; ○ Уровень общего холестерина, LDL, холестерин non-HDL, индекс атерогенности – выше нормы.

Выводы к 4 главе

В четвертой главе были рассмотрены корреляционные взаимосвязи психофизиологических характеристик лиц с хроническими гепатопатиями с их биохимическими и метаболомными показателями, на основе которых было отражено значение психофизиологических особенностей состояния здоровья при хронических гепатопатиях.

1. Изучение корреляционных взаимосвязей психофизиологических характеристик лиц с хроническими гепатопатиями с их биохимическими и метаболомными показателями, выявило наличие прямых взаимосвязей между: повышением массы тела и ухудшением состояния физического компонента здоровья, повышением риска развития метаболических нарушений, а также усилением дисбаланса нейромедиаторных аминокислот; повышением гемодинамических показателей и снижением компонентов качества жизни, формированием астенических расстройств, синдромов цитолиза и холестаза, нарушением липидного и углеводного обменов; усилением симпатикотонии и нарастанием синдрома холестаза, нарушениями липидного и углеводного обменов, усугублением признаков астении; усилением ваготонии и повышением риска развития депрессии с подавлением социального и эмоционального функционирования; повышением показателей углеводного, липидного обменов и подавлением физической составляющей качества жизни; формированием астенического синдрома с нарушением синтеза мочевины и метаболизмом белка. Кроме того было выявлено, что проблемы снижения качества жизни, нарушения эмоционального и астенического спектров были взаимосвязаны и носили комплексный характер, а также, что у лиц с хронической патологией печени расчетные индексы холестерина «non-HDL» и атерогенности были более информативны, чем рутинные показатели.
2. Были выявлены специфические корреляции, характерные для лиц с хронической HBV инфекцией, в результате чего было установлено, что у лиц с хронической HBV инфекцией наблюдались прямые взаимосвязи между: повышением содержания глицина, таурина, триптофана, аспартата и снижением показателей ментального здоровья; повышением уровня ГАМК, возбуждающих нейромедиаторов и снижением показателей физического компонента качества жизни; снижением уровня орнитина и повышением уровней депрессии, тревожности, астении; между повышением уровня билирубина и нарушениями эмоциональной сферы; усилением симпатикотонии и интенсивностью нарушений астенического спектра; усилением ваготонии и повышением уровней глицина, орнитина в сыворотке крови.

3. У лиц со стеатозной болезнью печени ассоциированной с метаболическими дисфункциями наблюдались прямые взаимосвязи между: повышением показателей массы тела и усилением симпатикотонии с ухудшением физического компонента качества жизни, формированием физической астенизации, синдромов цитолиза и холестаза, с нарушением углеводного и липидного обменов; усиление ваготонии с формированием депрессивных нарушений; повышением уровней глутамата, триптофана, глицина со снижением компонентов качества жизни и усилением астении; повышением уровня орнитина и возрастанием уровня тревожности; повышением уровня АЛАТ и подавлением эмоциональной сферы, социального и физического функционирования; повышением уровня глюкозы и снижением физического компонента качества жизни, усилением астенических расстройств.
4. На основе выявленных показателей специфических для каждой нозологии были созданы уникальные психофизиометаболомные фенотипы для пациентов с хронической HBV инфекцией и со стеатозной болезнью печени ассоциированной с метаболическими дисфункциями.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. В ходе исследования было установлено, что состояние здоровья лиц с хроническими гепатопатиями, характеризующееся комплексом различных специфических клинических и параклинических психофизиологических нарушений по оси «печень-ЦНС», ухудшает их общее состояние.
2. У лиц с хроническими гепатопатиями был выявлен ряд изменений физиологических показателей, в том числе увеличение массы тела, индекса массы тела, систолического и диастолического артериального давления, частоты пульса, которые были наиболее выражены у лиц со стеатозной болезнью печени ассоциированной с метаболическими дисфункциями, а также преобладание ваготонии у лиц с хронической HBV инфекцией (п. 3.1).
3. В группах лиц с хроническими гепатопатиями было определено снижение всех компонентов качества жизни с преобладанием снижения психо-эмоционального статуса, которое было наиболее интенсивным у лиц с хронической HBV инфекцией (п.3.2.1).
4. Наиболее распространенными показателями нарушенного психического здоровья являются депрессия, тревожность, астеничность, которые выявлялись чаще и были наиболее выражены у лиц с хронической HBV инфекцией (п.3.2.2 и 3.2.3).
5. Последствия влияния хронических гепатопатий сказываются на метаболизме протеинов: изучение содержания свободных аминокислот в сыворотке крови у лиц с указанной патологией выявило изменение спектра и количественного содержания концентрации глутамата и орнитина, а также повышение уровня ГАМК и аспартата в сыворотке крови лиц с хроническими гепатопатиями; в свою очередь, для лиц со стеатозной болезнью печени ассоциированной с метаболическими дисфункциями было характерно увеличение таурина, а для лиц с хронической HBV инфекцией – снижение уровней орнитина, глицина и триптофана (п.3.3).
6. Изменения в спектре и количественном содержании нейромедиаторных аминокислот у лиц с хроническими гепатопатиями носили специфический характер, сопровождающийся повышением ГАМК и понижением глутамата; вместе с тем специфическим маркером является повышение суммы тормозных нейромедиаторов над возбуждающими, что объясняет более частое проявление астении, депрессии и тревожности у лиц с хроническими гепатопатиями, выявленное в результате психометрических исследований. (п.3.3).

7. Были выявлены изменения биохимических показателей характерные для лиц со стеатозной болезнью печени ассоциированной с метаболическими дисфункциями, такие как: повышение уровней общего холестерина, LDL, холестерина non-HDL, триглицеридов и индекса атерогенности, сопровождающиеся снижением уровня HDL и повышением уровня глюкозы в сыворотке крови (п.3.4).
8. У лиц с хроническими гепатопатиями был установлен ряд значимых корреляций между показателями эмоционального, астенического компонентов и значениями качества жизни с антропометрическими, физиологическими, биохимическими и метаболомными показателями: положительная корреляция – между уровнем астении и значениями психического компонента качества жизни с параметрами массы тела и вегетативным индексом Кердо, а отрицательная корреляция – между астенией и уровнем альбумина, между уровнями показателей тревоги и депрессии и вегетативным индексом Кердо, значениями интегрального показателя физического здоровья и субшкалами качества жизни с показателями углеводного и липидного обмена, между интегральным показателем ментального здоровья и его субшкалами с уровнями аминокислот. (п.4.1).
9. Нарушение показателей психофизиологического состояния здоровья, выраженные в виде повышения уровней тревоги, депрессии, астении, снижения ментального компонента качества жизни, спектра и количественного содержания свободных аминокислот в сыворотке крови с характерным паттерном фенотипов для хронической HBV инфекции и стеатозной болезни печени ассоциированной с метаболическими дисфункциями, сопровождающееся снижением качества жизни, свидетельствуют о необходимости дополнительной психо-эмоциональной терапии лиц с хроническими гепатопатиями с целью предупреждения возможных осложнений. (п.4.2).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Созданный в процессе выполнения данной работы «Опросник для оценки практически здоровых лиц для формирования контрольной группы в научных исследованиях» может быть использован в качестве инструмента оценки состояния здоровья людей, считающих себя практически здоровыми, для отбора и формирования контрольных групп в научных исследованиях в области гастроэнтерологии, гепатологии и внутренней медицины.
- Применение комплекса психометрических методик для определения качества жизни, уровней депрессии, тревоги и астении могут быть использованы практическими врачами у лиц с хроническими гепатопатиями.
- Выявление снижения уровня мочевины с одновременным повышением уровня аммиака может использоваться в практической деятельности в качестве неблагоприятного прогностического признака для лиц с хроническими гепатопатиями, указывающего на повышение цитолиза, снижение дезинтоксикационной функции печени, нарушение липидного и углеводного обменов.
- Измененные уровни аминокислот-нейромедиаторов могут быть дополнительными индикаторами нарушения белкового, липидного и углеводного обменов; снижение уровня орнитина может служить дополнительным индикатором ухудшения дезинтоксикационной функции печени.
- Выявленные специфические аминокислотные паттерны, характеризующиеся повышенным уровнем аспартата, глутамата и сниженным уровнем глицина и орнитина, могут быть использованы для раннего выявления хронических гепатопатий.
- Предложенные в работе психофизиометаболомные фенотипы лиц с хронической HBV инфекцией и лиц со стеатозной болезнью печени ассоциированной с метаболическими дисфункциями могут быть использованы практическими врачами для дифференциальной диагностики хронических гепатопатий, а также для формирования индивидуального подхода и персонализированной тактики ведения лиц с хроническими гепатопатиями
- При назначении препаратов содержащих аминокислоты пациентам с хроническими гепатопатиями практическим врачам рекомендуется осуществлять индивидуальный подход с учетом диагноза и уровня аминокислот до начала терапии с последующим его контролем после лечения.

БИБЛИОГРАФИЯ

- 1 ROMANCIUC, I. *Hepatitele cronice în aspect psihosomatic*. Teza (14.00.05) [Online]. Chisinau: The State University of Medicine and Farmacy “Nicolae Testemitanu”, 2005. [citat 09.09.2021]. Disponibil: <http://www.cnaa.md/thesis/2194/>
- 2 ROMANCIUC, I. Simptomele dispeptice și de reflux pot fi un rezultat al depresiei nosogene somatizate la pacienții cu hepatite cronice virale? / Can dyspeptic and reflux symptoms be a somatic expression of nozogenic depression in persons diagnosed with chronic viral hepatitis?”, [Online]. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2014, vol. 5, no. 56, pp. 97-100. ISSN: 1729-8687. [citat 09.09.2021]. Disponibil: https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/7206/1/SIMPTOMELE_DISPEPTICE_SI_DE_REFLUX.pdf.
- 3 ГИППОКРАТ. Перевод с греческого: проф. В. И. Руднев, *Гиппократ. Избранные книги*. [Online]. М.: ОГИЗ БИОМЕДГИЗ, 1936. 736 с. [citat 13.05.2022]. Disponibil: <https://sheba.spb.ru/vuz/gippokrat-1936.htm>.
- 4 КЕМПИНСКИЙ, А. *Меланхолия*. (Шедевры психологии). [Online]. СПб: Наука, 2002. 408 с. ISBN: 5-02-024984-X, 5-02-024984-X. [citat 13.05.2022]. Disponibil: https://platona.net/load/knigi_po_filosofii/psikhologija/kempinskiy_a_melankholija/22-1-0-2521.
- 5 PELTEC, A. *Boala ficatului gras nonalcoholic - de modificarea stilului de viața până la transplantul hepatic: Monografie*. Chișinău: Imprint Star, 2019, 304 p. ISBN: 978-9975-3159-8-2.
- 6 WHO. *Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021*. [Online]. WHO, 2016. 56 p. [citat 19.06.2023]. Disponibil: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIV-2016.06>.
- 7 *Liver Disease Death Rate Per 100,000 Age Standardized*. [Online]. www.worldlifeexpectancy.com. [citat 23.03.2024]. Disponibil: <https://www.worldlifeexpectancy.com/cause-of-death/liver-disease/by-country/>.
- 8 DUMBRAVA, V.-T., LUPAȘCO, Iu., VENGHER, I., **BERZOVSCAIA, E.** *Ficatul și hormonii: de la mecanismele esențiale până la manifes țările clinice și extrahepatice*, Chisinau: “Print-Caro”, 2016. 203 p. ISBN: 978-9975-56-404-5.
- 9 LUPAȘCO, Iu., DUMBRAVA, V.-T., VENGHER, I., TARAN, N., **BERZOVSCAIA, E.** et al. *Repere esențiale în patologia hepato-biliară, cu elemente de nutriție: Compendiu*. Chisinau: Garomont-Studio, 2022. 360 p. ISBN: 978-9975-162-17-3.
- 10 YOUNOSSI Z., PARK H., HENRY L. et al. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden. [Online]. In: *Gastroenterology*, 2016, vol. 150, no. 7, pp. 1599-1608. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.039. ISSN: 2771-0599. [citat 28.06.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26924097/>.
- 11 JAFREE, S.R., NAVEED, A., AHSAN, H. et al. Mental health and quality of life in patients with chronic liver disease: a single-center structural equation model. [Online]. In: *BMC Gastroenterol*, 2024, vol. 24, Article ID 193. ISSN: 1471-230X. doi: <https://doi.org/10.1186/s12876-024-03268-x> [citat 15.10.2024]. Disponibil: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-024-03268-x>.

- 12 McPHAIL, S.M., AMARASENA, S., STUART, K.A. et al. Assessment of health-related quality of life and health utilities in Australian patients with cirrhosis. [Online]. In: *JGH Open*, 2020, vol. 5, no. 1, pp. 133-142. ISSN:2397-9070. doi: 10.1002/jgh3.12462. [citat 28.06.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33490623/>.
- 13 ABDALLAH, A.M., SHARAFEDDIN, M.A. Depression, Anxiety and Stress in Egyptian Patients with Chronic Liver Diseases. [Online]. In: *The Egyptian Family Medicine Journal*, 2020, vol. 4, no. 1, pp. 42-57. ISSN: 2356-958X. doi: 0.21608/EFMJ.2020.90200. [citat 27.06.2023]. Disponibil: https://efmj.journals.ekb.eg/article_90200.html .
- 14 TOUMI, M., WALLACE, J., COHEN, C. et al. Experience and impact of stigma in people with chronic hepatitis B: a qualitative study in Asia, Europe, and the United States. In: *BMC Public Health*, 2024, vol.24, Article ID 611 (14 p.). ISSN: 1471-2458. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-023-17263-6> [citat 29.06.2023]. Disponibil: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-023-17263-6>.
- 15 SMITH-PALMER, J., CERRI, K., SBARIGIA, U. et al. Impact of Stigma on People Living with Chronic Hepatitis B. [Online]. In: *Patient Relat Outcome Meas*, 2020, vol.11, pp.95-107. ISSN: 1179-271X. doi: 10.2147/PROM.S226936. [citat 27.06.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32214859/>.
- 16 YOUNOSSI, Z.M., ALQAHTANI, S.A., FUNUYET-SALAS, J. et al. The impact of stigma on quality of life and liver disease burden among patients with nonalcoholic fatty liver disease. [Online]. In: *JHEP Rep*, 2024, vol. 6, no. 7, Article ID 101066. ISSN: 2589-5559. doi: 10.1016/j.jhepr.2024.101066. [citat 21.10.2024]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39022387/>.
- 17 ОМЕЛЬЧЕНКО, В., ЗАЙКА, В., ПШЕНИЧНАЯ, Н. и др. Прогнозирование психической дезадаптации у больных хроническими вирусными гепатитами по результатам соматопсихологического обследования. [Online]. В: *Фундаментальные исследования*, 2013, № 9, сс. 720-723. ISSN: 1812-7339. [citat 08.09.2021]. Disponibil: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21052792>.
- 18 DARII, E. *Calitatea vieții pacienților operați pentru ciroză hepatică în raport cu metodele de tratament chirurgical aplicate*. Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale (321.13). [Online]. Chisinau: Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu,” 2018. 31 p. [citat 03.01.2024]. Disponibil: http://www.cnaa.md/files/theses/2018/53616/autoreferat_darii.pdf.
- 19 TARAN, N., LUPAȘCO, Iu., BEREZOVSCAIA, E. et al. Calitatea vieții după transplantul hepatic la pacienții cu ciroză hepatică virală. [Online]. In: *Journal of Gastrointestinal and liver Diseases*, 2016, vol. 25, no. Supp 2, p. 26. ISSN: 1841-8724. [citat 05.02.2024]. Disponibil: https://www.jgld.ro/jgld/public/public/Supplements/supplement_2016_2.pdf.
- 20 ДРУЖИЛОВ, С. А. Психическое здоровье и экология личности. [Online]. *Успехи современного естествознания (научный журнал)*, 2012, № 12, сс. 12-15. ISSN: 1681-7494. [citat 05.10.2022]. Disponibil: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=31190>.
- 21 РАЕВСКИЙ, К. С., РОМАНОВА, Г. А., КУДРИН, В. С., МАЛИКОВА, Л. А. Баланс нейромедиаторных аминокислот и нарушения интегративной деятельности мозга, вызванные локальной ишемией фронтальной коры у крыс: эффекты пираретама и глицина. В: *Бюлл. эксп. биол. и мед.*, 1997, том 123, № 4, сс. 370-373. ISSN: 0007-4888.

- 22 РЕДКОЗУБОВА, Г., ГАРАЕВА, С., ЛЕОРДА, А., ПОСТОЛАТИ, Г. Роль свободных аминокислот в регуляции высшей нервной деятельности. [Online]. In: *Fiziologia și sănătatea*, 2012, Chișinău: Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, pp. 51-59. ISBN: 978-9975-62-323-0. [citat 14.02.2024]. Disponibil: https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/51-59_1.pdf.
- 23 VUDU, L. Dereglările metabolismului aminoacizilor mediatori la pacienții cu hipotiroidie. [Online]. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții*, 2014, vol. 1, no. 322, pp. 15-19. ISSN: 1857-064X. [citat 14.02.2024]. Disponibil: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/31726.
- 24 WU, G. Functional amino acids in nutrition and health. [Online]. In: *Amino Acids*, 2013, vol. 45, no. 3, pp. 407-411. ISSN: 1438-2199. doi: 10.1007/s00726-013-1500-6. [citat 11.08.2023]. Disponibil: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00726-013-1500-6>.
- 25 ROSE, A.J. Amino Acid Nutrition and Metabolism in Health and Disease. [Online]. In: *Nutrients*, 2019, vol. 11(11), Article ID 2623 (4 p.). ISSN: 2072-6643. doi: 10.3390/nu11112623 [citat 11.08.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31683948/>.
- 26 MORGAN, M. Y., MARSHALL, A. W., MILSOM, J. P., SHERLOCK, S. Plasma amino-acid patterns in liver disease. [Online]. In: *Gut*, 1982, vol. 23, no. 5, pp. 362-370. ISSN: 0017-5749 doi: 10.1136/GUT.23.5.362. [citat 17.12.2023]. Disponibil: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1419690/>.
- 27 SOLÍS-ORTIZ, S., ARRIAGA-AVILA, V., TREJO-BAHENA, A., GUEVARA-GUZMÁN, R. Deficiency in the essential amino acids L-isoleucine, L-leucine and L-histidine and clinical measures as predictors of moderate depression in elderly women: A discriminant analysis study. [Online]. In: *Nutrients*, 2021, vol. 13, no. 11. Article ID 3875. ISSN: 2072-6643. doi: 10.3390/NU13113875. [citat 17.12.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34836128/>.
- 28 NAGASAWA, M, OGINO, Y, KURATA, K, et al. Hypothesis with abnormal amino acid metabolism in depression and stress vulnerability in Wistar Kyoto rats. [Online]. In: *Amino Acids*, 2012, vol. 43, no. 5, pp. 2101-2111. ISSN: 1438-2199. doi: 10.1007/S00726-012-1294-Y. [citat 19.12.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22526244/>.
- 29 ЩЕДРИНА, А. Г. “Философско-методологические парадигмы в науке о здоровье человека. [Online]. В: *Медицина и образование в Сибири*, 2009, № 5, сс. 1-7. ISSN: 1995-0020. [citat 04.09.2021]. Disponibil: <https://cyberleninka.ru/article/n/filosofsko-metodologicheskie-paradigmy-v-nauke-o-zdorovie-cheloveka/viewer>.
- 30 BORELL-CARRIÓ, F., SUCHMAN, A. L., EPSTEIN, R. M. The biopsychosocial model 25 years later: Principles, practice, and scientific inquiry. [Online]. In: *Ann Fam Med*. 2004. ISSN: 1544-1709. doi: 10.1370/afm.245. [citat 19.12.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15576544/>.
- 31 МОСКВИНА, М. В. Теория и практика психологического здоровья педагогов всех типов образовательных учреждений. [Online]. В: *Международный журнал экспериментального образования*, 2013, № 9, сс. 17-20. ISSN: 2618-7159. [citat 19.05.2021]. Disponibil: <https://expeducation.ru/ru/article/view?id=4165>.

- 32 WHO. *Mental health: facing the challenges, building solutions. Report from the WHO European Ministerial Conference*. [Online]. Copenhagen, 2005, 182 p. [citat 04.09.2021]. Disponibil: <https://iris.who.int/handle/10665/326566>.
- 33 WHO. *Mental Health Action Plan 2013-2020*. [Online]. Geneva, 2013. 50 p. ISBN: 9289014008 (ebook) 9789289014007 (ebook) [citat 20.05.2021]. Disponibil: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/89966/9789241506021_eng.pdf?sequence=1.
- 34 WHO. *Mental Health Action Plan 2013-2030*. [Online]. Geneva, 2021. 40 p. [citat 23.04.2023]. ISBN: 978-92-4-003102-9. Disponibil: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/345301/9789240031029-eng.pdf?sequence=1>.
- 35 WHO. Regional Office for Europe, *The European Mental Health Action Plan 2013-2020*. [Online]. WHO, 2015. 26 p. ISBN: 978-92-890-5095-1. [citat 04.09.2021]. Disponibil: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/175672/9789289050951-eng.pdf?sequence=3&isAllowed=y>.
- 36 BHUGRA, D., KAR, A., LAWTON-SMITH, S. Integration of Mental and Physical Health Services: Lessons. [Online]. In: *J Psychosoc Rehabil Ment Health*, 2014, vol. 1, no. 1, pp. 15-21. E-ISSN: 2198-963X. doi: 10.1007/s40737-014-0004-3. [citat 04.09.2021]. Disponibil: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40737-014-0004-3>.
- 37 DLOUHY, M. Mental health policy in Eastern Europe: a comparative analysis of seven mental health systems [Online]. In: *BMC Health Serv Res*, 2014, vol. 14, p. 42. ISSN: 1472-6963. doi: 10.1186/1472-6963-14-42. [citat 12.10.2021]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24467832/>.
- 38 LAURIKS, S., BUSTER, M. C., de WIT, M. A. et al. Performance indicators for public mental healthcare: a systematic international inventory. [Online]. In: *BMC Public Health*, 2012, vol. 12, no. 1, p. 214. ISSN: 1471-2458 doi: 10.1186/1471-2458-12-214. [citat 14.05.2022]. Disponibil: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3353215/pdf/1471-2458-12-214.pdf>.
- 39 BREILEAN, I. Cum (nu) este gestionată sănătatea mintală în România. Pericolul din sistemul psihiatric. [Online]. In: *Europa liberă. România*. 06 noiembrie 2022. [citat 02.03.2023]. Disponibil: <https://romania.europalibera.org/a/sanatate-mintala-romania/32098266.html>.
- 40 VLADESCU, C., SCINTEE, S. G., OLSAVSZKY, V. et al. Romania: Health System Review. [Online]. In: *Health Syst Transit*, 2016, vol. 18, no. 4, pp. 1-170. E-ISSN: 1817-6127. [citat 02.03.2023]. Disponibil: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330243/HiT-18-4-2016-eng.pdf?sequence=5&isAllowed=y>.
- 41 *Analiza politicilor și a îngrijirii depresiei în România*. [Online]. London: The Health Policy Partnership, 2021. 22 p. [citat 03.03.2023]. Disponibil: <https://www.healthpolicypartnership.com/app/uploads/Analiza-politicilor-si-a-ingrijirii-depresiei-in-Romania.pdf>.
- 42 GRIGORE, V. Progrese în sănătatea mintală - analiza politicilor și a îngrijirii depresiei în România. [Online]. In: *Politici de Sănătate*. 20 iulie 2022. E-ISSN: 2501-2576. [citat 02.03.2023]. Disponibil: <https://www.politicidesanatate.ro/progrese-in-sanatatea-mintala-analiza-politicilor-si-a-ingrijirii-depresiei-in-romania/>.

