

На правах рукописи

Бастрикова Рада Шариповна

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОСОБЕННОСТИ
ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С**

14. 00. 05. – внутренние болезни

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2006

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Груздев Михаил Павлович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор

Кустова Ника Ивановна

доктор медицинских наук,
профессор

Шапошник Игорь Иосифович

Ведущая организация

ГОУ ВПО «Ижевская
государственная медицинская
академия»

Защита диссертации состоится «21» ноября 2006 года в 10 часов на заседании диссертационного совета Д.208.102.02 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, 17.

Автореферат разослан «11» сентября 2006 года.

Ученый секретарь диссертационного совета:

доктор медицинских наук, профессор

Е.Д.Рождественская

Актуальность проблемы

Анализ научно-исследовательских публикаций последних лет свидетельствует о сохраняющемся интересе к проблеме вирусных поражений печени в связи с их широким распространением, высоким процентом формирования хронических форм и возможностью трансформации в цирроз и рак печени [Онищенко Г.Г.,2003, Серов В.В., Апросина З.Г. и соавт.,2002, Chiba T.et al.,1996]. Особенно это касается HCV-инфекции, которая выявлена в мире, по меньшей мере, у 350 млн. человек, что составляет 3% популяции [Онищенко Г.Г.,2002, Шахгильдян И.В.,2002, Климова Е.А. и соавт.,2003].

При этом острые и хронические формы вирусного гепатита С у большинства больных протекают либо малосимптомно, либо бессимптомно [Blum H.E.,2005], часто с нормальными значениями трансаминаз [Wason B.R.,2004, Herve S.et al.,2001, Jacobson I.M. et al.,2004].

Кроме того, несмотря на использование всех современных методов индикации известных на сегодняшний день вирусов гепатита, доля криптогенного гепатита остается достаточно большой, достигая 10-25% [Czaja A.J.et al.,1993, Соловьева Т.С., Смирнов О.А.,2006].

В то же время остается неясной роль вирусов семейства Herpesviridae, обладающих весомым гепатотропным потенциалом, в механизмах формирования диффузных поражений печени, в том числе и вызываемых HBV и HCV.

С одной стороны, известна широкая распространенность герпесвирусов в человеческой популяции, их высокая выявляемость в сыворотке крови у больных парентеральными гепатитами [Ющук Н.Д., Климова Е.А. и соавт.,1999, Лобзин Ю.В.,2000], с другой стороны, доказана возможность этих вирусов вызывать иммунодефицитные состояния благодаря способности длительное время персистировать в организме человека [Гранитов В.М.,2001, Рахманова А.Г., Неверов В.А., Пригожина В.К.,2001, Глинских Н.П. и соавт.,2001].

Описаны острые формы вирусных гепатитов, вызванных вирусами герпеса [Maier K.-P.,2004, Sherlock S., Dooley J.,2002]. Имеются единичные клинические наблюдения, которые пытаются доказать возможность формирования хронического гепатита, вызванного вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) [Волчкова Е.В. и соавт.,2005]. Однако в эксперименте на кроликах модель острого вирусного гепатита, вызванного вирусом простого герпеса (ВПГ), получить не удалось [Терешко А.Б. и соавт.,1999]. Экспериментальная модель ХВГ, обусловленного ВПГ, представлена только в работе А.Б.Терешко и соавторов (1999).

В связи с отсутствием однозначного решения вопроса о самостоятельной роли вирусов семейства *Herpesviridae* в развитии острой и хронической патологии печени представляет интерес тема, касающаяся выявления особенностей клинического течения ХВГ-С у больных в зависимости от наличия ряда маркеров герпесвирусов.

Цель исследования

Установить особенности в клинико-лабораторных проявлениях и морфологических изменениях в печени у больных ХВГ-С с маркерами вирусов семейства *Herpesviridae* в различных их комбинациях в диагностических целях.

Задачи

1. Изучить клинико-лабораторные и морфологические изменения у больных ХВГ-С в зависимости от количественного состава маркеров герпесвирусных инфекций.
2. Оценить изменения в клинико-лабораторных проявлениях и патогистологическом субстрате у больных ХВГ-С с маркерами ВПГ в зависимости от присоединения маркеров ЦМВ и ВЭБ.

3. Уточнить характеристику изменений в клинико-лабораторных показателях у больных ХВГ-С в зависимости от стадии инфекционного процесса, обусловленного герпесвирусами.
4. Установить особенности в клиническом течении и лабораторных проявлениях ХВГ-С в зависимости от степени пролиферации желчных протоков и выраженности фиброза в печени.

Научная новизна

Впервые проведено комплексное исследование по выявлению маркеров гепатотропных вирусов семейства Herpesviridae у больных ХВГ, вызванного HCV.

Получены новые данные о различиях в клинических проявлениях у больных ХВГ-С при сочетании с маркерами моно- и микст-герпесных инфекций.