- 43 MARICA, I. The emotional impact of COVID-19: Romanians are sadder and angrier, study shows. [Online]. In: *Romania Insider.com*. 18 decembrie 2020. [citat 02.03.2023]. Disponibil: <https://www.romania-insider.com/covid-romanians-sadder-angrier-study>.
- 44 Hotărârea Guvernului RM Nr. 353 din 30-03-2007 cu privire la aprobarea Programului Național privind sănătatea mintală pentru anii 2007-2011. [Online]. [citat 02.03.2023]. Disponibil: https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=71100&lang=ro.
- 45 Hotărârea Guvernului RM Nr. 337 din 26-05-2017 pentru aprobarea Programului național privind sănătatea mintală pe anii 2017-2021 și a Planului de acțiuni pentru implementarea acestuia. [Online]. [citat 02.03.2023]. Disponibil: https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=100948&lang=ro.
- 46 ШУВАЛОВ, А. В. Психологическое здоровье человека. [Online]. В: *Вестник ПСТГУ. Серия 4: Педагогика. Психология*, 2009, том 4, № 15, сс. 87-101. Е-ISSN: 2409-5001. [citat 20.05.2022]. Disponibil: <http://pstgu.ru/download/1264506230.shuvalov.pdf>.
- 47 WHO. *Comprehensive mental health action plan 2013-2030*. [Online]. Geneva: WHO, 2021. 40 p. ISBN: 978-92-4-003102-9 (e-version). [citat 20.11.2022]. Disponibil: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/345301/9789240031029-eng.pdf?sequence=1>.
- 48 ФУРДУЙ, Ф. И., ЧОКИНЭ, В. К., ФУРДУЙ, В. Ф. Психосанокреатология и уровни психического здоровья I. Предпосылки разработки системы классификации психического здоровья (Лекция на пленарном заседании X-го Международного междисциплинарного конгресса «Нейронаука для медицины и психологии»). [Online]. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții*, 2014, vol. 2, no. 323, pp. 4-11. ISSN: 1857-064X. [citat 24.09.2021]. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/33206.
- 49 ФУРДУЙ, Ф. И., ЧОКИНЭ, В. К., ФУРДУЙ, В. Ф. Психосанокреатология и уровни психического здоровья 2. Симптоматика, присущая разным психофизиологическим и психическим состояниям и разработка первого варианта классификации уровней психического здоровья (Лекция на пленарном заседании X-го Международного междисциплинарного конгресса «Нейронаука для медицины и психологии»). [Online]. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții*, 2014, vol. 2, no. 323, pp. 12-24. ISSN: 1857-064X. [citat 24.09.2021]. Disponibil: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/33210.
- 50 ДЕМИНА, Л. Д., РАЛЬНИКОВА, И. А. Психологическое здоровье и психологическая культура личности в структуре профессиональной подготовки студентов в ВУЗе. [Online]. В: *Известия АлтГУ*, 2006, том 2, сс. 101-109. Е-ISSN: 1561-9451 [citat 10.05.2021]. Disponibil: <https://cyberleninka.ru/article/n/psihologicheskoe-zdorovie-i-psihologicheskaya-kultura-lichnosti-v-strukture-professionalnoy-podgotovki-studentov-v-vuze>
- 51 ФУРДУЙ, Ф. И., ЧОКИНЭ, В. К., ФУРДУЙ, В. Ф. et al. *Трактат о научных и практических основах санокреатологии. Том II. Психическое здоровье. Психосанокреатология. Необходимость общества в ее развитии*. Ed a 2-A. Ch.: Tipografia ASM, 2018. 360 p. ISBN: 978-9975-62-423-7.
- 52 EȚCO, C., CERNIȚANU, M., FORNEA, I. et al. *Psihologia medicală. Suport de curs*. [Online]. Ch.: CEP Medicina, 2012. 273 c. [citat 16.09.2021]. Disponibil: <https://library.u>

- smf.md/ro/library/psihologie-medicala/etco-c-cernitanu-m-fornea-i-daniliuc-n-et-al-psihologia-medicala-suport.
- 53 CAZACU, D. *Sănătate psihică și stil de viață : Note de curs*. [Online]. Bălți: "Indigou Color", 2018. 160 p. ISBN: 978-9975-3225-6-0. [citat 16.09.2021]. Disponibil: <http://dspace.usarb.md:8080/xmlui/handle/123456789/4010>.
 - 54 ШАЯХМЕТОВА, Э.Ш., МАКУШКИНА, О.М., ВАЛИТОВА, А.И., ВАЛИШИНА, А.М. *Психология здоровья и здоровьесберегающие технологии: учебное пособие*. [Online]. Уфа: БГПУ им. М. Акмуллы, 2019. 84 с. [citat 06.09.2022]. Disponibil: https://bspu.ru/tpl/sveden/files/education/RPD/FOS/metod_mat12_44.03.02_ppo_pkmss_fgos3++.pdf.
 - 55 SAVOLAINEN, Reijo. Contributions to conceptual growth: The elaboration of Ellis's model for information-seeking behavior. [Online]. In: *J. Assoc. Inf. Sci. Technol*, 2017, vol. 68, vol. 3. pp. 594-608. E-ISSN: 2330-1643 [citat 07.09.2022]. Disponibil: <https://dl.acm.org/doi/abs/10.5555/3192790.3192796>.
 - 56 ЖЕСТКОВА Н. А. Сущность и структура понятия "психологическое здоровье человека" [Online]. В: *Вестник Пермского университета. Философия. Психология. Социология*, 2018, №3, сс. 384-392. ISSN: 2078-7898, E-ISSN: 2686-7532. [citat 11.09.2022]. Disponibil: <https://cyberleninka.ru/article/n/suschnost-i-struktura-ponyatiya-psihologicheskoe-zdorovie-cheloveka>.
 - 57 ФУРДУЙ, Ф. И., ЧОКИНЭ, В. К., ФУРДУЙ, В. Ф. et al. *Трактат о научных и практических основах санокреатологии. Том I. Проблема здоровья. Санокреатология. Потребность общества в ее развитии*. Ch.: Tipografia ASM, 2016. 228 p. ISBN: 978-9975-62-400-8.
 - 58 LUPAȘCO, I. *Hepatitele cronice virale B și C la adulți (factori de risc, particularitățile clinic-evalutive, hormonal-metabolice, imunologice și optimizarea metodelor de tratament)*. Teză de doctor habilitat în științe medicale: 321.01. Boli interne (hepatologie; gastroenterologie). [Online]. Chișinău, 2017, 302 p. [citat 11.09.2022]. Disponibil: http://www.cnaa.md/files/theses/2017/51931/iulianna_lupasco_thesis.pdf.
 - 59 www.worldlifeexpectancy.com. [Online]. *Profil de sănătate: Moldova* Surse de date: OMS, CDC, Banca Mondială, ONU. Accessed: 03.03.2025, 10:37. [citat 07.10.2024]. Disponibil: <https://www.worldlifeexpectancy.com/country-health-profile/moldova>
 - 60 THOT'О, А. S., LOHOUES-KOUACOU, M. J. A., ASSI. et al. Etiologies des hépatopathies chroniques (hépatite chronique, cirrhose, cancer primitif du foie) dans le service d'hépatogastro-entérologie du. [Online]. In: *Rev. Int. Sc. Méd*, vol. 9, vol. 2, pp. 43-46, 2007. ISSN: 1817 - 5503. [citat 09.10.2022]. Disponibil: http://www.revues-ufhb-ci.org/fichiers/FICHIR_ARTICLE_1760.pdf.
 - 61 БЕРЕЗОВСКАЯ, Е. Особенности состояния ментального здоровья у лиц с хроническими гепатопатиями (обзор литературы). [Online]. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele Vieții*, 2019, vol. 3, no. 339, pp. 56-64. ISSN: 1857-064X. [citat 09.10.2022]. Disponibil: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/96928.
 - 62 MARCELLIN, P., KUTALA, B. K. Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening. [Online]. In: *Liver International*, 2018, vol. 38, pp. 2-6. ISSN: 1478-3231. doi: 10.1111/LIV.13682. [citat 12.10.2022]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29427496/>.

- 63 *Programul național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2012 - 2016*. [Online]. Chisinau: Ministerul sănătății al RM, 2012. Accessed: 03.03.2025, 10:49. [citât 12.10.2022]. Disponibil: https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=20927&lang=ro
- 64 LUPAȘCO, Iu., DUMBRAVA, V.-T., VENGHER, I., TARAN, N., **BERZOVSCAIA, E.** et al. *Algoritme diagnostice și de tratament în hepatopatii cronice. Ghidul practic*. Chișinău: CEP Medicina, 2023. 158 p. ISBN: 978-9975-82-304-3.
- 65 IM Y.R., JAGDISH R., LEITH D. et al. Prevalence of occult hepatitis B virus infection in adults: a systematic review and meta-analysis. [Online]. In: *The Lancet. Gastroenterol Hepatol*, 2022, vol. 7, no. 10, pp. 932-942. ISSN: 2468-1253. doi: [10.1016/S2468-1253\(22\)00201-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00201-1). [citât 14.12.2024]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35961359/>.
- 66 STOCKDALE, A.J., KREUELS, B., HENRION, M.Y.R. et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. [Online]. In: *J Hepatol*, 2020, vol. 73, no. 3, pp. 523-532. E-ISSN: 0270-9139. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.008. [citât 14.12.2024]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32335166/>.
- 67 Hepatitis C. [Online]. *World Health Organization*. Last edited: 09.04.2024. [citât 21.10.2024]. Disponibil: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
- 68 Hepatitis B. [Online]. *World Health Organization*. Last edited: 09.04.2024. [citât 21.10.2024]. Disponibil: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
- 69 KIM, S. H., SEO, H., KWON, D. et al. Taurine Ameliorates Tunicamycin-Induced Liver Injury by Disrupting the Vicious Cycle between Oxidative Stress and Endoplasmic Reticulum Stress. [Online]. In: *Life*, 2022, vol. 12, no. 3., Article ID 354 (13 p.). ISSN: 2075-1729. doi: 10.3390/LIFE12030354/S1. [citât 24.12.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35330105/>.
- 70 JI, Y., YIN, Y., SUN, L., ZHANG, W. The molecular and mechanistic insights based on gut–liver axis: Nutritional target for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) improvement. [Online]. In: *Int J Mol Sci*, 2020, vol. 21, no. 9, p. Article ID 3066. E-ISSN: 1422-0067. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21093066>. [citât 24.12.2023]. Disponibil: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/9/3066>.
- 71 LUPAȘCO, Iulianna, DUMBRAVA, Vlada-Tatiana, HAREA, Gheorghe, et al. Sindromul metabolic și steatoza hepatică. [Online]. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2016, nr. 4(68), pp. 60-65. ISSN: 1729-8687. [citât 24.12.2023]. Disponibil: http://revistaspemm.md/wp-content/uploads/2019/05/cm4_68_2016cf.pdf.
- 72 SEDAIA, E. Sindromul metabolic: abordare contemporană a problemei. [Online]. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2017, vol. 2, no. 54, pp. 109-113. E-ISSN: 1857-0011. [citât 24.12.2023]. Disponibil: <http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/13949>
- 73 BYASS, P. The global burden of liver disease: A challenge for methods and for public health. [Online]. In: *BMC Med.*, 2014, vol. 12, Article ID 159 (3 p.). ISSN: 1741-7015. doi: 10.1186/s12916-014-0159-5. [citât 24.12.2023]. Disponibil: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4168048/>.
- 74 GBD 2016. Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of

- Disease Study 2016. [Online]. In: *The Lancet*, 2017, vol. 390, no. 10100, pp. 1211-1259. ISSN: 1474-547X. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2. [citat 27.11.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28919117/>.
- 75 LEE, D.-Y., KIM, E.-H. Therapeutic Effects of Amino Acids in Liver Diseases: Current Studies and Future Perspectives. [Online]. In: *J Cancer Prev*, 2019, vol. 24, no. 2, pp. 72-78. E-ISSN: 2288-3657. doi: 10.15430/JCP.2019.24.2.72. [citat 27.11.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31360687/>.
- 76 ЯКУБКЕ, Х.-Д. ЕШКАЙТ, Х. *Аминокислоты, пептиды, белки*. Пер. с нем. [Online]. М.: Мир, 1985. 456 с. [citat 22.10.2023]. Disponibil: <https://ru.scribd.com/document/552119253/%D0%90%D0%BC%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%BA%D0%B8%D1%81%D0%BB%D0%BE%D1%82%D1%8B-%D0%9F%D0%B5%D0%BF%D1%82%D0%B8%D0%B4%D1%8B-%D0%91%D0%B5%D0%BB%D0%BA%D0%B8>.
- 77 ГАРАЕВА, С., РЕДКОЗУБОВА, Г., ПОСТОЛАТИ, Г. *Аминокислоты в живом организме*. Chişinău: Tipogr. A.Ş.M., 2009, 552 p. ISBN: 978-9975-62-269-1.
- 78 TREFTS, E., GANNON, M., WASSERMAN, D. H. The liver. [Online]. In: *Current Biology*, 2017, vol. 27, no. 21, pp. R1147-R1151. E-ISSN: 0960-9822. doi: 10.1016/J.CUB.2017.09.019. [citat 29.10.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29112863/>.
- 79 BHUPATHIRAJU, S.N., GUASCH-FERRÉ, M., GADGIL, M.D. et al. Dietary Patterns among Asian Indians Living in the United States Have Distinct Metabolomic Profiles That Are Associated with Cardiometabolic Risk. [Online]. In: *J Nutr*, 2018, vol. 148, no. 7, pp. 1150-1159. E-ISSN: 0022-3166. doi: 10.1093/JN/NXY074. [citat 29.10.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29893901/>.
- 80 LO E.K.K., FELICIANNA, XU, J.H., ZHAN, Q. The Emerging Role of Branched-Chain Amino Acids in Liver Diseases. [Online]. In: *Biomedicines*, 2022, vol. 10, no. 6, Article ID 1444 (13 p.). E-ISSN: 2227-9059. doi: 10.3390/BIOMEDICINES10061444. [citat 29.10.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35740464/>.
- 81 TSUN, Z. Y., POSSEMATO, R. Amino acid management in cancer. [Online]. In: *Semin Cell Dev Biol*, 2015, vol. 43, pp. 22-32. E-ISSN: 1084-9521. doi: 10.1016/J.SEMCDB.2015.08.002. [citat 30.10.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29893901/>.
- 82 REINIS, S., GOLDMAN, J. M. *The Chemistry of Behavior*. [Online]. NY: Plenum Press, 1982, 622 p. ISBN: 978-1461335924. doi: 10.1007/978-1-4613-3590-0_20. [citat 19.11.2023]. Disponibil: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4613-3590-0_20.
- 83 DUSZKA, K. Versatile Triad Alliance: Bile Acid, Taurine and Microbiota. [Online]. In: *Cells*, 2022, vol. 11, no. 15, Article ID 2337. ISSN: 2073-4409. doi: 10.3390/CELLS11152337. [citat 25.10.2023]. Disponibil: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9367564/>.
- 84 FROGER, N., MOUTSIMILLI, L., CADETTI, L., et al. Taurine: The comeback of a nutraceutical in the prevention of retinal degenerations. [Online]. In: *Prog Retin Eye Res*, 2014, vol. 41, pp. 44-63. E-ISSN: 1350-9462. doi: 10.1016/J.PRETEYERES.2014.03.001. [citat 25.10.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24721186/>.

- 85 HE, W., WU, G. Metabolism of amino acids in the brain and their roles in regulating food intake. [Online]. In: *Adv Exp Med Biol*, 2020, vol. 1265, pp. 167-185. E-ISSN, 2214-8019. doi: 10.1007/978-3-030-45328-2_10/COVER. [citat 25.10.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32761576/>
- 86 ALVES, A., BASSOT, A., BULTEAU, A. L. et al. Glycine Metabolism and Its Alterations in Obesity and Metabolic Diseases. [Online]. In: *Nutrients*, 2019, vol. 11, no. 6. Article ID 1356. ISSN: 2072-6643. doi: 10.3390/NU11061356. [citat 27.10.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31208147/>
- 87 MARDINOGLU, A., BJORNSEN, E., ZHANG, C., et al. Personal model-assisted identification of NAD⁺ and glutathione metabolism as intervention target in NAFLD. [Online]. In: *Mol Syst Biol*, 2017, vol. 13, no. 3, Article ID 916. E-ISSN: 1744-4292. doi: 10.15252/msb.20167422. [citat 27.10.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28254760/>.
- 88 KIM, K., YOON, H. Gamma-Aminobutyric Acid Signaling in Damage Response, Metabolism, and Disease. [Online]. In: *Int J Mol Sci*, 2023, vol. 24, no. 5, Article ID 4584. E-ISSN: 1422-0067. doi: 10.3390/IJMS24054584. [citat 18.12.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36902014/>.
- 89 HERTZ, L., ROTHMAN, D. L. Glucose, Lactate, β -Hydroxybutyrate, Acetate, GABA, and Succinate as Substrates for Synthesis of Glutamate and GABA in the Glutamine-Glutamate/GABA Cycle. [Online]. In: *Adv Neurobiol*, 2016, vol. 13, pp. 9-42. E-ISSN: 2190-5223. doi: 10.1007/978-3-319-45096-4_2/COVER. [citat 15.12.2022]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27885625/>.
- 90 LEVITT, D. G., LEVITT, M. D. A model of blood-ammonia homeostasis based on a quantitative analysis of nitrogen metabolism in the multiple organs involved in the production, catabolism, and excretion of ammonia in humans. [Online]. In: *Clin Exp Gastroenterol*, 2018, vol. 11, pp. 193-215. ISSN: 1178-7023. doi: 10.2147/CEG.S160921. [citat 21.10.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29872332/>.
- 91 KELLY, A., STANLEY, C. A. Disorders of glutamate metabolism. [Online]. In: *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 2001, vol. 7, no. 4, pp. 287-295. E-ISSN: 1098-2779. doi: 10.1002/MRDD.1040. [citat 21.10.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11754524/>.
- 92 BROSANAN, M. E., BROSANAN, J. T. Hepatic glutamate metabolism: a tale of 2 hepatocytes. [Online]. In: *Am J Clin Nutr*, 2009, vol. 90, no. 3, pp. 857S-861S. ISSN: 1938-3207. doi: 10.3945/AJCN.2009.27462Z. [citat 25.10.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19625684/>.
- 93 GINGUAY, A., CYNOBER, L., CURIS, E., NICOLIS, I. Ornithine Aminotransferase, an Important Glutamate-Metabolizing Enzyme at the Crossroads of Multiple Metabolic Pathways. [Online]. In: *Biology*, 2017, vol. 6, no. 1, p. 18. ISSN: 2075-7737. doi: 10.3390/BIOLOGY6010018. [citat 25.10.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28272331/>.
- 94 ANDERSEN, J.V., MARKUSSEN, K.H., JAKOBSEN, E. et al. Glutamate metabolism and recycling at the excitatory synapse in health and neurodegeneration. [Online]. In: *Neuropharmacology*, 2021, vol. 196, Article ID 108719. L-ISSN: 0028-3908. doi:

- 10.1016/J.NEUROPHARM.2021.108719. [citat 25.10.2023]. Disponibil:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34273389/>.
- 95 SONNEWALD, U. Glutamate synthesis has to be matched by its degradation – where do all the carbons go? [Online]. In: *J Neurochem*, 2014, vol. 131, no. 4, pp. 399-406. L-ISSN: 0022-3042. doi: 10.1111/JNC.12812. [citat 29.10.2023]. Disponibil:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24989463/>.
- 96 GAO, K., MU, C. L., FARZI, A., ZHU, W. Y. Tryptophan Metabolism: A Link Between the Gut Microbiota and Brain. [Online]. In: *Advances in Nutrition*, 2020, vol. 11, no. 3, pp. 709-723. E-ISSN: 2161-8313. doi: 10.1093/ADVANCES/NMZ127. [citat 25.10.2023]. Disponibil:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31825083/>.
- 97 JIANG, H., LI, C., WEI, B. et al. Serum Total Protein, Albumin, Globulin, and Prealbumin in Acne Patients. [Online]. In: *Research Square*, 2020, Preprint ID 251314. E-ISSN: 2693-5015. doi: 10.21203/rs.3.rs-122981/v1. [citat 27.10.2023]. Disponibil:
<https://www.researchsquare.com/article/rs-122981/v1>.
- 98 SIVASHANMUGAM, M., JAIDEV, J., UMASHANKAR, V., SULOCHANA, K. N. Ornithine and its role in metabolic diseases: An appraisal. [Online]. In: *Biomedicine & pharmacotherapy*, 2017, vol. 86, pp. 185-194. E-ISSN: 0753-3322. doi: 10.1016/J.BIOPHA.2016.12.024. [citat 27.10.2023]. Disponibil:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27978498/>.
- 99 MILLS, C. D. Macrophage Arginine Metabolism to Ornithine/Urea or Nitric Oxide/Citrulline: A Life or Death Issue. [Online]. In: *Crit Rev Immunol*, 2001, vol. 21, no. 5, pp. 399-425. E-ISSN: 2162-6472. doi: 10.1615/CRITREVIMMUNOL.V21.I5.10. [citat 19.10.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11942557/>.
- 100 WATFORD, M. *Encyclopedia of Biological Chemistry*. 3rd Edition. Ch. Amino Acids: Ornithine Cycle. [Online]. Elsevier, 2021, 4822 p. E-ISBN: 978-0128220405. doi: 10.1016/B978-0-12-819460-7.00062-1. [citat 08.11.2023]. Disponibil:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780128194607000621?via%3Dihub>.
- 101 THOMSEN, K. L., ERIKSEN, P. L., KERBERT, A. J. et al. Role of ammonia in NAFLD: An unusual suspect. [Online]. In: *JHEP Reports*, 2023, vol. 5, no. 7, Article ID 100780. ISSN: 2589-5559. doi: 10.1016/J.JHEPR.2023.100780. [citat 14.06.2024]. Disponibil:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37425212/>.
- 102 De CHIARA, F., HEEBØLL, S., MARRONE, G. et al. Urea cycle dysregulation in non-alcoholic fatty liver disease. [Online]. In: *J Hepatol*, 2018, vol. 69, no. 4, pp. 905-915. E-ISSN: 0270-9139. doi: 10.1016/J.JHEP.2018.06.023. [citat 14.11.2023]. Disponibil:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29981428/>.
- 103 DELGADO, T. C., DE LAS HERAS, J., MARTÍNEZ-CHANTAR, M. L. Understanding gut-liver axis nitrogen metabolism in Fatty Liver Disease. [Online]. In: *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, vol. 13, Article ID 1058101. E-ISSN: 1664-2392. doi: 10.3389/FENDO.2022.1058101/BIBTEX. [citat 14.11.2023]. Disponibil:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36589817/>.
- 104 CHU, G., SALZMAN, J. Hyperammonemia after capecitabine associated with occult impairment of the urea cycle. [Online]. In: *Cancer Med*, 2019, vol. 8, no. 5, pp. 1996-2004.