Впервые показано значение ряда морфометрических показателей (соотношение площадей стромы и паренхимы, величина площади сечения портального тракта, количество желчных протоков в портальном тракте) в оценке стадии инфекционного процесса, обусловленного герпесвирусами, у больных ХВГ-С при сопутствующем течении герпесвирусных инфекций.

Практическая значимость

Обоснована целесообразность применения при ХВГ-С ПЦР-теста с определением геномного материала ВПГ, ЦМВ и ВЭБ в сыворотке крови.

Предложено сделать более информативной диагностику поражений печени гепатотропными вирусами в плане оценки стадии инфекционного процесса фоновых герпесвирусных инфекций с возможностью динамического наблюдения за течением основного заболевания, вызванного HCV.

Полученные данные в сочетании с результатами морфометрического исследования позволяют осуществлять более раннюю диагностику хронических вирусных поражений печени до стадии цирротической трансформации, что будет способствовать замедлению прогрессирования патологического процесса при учете своевременных и адекватно проводимых лечебных мероприятий.

Внедрение результатов исследования

Предложенные методы обследования больных хроническим гепатитом С внедрены в практику городского гастроэнтерологического центра ГKB №40 г.Екатеринбурга.

Результаты исследования используются в преподавании на кафедре внутренних болезней №1 с курсом эндокринологии и клинической фармакологии УГМА.

Апробация работы

Основные положения содержания диссертации доложены на итоговых научно-практических конференциях НОМУС УГМА (2005, 2006), общепольничной конференции МУ «ГКБ №40» (Екатеринбург, 2004), X и XI Российской конференции «Гепатология сегодня» (Москва, 2005, 2006), V съезде НОГР (Москва, 2005).

По теме диссертации в печати опубликовано 10 работ, в том числе 4 – в центральной печати.

Положения, выносимые на защиту

1. Клинические особенности течения ХВГ-С в сочетании с комбинацией маркеров вирусов семейства *Herpesviridae* позволяют предположительно разграничить сопутствующие моно- и микст-герпесные инфекции.
2. Течение ХВГ-С характеризуется более манифестными проявлениями у пациентов с маркерами микст-герпесвирусных инфекций в отличие от пациентов с маркерами моно-герпесвирусных инфекций.
3. Использование морфометрических показателей пролиферации желчных протоков в портальном тракте и выраженности фиброза (отношение строма/ паренхима, площадь поперечного сечения портального тракта) даст возможность уточнить стадию инфекционного процесса, обусловленного герпесвирусами, у больных ХВГ-С, протекающего с маркерами возбудителей герпесвирусных инфекций.
4. Выраженность фиброза у больных ХВГ, вызванным HCV, существенно более значима в активной субклинической стадии течения герпетических инфекций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 141 странице компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, двух глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 93 отечественных и 97 иностранных авторов. Иллюстрирована 41 таблицей, 3 фотографиями, 2 выписками из историй болезни.

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней №1 с курсом эндокринологии и клинической фармакологии (зав. кафедрой – д.м.н., проф. О.Г.Смоленская).

Материалы и методы исследования

Обследовано 102 пациента с ХВГ-С, находившихся на госпитализации в ГКБ №40 г. Екатеринбурга (гл. врач – д.м.н. Ф.И.Бадаев).

Критериями включения при формировании группы исследования были:

- наличие ХВГ-С, подтвержденного иммунологическими, биохимическими, морфологическими методами;
- отсутствие клинических проявлений герпесвирусных инфекций;
- информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись:

- сопутствующая инфекция, вызываемая вирусами гепатитов В, D;
- наличие системных проявлений ХВГ-С (криоглобулинемия, системный васкулит с пурпурой, сенсорная полинейропатия, синдром Рейно, мембранозный гломерулонефрит, синдром Шегрена, поздняя кожная порфирия);
- наличие цирроза печени;
- наличие таких сопутствующих заболеваний как:
 - злокачественные и доброкачественные новообразования органов брюшной полости,
 - заболевания сердца, сопровождающиеся стойкими нарушениями гемодинамики,

- хронические заболевания органов дыхания (хронический обструктивный бронхит, бронхиальная астма и др.) с выраженной дыхательной недостаточностью и гипоксией,

- ожирение III, IV степени;

- беременность и лактация у женщин.

В 1-ю серию исследования вошли больные ХВГ-С с наличием антител к антигенным детерминантам герпесвирусов вне зависимости от стадии инфекционного процесса, обусловленного герпесвирусами.

Исследованные 102 человека представлены двумя группами больных:

- 1 группа – 38 больных ХВГ-С с маркерами моно-герпесной инфекции (37,3%): 35 человек с антителами к ВПГ (92,1%), 1 человек с антителами к ВЭБ (2,6%), 2 человека с антителами к ЦМВ (5,3%);

- 2 группа – 64 больных ХВГ-С с маркерами микст-герпесной инфекции (62,7%): 38 человек с антителами к ВПГ и ЦМВ (59,4%), 2 человека с антителами к ЦМВ и ВЭБ (3,1%), 24 человека с антителами к ВПГ, ЦМВ и ВЭБ (37,5%).

Во 2-ю серию исследования вошли больные ХВГ-С только с маркерами ВПГ в зависимости от наличия/ отсутствия маркеров двух других вирусов семейства *Herpesviridae* (ЦМВ, ВЭБ), но также вне зависимости от стадии инфекционного процесса, обусловленного герпесвирусами.

Эта серия исследования включала 97 человек, которые распределились в следующие группы:

- I группа – 35 больных ХВГ-С с антителами к ВПГ (36%);

- II группа – 38 больных ХВГ-С с антителами ВПГ и ЦМВ (39%);

- III группа – 24 больных ХВГ-С с антителами ВПГ, ЦМВ и ВЭБ (25%).

В 3-ю серию исследования вошли пациенты только с наличием маркеров герпесвирусных инфекций в зависимости от стадии инфекционного процесса, обусловленного герпесвирусами [Кицак В.Я.,2005, Малашенкова И.К. и соавт.,2003].

Данная серия исследования (57 человек) представлена двумя группами больных:

- группа «А» – 17 больных ХВГ-С (29,8%) в сочетании с герпесвирусной инфекцией на латентной (неактивной) стадии: 4 человека с ВПГ, 2 человека с ЦМВ, 1 человек с ВЭБ, 6 человек с ВПГ+ЦМВ, 2 человека с ЦМВ+ВЭБ, 2 человека с ВПГ+ЦМВ+ВЭБ;

- группа «В» – 40 больных ХВГ-С (70,2%) в сочетании с активной субклинической стадией течения герпесвирусной инфекции: 10 человек с ВПГ, 4 человека с ЦМВ в сочетании с латентной стадией ВПГ, 3 человека с ВПГ+ЦМВ, 5 человек с ВПГ+ЦМВ+ВЭБ, 1 человек с ВПГ в сочетании с латентной стадией ЦМВ, 5 человек с ВПГ в сочетании с латентной стадией ЦМВ+ВЭБ, 1 человек с ВЭБ+ЦМВ в сочетании с латентной стадией ВПГ, 7 человек с ВЭБ в сочетании с латентной стадией ВПГ+ЦМВ, 3 человека с ВПГ+ВЭБ в сочетании с латентной стадией ЦМВ, 1 человек с ВПГ+ЦМВ в сочетании с латентной стадией ВЭБ.

Для установления этиологического диагноза ХВГ-С, исключения ОВГ и ХВГ-В, проводилось выявление маркеров HCV и HBV методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем третьего поколения производства НПО «Диагностические системы» (Н.Новгород); НПО «Вектор» (Новосибирск); ЗАО «Вектор-БЭСТ» (Новосибирск), «Hoffman-La Roch» (Швейцария) и др.

РНК HCV и ДНК HBV в сыворотке крови больных и ткани печени определялись методом ПЦР с использованием наборов фирмы «Литех» (Москва).

Эхоэмиотические признаки поражения печени, селезенки изучались методом ультразвукографии брюшной полости на аппарате «Аюка» – SSD 630 (Япония).

Верификация диагноза ХВГ-С осуществлялась морфологическим методом. Пункционная биопсия печени проводилась у всех 102 больных с

использованием набора инструментов для чрезкожной биопсии печени, тип ГЕПАФИКС фирмы B.Braun Melsungen AG (Германия).

Для оценки степени активности и стадии болезни подсчитывались соответственно индекс гистологической активности по Knodell [Серов В.В.,1996,1998] и гистологический индекс склероза по V.Desmet и J.Sciota [Desmet V. et al.,1995].

Морфометрическое исследование гепатобиоптатов 35 больных проводилось с использованием 100-точечной окулярной сетки [Автандилов Г.Г.,1984], оценивали средние объемные доли стромы и паренхимы, рассчитывали соотношение стромы и паренхимы, среднюю площадь поперечного сечения портальных трактов, среднее количество желчных протоков в портальном тракте [Пиголкин Ю.И. и соавт.,2002].

Индикация в сыворотке крови ДНК ВПГ и ЦМВ выполнена молекулярно-генетическим методом с помощью диагностических тест-систем «Ампли Сенс» (Москва) на аппарате «Терцик МС-2» чувствительность метода – 10000 г.-экв. в 1мл образца (100 копий).

У части больных осуществлялась детекция ДНК ВЭБ методом ПЦР в лимфоцитах крови и биопсийном материале печени с использованием тест-системы «Эбарпол» №010204 и комплекта реагентов производства НПФ «Литех» НИИ физико-химической медицины Минздрава РФ (Москва). Для разграничения здорового носительства от проявлений инфекционного процесса с активным размножением герпесвирусов использовалась ПЦР-методика с заданной более низкой чувствительностью до 30000 г.-экв. EBV в 1мл образца (300 копий).