- E-ISSN: 2045-7634. doi: 10.1002/CAM4.2036. [citat 14.11.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30977266/>.
- 105 BAKER, A. L. Amino Acids in Liver Disease: A Cause of Hepatic Encephalopathy? [Online]. In: *JAMA*, 1979, vol. 242, no. 4, pp. 355-356. ISSN: 0098-7484. doi: 10.1001/JAMA.1979.03300040041025. [citat 17.11.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/448942/>.
 - 106 TAJIRI, K., SHIMIZU, Y. Branched-chain amino acids in liver diseases. [Online]. In: *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2018, vol. 3, Article ID 47. E-ISSN: 2415-1289. doi: 10.21037/TGH.2018.07.06. [citat 17.11.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30148232/>.
 - 107 PARK, J.G., TAK, W.Y., PARK, S.Y. et al. Effects of branched-chain amino acids (BCAAs) on the progression of advanced liver disease: A Korean nationwide, multicenter, retrospective, observational, cohort study. [Online]. In: *Medicine*, 2017, vol. 96, no. 24, Article ID e6580. E-ISSN: 1536-5964. doi: 10.1097/MD.00000000000006580. [citat 14.11.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28614215/>.
 - 108 CONDRAȚCHI, L. *Modificările clinico-metabolice și corecția lor la pacienții cu encefalopatie în ciroza hepatică*. Teza de doctor în medicină. Chisinau, 2009. 109 p.
 - 109 DALANGIN, R., KIM, A., CAMPBELL, R. E. The Role of Amino Acids in Neurotransmission and Fluorescent Tools for Their Detection. [Online]. In: *Int J Mol Sci*, 2020, vol. 21, no. 17, pp. 1-36. E-ISSN: 1422-0067. doi: 10.3390/IJMS21176197. [citat 14.11.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32867295/>.
 - 110 PATRI, M., PATRI, M. *Neurochemical Basis of Brain Function and Dysfunction*. Ch. Synaptic Transmission and Amino Acid Neurotransmitters. [Online]. IntechOpen, 2019. eBOOK (PDF). 78 p. ISBN: 978-1-83880-025-3. doi: 10.5772/INTECHOPEN.82121. [citat 14.11.2023]. Disponibil: <https://www.intechopen.com/chapters/68712>.
 - 111 SOOKOIAN, S., PIROLA, C. J. Alanine and aspartate aminotransferase and glutamine-cycling pathway: Their roles in pathogenesis of metabolic syndrome. [Online]. In: *World Journal of Gastroenterology*, 2012, vol. 18, no. 29, Article ID 3775. E-ISSN: 1007-9327. doi: 10.3748/WJG.V18.I29.3775. [citat 14.11.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22876026/>.
 - 112 Lala, V., Zubair, M., Minter, D.A. *Liver Function Tests*. [Updated 2023 Jul 30]. [Online]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025 Jan. [citat 17.02.2025]. Disponibil: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482489/>.
 - 113 PRATI, D., TAIOLI, E., ZANELLA, A. et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. [Online]. In: *Ann Intern Med*, 2002, vol. 137, no. 1, pp. 1-10. E-ISSN: 1539-3704. doi: 10.7326/0003-4819-137-1-200207020-00006. [citat 14.11.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12093239/>.
 - 114 VALENTI, L., PELUSI, S., BIANCO, C. et al. Definition of Healthy Ranges for Alanine Aminotransferase Levels: A 2021 Update. [Online]. In: *Hepatol Commun*, 2021, vol. 5, no. 11, pp. 1824-1832. E-ISSN: 2471-254X. doi: 10.1002/HEP4.1794. [citat 28.12.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34520121/>.
 - 115 КОЛЬМАН, Я., РЁМ, К.-Г. *Наглядная биохимия*, 9th ed. М.: Лаборатория знаний, 2023. 514 с. ISBN: 978-5-93208-650-6.

- 116 VÍTEK, L., TIRIBELLI, C. Bilirubin: The yellow hormone? [Online]. In: *J Hepatol*, 2021, vol. 75, no. 6, pp. 1485-1490. E-ISSN: 2994-4287. doi: 10.1016/J.JHEP.2021.06.010. [citát 14.11.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34153399/>.
- 117 NAIDU, B.T.K., RAJU, K.S., BHASKARARAO, J.V., KUMAR, N. Gamma-Glutamyl Transferase as a Diagnostic Marker of Metabolic Syndrome. [Online]. In: *Cureus*, 2023, vol. 27, no. 15 (6), Article ID e41060. ISSN: 2168-8184. doi: 10.7759/cureus.41060. [citát 19.12.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37519590/>.
- 118 KOENIG, G., SENEFF, S. Gamma-Glutamyltransferase: A Predictive Biomarker of Cellular Antioxidant Inadequacy and Disease Risk. [Online]. In: *Dis Markers*, 2015, vol. 2015, Article ID 818570. E-ISSN: 0278-0240. doi: 10.1155/2015/818570. [citát 14.11.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26543300/>.
- 119 XIANGYU, P., ZHAO, J., WU, Y. Serum alkaline phosphatase level is correlated with the incidence of cerebral small vessel disease. [Online]. In: *Clin Invest Med*, 2019 vol. 23, no. 42(1), p. E47-E52. E-ISSN: 0021-9738. doi: 10.25011/cim.v42i1.32392. [citát 17.11.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30904036/>.
- 120 WALKER, H.K., HALL, W.D., HURST, J.W. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd edition. Chapter 101. Serum Albumin and Globulin (BUSHER, J.T.). [Online]. Boston: Butterworths, 1990. 1118 p. ISBN: 978-0409900774. [citát 14.11.2023]. Disponibil: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK204/>.
- 121 SHEINENZON, A., SHEHADEH, M., MICHELIS, R. et al. Serum albumin levels and inflammation. [Online]. In: *Int J Biol Macromol*, 2021, vol. 184, pp. 857-862. E-ISSN: 0141-8130. doi: 10.1016/J.IJBIOMAC.2021.06.140. [citát 17.11.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34181998/>.
- 122 CARVALHO, J. R., MACHADO, M. V. New Insights About Albumin and Liver Disease. [Online]. In: *Ann Hepatol*, 2018, vol. 17, no. 4, pp. 547-560. E-ISSN: 1665-2681. doi: 10.5604/01.3001.0012.0916. [citát 17.11.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29893696/>.
- 123 DORGALALEH, A., FAVALORO, E. J., BAHRAINI, M., RAD, F. Standardization of Prothrombin Time/International Normalized Ratio (PT/INR). [Online]. In: *Int J Lab Hematol*, 2021, vol. 43, no. 1, pp. 21-28. E-ISSN: 1751-5521. doi: 10.1111/IJLH.13349. [citát 17.11.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32979036/>.
- 124 JANSSEN, R., VISSER, M. P. J., DOFFERHOFF, A. S. M. et al. Vitamin K metabolism as the potential missing link between lung damage and thromboembolism in Coronavirus disease 2019. [Online]. In: *Br J Nutr*, 2021, vol. 126, no. 2, pp. 191-198. E-ISSN: 0007-1145. doi: 10.1017/S0007114520003979. [citát 17.11.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33023681/>.
- 125 DIMITRIADIS, G.D., MARATOU, E., KOUNTOURI, A. et al. Regulation of Postabsorptive and Postprandial Glucose Metabolism by Insulin-Dependent and Insulin-Independent Mechanisms: An Integrative Approach. [Online]. In: *Nutrients*, 2021, vol. 6, no. 13 (1) p. 159 (33). ISSN: 2072-6643. doi: 10.3390/nu13010159. [citát 19.11.2023]. Disponibil: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7825450/pdf/nutrients-13-00159.pdf>.
- 126 HAN, H., KANG, G., KIM, J. et al. Regulation of glucose metabolism from a liver-centric perspective. [Online]. In: *Exp Mol Med*, 2016, vol. 48, no. 3, Article ID e218. E-

- ISSN: 2092-6413. doi: 10.1038/emm.2015.122. [citat 19.11.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26964834/>
- 127 LUPASCO, I., **BEREZOVSCAIA, E.**, DUMBRAVA, V.-T. Psychosomatic Disorders in Chronic Diffuse Liver Diseases. [Online]. In: *Proceeding "Meeting of the Romanian-Society-of-Neurogastroenterology NEUROGASTRO 2017"*. Bologna: Filodiritto Editore Proceedings, 2017, pp. 190-195. ISBN: 978-88-95922-89-8. [citat 17.11.2023]. Disponibil: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000406422100036>.
 - 128 ADINOLFI, L. E., NEVOLA, R., RINALDI, L. et al. Chronic Hepatitis C Virus Infection and Depression. [Online]. In: *Clin Liver Dis*, 2017, vol. 21, no. 3, pp. 517-534. E-ISSN: 2046-2484. doi: 10.1016/J.CLD.2017.03.007. [citat 19.11.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28689590/>.
 - 129 KHUHRO, Q., SHAIKH, H., WASHDEV, HASHMI, S. Depression trends in Hepatitis-C PCR positive and PCR negative patients. [Online]. In: *Pak J Med Sci*, 2022, vol. 38, no. 1, p. 162. E-ISSN: 1681-715X. doi: 10.12669/PJMS.38.1.4788. [citat 19.11.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35035419/>.
 - 130 CARTA, M.G., ANGST, J., MORO, M.F. et al. Association of chronic hepatitis C with recurrent brief depression. [Online]. In: *J Affect Disord*, 2012, vol. 141, no. 2-3, pp. 361-366. E-ISSN: 2666-9153. doi: 10.1016/J.JAD.2012.03.020. [citat 15.11.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22609196/>.
 - 131 QURESHI, M. O., KHOKHAR, N., SHAFQAT, F. Severity of Depression in Hepatitis B and Hepatitis C Patients. [Online]. In: *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 2012, vol. 22, no. 10, pp. 632-634. E-ISSN: 1022-386X. doi: 10.2012/JCPSP.632634. [citat 19.11.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23058145/>.
 - 132 DIAGNE, B. J., HAKIMA, A., EL HARCH, I. et al. Depression and Anxiety in Patients with Hepatitis B and C in a Moroccan Region: A Cross-Sectional Study. [Online]. In: *Open Access Library Journal*, 2022, vol. 9, no. 11, pp. 1-12. E-ISSN: 2333-9721. doi: 10.4236/OALIB.1109450. [citat 19.11.2023]. Disponibil: <https://www.scirp.org/journal/paperinformation?paperid=121130>.
 - 133 GUTIÉRREZ-ROJAS, L., DE LA GÁNDARA MARTÍN, J. J., GARCÍA BUEY, L. et al. Patients with severe mental illness and hepatitis C virus infection benefit from new pangenotypic direct-acting antivirals: Results of a literature review. [Online]. In: *Gastroenterol Hepatol*, 2023, vol. 46, no. 5, pp. 382-396. E-ISSN: 2373-6372. doi: 10.1016/J.GASTROHEP.2022.06.001. [citat 15.11.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35718017/>.
 - 134 YILMAZ, A., UCMAK, F., DÖNMEZDİL, S. et al. Somatosensory Amplification, Anxiety, and Depression in Patients With Hepatitis B: Impact on Functionality. [Online]. In: *Medicine (Baltimore)*, 2016, vol. 95, no. 21, Article ID e3779. E-ISSN: 0025-7974. doi: 10.1097/MD.00000000000003779. [citat 19.11.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27227947/>.
 - 135 HAZAVEH, M. M., DORMOHAMMADI TOOSI, T., TOOSI, M. N. et al. Prevalence and severity of depression in chronic viral hepatitis in Iran. [Online]. In: *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2015, vol. 3, no. 3, pp. 234-237. E-ISSN: 2304-1412. doi: 10.1093/gastro/gou091. [citat 19.11.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25663386/>.

- 136 LIN, X.H., TENG, S., WANG, L. et al. Fatigue and its associated factors in liver transplant recipients in Beijing: a cross-sectional study. [Online]. In: *BMJ Open*, 2017, vol. 7, no. 2, Article ID e011840. E-ISSN: 2044-6055. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011840. [citat 23.11.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28235963/>.
- 137 PAVLOVIĆ, Z., DELIĆ, D., MARIĆ, N.P. et al. Depressive symptoms in patients with hepatitis C treated with pegylated interferon alpha therapy: a 24-week prospective study. [Online]. In: *Psychiatr Danub*, 2011, vol. 23, no. 4, pp. 370-377. E-ISSN: 0353-5053. [citat 23.11.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22075738/>.
- 138 ГУТНИК, В.В. Распространенность признаков астенического синдрома у студентов медицинского университета. [Online]. В: *Смоленский медицинский альманах*, 2021, №1. сс. 98-101. ISSN: 2413-9246. [citat 23.11.2023]. Disponibil: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-priznakov-astenicheskogo-sindroma-u-studentov-meditsinskogo-universiteta>.
- 139 BILLONES, R., LIWANG, J.K., BUTLER, K. Dissecting the fatigue experience: A scoping review of fatigue definitions, dimensions, and measures in non-oncologic medical conditions. [Online]. In: *Brain Behav Immun Health*, 2021, vol. 15, Article ID 100266. E-ISSN: 2666-3546. doi: 10.1016/J.BBIH.2021.100266. [citat 23.11.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34589772/>.
- 140 BATEMAN, L., BESTED, A.C., BONILLA, H.F. et al. Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome: Essentials of Diagnosis and Management. Consensus Recommendations. [Online]. In: *Mayo Clin Proc*, 2021, vol. 96, pp. 2861-2878. E-ISSN: 0025-6196. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.07.004. [citat 23.11.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34454716/>.
- 141 SWAIN, M.G., JONES, D.E.J. Fatigue in chronic liver disease: New insights and therapeutic approaches. [Online]. In: *Liver International*, 2019, vol. 39, no. 1, pp. 6-19. E-ISSN: 1478-3231. doi: 10.1111/LIV.13919. [citat 23.11.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29935104/>.
- 142 GERBER, L.H., WEINSTEIN, A.A., MEHTA, R., YOUNOSSI, Z.M. Importance of fatigue and its measurement in chronic liver disease. [Online]. In: *World J Gastroenterol*, 2019, vol. 25, no. 28, Article ID 3669. ISSN: 2766-788X. doi: 10.3748/WJG.V25.I28.3669. [citat 23.11.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31391765/>.
- 143 MORETTI, R., CARUSO, P., GAZZIN, S. Non-alcoholic fatty liver disease and neurological defects. [Online]. In: *Ann Hepatol*, 2019, vol. 18, no. 4, pp. 563-570. E-ISSN: 1665-2681. doi: 10.1016/J.AOHEP.2019.04.007. [citat 28.11.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31080056/>.
- 144 SHAH, N.M., MALHOTRA, A.M., KALTSAKAS, G. Sleep disorder in patients with chronic liver disease: a narrative review. [Online]. In: *J Thorac Dis*, 2020, vol. 12, no. Suppl 2, Article ID S248. E-ISSN: 2072-1439. doi: 10.21037/JTD-CUS-2020-012. [citat 23.11.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33214928/>.
- 145 LIU, J., GONG, X., LV, H. et al. Is fatigue related to the severity of liver inflammation in patients with chronic liver disease? A cross-sectional study. [Online]. In: *BMJ Open*, 2023, vol. 13, no. 4, Article ID e069028. E-ISSN: 2044-6055. doi: 10.1136/BMJOPEN-2022-069028. [citat 28.11.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37080620/>.

- 146 IVANOV, V., DUMANSCHI, C. *Protocol clinic național „Dislipidemiile” (PCN-78)*. [Online]. Chișinău, 2023. 51 p. [citat 28.11.2023] Disponibil: <https://ms.gov.md/wp-content/uploads/2023/03/PCN-78-Dislipidemiile.pdf>.
- 147 REVENCO, V. OCHIȘOR, V. Influența β -adrenoblocantului selectiv nebivolol asupra metabolismului lipidic la pacienții cu sindrom metabolic. [Online]. In: *Analele științifice ale USMF N. Testemițanu*, 2011, vol. 3, no. 12, pp. 13-17. ISSN: 1857-1719 [citat 28.11.2023]. Disponibil: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/16103.
- 148 CIOBANU, E. CROITORU, C. *Metodele de studiere și apreciere a stării de nutriție și a consumului de energie*. Chișinău: CEP Medicina, 2014. 68 p. [Online]. ISBN: 978-9975-118-31-6. [citat 28.11.2023]. Disponibil: <https://library.usmf.md/sites/default/files/2018-10/CiobanuElena.Metodele%20de%20studiere%20si%20apreciere%20a%20starii%20de%20nutritie%20si%20a%20consumului%20de%20energie.pdf>.
- 149 MEȘINA, V. *Metode de cercetare și evaluare a stării funcționale a organismului uman în timpul lucrului cu efort fizic*. Chișinău, 2013. 23 p. [citat 16.02.2023]. Disponibil: <https://ru.scribd.com/doc/240200781/Metodele-de-Cercetare-Si-Evaluare-a-Stării-Funcționale-a-Organismului-Uman-In-Timpul-Lucrului-Cu-Efort-Fizic#>.
- 150 WILLIAMS, B., MANCIA, G., SPIERING, W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). [Online]. In: *Eur Heart J*, 2018, vol. 39, no. 33, pp. 3021-3104. E-ISSN: 2752-4191. doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHY339. [citat 16.02.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165516/>.
- 151 MANCIA, G., KREUTZ, R., BRUNSTRÖM, M. et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). [Online]. In: *J Hypertens*, 2023, vol. 41, no. 12, pp. 1874-2071. E-ISSN: 2090-0384. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480. [citat 16.02.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37345492/>.
- 152 MANGRUM J. M. DIMARCO, J. P. The evaluation and management of bradycardia. [Online]. In: *N Engl J Med*, 2000, vol. 342, no. 10, pp. 703-709. E-ISSN: 0028-4793. doi: 10.1056/NEJM200003093421006. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10706901/>.
- 153 ВАГИН, Ю.Е., ДЕУНЕЖЕВА, С.М., ХЛЫТИНА, А.А. Вегетативный индекс Кердо: роль исходных параметров, области и ограничения применения. [Online]. В: *Физиология человека*, 2021, том 47, № 1, сс. 31-42. ISSN: 0131-1646. doi: 10.31857/S0131164620060120. [citat 21.02.2023]. Disponibil: <https://sciencejournals.ru/view-issue/?j=chelfiz&y=2021&v=47&n=1>
- 154 MINULESCU, M. *Teorie și practică în psihodiagnoză. Fundamente în măsurarea psihologică*. [Online]. București: Editura Fundației România de Măine, 2003. 238 p. [citat 21.02.2023]. Disponibil: <https://ru.scribd.com/doc/47537205/Mihaela-Minulescu-Teorie-si-practica-in-psihodiagnoza-Testarea-intelectului> .
- 155 ABDALLAH, A.M., SHARAFEDDIN, M.A. Depression, Anxiety and Stress in Egyptian Patients with Chronic Liver Diseases. [Online]. In: *The Egyptian Family Medicine Journal*,

- 2020, vol. 4, no. 1, pp. 42-57. E-ISSN: 2356-9581. doi: 10.21608/EFMJ.2020.90200. [citat 23.03.2023]. Disponibil: https://efmj.journals.ekb.eg/article_90200.html.
- 156 EGMOND, E., MARIÑO, Z., NAVINES, R. et al. Incidence of depression in patients with hepatitis C treated with direct-acting antivirals. [Online]. In: *Brazilian Journal of Psychiatry*, 2019, vol. 42, no. 1, pp. 72-76. E-ISSN: 1809-452X. doi: 10.1590/1516-4446-2018-0336. [citat 24.03.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31314868/>.
- 157 DU, X., HU, J., XUE, J. et al. Rate and Associated Factors of Fatigue in Chinese Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-Sectional Survey. [Online]. In: *Int J Gen Med*, 2024, vol. 17 pp. 2945-2953. E-ISSN: 1178-7074. doi: 10.2147/IJGM.S466980. [citat 23.11.2024]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38984071/>.
- 158 McPHAIL, S.M., AMARASENA, S., STUART, K.A. et al. Assessment of health-related quality of life and health utilities in Australian patients with cirrhosis. [Online]. In: *JGH Open*, 2021, vol. 5, no. 1, pp. 133-142. E-ISSN: 2397-9070. doi: 10.1002/jgh3.12462. [citat 24.03.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33490623/>.
- 159 ŠUMSKIENE, J., KUPČINSKAS, L., ŠUMSKAS, L. Health-related quality of life measurement in chronic liver disease patients, 2015. [Online]. In: *Medicina* (Kaunas), 2015, vol. 51, no. 4, pp. 201-208. ISSN: 1648-9144. doi: 10.1016/j.medic.2015.06.006. [citat 24.03.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26424183/>.
- 160 YOUNOSSI, Z.M., STEPANOVA, M., ESTEBAN, R. et al. Superiority of interferon-free regimens for chronic hepatitis C: The effect on health-related quality of life and work productivity. [Online]. In: *Medicine (Baltimore)*, 2017, vol. 96, no. 7, Article ID e5914. E-ISSN: 0025-7974. doi: 10.1097/MD.0000000000005914. [citat 21.02.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28207507/>.
- 161 ЛУПАШКО, Ю., ТАРАН, Н., **БЕРЕЗОВСКАЯ, Е.** Качество жизни у пациентов с циррозом печени до трансплантации. [Online]. In: *Integrare prin cercetare și inovare. Conferința Integrare prin cercetare și inovare Chișinău, Moldova, 10-11 noiembrie 2020*, 2020, pp. 24-27. ISBN: 978-9975-152-50-1. [citat 06.01.2024]. Disponibil: https://ibn.idsi.md/en/vizualizare_articol/114262
- 162 КОМЕЛЯГИНА, Е.Ю., АНЦИФЕРОВ, М.Б., УВАРОВА, О.М. Русскоязычная версия опросника для оценки качества жизни больных с периферической полинейропатией: валидация и перспективы применения. [Online]. В: *Сахарный диабет*, 2014, том 17, № 2, сс. 56-65. ISSN: 2072-0378. doi: 10.14341/DM6450-4514. [citat 06.01.2024]. Disponibil: <https://cyberleninka.ru/article/n/russkoyazychnaya-versiya-oprosnika-dlya-otsenki-kachestva-zhizni-bolnyh-s-perifericheskoy-polineyropatiey-validatsiya-i-perspektivy/viewer>.
- 163 GRAGNANI, L., CERRETELLI, G., LORINI, S. et al. Interferon-free therapy in hepatitis C virus mixed cryoglobulinaemia: a prospective, controlled, clinical and quality of life analysis. [Online]. In: *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, vol. 48, no. 4, pp. 440-450. E-ISSN: 0269-2813. doi: 10.1111/apt.14845. [citat 08.01.2024]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29952013/>.
- 164 GUTTELING, J.J., BUSSCHBACH, J.J., DE MAN, R.A. et al. Logistic feasibility of health related quality of life measurement in clinical practice: Results of a prospective study in a large population of chronic liver patients. [Online]. In: *Health Qual Life Outcomes*, 2008,