Определение специфических JgM и JgG антител к ВПГ и ЦМВ в сыворотке крови сендвич-методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) проводилось с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск) на аппарате «Stat Fax 303+». Определение антител VCA-JgM, EA-JgG к ВЭБ осуществлялось с помощью тест-систем НПО «Диагностические системы» (Н.Новгород).

Для разграничения первичной ВЭБИ и реактивации инфекционного процесса использовался тест на определение avidности JgG антител. Индекс avidности (ИА) специфических JgG антител определяли с помощью тест-системы «ДС-ИФА-анти ВЭБ- VCA-G-avidность» (НПО «Диагностические системы», Н.Новгород). В соответствии с рекомендацией фирмы значение ИА ниже 0,3 рассматривали как указание на первичное инфицирование ВЭБ, которое произошло не ранее 3 месяцев до момента обследования. Значение ИА в пределах 0,3-0,6 означало, что с момента инфицирования прошло 3-6 месяцев. Определение ИА более 0,7 исключало недавнюю первичную инфекцию, по крайней мере, в течение предшествующих 6 месяцев до момента обследования.

У 9 больных проводилось выделение ВПГ и ЦМВ на культуре тканей с использованием следующих клеточных культур: ФЭЧ – первично-трипсинизированные клетки фибробластов эмбриона человека, ЛЭЧ – диплоидная линия клеток легкого эмбриона человека, Vero – перевиваемая линия клеток почки зеленой мартышки. Материалом для выделения вируса служили биоптаты печени больных ХВГ-С. Для выявления антигенов указанных вирусов использовалась реакция прямой иммунофлуоресценции по методу Кунса [Исаков В.А., Борисова В.В., Исаков Д.В., 1999].

Молекулярно-генетические и иммуно-диагностические методы, направленные на изучение специфического гуморального противовирусного иммунного ответа организма были проведены на базе УрНИИДВИИ (директор – д.м.н., профессор Н.В.Кунгуров) к.м.н. Н.К.Левчик, к.м.н. Е.А.Чигвинцевой и АМЦ ГОУ ВПО УГМА «Семья и здоровое поколение» (директор – д.м.н., профессор С.Н.Козлова).

Консультативная помощь в интерпретации данных морфологических и вирусологических исследований осуществлялась соответственно с.н.с. морфологического отдела ЦНИЛ УГМА (зав.- профессор В.В.Базарный) к.м.н. Н.Б.Крохиной и зав. лабораторией Екатеринбургского НИИВИ (директор – д.м.н., профессор Н.П.Глинских) к.б.н. А.П.Порываевой.

Результаты проведенных исследований отражены в соответствующих совместных публикациях.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета Statistica 6.0 для Windows 98 [Боровиков В.П.,2001] на компьютере Pentium III 700 MHz. Для описания данных вычислялись средние значения величин (M), выборочные стандартные отклонения (σ), стандартные ошибки средних (m). Для оценки статистической значимости различий двух выборок использовались непараметрические критерии: Манна-Уитни и Хи-квадрат [Glants S.,1999, Боровиков В.П.,2001]. Для поиска корреляционной зависимости применялись методы корреляционного анализа с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена [Glants S.,1999, Боровиков В.П.,2001]. Проверка соответствия сравниваемых данных нормальному распределению производилась с помощью встроенных графических функций программы статистического анализа Statistica 6.0.

Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследуемая группа больных представлена в основном мужчинами (79,4%) в возрасте до 30 лет (71,6%; в среднем $27,6 \pm 0,56$ года) с длительностью заболевания до 5 лет (76,4%; в среднем $3,1 \pm 0,3$ года). Преобладающим фактором риска было парентеральное введение наркотических средств (в том числе в сочетании с оперативным вмешательством) в 59,7% случаев при длительности их применения до 3 лет (53,9%; в среднем $3,1 \pm 0,38$ года). Прием алкоголя в допустимых дозах отмечен у 67,6% пациентов с вариацией длительности приема от 1 до 5 лет, составляя в среднем $2,4 \pm 0,26$ года.

Анализ клинической симптоматики показал, что у подавляющего большинства больных преобладали астено-вегетативный и диспепсический синдромы (соответственно 70,3% и 70,9%). Более чем у половины пациентов

имелись жалобы на боли в области правого подреберья. Увеличение размеров печени и ее плотность отмечены соответственно у 84,1% и 23,8%, а увеличение размеров селезенки – у 38,6% больных.

Повышенные значения активности сывороточных трансаминаз зафиксированы у 71,6%, тимоловой пробы – у 32,9%, ГГТП – у 16% пациентов.

Вирусологически фаза реактивации ХВГ-С [Соринсон С.Н.,1998] установлена у 100% пациентов (НСV-РНК – у 72,7% и/или аНСV-JgM – у 23,5%, аНСV – у 100%).

Морфологически у всех больных верифицирован ХВГ с преобладанием слабой степени активности (48,9%) и слабой выраженности фиброза (59%).

Анализ полученных данных выявил наличие противовирусных антител класса JgG к вирусам семейства Herpesviridae у всех 102 больных ХВГ-С.

Кроме того, следует акцентировать, что в исследуемой группе 62,7% больных имели маркеры микст-герпесвирусных инфекций и лишь 37,3% больных – маркеры моно-герпесвирусной инфекции. Причем абсолютное большинство в обеих группах занимают маркеры ВПГ (соответственно 96,9% и 92,1%). В целом маркеры ВПГ и ЦМВ выделены среди 102 больных ХВГ-С соответственно в 95,1% и 64,7% случаев.

Для выявления особенностей в клиническом течении и лабораторно-инструментальных показателях ХВГ-С с различными комбинациями маркеров вирусов ВПГ, ЦМВ и ВЭБ был проведен анализ клинически манифестных форм в исследуемых группах.

Так, при ХВГ-С в ассоциации с маркерами микст-герпесной инфекции достоверно чаще обнаруживались следующие субъективные проявления: астено-вегетативный синдром в целом ($p = 0,004$), астения в качестве ведущей жалобы ($p = 0,007$) и симптом астении «с утра» ($p = 0,02$); ряд признаков диспепсии (рвота, $p = 0,05$ и снижение аппетита, $p = 0,007$); артралгии ($p = 0,03$) (табл.1).

Таблица 1

Частота субъективных проявлений у больных ХВГ-С в зависимости от наличия маркеров моно- или микст-герпесвирусных инфекций, (%)

Проявления	Маркеры моно-герпесной инфекции n=38	Маркеры микст-герпесной инфекции n=64	P
Жалобы астено-вегетативного характера	50	79	P = 0,004*
Астения в качестве ведущей жалобы	26,5	62,9	P = 0,0007*
Астения с утренних часов	14,7	37,1	P = 0,0241*
Рвота	2,9	12,9	P = 0,05*
Снижение аппетита	14,7	38,7	P = 0,0072*
Артралгии	8,8	24,2	P = 0,0357*

*Статистически достоверное отличие

Анализ изменения биохимических показателей выявил достоверно большую частоту повышения тимоловой пробы ($p = 0,02$) у больных ХВГ-С, имеющих маркеры микст-герпесной инфекции (40,3%), в сравнении с больными ХВГ-С, имеющих маркеры моно-герпесвирусной инфекции (20%).

Кроме того, в указанных выше группах прослеживалась тенденция к превалированию выраженности фиброза при ХВГ-С в сочетании с маркерами микст-группы герпесвирусных инфекций, которая достигла достоверности при ГИС, равном 3 балла ($p=0,05$) (табл. 2) и абсолютных значениях этого показателя (соответственно $1,48 \pm 0,09$ против $1,32 \pm 0,10$, $p=0,05$).

К тому же, в присутствии маркеров микст-герпесов достоверно чаще регистрировались сочетание гидропической и жировой дистрофии ($p=0,02$) (табл.2) и увеличение площади поперечного сечения порталных трактов (соответственно $66328,9 \pm 2254,3$ мкм² против $35243,3 \pm 1762,2$ мкм², $p=0,0001$).

Таблица 2

Частота патогистологических изменений у больных ХВГ-С в зависимости от наличия маркеров моно- или микст-герпесвирусных инфекций, (%)

Показатель	Маркеры моно-герпесной инфекции n=38	Маркеры микст-герпесной инфекции n=64	P
Сочетание жировой и гидропической дистрофии	14,2	31,6	P = 0,0285*
«Депочки» лимфоцитов в синусоидах	15,7	25,3	P = 0,2365
ГИС (баллы)			
1	66,7	54,8	P = 0,2508
2	30,3	40,3	P = 0,1640
3	3,0	12,9	P = 0,05*

*Статистически достоверное отличие

Таким образом, полученные данные дают основание для утверждения о большей манифестированности течения ХВГ-С, ассоциированного с маркерами микст-герпесвирусов, в отличие от группы больных ХВГ-С в комбинации с маркерами моно-герпесных инфекций.

Анализ клинических проявлений внутри сравниваемых групп выявил ряд закономерностей.

Так, у больных ХВГ-С с двойным набором маркеров герпесвирусов (ВПГ+ЦМВ) в сравнении с группой больных ХВГ-С, имеющих лишь маркеры ВПГ, достоверно чаще обнаруживались жалобы астено-вегетативного характера: астено-вегетативный синдром в целом ($p = 0,012$) и варианты его проявлений (астения в качестве ведущей жалобы, $p = 0,0011$; симптом «астении с утра», $p = 0,0049$).

Следует подчеркнуть значение феномена артралгий, который так же достоверно чаще встречался у больных ХВГ-С в сочетании с маркерами ВПГ+ЦМВ ($p = 0,0031$).