- vol. 6, p. 97. E-ISSN: 1477-7525. doi: 10.1186/1477-7525-6-97. [citat 08.01.2024]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19000316/>.
- 165 ORR, J.G., HOMER, T., TERNENT, L. et al. Health related quality of life in people with advanced chronic liver disease, Nov. 01, 2014. [Online]. In: *J Hepatol*. 2014, vol. 61, no. 5, pp. 1158-1165. E-ISSN: 0270-9139. doi: 10.1016/j.jhep.2014.06.034. [citat 08.01.2024]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25010259/>.
- 166 **БЕРЕЗОВСКАЯ, Е.**, ЛУПАШКО, Ю., ВЕНГЕР, И., КИРВАС, Е. Методы оценки качества жизни у пациентов с хроническими гепатопатиями. [Online]. In: *Integrare prin cercetare și inovare*. [Online]. In: *Conferința Integrare prin cercetare și inovare Chișinău, Moldova, 10-11 noiembrie 2020*, Chisinau, 2020, pp. 32-35. ISBN: 978-9975-152-50-1. [citat 21.10.2022]. Disponibil: https://ibn.idsi.md/en/vizualizare_articol/114264.
- 167 DARII, E., HOTINEANU, V., CAZACOV, V. Validarea și adaptarea în limba română a chestionarului SF-LDQOL, forma scurtă, modificat prin întrebări complementare. Validation and adaption of the combined multidimensional questionnaire SF-LDQOL, short form, modified through complementary question. [Online]. In: *Arta Medica*, 2016, vol. 1, no. 58, pp. 30-35. ISSN: 1810-1879. [citat 28.12.2023]. Disponibil: <https://core.ac.uk/download/pdf/335262449.pdf>.
- 168 MARDARE, I., FURTUNESCU, F. L., CLAUDIA, E. Measuring health related quality of life – methods and tools. [Online]. In: *Acta Medica Transilvanica*, 2019, vol. 24, no. 2, pp. 6-8. Online ISSN: 1453-1968. ISSN: 2285-7079. [citat 28.12.2023]. Disponibil: <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/full/10.5555/20193313948>.
- 169 RAISON, C.L., BORISOV, A.S., BROADWELL, S.D. et al. Depression during pegylated interferon-alpha plus ribavirin therapy: prevalence and prediction. [Online]. In: *J Clin Psychiatry*, 2005, vol. 66, no. 1, pp. 41-48. E-ISSN: 0160-6689. doi: 10.4088/JCP.v66n0106. [citat 21.10.2022]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15669887/>.
- 170 ZUNG, W.W. Zung Self-Rating Depression Scale (SDS). [Online]. In: *Arch Gen Psychiatry*, 1965, vol. 12, no. 1, pp. 63-70. doi: 10.1001/archpsyc.1965.01720310065008. [citat 17.10.2022]. Disponibil: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/488696>.
- 171 KOENIG, H.G., COHEN, H.J., BLAZER, D.G. et al. A brief depression scale for use in the medically ill. [Online]. In: *Int J Psychiatry Med*, 1992, vol. 22, no. 2, pp. 183-195. E-ISSN: 0091-2174. doi: 10.2190/M1F5-F40P-C4KD-YPA3. [citat 21.10.2022]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1517023/>.
- 172 MALAGUARNERA, M., DI FAZIO, I., RESTUCCIA, S. et al. Interferon Alpha-Induced Depression in Chronic Hepatitis C Patients: Comparison between Different Types of Interferon Alpha. [Online]. In: *Neuropsychobiology*, 1998, vol. 37, no. 2, pp. 93-97. E-ISSN: 0302-282X. doi: 10.1159/000026485. [citat 25.10.2022]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9566274/>.
- 173 **БЕРЕЗОВСКАЯ, Е.** Психометрические методы в диагностике депрессии у пациентов с хроническими вирусными гепатитами. [Online]. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții*, 2018, vol. 1, no. 334, pp. 39-49. ISSN: 1857-064X. [citat 25.10.2022]. Disponibil: https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/39-49.pdf.

- 174 NACU, A., REVENCO, M., CUROCICHIN, G. et al. *Protocol clinic național PCN-255. Depresia*. Chisinau, 2016. 65 p.
- 175 CHIHAI, J., NACU, A., DELIV, I. et al. *Protocol clinic național PCN-255. Depresia* (ediția II). [Online]. Chișinău, 2023. 156 p. [citât 14.01.2025]. Disponibil: <https://ms.gov.md/wp-content/uploads/2023/12/PCN-255-Depresia-ediția-II-aprobat-prin-Ordinul-MS-nr.1146-din-20.12.2023.pdf>.
- 176 DUNSTAN, D.A., SCOTT, N. Norms for Zung's Self-rating Anxiety Scale. [Online]. In: *BMC Psychiatry*, 2020, vol. 20, no. 1, pp. 1-8. E-ISSN: 1471-244X. doi: 10.1186/S12888-019-2427-6/TABLES/9. [citât 21.10.2022]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32111187/>.
- 177 CHIHAI, J., NACU, A., COȘCIUG, I. et al. *Protocol clinic național PCN-278. Tulburări de anxietate* (Ediția II). [Online]. Chișinău, 2023. 109 p. [citât 14.01.2025]. Disponibil: <https://ms.gov.md/wp-content/uploads/2023/12/PCN-278-Tulburarile-de-anxietate-editia-II-aprobat-prin-Ordinul-MS-nr.-1145-din-20.12.2023.pdf>
- 178 NACU, A., CHIHAI, J., ZARA, V. et al. *Protocol clinic național PCN-278. Tulburări de anxietate la adult*. Chisinau, 2017. 77 p.
- 179 CENTANNI, S., DI MARCO, F., CASTAGNA, F. Original Articles: Psychological issues in the treatment of asthmatic patients. [Online]. In: *Respir Med*, 2000, vol. 94, pp. 742-749. E-ISSN: 1532-3064. doi: 10.1053/rmed.1999.0766. [citât 21.10.2022]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10955748/>.
- 180 **БЕРЕЗОВСКАЯ, Е., ЛУПАШКО, Ю., ГЛИЖИН, А., ГОЛОВАТЮК, Л.** Уровни депрессии и тревожности у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени. [Online]. In: *Culegerea de lucrări științifice ale Conferinței științifice naționale cu participare internațională Integrare prin cercetare și inovare*, Chișinău, 2019, pp. 73-76. ISBN: 978-9975-149-46-4. [citât 21.10.2022]. Disponibil: https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/73-76_14.pdf.
- 181 OLATUNJI, B.O., DEACON, B.J., ABRAMOWITZ, J.S. et al. Dimensionality of somatic complaints: Factor structure and psychometric properties of the Self-Rating Anxiety Scale. [Online]. In: *J Anxiety Disord*, 2006, vol. 20, no. 5, pp. 543-561. E-ISSN: 0887-6185. doi: 10.1016/J.JANXDIS.2005.08.002. [citât 21.10.2022]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16198532/>.
- 182 ROSTAMI-NEJAD, M., TARAGHIKHAH, N., CIACCI, C. et al. Anxiety Symptoms in Adult Celiac Patients and the Effect of a Gluten-Free Diet: An Iranian Nationwide Study. [Online]. In: *Inflamm Intest Dis*, 2020, vol. 5, no. 1, pp. 42-48. E-ISSN: 2296-9365. doi: 10.1159/000505657. [citât 21.10.2022]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32232054/>.
- 183 YOUNOSSI, Z.M., KREMER, A.E., SWAIN, M.G. et al. Assessment of fatigue and its impact in chronic liver disease. [Online]. In: *J Hepatol*, 2024, vol. 81, no. 4, pp. 726-742. E-ISSN: 0270-9139. doi: 10.1016/J.JHEP.2024.04.008/ATTACHMENT/8E40A121-B601-41B1-A8FD-975759A975B2/MMC1.DOCX. [citât 21.10.2022]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38670320/>.
- 184 KIEFFER, J.M., STARREVELD, D.E., BOEKHOUT, A. et al. A questionable factor structure of the multidimensional fatigue inventory in the general Dutch population. [Online]. In: *J Clin Epidemiol*, 2021, vol. 137, pp. 266-276. ISSN: 1179-1349. doi:

- 10.1016/J.JCLINEPI.2021.05.005. [citat 21.10.2022]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34000387/>.
- 185 PAVLOV, A.I., IVOLGIN, A.F., KATENKO, S.V. et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease with concomitant asthenic syndrome. [Online]. In: *Ter Arkh.*, 2021, vol 93, no. 8, pp. 890-896. E-ISSN: 2309-5342. doi: 10.26442/00403660.2021.08.200974. [citat 27.10.2022]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36286883/>, <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/79423>.
- 186 HINZ, A., BENZING, C., BRÄHLER, E. et al. Psychometric Properties of the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20), Derived From Seven Samples. [Online]. In: *J Pain Symptom Manage*, 2020, vol. 59, no. 3, pp. 717-723. E-ISSN: 0885-3924. doi: 10.1016/J.JPAINSYMMAN.2019.12.005. [citat 21.10.2022]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31837450/>.
- 187 CIUIU, D. On Jarque-Bera normality test. [Online]. In: *Working Papers of Macroeconomic Modelling Seminar*. 2008. [citat 29.12.2022]. Disponibil: <https://econpapers.repec.org/RePEc:rjr:wpmems:081802>
- 188 Функция НОРМПАСП [Online]. In: *Служба поддержки Майкрософт*. [citat 11.06.2023]. Disponibil: <https://support.microsoft.com/ru-ru/office/%D1%84%D1%83%D0%BD%D0%BA%D1%86%D0%B8%D1%8F-%D0%BD%D0%BE%D1%80%D0%BC%D1%80%D0%B0%D1%81%D0%BF-126db625-c53e-4591-9a22-c9ff422d6d58>.
- 189 Функция СТЬЮДЕНТ.ТЕСТ [Online]. In: *Служба поддержки Майкрософт*. [citat 22.12.2024]. Disponibil: <https://support.microsoft.com/ru-ru/office/%D1%84%D1%83%D0%BD%D0%BA%D1%86%D0%B8%D1%8F-%D1%81%D1%82%D1%8C%D1%8E%D0%B4%D0%B5%D0%BD%D1%82-%D1%82%D0%B5%D1%81%D1%82-d4e08ec3-c545-485f-962e-276f7cbcd055>
- 190 BOSTAN, M. Aplicarea testului (u) Mann - Whitney la prelucrarea rezultatelor experimentale privind studierea cursului universitar Teoria Grafurilor. [Online]. In: *Conference on Applied and Industrial Mathematics. CAIM, 2022. Proceedings of the 29th Conference on Applied and Industrial Mathematics, dedicated to the memory of Academician Mitrofan M. Choban, August 25-27, 2022*. Ch.: US Tiraspol, 2022. pp. 72-77. ISBN: 978-9975-76-401-8. [citat 21.10.2022]. Disponibil: https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/72-77_37.pdf.
- 191 СИДОРЕНКО, Е. В. *Методы математической обработки в психологии*. [Online]. СПб.: ООО «РЕЧЬ», 2000. 350 с. ISBN: 5-9268-0010-2. [citat 21.10.2022]. Disponibil: http://umo.edu.ua/images/content/aspirantura/zabezp_discipl/sidorenko.pdf.
- 192 Coeficientul de corelație Pearson. [Online]. In: *invatatiaceri.ro*. [citat 11.06.2023]. Disponibil: <https://invatatiaceri.ro/excel-modeling/coeficientul-de-corelatie-pearson/>.
- 193 Функция ПИРСОН [Online]. In: *Служба поддержки Майкрософт*. [citat 22.12.2024]. Disponibil: <https://support.microsoft.com/ru-ru/office/%D1%84%D1%83%D0%BD%D0%BA%D1%86%D0%B8%D1%8F-%D0%BF%D0%B8%D1%80%D1%81%D0%BE%D0%BD-0c3e30fc-e5af-49c4-808a-3ef66e034c18>.
- 194 КОШЕЛЕВА, Н.Н. Корреляционный анализ и его применение для подсчета ранговой корреляции Спирмена. [Online]. В: *Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук*, 2012, том 5, сс. 23-26. ISSN: 2073-0071. [citat 22.12.2024].

- Disponibil: <https://cyberleninka.ru/article/n/korrelyatsionnyy-analiz-i-ego-primenenie-dlya-podscheta-rangovoy-korrelyatsii-spirmena>.
- 195 WANG, W., REN, J., ZHOU, W. et al. Lean non-alcoholic fatty liver disease (Lean-NAFLD) and the development of metabolic syndrome: a retrospective study. [Online]. In: *Scientific Reports*, 2022, vol. 12, no. 1, pp. 1-10. E-ISSN: 2045-2322. doi: 10.1038/s41598-022-14701-0. [citat 22.12.2024]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35768441/>.
 - 196 CIARDULLO, S., GRASSI, G., MANCIA, G. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. [Online]. In: *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2022, vol. 34, no. 4, pp. 365-371. E-ISSN: 0954-691X. doi: 10.1097/MEG.0000000000002299. [citat 22.12.2024]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34678858/>.
 - 197 POLYZOS, S.A., KECHAGIAS, S., TSOCHATZIS, E.A. Review article: non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases: associations and treatment considerations. [Online]. In: *Aliment Pharmacol Ther*, 2021, vol. 54, no. 8, pp. 1013-1025. E-ISSN: 0269-2813. doi: 10.1111/APT.16575. [citat 22.12.2024]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34416040/>.
 - 198 KEIKHA, M., SAHEBKAR, A., JAMIALAHMADI, T., KARBALAEI, M. Metabolic syndromes, hepatitis B virus (HBV), and hepatitis C virus as three factors involved in the development of hepatic steatosis: a systematic review and meta-analysis. [Online]. In: *Reviews and Research in Medical Microbiology*, 2022, vol. 33, no. 3, pp. 139-147. E-ISSN: 2770-3150. doi: 10.1097/MRM.0000000000000303. [citat 22.12.2024]. Disponibil: <https://www.citedrive.com/en/discovery/metabolic-syndromes-hepatitis-b-virus-hbv-and-hepatitis-c-virus-as-three-factors-involved-in-the-development-of-hepatic-steatosis-a-systematic-review-and-meta-analysis/>.
 - 199 AKALAEV, R.N., SHARIPOVA, V.K., STOPNITSKIY, A.A., KHOZHIEV, K.S. Assessment of effect of chronic alcohol intoxication on certain parameters of the autonomic nervous system and cognitive functions. [Online]. In: *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 3, pp. 32-38. E-ISSN: 2541-8653. doi: <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-3-32-38>. [citat 22.12.2024]. Disponibil: https://www.vair-journal.com/jour/article/view/436?locale=en_US.
 - 200 ФИЛИППОВА, Л.П., БЕЛОБОРОДОВА, Э.И., БЕЛОБОРОДОВА, Е.В. et al. Качество жизни больных циррозом печени в зависимости от тонуса вегетативной нервной системы. [Online]. В: *Бюллетень сибирской медицины*, 2012, том 11, № 4, сс. 152-157. E-ISSN: 1682-0363. [citat 22.12.2024]. Disponibil: <https://cyberleninka.ru/article/n/kachestvo-zhizni-bolnyh-tsirrozm-pecheni-v-zavisimosti-ot-tonusa-vegetativnoy-nervnoy-sistemy>.
 - 201 KALMYKOVA, Y., KALMYKOV, S. The effectiveness of the physical therapy program for patients with metabolic syndrome based on the study of the dynamics of the functional state of the autonomic nervous system and hemodynamic parameters. [Online]. In: *Physical Rehabilitation and Recreational Health Technologies*, 2023, vol. 8, no. 2, pp. 117-127. E-ISSN: 2522-1914. doi: [https://doi.org/10.15391/prrht.2023-8\(2\).05](https://doi.org/10.15391/prrht.2023-8(2).05). [citat 28.12.2024]. Disponibil: <https://phrir.com/journal/article/view/23>.
 - 202 АМБАРЦУМЯН, А.Р., ЧУМАК, Б.А., ДЕРЯГИНА, Л.Е. и др. Критерии формирования жировой дегенерации печени у лиц различных возрастных групп в

- отдаленном периоде после миниинвазивной холецистэктомии. [Online]. В: *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*, 2023, том 31, № 2, сс. 231-242. E-ISSN: 2500-2546. doi: 10.17816/PAVLOVJ110948. [citat 21.10.2022]. Disponibil: <https://journals.eco-vector.com/pavlovj/article/view/110948>.
- 203 CASSIMAN, D., LIBBRECHT, L., SINELLI, N. et al. The Vagal Nerve Stimulates Activation of the Hepatic Progenitor Cell Compartment via Muscarinic Acetylcholine Receptor Type 3. [Online]. In: *Am J Pathol*, 2002, vol. 161, no. 2, p. 521. ISSN: 0002-9440. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64208-3. [citat 21.10.2022]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12163377/>
- 204 METZ, C.N., PAVLOV, V.A. Vagus nerve cholinergic circuitry to the liver and the gastrointestinal tract in the neuroimmune communicatome. [Online]. In: *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2018, vol. 315, no. 5, pp. G651-G658. ISSN: 0193-1857. doi: 10.1152/AJPGI.00195.2018. [citat 21.10.2022]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30001146/>.
- 205 BARRON, H.V., ALAM, I.M., LESH, D. et al. Autonomic Nervous System Tone Measured by Baroreflex Sensitivity Is Depressed in Patients With End-Stage Liver Disease. [Online]. In: *American Journal of Gastroenterology*, 1999, vol. 94, no. 4, pp. 986-989. E-ISSN: 1572-0241. doi: 10.1111/J.1572-0241.1999.01000.X. [citat 21.10.2022]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10201470/>.
- 206 YOUNOSSI, Z.M. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. [Online]. In: *J Hepatol*. 2019, vol. 70 no. 3, pp. 531-544. E-ISSN: 0270-9139. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.033. [citat 27.10.2022]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30414863/>.
- 207 SAMALA, N., DESAI, A., VILAR-GOMEZ, E. et al. Decreased Quality of Life Is Significantly Associated With Body Composition in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. [Online]. In: *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2020, vol. 18, no. 13, pp. 2980-2988.e4. E-ISSN: 1542-3565. doi: 10.1016/J.CGH.2020.04.046. [citat 21.10.2022]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32360826/>
- 208 **BEREZOVSCAIA, E., LUPAȘCO, I., DUMBRAVA, V.-T.** Quality of Life in patient with chronic hepatopeties. In: *Abstracts Book of Meeting of the romanian society of neurogastroenterology, Romania, Iasi, 7 -9 November 2019*, 2019, p. 28.
- 209 CHEN, P., ZHANG, F., SHEN, Y. et al. Health-Related Quality of Life and Its Influencing Factors in Patients with Hepatitis B: A Cross-Sectional Assessment in Southeastern China. [Online]. In: *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2021, vol. 2021. Article ID 9937591 (8 p.). E-ISSN: 2291-2789. doi: 10.1155/2021/9937591. [citat 21.10.2022]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34307240/>.
- 210 ALAY, H., YILMAZ, S., PARLAK, M. et al. The relationship between health-related quality of life and demographic characteristics in patients with chronic hepatitis B. [Online]. In: *Anatolian Current Medical Journal*, 2021, vol. 3, no. 2, pp. 130-135. E-ISSN: 2718-0115. doi: 10.38053/ACMJ.864261. [citat 21.10.2022]. Disponibil: <https://dergipark.org.tr/en/pub/acmj/issue/61961/864261>.
- 211 YOUNOSSI, Z.M., STEPANOVA, M., YOUNOSSI, I. et al. Development and validation of a hepatitis B-specific health-related quality-of-life instrument: CLDQ-HBV. [Online]. In: *J Viral Hepat*, 2021, vol. 28, no. 3, pp. 484-492. E-ISSN: 1352-0504. doi:

- 10.1111/JVH.13451. [citat 21.10.2022]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33306234/>.
- 212 ROMANCIUC, I. calitatea vieții pacienților cu hepatită cronică virală B. [Online]. In: *Sănătate publică, economie și management în medicină*, 2013, vol. 5, no. 50, pp. 156-160. ISSN: 1729-8687. [citat 21.10.2022]. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/95435.
- 213 COLOGNESI, M., GABBIA, D., DE MARTIN, S. Depression and Cognitive Impairment-Extrahepatic Manifestations of NAFLD and NASH. [Online]. In: *Biomedicines*, 2020, vol. 8, no. 7. Article ID 229. E-ISSN: 2227-9059. doi: 10.3390/BIOMEDICINES8070229. [citat 21.10.2022]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32708059/>.
- 214 NTONA S, PAPAETHYMIOU A, KOUNTOURAS J et al. Impact of nonalcoholic fatty liver disease-related metabolic state on depression. [Online]. In: *Neurochem Int*, 2023, vol. 163, Article ID 105484. E-ISSN: 0197-0186. doi: 10.1016/J.NEUINT.2023.105484. [citat 21.10.2022]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36634820/>.
- 215 RADFORD-SMITH, D.E., PATEL, P.J., IRVINE, K.M. et al. Depressive symptoms in non-alcoholic fatty liver disease are identified by perturbed lipid and lipoprotein metabolism. [Online]. In: *PLoS One*, 2022, vol. 17, no. 1, Article ID e0261555. E-ISSN: 1932-6203. doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0261555. [citat 27.10.2022]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34990473/>.
- 216 FERENCI, P. Diagnosis of Wilson disease. [Online]. In: *Handbook of Clinical Neurology*, 2017, vol. 142, pp. 171-180. E-ISSN: 0072-9752. doi: 10.1016/B978-0-444-63625-6.00014-8. [citat 21.10.2022]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28433100/>.
- 217 JIANG, Y. C. LI, Y. F. ZHOU, L. et al. Comparative metabolomics unveils molecular changes and metabolic networks of syringin against hepatitis B mice by untargeted mass spectrometry. [Online]. In: *RSC Adv*, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 461-473. E-ISSN: 2046-2069. doi: 10.1039/C9RA06332C. [citat 17.10.2022]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35492557/>.
- 218 **BEREZOVSCAIA, E., LUPASCO, Iu., DUMBRAVA, V.-T., VENGHER, I.** Psychogastroenterology in Neurogastroenterologyopathy: A Pragmatic Clinical Approach. In: „*Proceedings of the biennial meeting of the Romanian Society of Neurogastroenterology NeurogastRO-2019*”, (Iasi, Romania, 07-09 November 2019). [Online]. Bologna (Italy): Filodiritto Editore – Proceedings, 2020, pp. 17-23. ISBN: 978-88-85813-92-2. [citat 21.10.2022]. Disponibil: <https://ru.scribd.com/document/574124782/eBook-Proceedings-DY09>;
https://www.filodiritto.com/proceedings?field_cat_proceedings_target_id=17147&page=1
- 219 VASILYEV, V.B. Interactions of caeruloplasmin with other proteins participating in inflammation. [Online]. In: *Biochem Soc Trans*, 2010, Vol. 38 no. 4, pp. 947-951. E-ISSN: 0305-8778. doi: 10.1042/BST0380947. [citat 21.10.2022]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20658982/>.
- 220 ZHU, H.P., GU, Y.R., ZHANG, G.L. et al. Depression in patients with chronic hepatitis B and cirrhosis is closely associated with the severity of liver cirrhosis. [Online]. In: *Exp Ther Med*, 2016, vol. 12, no. 1, pp. 405-409. E-ISSN: 1792-0981. doi: 10.3892/ETM.2016.3271. [citat 15.12.2022]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27347069/>.

- 221 JELSNES-JØRGENSEN, L.P., MOUM, B., GRIMSTAD, T. et al. The multidimensional fatigue inventory (MFI-20): psychometrical testing in a Norwegian sample of inflammatory bowel disease (IBD) patients. [Online]. In: *Scand J Gastroenterol*, 2022, vol. 57, no. 6, pp. 683-689. E-ISSN: 0036-5521. doi: 10.1080/00365521.2022.2029939. [citat 15.12.2022]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35076321/>.
- 222 ZHONG, C., YIN, J., ZHENG, Z. et al. Risk factors associated with fatigue in chronic hepatitis B patients. [Online]. In: *Patient Prefer Adherence*, 2019, vol. 13, pp. 1065-1072. E-ISSN: 1177-889X. doi: 10.2147/PPA.S206953. [citat 15.12.2022]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31456634/>.
- 223 GUPTA, R., AVASTHI, A., CHAWLA, Y.K. et al. Psychiatric Morbidity, Fatigue, Stigma and Quality of Life of Patients With Hepatitis B Infection. [Online]. In: *J Clin Exp Hepatol*, 2020, vol. 10, no. 5, pp. 429-441. E-ISSN: 2392-1099. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2020.04.003>. [citat 15.12.2022]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33029051/>.
- 224 GOLUBEVA, J.A., SHEPTULINA, A.F., YAFAROVA, A.A. et al. Reduced Quality of Life in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease May Be Associated with Depression and Fatigue. [Online]. In: *Healthcare*, 2022, vol. 10, no. 9, Article ID 1699. E-ISSN: 2227-9032. doi: 10.3390/HEALTHCARE10091699. [citat 15.12.2022]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36141310/>.
- 225 YOUNOSSI, Z.M., PAIK, J.M., GOLABI, P. et al. The impact of fatigue on mortality of patients with non-alcoholic fatty liver disease: Data from National Health and nutrition examination survey 2005-2010 and 2017-2018. [Online]. In: *Liver International*, 2022, vol. 42, no. 12, pp. 2646-2661. ISSN: 1478-3231. doi: 10.1111/LIV.15437. [citat 15.03.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36161464/>.
- 226 CHANG, Y.Y., CHOU, C.H., CHIU, C.H. et al. Preventive Effects of Taurine on Development of Hepatic Steatosis Induced by a High-Fat/Cholesterol Dietary Habit. [Online]. In: *J Agric Food Chem*, 2011, vol. 59, no. 1, pp. 450-457. E-ISSN: 0021-8561. doi: 10.1021/JF103167U. [citat 07.01.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21126079/>.
- 227 AMETOV, A.S., TURKINA, S.V. Taurine is an amazing molecule in controlling metabolic syndrome. [Online]. In: *Endocrinology: News, Opinions, Training*, 2020, vol. 9, no. 3, pp. 44-51. E-ISSN: 2658-7416. doi: 10.33029/2304-9529-2020-9-3-44-51. [citat 15.12.2022]. Disponibil: https://endocrinology-journal.ru/en/jarticles_endo/581.html?SSr=51013488d908-ffffffff27c_07e60115083325-2e73.
- 228 YAMORI Y, TAGUCHI T, MORI H. et al. Low cardiovascular risks in the middle aged males and females excreting greater 24-hour urinary taurine and magnesium in 41 WHO-CARDIAC study populations in the world. [Online]. In: *J Biomed Sci*, 2010, vol. 17, no. Suppl 1, Article ID S21. E-ISSN: 1021-7770. doi: 10.1186/1423-0127-17-S1-S21. [citat 07.01.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20804596/>.
- 229 RIPPS, H., SHEN, W. Review: Taurine: A 'very essential' amino acid. [Online]. In: *Mol Vis*, 2012, vol. 18, Article ID 2673. E-ISSN: 1090-0535. [citat 23.06.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23170060/>.
- 230 RAFIEE, Z., GARCÍA-SERRANO, A.M., DUARTE, J.M.N. Taurine Supplementation as a Neuroprotective Strategy upon Brain Dysfunction in Metabolic Syndrome and Diabetes.

- [Online]. In: *Nutrients*, 2022, vol. 14, no. 6, Article ID 1292. ISSN: 2072-6643. <https://doi.org/10.3390/nu14061292>. [citat 23.06.2023]. Disponibil: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/6/1292>.
- 231 YANG, L., YANG, X., KONG, X. et al. Covariation Analysis of Serum and Urinary Metabolites Suggests Aberrant Glycine and Fatty Acid Metabolism in Chronic Hepatitis B. [Online]. In: *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 5, Article ID e0156166. E-ISSN: 1932-6203. doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0156166. [citat 07.01.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27228119/>.
- 232 JIN, R., BANTON, S., TRAN, V.T. et al. Amino acid metabolism is altered in adolescents with NAFLD - an untargeted, high resolution metabolomics study. [Online]. In: *J Pediatr*, 2016, vol. 172, pp. 14-19.e5. E-ISSN: 0022-3476. doi: 10.1016/J.JPEDS.2016.01.026. [citat 12.01.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26858195/>.
- 233 LI, X., SUN, L., ZHANG, W. et al. Association of serum glycine levels with metabolic syndrome in an elderly Chinese population. [Online]. In: *Nutr Metab (Lond)*, 2018, vol. 15, no. 1. Article ID 89 (9 p.). E-ISSN: 1743-7075. doi: 10.1186/S12986-018-0325-4. [citat 17.02.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30568717/>.
- 234 LEONETTI, S., HERZOG, R.I., CAPRIO, S. et al. Glutamate-Serine-Glycine Index: A Novel Potential Biomarker in Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. [Online]. In: *Children*, 2020, vol. 7, no. 12, Article ID 270 (7 p.). E-ISSN: 2227-9067. doi: 10.3390/CHILDREN7120270. [citat 21.04.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33291552/>.
- 235 RAZAK, M.A., BEGUM, P.S., VISWANATH, B. et al. Multifarious Beneficial Effect of Nonessential Amino Acid, Glycine: A Review. [Online]. In: *Oxid Med Cell Longev*, 2017, vol. 2017, Article ID 1716701 (8 p.). E-ISSN: 1942-0994. doi: 10.1155/2017/1716701. [citat 17.02.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28337245/>.
- 236 FERENCI, P., SCHAFER, D.F., KLEINBERGER, G. et al. Serum levels of gamma-aminobutyric-acid-like activity in acute and chronic hepatocellular disease. [Online]. In: *The Lancet*, 1983, vol. 322, no. 8354, pp. 811-814. ISSN: 1474-547X. doi: 10.1016/S0140-6736(83)90735-3. [citat 17.02.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6137647/>.
- 237 MORLEY, K.C., LAGOPOULOS, J., LOGGE, W. et al. Brain GABA levels are reduced in alcoholic liver disease: A proton magnetic resonance spectroscopy study. [Online]. In: *Addiction Biology*, 2020, vol. 25, no. 1, Article ID e12702. E-ISSN: 1355-6215. doi: 10.1111/ADB.12702. [citat 17.02.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30561840/>.
- 238 NISHIDA, N., YADA, N., HAGIWARA, S. et al. Unique features associated with hepatic oxidative DNA damage and DNA methylation in non-alcoholic fatty liver disease. [Online]. In: *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, vol. 31, no. 9, pp. 1646-1653. E-ISSN: 0815-9319. doi: 10.1111/JGH.13318. [citat 25.02.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26875698/>.
- 239 MAGER S, KLEINBERGER-DORON N, KESHET GI. et al. Ion binding and permeation at the GABA transporter GAT1. [Online]. In: *J Neurosci*, 1996, vol. 16, no. 17, pp. 5405-5414. E-ISSN: 0270-6474. doi: 10.1523/JNEUROSCI.16-17-05405.1996. [citat 25.02.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8757253/>.

- 240 SARASA, S.B., MAHENDRAN, R., MUTHUSAMY, G. et al. A Brief Review on the Non-protein Amino Acid, Gamma-amino Butyric Acid (GABA): Its Production and Role in Microbes. [Online]. In: *Curr Microbiol*, 2020, vol. 77, no. 4, pp. 534-544. E-ISSN: 0343-8651. doi: 10.1007/S00284-019-01839-W/METRICS. [citat 25.02.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31844936/>.
- 241 YANNI, A.E., AGROGIANNIS, G., NOMIKOS, T. et al. Oral supplementation with L-aspartate and L-glutamate inhibits atherogenesis and fatty liver disease in cholesterol-fed rabbit. [Online]. In: *Amino Acids*, 2010, vol. 38, no. 5, pp. 1323-1331. E-ISSN: 0939-4451. doi:10.1007/s00726-009-0340-x. [citat 25.02.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19701712/>.
- 242 CANBAY, A., SOWA, J.P. L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) as a Novel Approach for Therapy of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. [Online]. In: *Drugs*, 2019, vol. 79, no. 1, pp. 39-44. E-ISSN: 0012-6667. doi: 10.1007/S40265-018-1020-5/FIGURES/1. [citat 25.02.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30706422/>.
- 243 RÖNNBÄCK, L., HANSSON, E. On the potential role of glutamate transport in mental fatigue. [Online]. In: *J Neuroinflammation*, 2004, vol. 1, Article ID 22 (9 p.). E-ISSN: 1742-2094. doi: 10.1186/1742-2094-1-22. [citat 12.04.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15527505/>.
- 244 LIN, C. C., LIU, W. H., WANG, Z. H. et al. Vitamins B status and antioxidative defense in patients with chronic hepatitis B or hepatitis C virus infection. [Online]. In: *Eur J Nutr*, 2011, vol. 50, no. 7, pp. 499-506. E-ISSN: 1436-6207. doi: 10.1007/S00394-010-0156-1/METRICS. [citat 25.02.2023]. Disponibil: <https://www.springermedizin.de/vitamins-b-status-and-antioxidative-defense-in-patients-with-chr/8390612>.
- 245 KAŁUŻNA-CZAPLIŃSKA J, GAȚAREK P, CHIRUMBOLO S. et al. How important is tryptophan in human health?. [Online]. In: *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019, vol. 59, no. 1, pp. 72-88. E-ISSN: 1040-8398. doi: 10.1080/10408398.2017.1357534. [citat 19.02.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28799778/>.
- 246 FOSTER, G.R., IRVING, W.L., CHEUNG, M.C. et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. [Online]. In: *J Hepatol*, 2016, vol. 64, no. 6, pp. 1224-1231. E-ISSN: 0270-9139. doi: 10.1016/J.JHEP.2016.01.029. [citat 14.02.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26829205/>.
- 247 THOMSEN, K.L., GRØNBÆK, H., GLAVIND, E. et al. Experimental nonalcoholic steatohepatitis compromises ureagenesis, an essential hepatic metabolic function. [Online]. In: *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2014, vol. 307, no. 3, pp. G295-301. E-ISSN: 0193-1857. doi: 10.1152/AJPGI.00036.2014. [citat 19.02.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24924745/>.
- 248 De CHIARA, F., THOMSEN, K.L., HABTESION, A. et al. Ammonia Scavenging Prevents Progression of Fibrosis in Experimental Nonalcoholic Fatty Liver Disease. [Online]. In: *Hepatology*, 2020, vol. 71, no. 3, pp. 874-892. E-ISSN: 1527-3350. doi: 10.1002/HEP.30890. [citat 08.03.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31378982/>.
- 249 LIN, H., WONG, G.L., ZHANG, X. et al. U-shaped relationship between urea level and hepatic decompensation in chronic liver diseases. [Online]. In: *Clin Mol Hepatol*, 2022, vol.

- 28, no. 1, pp. 77-90. E-ISSN: 2287-2728. doi: 10.3350/CMH.2021.0188. [citat 08.03.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34736312/>.
- 250 KUNUTSOR, S. K. Gamma-glutamyltransferase - friend or foe within? [Online]. In: *Liver International*, 2016, vol. 36, no. 12, pp. 1723-1734. ISSN: 1478-3231. doi: 10.1111/LIV.13221. [citat 11.03.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27512925/>.
- 251 YILDIZ, İ.E., BAHÇECİ, İ., ILGAR, T. et al. Is liver biopsy necessary in patients with chronic hepatitis B with normal alanine aminotransferase level? [Online]. In: *Viral Hepatitis Journal*, 2022, vol. 28, no. 1, pp. 1-6. E-ISSN: 1365-2893. doi: 10.4274/VHD.GALENOS.2021.2021-7-1. [citat 08.03.2023]. Disponibil: <https://viralhepatitisjournal.org/articles/is-liver-biopsy-necessary-in-patients-with-chronic-hepatitis-b-with-normal-alanine-aminotransferase-level/doi/vhd.galenos.2021.2021-7-1>.
- 252 DUAN, M., CHI, X., XIAO, H. et al. High-normal alanine aminotransferase is an indicator for liver histopathology in HBeAg-negative chronic hepatitis B. [Online]. In: *Hepatol Int*, 2021, vol. 15, no. 2, pp. 318-327. E-ISSN: 1936-0533. doi: 10.1007/S12072-021-10153-2/METRICS. [citat 08.03.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33638049/>.
- 253 LIN, C.L., LIAO, L.Y., LIU, C.J. et al. Hepatitis B viral factors in HBeAg-Negative carriers with persistently normal serum alanine aminotransferase levels. [Online]. In: *Hepatology*, 2007, vol. 45, no. 5, pp. 1193-1198 E-ISSN: 1527-3350. doi: 10.1002/HEP.21585. [citat 08.03.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17464993/>.
- 254 LEE, D.S., EVANS, J.C., ROBINS, S.J. et al. Gamma glutamyltransferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: the Framingham Heart Study. [Online]. In: *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, vol. 27, no. 1, pp. 127-133. E-ISSN: 1079-5642. doi: 10.1161/01.ATV.0000251993.20372.40. [citat 08.03.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17095717/>.
- 255 CHAN, W.K., STHANESHWAR, P., NIK MUSTAPHA, N.R. et al. Limited Utility of Plasma M30 in Discriminating Non-Alcoholic Steatohepatitis from Steatosis – A Comparison with Routine Biochemical Markers. [Online]. In: *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 9, Article ID e105903. E-ISSN: 1932-6203. doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0105903. [citat 08.03.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25184298/>.
- 256 SENOYMAK, M.C., OZKAN, H. Evaluation of the Relationship between Insulin Resistance and HBV DNA Level in Patients with HBeAg-negative Chronic HBV Infection (Natural Course Phase 3). [Online]. In: *Euroasian J Hepatogastroenterol*, 2020, vol. 10, no. 2, pp. 85-91. E-ISSN: 2231-5128. doi: 10.5005/JP-JOURNALS-10018-1329. [citat 08.03.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33511070/>.
- 257 SOHRABI, M., AGHAPOUR, S., KHOONSARI, M. et al. Serum Alkaline Phosphate Level Associates with Metabolic Syndrome Components Regardless of Non-Alcoholic Fatty Liver; A Population-Based Study in Northern Iran. [Online]. In: *Middle East J Dig Dis*, 2023, vol.15, no. 3, pp. 175-179. E-ISSN: 2008-5249. doi: 10.34172/mejdd.2023.340. [citat 08.03.2023]. Disponibil: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10660317/>.
- 258 KIM, J.H., LEE, H.S., PARK, H.M., LEE, Y.J. Serum alkaline phosphatase level is positively associated with metabolic syndrome: A nationwide population-based study. [Online]. In: *Clinica Chimica Acta*, 2020, vol. 500, pp. 189-194. E-ISSN: 1873-3492. doi:

- 10.1016/J.CCA.2019.10.015. [citat 08.03.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31678575/>.
- 259 HU, J, ZHANG, X, GU, J. et al. Serum alkaline phosphatase levels as a simple and useful test in screening for significant fibrosis in treatment-naïve patients with hepatitis B e-antigen negative chronic hepatitis B. [Online]. In: *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2019, vol. 31, no. 7, Article ID 817. E-ISSN: 0954-691X. doi: 10.1097/MEG.0000000000001336. [citat 08.03.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30543572/>.
- 260 PRANEENARARAT, S, CHAMROONKUL, N, SRIPONGPUN, P. et al. HBV DNA level could predict significant liver fibrosis in HBeAg negative chronic hepatitis B patients with biopsy indication. [Online]. In: *BMC Gastroenterol*, 2014, vol. 14, no. 1, pp. 1-7. ISSN: 1471-230X doi: 10.1186/S12876-014-0218-6/TABLES/3. [citat 08.03.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25523185/>.
- 261 ZHOU, Y.J., ZOU, H., ZHENG, J.N. et al. Serum alkaline phosphatase, a risk factor for non-alcoholic fatty liver, but only for women in their 30s and 40s: evidence from a large cohort study. [Online]. In: *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, vol. 11, no. 3, pp. 269-276. E-ISSN: 1542-3565. doi: 10.1080/17474124.2017.1283984. [citat 08.03.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28095261/>.
- 262 CHANG, M.L., CHENG, J.S., CHIEN, R.N. et al. Hepatitis Flares Are Associated With Better Outcomes Than No Flare in Patients With Decompensated Cirrhosis and Chronic Hepatitis B Virus Infection. [Online]. In: *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2020, vol. 18, no. 9, pp. 2064-2072.e2. E-ISSN: 1542-3565. doi: 10.1016/J.CGH.2020.01.018. [citat 08.03.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31982607/>.
- 263 DU, M., ZHANG, S., XIAO, L. et al. The Relationship between Serum Bilirubin and Elevated Fibrotic Indices among HBV Carriers: A Cross-Sectional Study of a Chinese Population. [Online]. In: *Int J Mol Sci*, 2016, vol. 17, no. 12, Article ID 2057. E-ISSN: 1422-0067. doi: 10.3390/IJMS17122057. [citat 08.03.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27941693/>.
- 264 HINDS, T.D.J.R., ADEOSUN, S.O., ALAMODI, A.A. et al. Does bilirubin prevent hepatic steatosis through activation of the PPAR α nuclear receptor? [Online]. In: *Med Hypotheses*, 2016, vol. 95, pp. 54-57. E-ISSN: 0306-9877. doi: 10.1016/J.MEHY.2016.08.013. [citat 08.03.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27692168/>.
- 265 VÍTEK, L. Bilirubin as a predictor of diseases of civilization. Is it time to establish decision limits for serum bilirubin concentrations? [Online]. In: *Arch Biochem Biophys*, 2019, vol. 672, Article ID 108062. E-ISSN: 0003-9861. doi: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.108062>. [citat 08.03.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31376369/>.
- 266 BLOMME, B., VAN STEENKISTE, C., CALLEWAERT, N. et al. Alteration of protein glycosylation in liver diseases. [Online]. In: *J Hepatol*, 2009, vol. 50, no. 3, pp. 592-603. E-ISSN: 0270-9139. doi: 10.1016/J.JHEP.2008.12.010. [citat 08.03.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19157620/>.
- 267 CHARLTON, M. R. Protein metabolism and liver disease. [Online]. In: *Baillieres Clin Endocrinol Metab*, 1996, vol. 10, no. 4, pp. 617-635. E-ISSN: 0950-351X. doi: 10.1016/S0950-351X(96)80771-3. [citat 08.03.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9022955/>.