Среди эхо-семиотических признаков заслуживает внимания достоверное увеличение кососагиттального размера левой доли печени у больных ХВГ-С с наличием маркеров ВПГ+ЦМВ в сравнении с больными ХВГ-С с маркерами только лишь ВПГ (соответственно 38,2% против 13,3%, $p = 0,02$).

При исследовании морфологических признаков выявлено достоверно более частое обнаружение сочетания гидропической и жировой дистрофии ($p = 0,0043$) и «цепочек» лимфоцитов в синусоидах ($p = 0,0458$) при ХВГ-С в сочетании с двойным набором маркеров герпесвирусов.

Такая же закономерность прослежена и при исследовании морфометрических показателей – при ХВГ-С с маркерами ВПГ+ЦМВ достоверно чаще зарегистрированы увеличение средней площади поперечного сечения портального тракта ($p = 0,0001$) и увеличение среднего количества желчных протоков в портальном тракте ($p = 0,003$).

В то же время в группе больных ХВГ-С с тройным набором маркеров герпесвирусов (ВПГ+ЦМВ+ВЭБ) в сравнении с больными ХВГ-С, ассоциированным с ВПГ, достоверно чаще выявлялись астено-вегетативный синдром в целом ($p = 0,029$) и астения в качестве ведущей жалобы ($p = 0,0171$).

Особо следует подчеркнуть значение изменений морфологических и морфометрических показателей у больных ХВГ-С с маркерами ВПГ+ЦМВ+ВЭБ.

Так, при ХВГ-С с тройным набором маркеров герпесвирусов в сравнении с ХВГ-С с маркерами ВПГ обнаружено достоверно более частое увеличение абсолютных значений ГИС (соответственно $1,73 \pm 0,14$ против $1,33 \pm 0,11$, $p = 0,03$), выраженная степень фиброза (соответственно 13,6% против 2,2%, $p = 0,0486$), увеличение средней площади поперечного сечения

портальных трактов (соответственно $64870,1 \pm 2057,4$ мкм² против $35243,3 \pm 1762,2$ мкм², $p = 0,0005$) и повышение среднего количества желчных протоков в портальном тракте (соответственно $3,256 \pm 0,127$ против $2,617 \pm 0,251$, $p = 0,0333$).

Кроме того, у больных ХВГ-С, ассоциированном с маркерами ВПГ+ЦМВ+ВЭБ, в сравнении с больными ХВГ-С в сочетании с маркерами ВПГ достоверно реже выявлялись такие клинико-лабораторные признаки, как: боль в правом подреберье ($p = 0,0192$); повышенные значения ГТТП ($p = 0,041$); слабая степень фиброза ($p = 0,05$).

В группе больных ХВГ-С, ассоциированном с ВПГ+ЦМВ, в сравнении с больными ХВГ-С с тройным набором маркеров (ВПГ+ЦМВ+ВЭБ) достоверно чаще фиксировались симптомы астении «с утра» ($p = 0,0393$); неоформленный характер стула ($p = 0,05$); артралгии ($p = 0,0034$); увеличение сонографического размера левой доли печени ($p = 0,0126$); повышенные значения ГТТП ($p = 0,0183$); сочетание гидропической и жировой дистрофии ($p = 0,0131$); «щепочки» лимфоцитов в синусоидах ($p = 0,0209$).

В то же время патогистологические показатели, свидетельствующие о выраженности фиброза (абсолютные значения ГИС) и пролиферации желчных протоков, достоверно чаще (соответственно $p=0,047$ и $p=0,003$) обнаруживались при ХВГ-С, ассоциированном с ВПГ+ЦМВ+ВЭБ.

Таким образом, анализ полученных данных свидетельствует, что выраженность клинической симптоматики наиболее отчетливо представлена у больных ХВГ-С в ассоциации с двойной комбинацией маркеров герпесвирусной инфекции (ВПГ+ЦМВ), в то время как частота встречаемости основных клинико-лабораторных признаков у больных ХВГ-С с тройным набором маркеров герпесвирусных инфекций (ВПГ+ЦМВ+ВЭБ) и с маркером ВПГ примерно одинакова. Однако, морфологические изменения в печени, свидетельствующие о выраженности фиброза и пролиферации желчных протоков, оказались максимально выраженными у больных ХВГ-С в сочетании с тройным набором маркеров герпесвирусов.

При сравнении результатов исследования клинических характеристик течения ХВГ-С в зависимости от стадии инфекционного процесса, определяемого изучаемыми герпесвирусами, выявлен ряд закономерностей.

Так, активная субклиническая стадия герпесвирусных инфекций обнаружена у 70,2% больных ХВГ-С. При этом частота встречаемости большинства рассмотренных ранее клинико-лабораторных признаков не достигает существенного различия у больных ХВГ-С с латентной и с активной субклинической стадиями герпесвирусных инфекций.

Наиболее значимыми оказались изменения патологического процесса в морфологическом субстрате у больных сравниваемых групп. Так, при патогистологическом и морфометрическом исследовании гепатобиоптатов у больных ХВГ-С с активной субклинической стадией герпесвирусных инфекций в отличие от латентной стадии достоверно реже регистрировалась минимальная степень активности ХВГ ($p=0,001$), но достоверно чаще выявлялась слабая степень активности ХВГ ($p=0,0207$) с сохранением указанной тенденции и при выраженной степени активности ($p=0,14$) (табл.3). При этом абсолютные значения ИГА в вышеназванных группах сравнения достигало существенного различия ($7,10 \pm 0,53$ против $5,29 \pm 0,93$, $p=0,0409$).

Таблица 3

Характеристика патогистологических изменений у больных ХВГ-С в зависимости от стадии герпетических инфекций, (%)

Показатель	Латентная n=17	Активная субклиническая n=40	P
ИГА (баллы)			
1 – 3	47	9,5	P = 0,001*
4 – 9	35,4	65	P = 0,0207*
10 – 12	11,8	10,5	P = 0,9099
13 – 18	5,8	15	P = 0,1464
ГИС (баллы)			
1	76,4	48	P = 0,05*
2	17,6	39,5	P = 0,05*

3	6	12,5	P = 0,2537
---	---	------	------------

**Статистически достоверное отличие*

Одновременно у больных ХВГ-С с активной субклинической стадией герпесвирусных инфекций в отличие от латентной стадии достоверно реже регистрировалась слабая степень фиброза ($p=0,05$), но достоверно чаще – умеренная степень фиброза ($p=0,05$) (табл.3) и повышенные значения абсолютной величины ГИС ($1,63 \pm 0,12$ против $1,29 \pm 0,14$, $p=0,0443$).

Кроме того, особо следует подчеркнуть существенное превышение значений всех морфометрических показателей (отношение строма/паренхима, средняя площадь поперечного сечения портального тракта, среднее количество желчных протоков в портальном тракте) у больных ХВГ-С с активной субклинической стадией герпесвирусных инфекций в сравнении с группой больных ХВГ-С с латентной стадией течения герпесвирусной инфекции (соответственно $p=0,0257$; $p=0,0174$; $p=0,0205$) (табл.4).

Таблица 4

Характеристика морфометрических показателей у больных ХВГ-С в зависимости от стадии герпетических инфекций

Признак	Латентная n=13	Активная субклиническая n=22	P
Отношение площадей строма/паренхима	$0,08 \pm 0,014$	$0,12 \pm 0,013$	$P = 0,0257^*$
Средняя площадь поперечного сечения портального тракта, мкм ²	$39606,9 \pm 5972,2$	$59533,9 \pm 5979,7$	$P = 0,0174^*$
Среднее количество желчных протоков в портальном тракте	$2,510 \pm 0,142$	$2,870 \pm 0,099$	$P = 0,0205^*$

**Статистически достоверное отличие*

Таким образом, анализ полученных данных свидетельствует, что у больных ХВГ-С с активной субклинической стадией герпесвирусных инфекций в отличие от больных ХВГ-С с латентной стадией течения герпесвирусной инфекции имеет место большая продвинутость морфологических изменений в печени в виде более значимых отклонений в показателях активности патологического процесса, прогрессировании фиброза и выраженности пролиферации желчных протоков.

Полученные данные дают возможность предполагать участие ВПГ, ЦМВ и ВЭБ в патогенезе ХВГ, вызванном HCV в качестве ко-факторов, отягощающих и ускоряющих течение основного патологического процесса, особенно в виде их двойной или тройной комбинаций.

Результаты представленных исследований в практической мере поддерживают тезис о большей выраженности хронизации смешанных инфекций, вызванных вирусами парентеральных гепатитов и их сочетания с возбудителями других инфекций в сравнении с моноинфекциями [Асратян А.А. и соавт., 2003].

Выводы

1. У всех больных ХВГ-С выявлены маркеры ГВИ, причем у 37,3% пациентов – маркеры моногерпесной и у 62,7% – маркеры микст-герпесной инфекции. Наиболее часто обнаружены маркеры ВПГ и ЦМВ (соответственно в 95,1% и 64,7% случаев).
2. У больных ХВГ-С в сочетании с маркерами микст-герпесвирусной инфекции в отличие от больных ХВГ-С с маркерами моногерпесвирусной инфекции выделен ряд клинико-лабораторных особенностей: достоверно чаще регистрировались проявления астеновегетативного ($p=0,004$), диспепсического (рвота, $p=0,05$; сниженный аппетит, $p=0,007$) синдромов, артралгии ($p=0,0357$), повышенные

значения тимоловой пробы ($p=0,0234$), увеличение сонографического размера левой доли печени ($p=0,05$).