- 268 JAGDISH, R.K., MARAS, J.S., SARIN, S.K. Albumin in Advanced Liver Diseases: The Good and Bad of a Drug! [Online]. In: *Hepatology*, 2021, vol. 74, no. 5, pp. 2848-2862. E-ISSN: 1527-3350. doi: 10.1002/HEP.31836. [citat 08.03.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33772846/>.
- 269 MILANESCHI, Y., SIMMONS, W.K., VAN ROSSUM, E.F.C., PENNINX, B.W. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. [Online]. In: *Mol Psychiatry*, 2019, vol. 24, no. 1, pp. 18-33. E-ISSN: 1359-4184. doi: 10.1038/S41380-018-0017-5. [citat 08.03.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29453413/>.
- 270 PAN, A, KEUM, N, OKEREKE, OI et al. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. [Online]. In: *Diabetes Care*, 2012, vol. 35, no. 5, pp. 1171-1180. E-ISSN: 0149-5992. doi: 10.2337/DC11-2055. [citat 08.03.2023]. Disponibil: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3329841/>.
- 271 LABENZ, C, HUBER, Y, MICHEL, M et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Increases the Risk of Anxiety and Depression. [Online]. In: *Hepatol Commun*, 2020, vol. 4, no. 9, pp. 1293-1301. E-ISSN: 2471-254X. doi: 10.1002/HEP4.1541. [citat 15.03.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32923833/>.
- 272 KIM, D, YOO, ER, LI, AA et al. Depression is associated with non-alcoholic fatty liver disease among adults in the United States. [Online]. In: *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, vol. 50, no. 5, pp. 590-598. E-ISSN: 1365-2036. doi: 10.1111/APT.15395. [citat 15.03.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31328300/>.
- 273 LI, H, ZHU, W, ZHANG, L. et al. The metabolic responses to hepatitis B virus infection shed new light on pathogenesis and targets for treatment. [Online]. In: *Scientific Reports*, 2015, vol. 5, no. 1, pp. 1-8. E-ISSN: 2045-2322. doi: 10.1038/srep08421. [citat 15.03.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25672227/>.
- 274 CHEHADEH, W., AL-NAKIB, W. Severity of liver disease predicts the development of glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis B or C following achievement of sustained virological response to antiviral therapy. [Online]. In: *J Med Virol*, 2009, vol. 81, no. 4, pp. 610-618. E-ISSN: 0146-6615. doi: 10.1002/JMV.21396. [citat 15.03.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19235842/>.
- 275 WANG, CC, HSU, CS, LIU, CJ. et al. Association of chronic hepatitis B virus infection with insulin resistance and hepatic steatosis. [Online]. In: *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, vol. 23, no. 5, pp. 779-782. E-ISSN: 0815-9319. doi: 10.1111/J.1440-1746.2007.05216.X. [citat 15.03.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18028349/>.
- 276 WAN, Q., WANG, Y., TANG, H. Quantitative ¹³C Traces of Glucose Fate in Hepatitis B Virus-Infected Hepatocytes. [Online]. In: *Anal Chem*, 2017, vol. 89, no. 6, pp. 3293-3299. E-ISSN: 0003-2700. doi: 10.1021/ACS.ANALCHEM.6B03200/SUPPL_FILE/AC6B03200_SI_001.PDF. [citat 15.03.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28221022/>.
- 277 CALI, A.M., DE OLIVEIRA, A.M., KIM, H. et al. Glucose dysregulation and hepatic steatosis in obese adolescents: Is there a link? [Online]. In: *Hepatology*, 2009, vol. 49, no. 6, pp. 1896-1903. E-ISSN: 1527-3350. doi: 10.1002/HEP.22858. [citat 15.03.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19434725/>.

- 278 LONDON, A., LUNDGAARD, A.M., KIENS, B. et al. The Role of Hepatic Fat Accumulation in Glucose and Insulin Homeostasis – Dysregulation by the Liver. [Online]. In: *J Clin Med*, 2021, vol. 10, no. 3, Article ID 390. E-ISSN: 2077-0383. doi: 10.3390/JCM10030390. [citat 15.03.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33498493/>.
- 279 COUCHET, M., BREUILLARD, C., CORNE, C. et al. Ornithine Transcarbamylase – From Structure to Metabolism: An Update. [Online]. In: *Front Physiol*, 2021, vol. 12, Article ID 748249. E-ISSN: 1664-042X. doi: 10.3389/FPHYS.2021.748249/BIBTEX. [citat 15.03.2023]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34658931/>.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Рисунки к первой главе

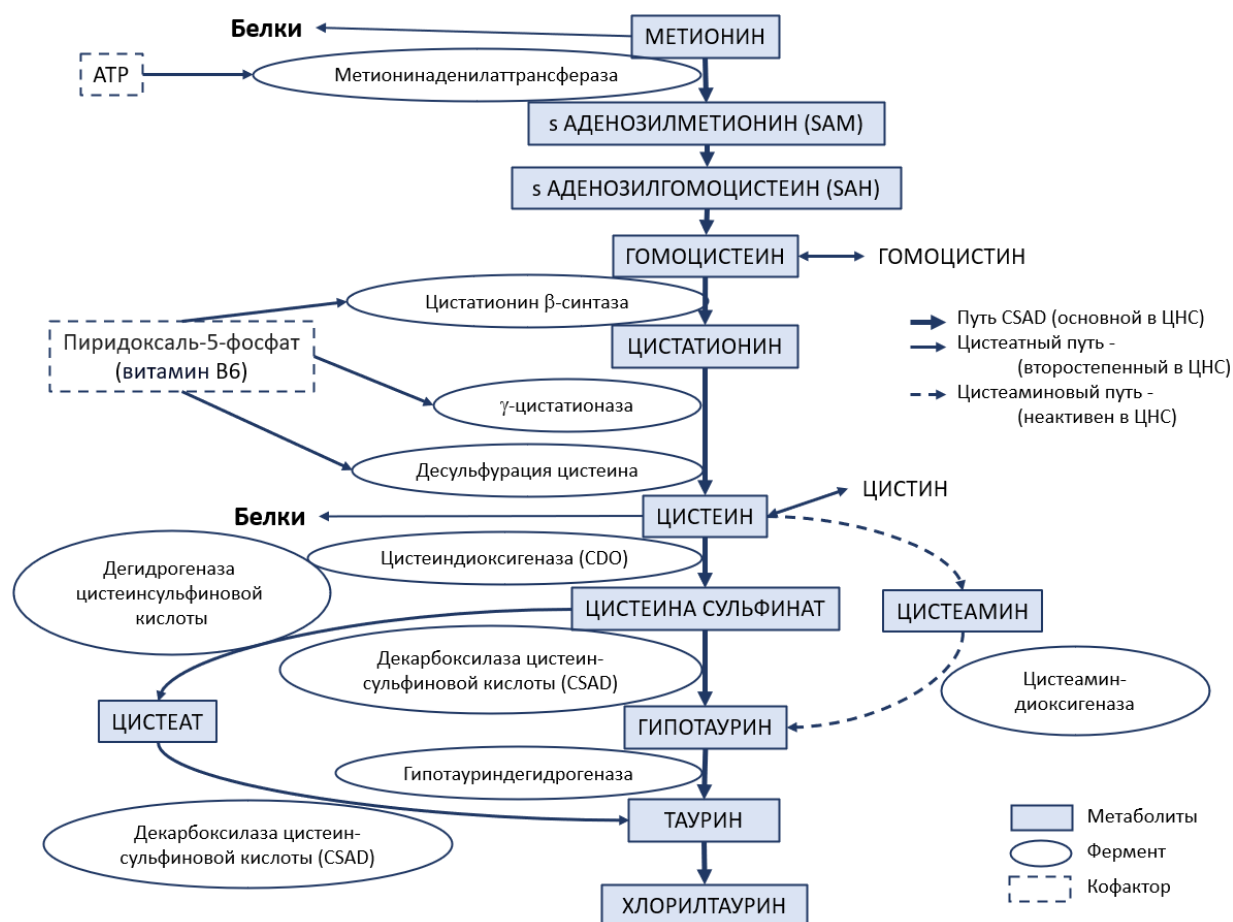


Рисунок П1.1. Метаболические пути биосинтеза таурина в печени, почках и мозге млекопитающих [84]

Примечание. Метаболические пути биосинтеза таурина серосодержащих аминокислот в печени, почках и головном мозге млекопитающих: Путь CSAD представлен более толстой стрелкой и является основным путем биосинтеза таурина в ЦНС, печени, почках. Цистеатический путь показан тонкими стрелками и представляет собой альтернативный путь синтеза таурина на уровне ЦНС. Цистеаминовый путь представлен пунктирной линией и не активен в ЦНС.

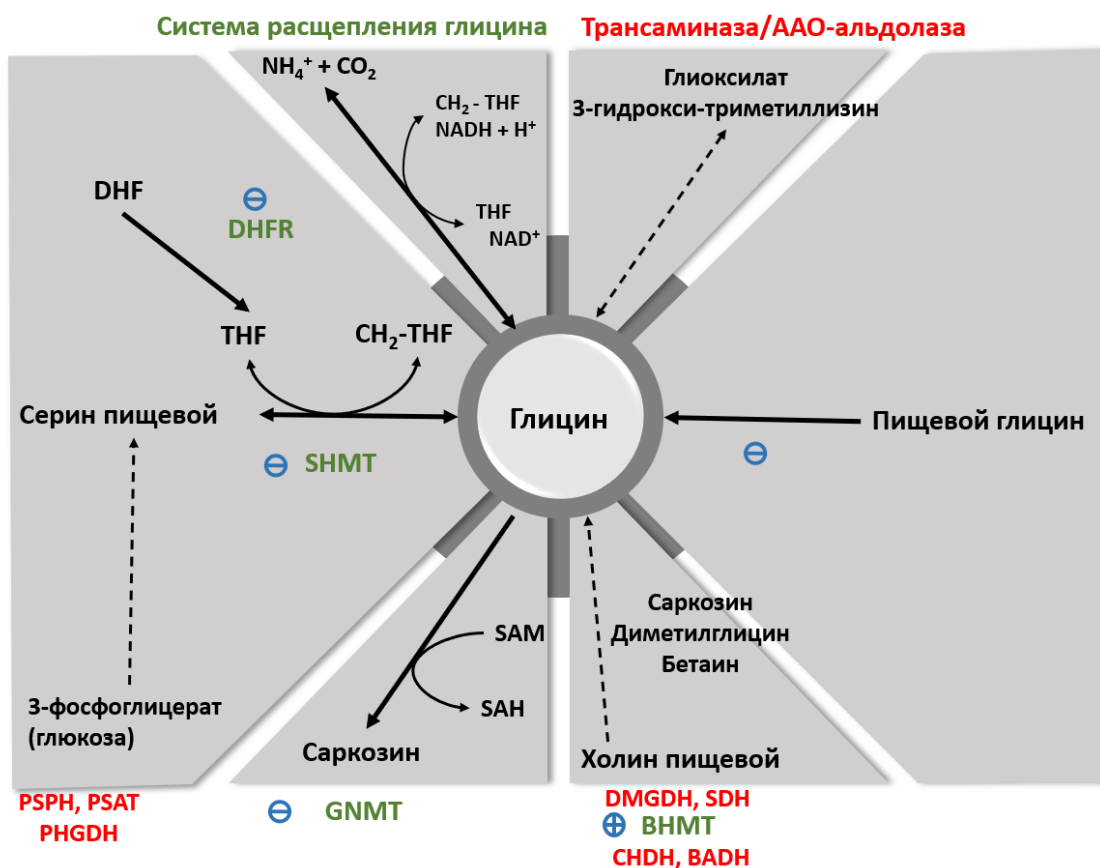


Рисунок П1.2. Основные пищевые источники и пути метаболизма глицина [86]

Примечание:

ААО – оксидаза D-аминокислот;

ДГФ – дигидрофолат;

ДМГДГ – диметилглициндегидрогеназа;

PHGDH – фосфоглицератдегидрогеназа;

PSPH – фосфосеринфосфатаза;

SAH – S-аденозилгомоцистеин;

SHMT – серингидроксиметилтрансфераза;

CH₂-THF – N₅,N₁₀-метилентетрагидрофолат;

BHMT – бетаин-гомоцистеин S-метилтрансфераза.

Ферменты, имеющие значительную количественно важную физиологическую роль, показаны серым цветом.

Синим цветом отмечены изменения, связанные с ожирением, в экспрессии или активности ключевых ферментов, определяющих доступность глицина.

CHDH – холиндегидрогеназа;

ДГФР – дигидрофолатредуктаза;

GNMT – глицин-N-метилтрансфераза;

PSAT – фосфоринаминотрансфераза;

SAM – S-аденозилметионин;

SDH – саркозиндегидрогеназа;

ТГФ – тетрагидрофолат;

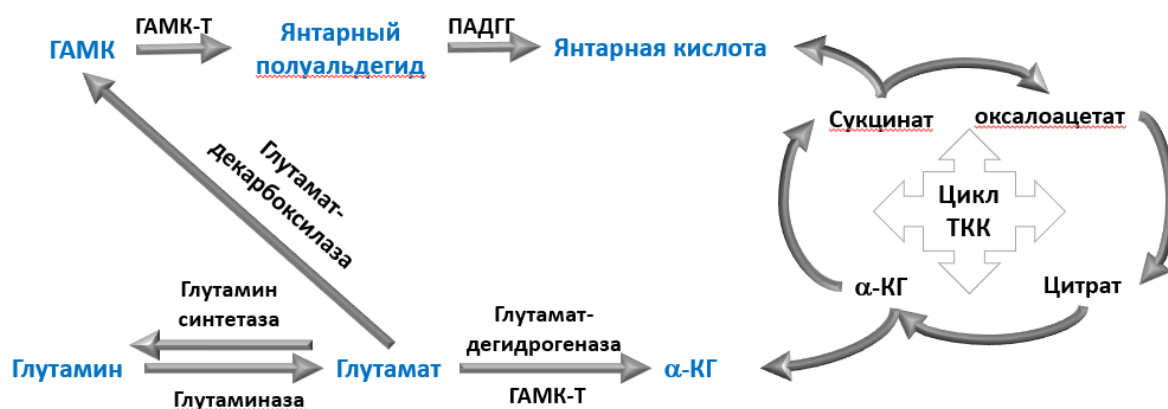


Рисунок П1.3. Биосинтез и катаболизм ГАМК [88]

Примечание. α-КГ – альфа-кетоглутарат; ПАДГГ – полуальдегиддегидрогеназа; ТКК – (цикл) трикарбоновых кислот.

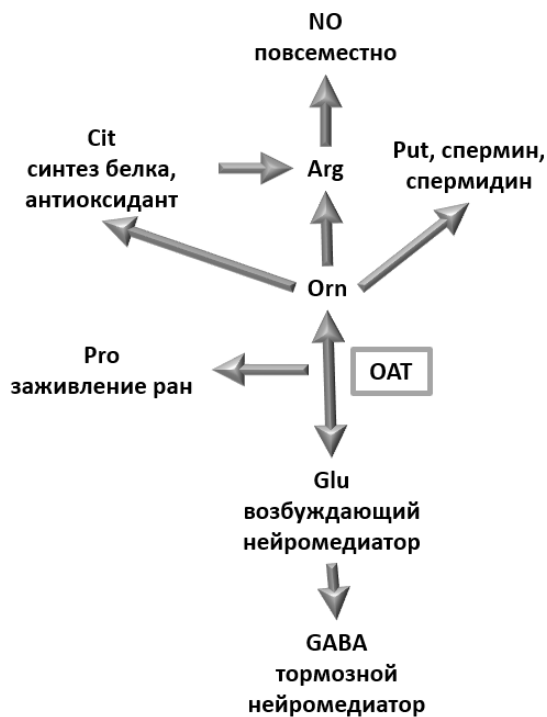


Рисунок П1.4. Конечные продукты реакции, опосредованной орнитинаминотрансферазой, и их функции [93]

Примечание: OAT – орнитинаминотрансфераза; Orn – орнитин, ГАМК – γ-аминомасляная кислота, Glu – глутамат, Pro – пролин, Arg – аргинин, Cit – цитруллин, Put – путресцин, NO – оксид азота

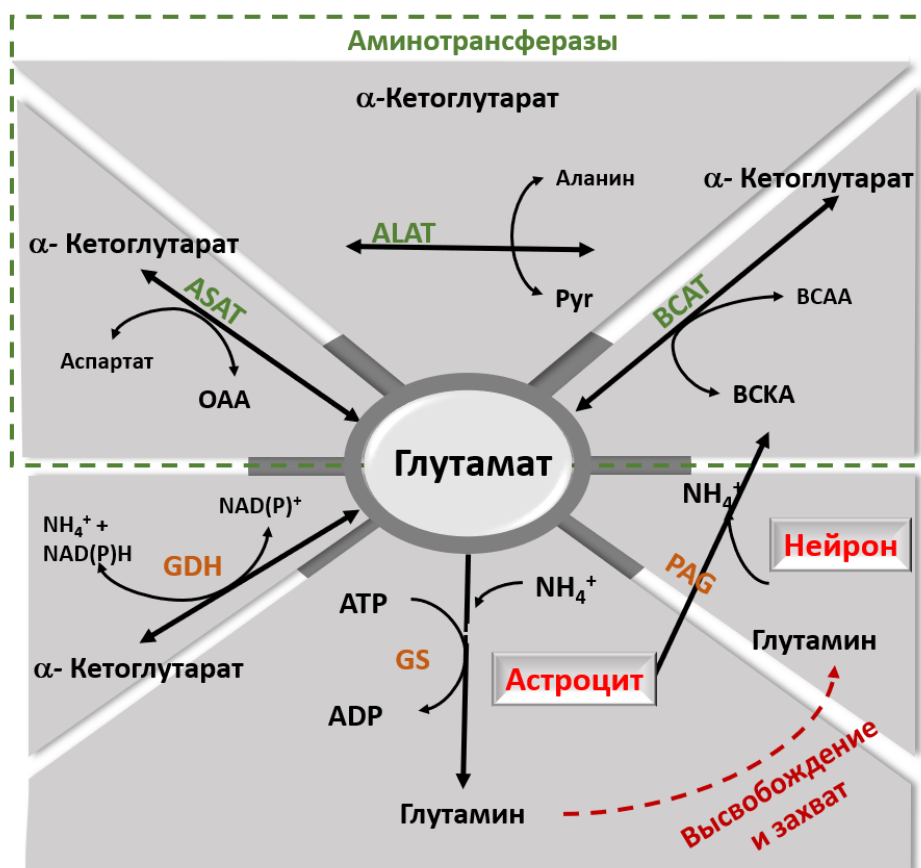


Рисунок П1.5. Глутамат как метаболический центр в возбуждающем синапсе [95]

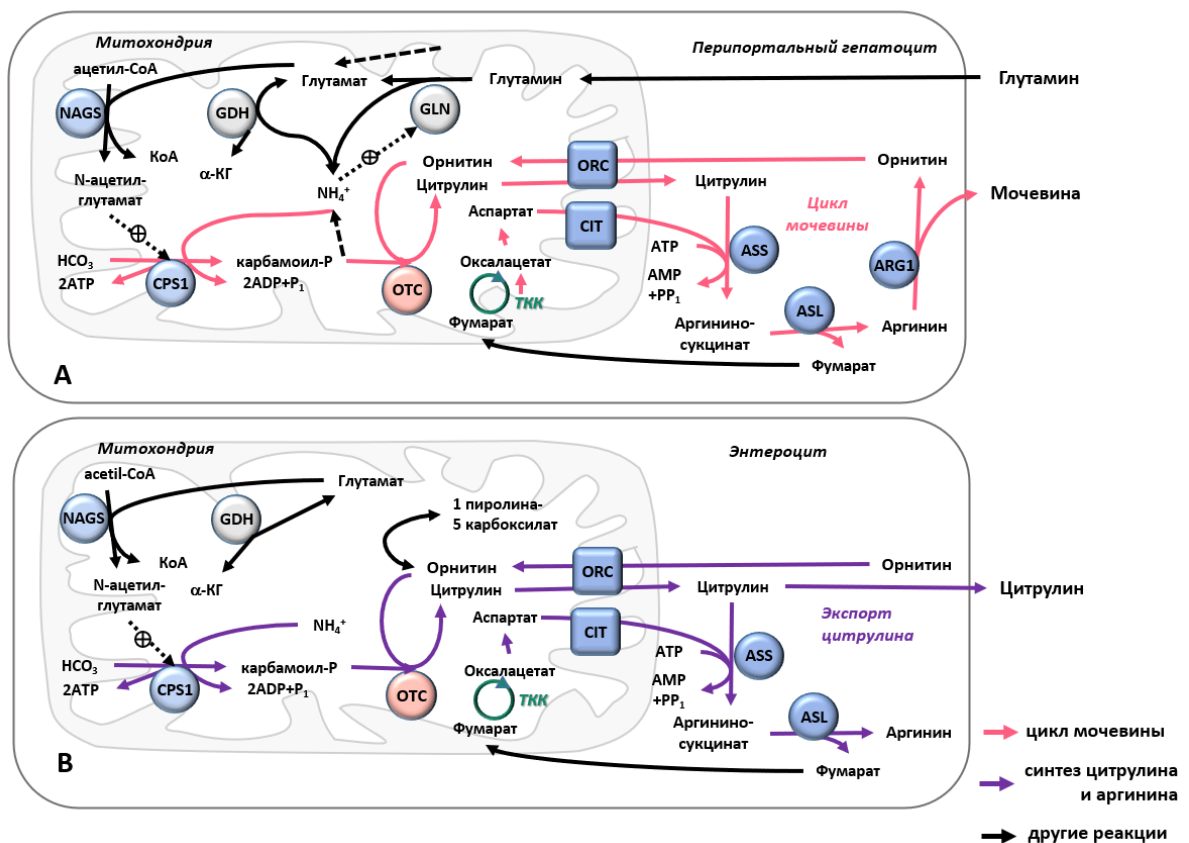


Рисунок П1.6. Метаболизм орнитина в печени и кишечнике [279]

Примечание: А – перипортальные гепатоциты и полный цикл мочевины (красные стрелки) для детоксикации NH₄⁺;

Б – энтероциты и синтез цитрулина и аргинина (фиолетовые стрелки).

Ферменты цикла мочевины (кружки) и транспортеры (квадраты) (митохондрии: красный/синий; цитозоль: темно-синий) и другие (серый).

Цикл мочевины включает митохондриальные ферменты карбамилфосфатсинтазу 1 (CPS1) и орнитинкарбамоилтрансферазу (OTC), транспортеры внутренней мембраны транспортер орнитина 1 (ORC 1, ORNT1, SLC25A15) и транспортер цитрина (CTR).

Белок-носитель Aralar2, SLC25A13, цитозольные белки аргининосукцинатсинтаза (ASS), аргининосукцинатлиаза (ASL), аргиназа I (ARG1), а также образование аллостерического активатора ацетилглутаматсинтазы (NAGS).

Глутаминализ включает митохондриальную глутаминазу (GLN) и глутаматдегидрогеназу (GDH). Орнитин и глутамат связаны митохондриальной орнитинаминотрансферазой (OAT).

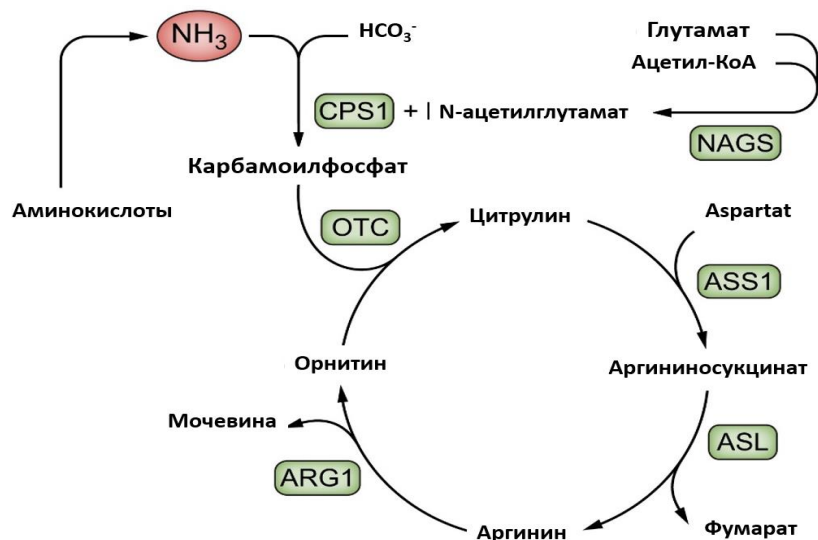


Рисунок П1.7. Цикл мочевины [115]

Примечание: CPS1 – карбамилфосфатсинтаза 1; OTC – орнитинкарбамоилтрансфераза; ASS1 – аргининсукцинатсинтаза-1; ASL – аргининсукцинатлиаза; ARG1 – аргиназа1; NAGS – аллостерический активатор ацетилглутаматсинтазы.

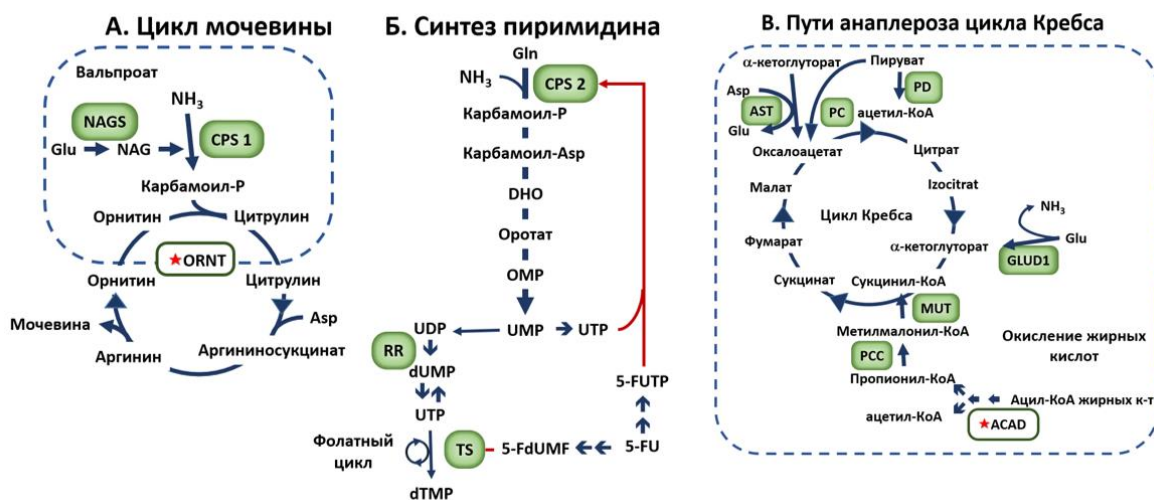


Рисунок П1.8. Пути метаболизма аммиака [104]

Примечание: Зеленые прямоугольники обозначают ключевые ферменты, пунктирные линии окружают этапы внутри митохондрий, а красные звездочки обозначают дефекты пациента. Дополнительные сокращения: DHO – дигидрооротат; MUT – метилмалонил-КоА-мутаза; NAG – N-ацетилглутамат; NAGS – N-ацетилглутаматсинтаза; OMP – оротидинмонофосфат; PCC – пропионил-КоА-карбоксилаза; RR – рибонуклеотидредуктаза; TS – тимидилатсинтаза

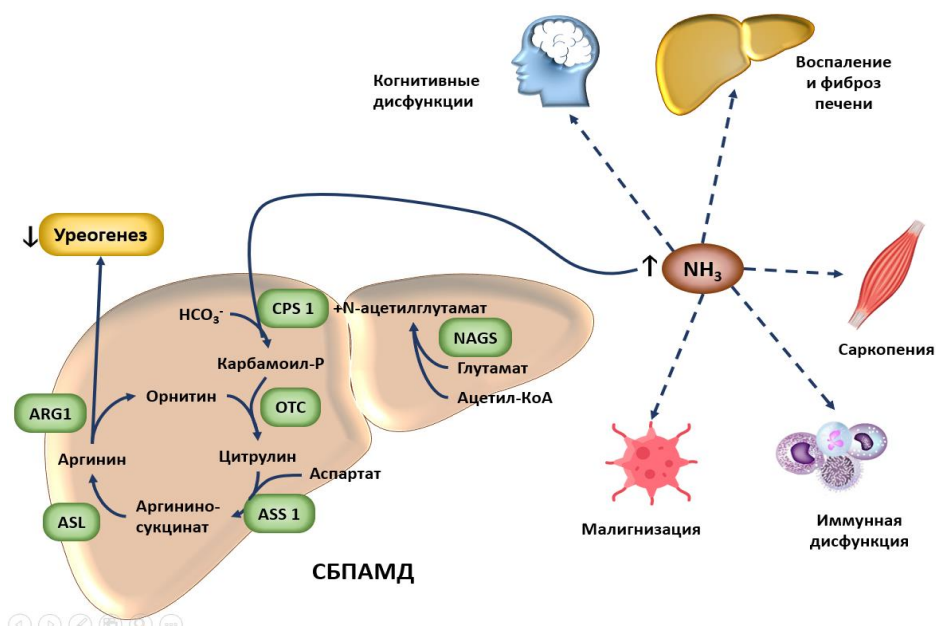


Рисунок П1.9. Влияние гипераммониемии на органы и ткани [101]

Примечание:

ARG1 – аргиназа-1; SL – аргининосукцинатлиаза; ASS1 – аргининосукцинатсинтетаза I; CPS1 – карбамоилфосфатсинтетаза I; NAGS – N-ацетилглутаматсинтетаза; NH_3 – аммиак; OTC – орнитинтранскарбамилаза.

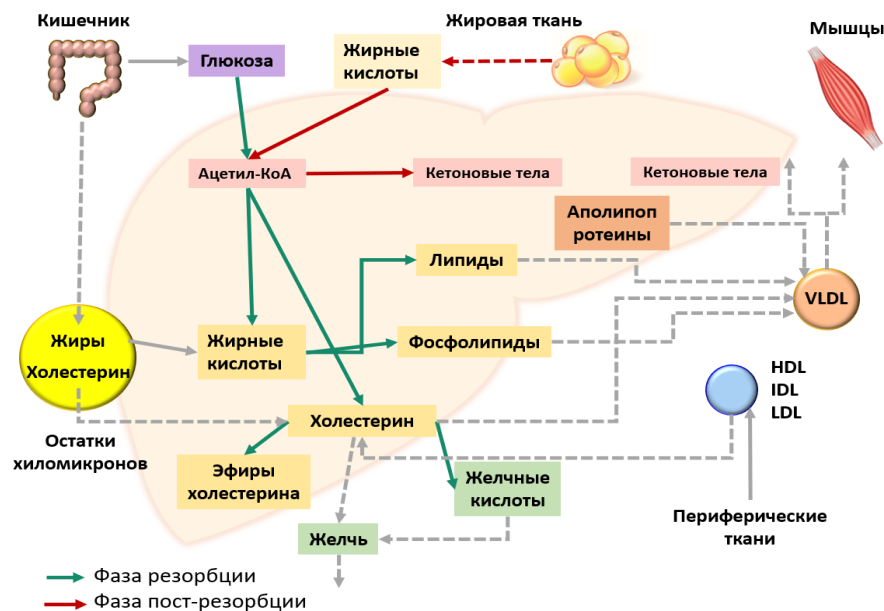


Рисунок П1.10. Метаболизм липидов [115]

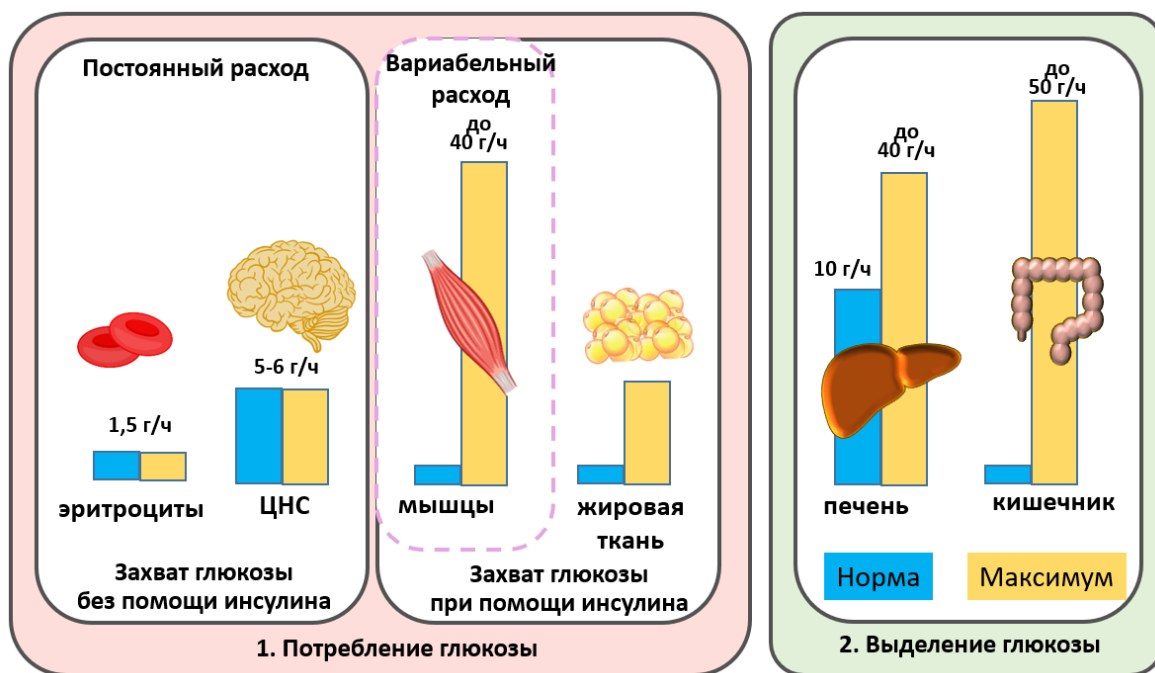


Рисунок П1.11. Цикл глюкозы в организме [115]

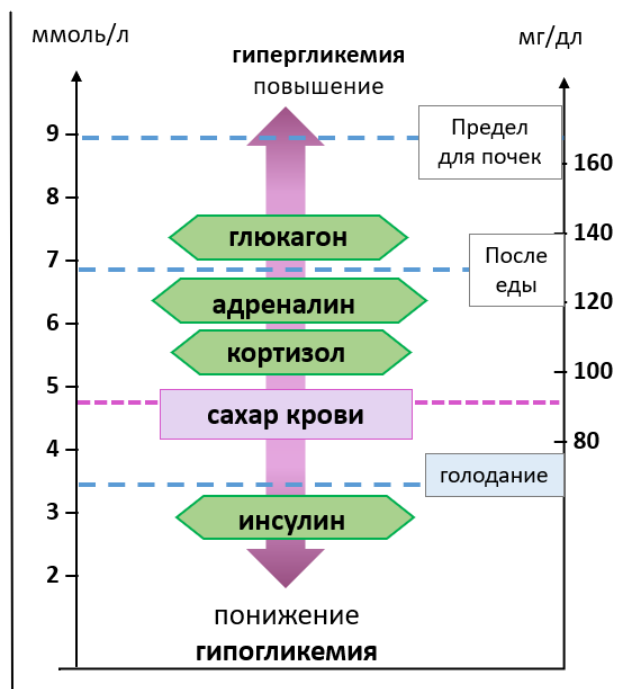


Рисунок П1.12. Уровень глюкозы в крови [115]

Приложение 2. Акты о внедрении результатов

 MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA Instituția Medico-Sanitară Publică SPITALUL CLINIC REPUBLICAN „TIMOFEI MOȘNEAGA” MD2023, Chișinău, str. N. Testemițanu, 29. Tel.: +373 22 72 06 33; Fax: +373 22 72 06 33; e-mail: scr@smr.md, www.scr.md	 INSTITUTUL MEDICO-SANITAR PUBLIC SPITALUL CLINIC REPUBLICAN „TIMOFEI MOȘNEAGA” MD-2023, mun. Chișinău, str. N. Testemițanu, 29
ACTUL DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI	
1. Denumirea ofertei pentru implementare: „Aplicarea GHIDULUI PRACTIC. „ALGORITME DIAGNOSTICE ȘI DE TRATAMENT ÎN HEPATOPATII CRONICE” 2. Autori: LUPAȘCO Iuliana, dr. hab. șt. med., conf. cercet., VENGHER Inna, dr. șt. med., conf. cercet., TARAN Natalia, dr. șt. med., conf. cercet. șt. super., BEREZOVSICAIA Elena, cercet. șt., GHELMICI Tatiana, cercet. șt., CHIRVAS Elena, cercet. șt., HAREA Gheorghe, cercet. șt., GOLOVATIUC Liudmila, cercet. șt. 3. Unde și când a fost implementată: IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” secția hepatologie în perioada anilor 2023-2024. 4. Eficacitatea implementării: Aplicarea Ghidului practic a dat un rezultat extrem de pozitiv atât pentru managementul adecvat al pacienților cu hepatopatii cronice care au necesitate în diagnosticul și monitorizarea la timp, cât și pentru corecția medicamentosă adecvată, care este direcționată spre recuperarea funcției hepatice. Acest Ghid a devenit popular fiind foarte succint, bine structurat și ușor pentru utilizare în practica medicală de zi. 5. Rezultatele: Rezultatul aplicării Ghidului Practic „ALGORITME DIAGNOSTICE ȘI DE TRATAMENT ÎN HEPATOPATII CRONICE” constă în ridicarea nivelului profesional al medicilor de specialitate, îmbunătățirea diagnosticului și tratamentului adecvat la nivel contemporan al pacienților adulți cu patologii hepatice cronice cu respectarea normelor și recomandărilor conform ghiduri internaționale de ultima oră <i>Prezența inovației este implementată conform descrierii în cerere.</i>	
 IMSP SCR „Timofei Moșneaga” Director medical _____ UNCUTA Andrei	
Responsabil pentru implementarea Șef secție hepatologie <u>A. Pușor</u> BUGOR Kalina	
<i>Din 15 iulie 2024</i>	

Atergeți! Documentul conține date cu caracter personal, prelucrarea ulterioară a cărora se va efectua numai în condițiile prevăzute de Legea nr.133 din 08.07.2011 privind protecția datelor, cu caracter personal.

 INSTITUTUL PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA	Page: 1 / 1
APROB Prorector pentru activitate de cercetare, USMF „Nicolae Testemițanu” din RM academician al ASM prof. univ., dr. hab. șt. med. „ <u>N. Testemițanu</u> ” Stanislav GROPPA 2024	
ACTUL nr. 101 DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico-didactic)	
1. Denumirea ofertei pentru implementare: APLICAREA GHIDULUI PRACTIC. „ALGORITME DIAGNOSTICE ȘI DE TRATAMENT ÎN HEPATOPATII CRONICE” 2. Autori: LUPAȘCO Iuliana, dr. hab. șt. med., conf. cercet., VENGHER Inna, dr. șt. med., conf. cercet., TARAN Natalia, dr. șt. med., conf. cercet. șt. super., BEREZOVSICAIA Elena, cercet. șt., GHELMICI Tatiana, cercet. șt., CHIRVAS Elena, cercet. șt., HAREA Gheorghe, cercet. șt., GOLOVATIUC Liudmila, cercet. șt. 3. Numărul inovației: Nr.6260 din 29mai 2024 4. Unde și când a fost implementată: în cadrul procesului de instruire și perfecționare a medicilor de specialitate la Disciplina de Gastroenterologie în perioada anilor 2023-2024. 5. Eficacitatea implementării: Eficacitatea implementării acestui ghid constă în ridicarea nivelului de cunoștințe despre etapele de diagnostic contemporan al hepatopatiilor cronice, managementul contemporan al diferitor boli cronice hepatobiliare la pacienți cronici hepatici adulți conform recomandărilor internaționale majore în aspect de tratament medicamentos și nutrițional. 6. Rezultatele: Rezultatul tehnic al metodei propuse constă în înțelegerea clară a etapelor de diagnostic al hepatopatiilor cronice, a importanței utilizării metodelor noi necesare de laborator și instrumentale la pacienți hepatici cronici adulți, prezentând un instrument simplu, ușor și comod pentru utilizare de către medicii de familie și medicii de specialitate, care reflectă cele mai noi cunoștințe privind patologii hepatobiliare cu diagnostic dificil în practica zilnică. <i>Prezența inovației este implementată conform descrierii în cerere.</i>	
Departament de cercetare, Șef departament, dr. hab. șt. med., conf. univ.	<u>Elena RAEVSCHI</u>
Șef Departament Didactic și Management Academic conf. univ., dr. șt. med.	<u>Silvia STRATULAT</u>
Șef Disciplina gastroenterologie dr. hab. șt. med., prof. univ.	<u>Eugen TCACIUC</u>

Elena RAEVSCHI



INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA
MOLDOVA

Pag. 1 / 1

APROB



Prorector pentru activitate de cercetare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
academician al AȘM,
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Stanislav GROPPA

2024

ACTUL nr. 106
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-didactic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: Aplicarea chestionarului "CHESTIONAR DE EVALUARE A PERSOANELOR PRACTIC SĂNĂTOASE PENTRU FORMAREA LOTULUI DE CONTROL ÎN CERCETARE ȘTIINȚIFICĂ"
2. Autori: BEREZOVSCAIA Elena, cercet. șt., LUPAȘCO Iulianna, dr. hab. șt. med., conf. cercet.
3. Numărul inovației: *Nr.6265 din 26 iunie 2024*
4. Unde și când a fost implementată: în cadrul efectuării tezei de cercetare științifică cu titlu "Particularități psihofiziologice ale stării sănătății persoanelor cu hepatopatii cronice". Concomitent acest chestionar a fost implementat în cadrul proiectului de cercetare a laboratorului 20.80009.8007.37 cu titlu „Bolile cronice hepatice și pancreatice: aspecte nutriționale și chirurgicale” în anii 2020 - 2023. Actualmente acest chestionar se implementează în cadrul proiectului instituțional 2024-2027 cu titlu "Interacțiuni metabolice, nutriționale și psihosociale în boala ficatului steatotic asociată disfuncției metabolice, rolul principiilor bioetice în managementul bolnavilor" de către echipa Laboratorului de gastroenterologie în cadrul Centrului de Patologie abdominală și transplant 080401.
5. Eficacitatea implementării: Eficacitatea acestui Chestionar constă în posibilitatea formării unui grup de control fiabil și veridic în cadrul cercetării științifice atât la nivel național atât și internațional.
6. Rezultatele: Aplicarea instrumentului propus oferă o consistență și o credibilitate suficientă pentru a fi utilizat în studii științifice în domeniu gastroenterologiei, hepatologiei și medicinei interne la eşantioane mai mari la nivel național și internațional.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Șefa Departamentului de Cercetare,
dr. hab. șt. med., conf. univ.

 Elena RAEVSCHI

/ Șefa Departamentului Didactic și
Management Academic,
dr. șt. med., conf. univ.