3. Выраженная степень фиброза достоверно чаще ($p=0,05$) выявлена в группе больных ХВГ-С в сочетании с маркерами микст-герпесвирусных инфекций.
4. Величина ГИС достоверно выше ($p=0,05$) у больных ХВГ-С в сочетании с маркерами возбудителей микст-группы герпесвирусных инфекций, особенно в активной субклинической стадии инфекционного процесса ($p=0,0443$).
5. Морфометрические показатели пролиферации желчных протоков в портальном тракте ($p=0,0205$) и выраженность фиброза (отношение строма/ паренхима, $p=0,0257$; средняя площадь поперечного сечения портального тракта, $p=0,0174$) достоверно выше у больных ХВГ-С на фоне активной субклинической стадии герпесвирусной инфекции.

Практические рекомендации

1. Молекулярно-генетические и иммунологические методы исследования сыворотки крови у больных ХВГ-С, включающие определение ДНК ВПГ, ЦМВ и ВЭБ методом ПЦР, противовирусных антител к антигенным детерминантам указанных вирусов рекомендуется использовать для диагностики соответствующей герпесвирусной инфекции или их комбинаций в качестве фоновой патологии и уточнения стадии инфекционного процесса герпесвирусов.
2. Динамическое наблюдение и диспансеризация больных ХВГ-С с маркерами репликации вирусов семейства *Herpesviridae* с учетом значений ГИС позволит принять адекватный комплекс диагностических и лечебно-коррекционных мероприятий для предупреждения прогрессирования заболевания и возможного перехода в стадию цирротической трансформации органа.

Список работ по теме диссертации

1. К характеристике клинического течения хронического вирусного гепатита С у больных с маркерами герпесвирусных инфекций / Р.Ш.Бастрикова, М.П.Груздев // Госпитальный вестник.- 2005.- №3 (8).- С.35-39.
2. Клинико-морфологическое сопоставление у больных хроническим гепатитом С (ХГС) при ассоциации HCV с маркерами герпесвирусов / Р.Ш.Бастрикова, М.П.Груздев, Н.Б.Крохина, Е.А.Чигвинцева, Н.К.Левчик // Приложение №27 РЖГГК. Материалы 11 Российской конференции «Гепатология сегодня» 27-29 марта 2006г.- Москва.- 2006.- №1.- Том XVI.- С.43.
3. Характеристика клинического течения хронического вирусного гепатита С (ХВГ-С) у больных с маркерами вируса простого герпеса (ВПГ) и цитомегаловируса (ЦМВ) / Р.Ш.Бастрикова, М.П.Груздев, Н.Б.Крохина, Т.А.Сырнева // Приложение №24 РЖГГК. Материалы 10 Российской конференции «Гепатология сегодня» 28-30 марта 2005г.- Москва.- 2005.- №1.- Том XV.- С.4.
4. Клинико-морфологические особенности течения хронического вирусного гепатита С у больных с маркерами герпесвирусных инфекций / Р.Ш.Бастрикова, М.П.Груздев, Н.Б.Крохина // Вестник Уральской Медицинской Академической Науки.- 2006.- №1.- С.18-23.
5. Особенности течения хронического вирусного гепатита С у больных с маркерами герпесвирусных инфекций / Р.Ш.Бастрикова, М.П.Груздев, Т.В.Берсенева, Н.Б.Крохина // Сборник научных трудов сотрудников МУ «ГКБ №40».- Екатеринбург.- 2005.- С.15-20.
6. Характеристика клинического течения хронического вирусного гепатита С у больных с маркерами герпесвирусных инфекций / Р.Ш.Бастрикова, М.П.Груздев, Н.Б.Крохина // XII Российский конгресс

«Человек и лекарство». Тезисы докладов.- Москва, 18-22 апреля, 2005.- С.58-59.

7. Характеристика клинического течения хронического вирусного гепатита С у больных с маркерами вируса простого герпеса и цитомегаловируса / Р.Ш.Бастрикова, М.П.Груздев, Н.Б.Крохина, Т.А.Сырнева // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Материалы 60-й научной конференции молодых ученых и студентов УГМА.- Екатеринбург, 2005.- С.36
8. Анализ клинических и морфологических особенностей течения хронического гепатита С у больных с маркерами герпесвирусных инфекций / Р.Ш.Бастрикова, М.П.Груздев, Н.Б.Крохина, А.П.Порываева // Уральский Медицинский Журнал.- 2006.- №3 (22).- С.11-17.
9. Морфологическая характеристика гепатобиоптатов у больных хроническим вирусным гепатитом С при различных сочетаниях с маркерами герпесвирусных инфекций / Р.Ш.Бастрикова, К.Ю.Русских, М.Ю.Гаврилова // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Материалы 60-й научной конференции молодых ученых и студентов УГМА.- Екатеринбург, 2006.- С.150-152.
10. Характеристика клинического течения хронического вирусного гепатита С у больных с маркерами герпесвирусных инфекций / Р.Ш.Бастрикова, М.П.Груздев, Н.Б.Крохина // Вестник УГМА, Екатеринбург.- 2006.- Выпуск 15.- С.87-90.