 Silvia STRATULAT

Sef Disciplina gastroenterologie
dr. hab. șt. med., prof. univ

 Eugen TCACIUC

Приложение 3. Авторские свидетельства, выданные АGERI

Seria: OȘ (operă științifică)
Numărul de înscriere: 7520
Data înscrierii: 20.04.2023
Numărul cererii: 2308

**Denumirea obiectului: „COMPENDIUL
REPERE ESENȚIALE ÎN PATOLOGIA HEPATO-
BILIARĂ, CU ELEMENTE DE NUTRIȚIE”**

Autori:
Lupașco Iulianna **IDNP:** 0971904551173
Dumbrava Vlada-Tatiana **IDNP:** 0991509424690
Vengher Inna **IDNP:** 0961208428530
Taran Natalia **IDNP:** 0992809424375
Berezovscaia Elena **IDNP:** 2003028077777
Ghelimici Tatiana **IDNP:** 2003003010063
Chirvas Elena **IDNP:** 2001048330243
Harea Gheorghe **IDNP:** 0982509015117
Golovatiuc Liudmila **IDNP:** 2001007248730

Titularul drepturilor patrimoniale:
Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae
Testemițanu" din Republica Moldova **IDNO:** 1007600000794

L.S.  Sefă Direcție Drept de Autor



	REPUBLICA MOLDOVA Agenția de Stat pentru Proprietatea Intelectuală
ADEVERINȚĂ privind înscrierea obiectelor dreptului de autor și ale drepturilor conexe	
SERIA OȘ NR. 7520 DIN 11.05.2023	
eliberată în temeiul Legii nr. 230/2022 privind dreptul de autor și drepturile conexe, prin care se confirmă înscrierea obiectului de pe verso în Registrul de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe	
	Director general  CHIȘINĂU



REPUBLICA MOLDOVA
Agentia de Stat pentru
Proprietatea Intelectuala

ADEVERINȚĂ

privind înscriserea obiectelor
dreptului de autor și ale drepturilor conexe

SERIA OȘ NR. 8014
DIN 02.10.2024

eliberată în temeiul Legii nr. 230/2022 privind dreptul de autor
și drepturile conexe, prin care se confirmă înscriserea obiectului de pe verso
în Registrul de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe



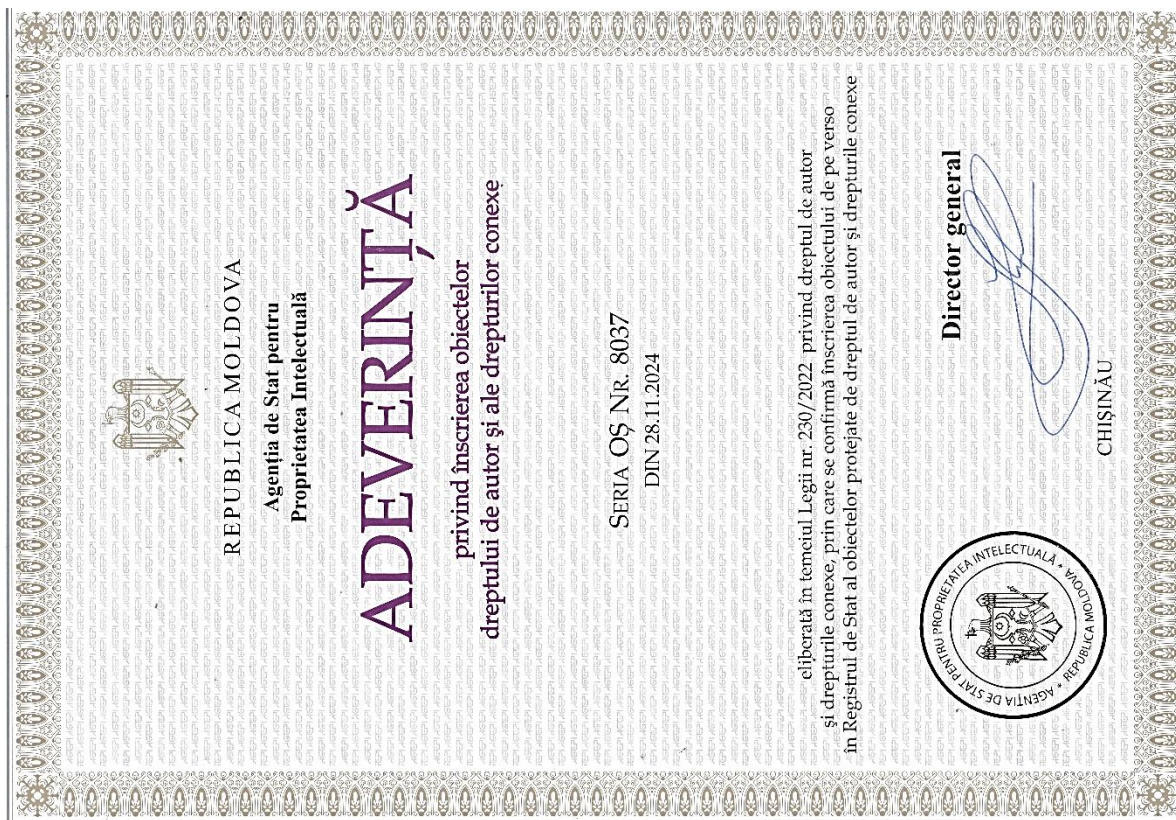
Director general



CHIȘINĂU

Seria: OȘ (operă științifică)
Numărul de înscriere: 8014
Data înscrierii: 10.09.2024
Numărul cererii: 2815
Denumirea obiectului: „GHIDUL PRACTIC. ALGORITME DIAGNOSTICE
ȘI DE TRATAMENT ÎN HEPATOPATII CRONICE”
Autori:
Lupașco Iulianna IDNP: 0971904551173
Vengher Inna IDNP: 0961208428530
Taran Natalia IDNP: 0992809424375
Berezovscaia Elena IDNP: 2003028077777
Ghelimici Tatiana IDNP: 2003003010063
Chirvas Elena IDNP: 2001048330243
Harea Gheorghe IDNP: 0982509015117
Golovatiuc Liudmila IDNP: 2001007248730
Titularul drepturilor patrimoniale:
Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae
Testemițanu" din Republica Moldova IDNO: 1007600000794

I.S.  Sefă Directie Drept de Autor

Seria: OȘ (operă științifică)
Numărul de înscriere: 8037
Data înscrierii: 05.11.2024
Numărul cererii: 2840

Denumirea obiectului: „ASSESSMENT OF THE HEALTH STATUS
OF PRACTICALLY HEALTHY PEOPLE THROUGH
THE ELABORATION, EXPERTISE AND APPLICATION
OF THE NATIONAL SPECIALIZED QUESTIONNAIRE
WITH A CONTROL GROUP FORMATION
FOR SCIENTIFIC RESEARCH IN THE FIELD
OF GASTROENTEROLOGY, HEPATOLOGY
AND INTERNAL MEDICINE”

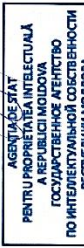
Autori:

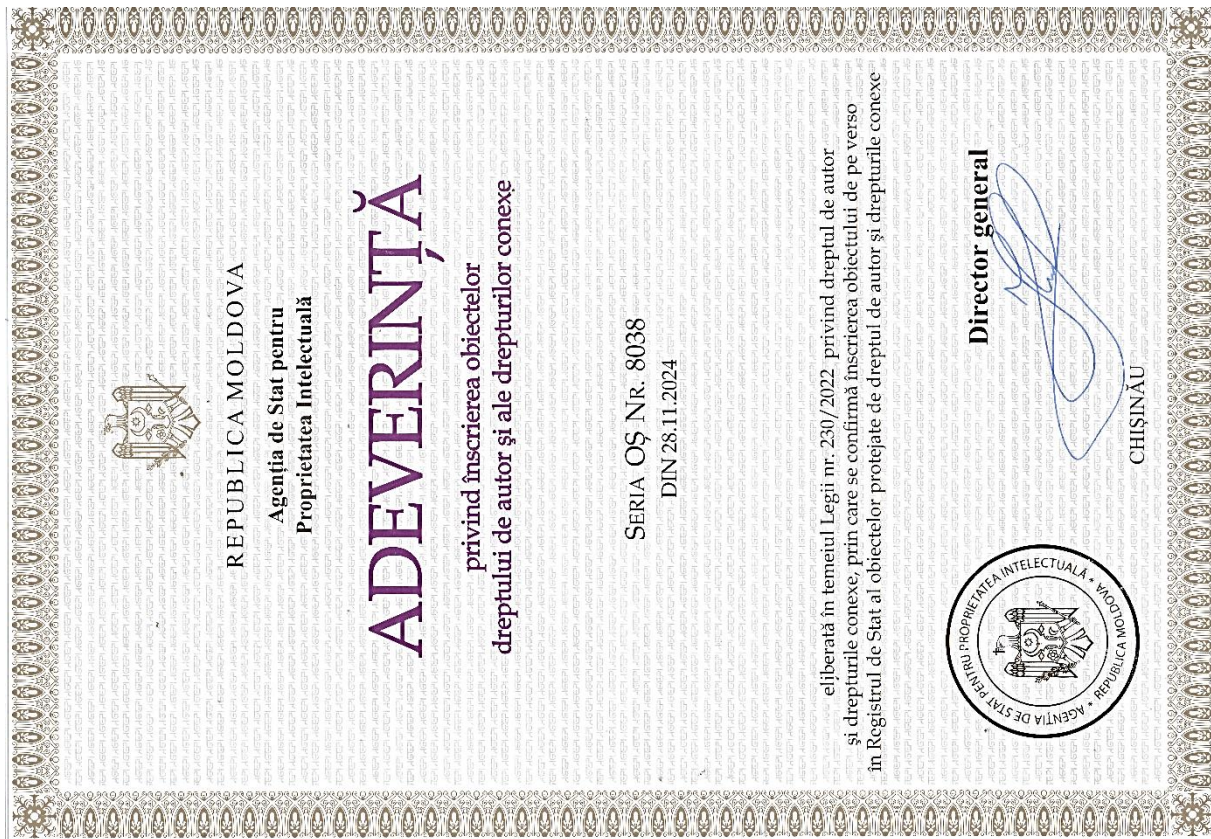
Berezovskaia Elena IDNP: 200302807777
Lupașco Iulianna IDNP: 0971904551173

Titularul drepturilor patrimoniale:

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae
Testemițanu" din Republica Moldova IDNO: 1007600000794

I.S. Șefă Direcție Drept de Autor





Seria: OȘ (operă științifică)
Numărul de înscriere: 8038
Data înscrierii: 05.11.2024
Numărul cererii: 2841
Denumirea obiectului: „ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ ПРИ ПОМОЩИ РАЗРАБОТКИ, ЭКСПЕРТИЗЫ И ВНЕДРЕНИЯ НАЦИОНАЛЬНОЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ АНКЕТЫ ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ, ГЕПАТОЛОГИИ И ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЫ”
Autori:
Berezovscaia Elena IDNP: 2003028077777
Lupașco Iulianna IDNP: 0971904551173
Titularul drepturilor patrimoniale:
Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova IDNO: 1007600000794

L.S. Sefă Direcție Drept de Autor
AGENȚIA DE STAT
PENTRU PROPRIETATEA INTELLECTUALĂ
A REPUBLICII MOLDOVA
ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

Приложение 5. Сертификаты об инновациях





Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6057

Pentru inovația cu titlul
Aplicarea chestionarului

**"EVALUAREA PARTICULARITĂȚILOR
BIOETICE ÎN COMUNICAREA MEDIC-PACIENT
HEPATIC CRONIC CU AJUTORUL
CHESTIONARULUI AUTOHTON ELABORAT"**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**BANARI Ion,
LUPAȘCO Iulianna,
BEREZOVSCAIA Elena, VENGHER Inna,
GHELMICI Tatiana, CAPMOALE Eugenia**



23 Mai 2023

(Semnătura autorizată)



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6048

Pentru inovația cu titlul
Aplicarea chestionarului

**"EVALUAREA PARTICULARITĂȚILOR
ALIMENTAȚIEI ȘI A STATUTULUI NUTRITIONAL, ÎN
VEDEREA IMPACTULUI ASUPRA PATOLOGIEI
HEPATICE ȘI PANCREATICE CRONICE PRIN
UTILIZAREA CHESTIONARULUI AUTOHTON"**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**LUPAȘCO Iulianna,
VENGHER Inna, BEREZOVSCAIA Elena,
GHELMICI Tatiana, CHIRVAS Elena,
GOLOVATNIC Iuliana, LUPAȘCO Daniela**



10 Mai 2023

(Semnătura autorizată)



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6265

Pentru inovația cu titlul

Aplicarea chestionarului
"CHESTIONAR DE EVALUARE A PERSOANELOR PRACTIC
SĂNĂTOASE PENTRU
FORMAREA LOTULUI DE CONTROL ÎN
CERCETARE ȘTIINȚIFICĂ"

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

BEREZOVSCAIA Elena,
LUPAȘCO Iulianna

Data eliberării

26 Iunie 2024

L. Ștefan
(Semnătura autorizată)



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6260

Pentru inovația cu titlul

APLICAREA GHIDULUI PRACTIC.
ALGORITME DIAGNOSTICE ȘI DE TRATAMENT ÎN
HEPATOPATII CRONICE

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

LUPAȘCO Iulianna, VENGHER Inna,
TARAN Natalia, BEREZOVSICAIA Elena,
GHELMICI Tatiana, CHIRVAS Elena,
HAREA Gheorghe, GOLOVATIUC Liudmila

Data eliberării

29 Mai 2024

L. Ștefan
(Semnătura autorizată)



Приложение 6. Заключение Комитета по этике научных исследований

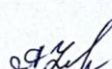
Заключение Комитета по этике научных исследований Института физиологии и санокреатологии в Кишинёве, Республика Молдова, № 5 от 31.07.2020.

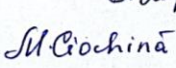
Все участники добровольно согласились принять участие в исследовании, подписав информированное согласие.

Nr. 5 din 31.07.2020
Versiunea inițială a proiectului (bifați).....
Modificări la versiunea inițială (bifați).....

**AVIZUL COMISIEI DE ETICĂ A CERCETĂRII ȘTIINȚIFICE
A INSTITUTULUI DE FIZIOLOGIE ȘI SANOCREATOLOGIE**

DATE DE IDENTIFICARE ALE PROIECTULUI	
Titlul proiectului: <u>Particularități psihofiziologice ale stării sănătății persoanelor cu hepatopatii cronice</u>	
Numele responsabilului principal de proiect: <u>Furdui Teodor, academician, dr. hab. în biol., prof. univ. consultant științific</u>	
Facultatea/Departamentul/Centrul de Cercetare: <u>Laboratorul de cercetare Gastroenterologie, Centrul de cercetare în domeniul sănătății și biomedicinii, Institutul National de Cercetare în Medicină și Sănătate al Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemitanu".</u>	
Data începerii proiectului: 10.08.2020	Data finalizării proiectului: anul 2022
Cerere de avizare	Nr...05...../...30.07.2020.....
DOCUMENTE EVALUATE	
Solicitarea avizării cercetării	+
Formularul de informare al participanților ce urmează a fi incluse în studiu	+
Formularul de acceptare (acordul informat) al participanților ce urmează a fi incluse în studiu.	+
Protocolul proiectului de cercetare individuală.	+
Alte documente (în caz de necesitate). 1. 2.	-
STUDIUL A FOST APROBAT	
☒ Da ☐ Nu	☐ Se aprobă, cu condiția asumării modificărilor solicitate de Comisia de Etică a cercetării IFS

Președinte al Comisiei  **Leorda Ana**

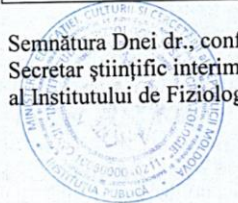
Secretar  **Ciochină Mariana**

Prezentul document a fost întocmit în două exemplare, din care unul se păstrează la Secretariatul comisiei, iar cel de-al doilea se înmânează responsabilului principal de proiect

Semnătura responsabilului principal  Data 31.07.2020

Semnătura Dnei dr., conf. Leorda Ana o certific
Secretar științific interimar
al Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie

 **dr. Poleacova Lilia**



ДЕКЛАРАЦИЯ ОБ ОТВЕТСТВЕННОСТИ

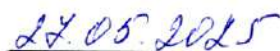
Нижеподписавшийся, заявляю под личную ответственность, что материалы, представленные в докторской диссертации, являются результатом личных научных исследований и разработок. Осознаю, что в противном случае, буду нести ответственность в соответствии с действующим законодательством.

Березовская Елена

Подпись



Число



CV ABTOPA

Berezovskaia Elena



europass



Data nașterii: 06/02/1969

Locul nașterii: Chisinau, Moldova

Cetățenie: moldoveană; **Naționalitatea:** rusoaică;

Gen: Feminin

Număr de telefon: (+373) 78489980

E-mail: elenaberezovskaia69@gmail.com

S Skype : berezovskaia

ID ORCID : <https://orcid.org/0000-0003-0360-745X>

g Google scholar : [zLQLhpsAAAAJ&hl](https://scholar.google.com/citations?user=zLQLhpsAAAAJ&hl)

● EXPERIENȚA PROFESIONALĂ

01/01/2020 – ÎN CURS Chișinău, Moldova

**CERCETĂTOR ȘTIINȚIFIC ÎN DOMENIUL BIOMEDICINEI TITULAR
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE “N. TESTEMIȚANU” -
LABORATORUL DE GASTROENTEROLOGIE**

Activitatea științifică:

- Crearea programei computerizate pe baza Excel, pentru prelucrarea bazei de date;
- Prelucrarea matematică ale rezultatelor obținute,
- Examinarea psihologică a pacienților și oamenilor practic sănătoși;
- Asigură suportul și asistența psihologică colaboratorilor și pacienților;
- Organizare treninguri de grup pentru colegii de laborator cu scopul formării rezistenței la stresul profesional;
- Participarea la forurile științifice;
- Studiarea materialelor științifice, normative și metodico-didactice în domeniu;
- Crearea articolelor, rezumatelor, prezentărilor electronice și posterelor științifice;
- Pregătirea materialelor p/u dările de seamă trimestriale, anuale și finale.

01/03/2022 – ÎN CURS Chișinău, Moldova

**CONSULTANT-VOLUNTAR ÎN CALL-CENTER AL CENTRUL REPUBLICAN AL
VOLUNTARILOR - RVC**

07/09/2014 – 30/12/2019 Chișinău, Moldova

**CERCETĂTOR ȘTIINȚIFIC ÎN DOMENIUL BIOMEDICINEI TITULAR
INSTITUTUL DE FIZIOLOGIE ȘI SANOCREATOLOGIE**

01/02/2015 – 30/12/2019 Chișinău, Moldova

**CERCETĂTOR ȘTIINȚIFIC ÎN DOMENIUL BIOMEDICINEI (PRIN CUMUL)
USMF “N. TESTEMIȚANU” - LABORATORUL DE GASTROENTEROLOGIE**

14/06/2010 – 02/09/2014 Chisinau, Moldova

**CERCETĂTOR ȘTIINȚIFIC ÎN DOMENIUL BIOMEDICINEI USMF “NICOLAE
TESTEMIȚANU” - LABORATORUL ALERGOLOGIE ȘI IMUNOLOGIE CLINICĂ**

27/08/2009 – 13/06/2010 Chișinău, Moldova

MEDIC MEDICINĂ GENERALĂ ȘCOALA –INTERNAT AUXILIARĂ NR.6

27/08/2009 – 13/06/2010 Chișinău, Moldova

EDUCATOR/EDUCATOARE ȘCOALA –INTERNAT AUXILIARĂ NR.6

15/08/2005 – 26/07/2009 Rîbnița, Moldova

PSIHOLOG ȘCOLAR ȘCOALA NR. 2 / LICEUL TEORETIC, RÎBNIȚA

31/08/2007 – 29/05/2009 Rîbnița, Moldova
PROFESOARĂ DE BIOLOGIE ÎN ÎNVĂȚĂMÂNTUL SECUNDAR COLEGIUL DE ANTREPRENORAT ȘI DREPT,
31/03/2000 – 29/01/2007 Rîbnița, Moldova
PSIHOLOG-VOLONTAR SOCIETATEA NONGUVERNAMENTALĂ – БЛАГОТВОРИТЕЛЬНЫЙ ЕВРЕЙСКИЙ ЦЕНТР «ХЭСЭД РАХЕЛЬ»
31/12/1998 – 15/08/2005 Rîbnița, Moldova
MEDIC MEDICINĂ GENERALĂ ȘCOALA SERALĂ OR. RÎBNIȚA
20/08/1995 – 09/11/1998 Chișinău, Moldova
CERCETĂTOR ȘTIINȚIFIC STAGIAR ÎN DOMENIUL BIOMEDICINEI USMF “N. TESTEMIȚANU” - LABORATORUL DE GASTROENTEROLOGIE
01/08/1994 – 10/07/1995 Chișinău, Moldova
MEDIC-REZIDENT „MEDICINA DE FAMILIE” SCM „STÂNTA TREIMEA”
10/09/1986 – 01/09/1987 Chișinău, Moldova
REGISTRATOR MEDICAL SECȚIA AMBULATOR DE TRAUMATOLOGIE ȘI ORTOPEDIE № 5
● EDUCAȚIE ȘI FORMARE PROFESIONALĂ
31/10/2019 – ÎN CURS Chisinau, Moldova
ȘCOALA DOCTORALĂ ȘTIINȚE BIOLOGICE, PROGRAM DE DOCTORAT : 165.01 – FIZIOLOGIA OMULUI ȘI ANIMALELOR
Universitate de Stat din Moldova, Școala Dostorală Științe Biologice
Adresă str. Alexei Mateevici, 60, MD-2009, Chisinau, Moldova Site de internet www.usm.md
31/08/2004 – 24/06/2009 Chișinău, Moldova
LICENZIAT „PSIHOPEDAGOGIE”;
DIPLOMĂ NR. ALII 000013550 Universitate de Stat din Moldova
Adresă str. Alexei Mateevici, 60, MD-2009, Chisinau, Moldova Site de internet www.usm.md
31/08/1987 – 22/06/1994 Chișinău, Moldova
MEDIC DE PRACTICA GENERALĂ
DIPLOMA NR. ASM 000001381 USMF „N. Testemițanu”
Adresă bl. Șt. cel Mare și Sfânt, 165, MD-2004, Chișinău, Moldova Site de internet www.usmf.md
01/09/1980 – 25/06/1986 Chișinău, Moldova
ȘCOALA MEDIE RUSĂ NR. 45 DIN CHIȘINĂU
01/09/1976 – 25/06/1980 Chișinău, Moldova
ȘCOALA MEDIE RUSĂ NR. 9 DIN CHIȘINĂU
● COMPETENȚE LINGVISTICE
Limbă(i) maternă(e): RUSĂ
Altă limbă (Alte limbi):
COMPREHENSIUNE
VORBIT
SCRIS
Orala
Citit
Exprimare scrisă
Conversație
ROMÂNĂ B2 B2 B1 B1 B1
ENGLEZĂ B1 B2 A2 A2 A2
Niveluri: A1 și A2 Utilizator de bază B1 și B2 Utilizator independent C1 și C2 Utilizator experimentat
● COMPETENȚE DIGITALE
- Utilizarea eficientă a internetului - Utilizarea eficientă a calculatorului - Utilizarea eficientă a mijloacelor de comunicare moderne. - Utilizarea eficientă a instrumentelor de comunicare online

- Pachet Microsoft Office - experimentat
- Microsoft Office: Word, Excel, Power Point, Outlook
- Utilizare a programelor de comunicare (Mail, Google Meet, Zoom, Skype)
- Bune abilități de utilizare programelor pentru designul grafic Adobe Photoshop, Adobe Illustrator, Corel Draw

● PROIECTE

01/01/2020 – 31/12/2023	Proiect național (20.80009.8007.37) „Bolile cronice hepatice și pancreatice: aspecte nutriționale și chirurgicale”.
01/01/2015 – 31/12/2019	Proiect național instituțional fundamental (15.817.04.01 F) “Sănătatea psihică, exteriorizarea ei, teste și tehnologie de estimare, dezvoltarea sistemului de clasificare a acesteia”
01/01/2015 – 31/12/2019	Proiect național instituțional aplicativ (15.817.04.38 A) “Bolile cronice difuze ale ficatului – manifestări extrahepatice”
10/09/2014 – 31/12/2014	Proiect național instituțional fundamental (11.817.09.01F) “Elaborarea bazei științifice a sănătății psihice și identificarea nivelelor de expresie a ei.”
01/01/2011 – 01/09/2014	Proiect național instituțional fundamental (11.817.09.10F) ”Studiul particularităților etiopatogenetice ale maladiilor alergice asociate invaziilor parazitare cu elaborarea metodelor inedite și algoritmului de diagnostic diferențial, precum și a principiilor de imunoreabilitare”.
15/06/2010 – 31/12/2010	Proiect național instituțional fundamental (06.420.016F) ”Studiul particularităților etiopatogenice a maladiilor alergice în condițiile actuale ale Moldovei cu elaborarea noilor test-sisteme și principii de imunoreabilitate.”
01/01/1996 – 01/11/1998	Proiect național instituțional fundamental ”Influenta factorilor ecologici la patologia sistemului digestiv si ficatului.”
01/08/1995 – 31/12/1995	Proiect național instituțional fundamental ”Studierea acțiunii factori nocivi a mediului ambiant (pesticide) si al factorilor de risc (tutun, alcool s.a.) in aparitia si evolutia maladiilor tractului digestiv si maladiile ficatului la persoanele ce contacteaza cu acesti factori.”

●PUBLICAȚII		●PROPRIETATE INTELECTUALĂ
Lucrări științifice	Lucrări științifico-metodice și didactice	Drept de autor – 7 Inovații - 7 Implementări - 5
aa. 1996-2025: 124	aa. 1996-2025: 9	
aa. 2020-2025: 59	aa. 2020-2025: 6	

Березовская Елена

Подпись

E.B.

Число

27.05.2025