

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального  
образования «Уральская государственная медицинская академия»  
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

На правах рукописи

**БАСТРИКОВА РАДА ШАРИПОВНА**

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

14. 00. 05. – внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук М.П.Груздев

Екатеринбург, 2006

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Стр.

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1. Обзор литературы</b>	
1.1. Медико-социальная значимость вирусных поражений печени, вызванных вирусом гепатита С .....	10
1.2. Медико-социальная значимость вирусов семейства Herpesviridae в патологии печени .....	12
1.3. Характеристика межвирусных отношений вируса гепатита С и герпесвирусов .....	20
 <b>ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования</b>	
2.1. Методы исследования	
2.1.1. Методы диагностики ХВГ-С.....	28
2.1.2. Методы диагностики герпесвирусных инфекций.....	30
2.1.3. Общеклинические исследования.....	32
2.2. Общая характеристика клинического материала.....	
2.2.1. Дизайн исследования.....	37
2.2.2. Методы статистической обработки полученных результатов.....	38
2.2.3. Характеристики исследуемого контингента и результаты клинико-лабораторно-инструментального исследования.....	39
 <b>ГЛАВА 3. Клиническая характеристика и особенности течения ХВГ-С в зависимости от этиологического профиля герпесвирусных инфекций по показателям специфического гуморального противовирусного иммунного ответа</b>	
3.1. Сравнительная характеристика клинического течения, лабораторно-инструментальных данных и морфологических	

показателей у больных ХВГ-С с маркерами моно- и микст-герпесных инфекций.....	48
<b>3.2. Сравнительная характеристика клинического течения, лабораторно-инструментальных данных и морфологических показателей у больных ХВГ-С с маркерами ВПГ при моногерпесной, двойной и тройной микст-герпесных инфекциях.....</b>	<b>64</b>
<b>ГЛАВА 4. Сравнительная характеристика клинического течения, лабораторно-инструментальных данных и морфологических показателей у больных ХВГ-С в различные стадии инфекционного процесса герпесвирусных инфекций.....</b>	<b>83</b>
<b>4.2. Корреляционный анализ биохимических и морфологических признаков и клинико-параклинических результатов исследований.....</b>	<b>98</b>
<b>ГЛАВА 5. Обсуждение результатов.....</b>	<b>102</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>114</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>115</b>
<b>БИБЛИОГРАФИЯ.....</b>	<b>116</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>141</b>

## **ВВЕДЕНИЕ**

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 [39,40,61,89,91,161]. Особенно это касается HCV-инфекции, которая выявлена в мире у 350 млн. человек, что составляет 3% популяции [39,58,91,190].

В предстоящие 10-20 лет в мире ожидается увеличение числа больных циррозом печени, обусловленным вирусом гепатита С, на 60%, гепатокарциномой – на 68%, больных с печеночной декомпенсацией – на 280%, в связи с чем, смертность от заболеваний печени возрастет в 2 раза [39]. При этом острые и хронические формы вирусного гепатита С у большинства больных протекают либо малосимптомно, либо бессимптомно [99], часто с нормальными значениями трансаминаз [97,98,110,111,180].

Кроме того, несмотря на использование всех современных методов индикации известных на сегодняшний день вирусов гепатита, доля криптогенного гепатита остается достаточно большой, достигая 10-25% [45,186].

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 [81,82], с другой стороны, доказана возможность этих вирусов вызывать иммунодефицитные состояния благодаря

способности длительное время персистировать в организме человека [9,28,41,62,72].

Вирусы герпеса способны поражать практически все органы и системы человека, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции [9,41,72].

У больных с различными клиническими формами герпесвирусных инфекций достаточно часто отмечаются функциональные нарушения печени как следствие либо первичного поражения печени, либо реакции печени на поражение другого органа, либо они являются составной частью генерализованного системного заболевания [26].

Описаны острые формы вирусных гепатитов, вызванных вирусами герпеса [118,120,135]. Имеются единичные клинические наблюдения, которые пытаются доказать возможность формирования хронического гепатита, вызванного ВЭБ [7]. Однако в эксперименте на кроликах модель острого вирусного гепатита, вызванного ВПГ, получить не удалось [76]. Экспериментальная модель ХВГ, обусловленного ВПГ, представлена только в работе А.Б.Терешко и соавторов [76].

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

Для решения указанной цели были сформированы следующие **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 средней площади поперечного сечения портального тракта, среднее 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 ГКБ №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), общебольничной 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) дает 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).

## **ГЛАВА 1.**

### **Обзор литературы.**

#### **1.1. Медико-социальная значимость вирусных поражений печени, вызванных вирусом гепатита С.**

Воспалительные диффузные заболевания печени, обусловленные облигатными гепатотропными вирусами, по-прежнему остаются важнейшей проблемой для здравоохранения многих стран [40,58,89,161].

К настоящему времени идентифицировано более 7 вирусов гепатита, часть из которых (HAV, HEV) имеют фекально-оральный механизм передачи инфекции и вызывают только острый вирусный гепатит без последующей хронизации [46]. Другая часть представлена гепатотропными вирусами (HGV, TTV, HFV, HHV), значение которых в патологии печени остается либо мало изученным [72], либо до конца не уточненным [34,114,123,125,168]. То же самое следует сказать и о SEN-V, который, с одной стороны, выявлен у 40-60% наркоманов и у 60% больных гепатитом невыясненной этиологии [41], а с другой – считается причиной посттрансфузионного гепатита, но без формирования хронических форм у большинства реципиентов [182].

Безусловными хронизирующими вирусами признаны HBV, HCV, HDV [46,90], которые и определяют актуальность проблемы вирусных гепатитов. В мире насчитывается около 350 млн. носителей HBV и около 350 млн. носителей HCV [89], что составляет 3% популяции планеты [91]. Процент хронизации острых форм HBV и HCV высок, достигая при ОВГ-С 60-70% [40,91,138]. Распространенность же ХВГ-В и ХВГ-С составляет 6,5-8 млн. человек в России и США и 18 млн. человек в Западной Европе [61,190].

Особую значимость, указанная проблема приобретает в связи с возможностью трансформации ХВГ, особенно ХВГ-С, в 15-50% в цирроз [89,91,138,145], а из цирроза – до 50% в рак печени [138,145].

Следует признать, что успехи вакцинопрофилактики способствовали существенному снижению заболеваемости HBV-инфекцией в мире [141,188], что дает основание предполагать возможность искоренения этой инфекции уже в начале XXI века [90].

При этом в России заболеваемость ОБГ-В в 2002г. снизилась в 2,2 раза по сравнению с 2000г. – с 42,5‰ до 19,8‰ [59].

В то же время уровень заболеваемости HCV-инфекцией остается значительным, и Российская Федерация входит в число стран с самым высоким уровнем заболеваемости [39]. Так, показатель заболеваемости ОБГ-С в 1999-2000гг. составлял 19,3-21,1‰ [39,59], в 2001-2002гг. – 16,7‰ [59], а число зарегистрированных больных ХВГ-С только в 2002г. составило более 40 тыс. человек [59].

Причиной такого положения является интенсивный рост внутривенного употребления наркотиков и рискованное сексуальное поведение лиц молодого возраста [39]. Согласно имеющимся данным в России число лиц, употребляющих парентерально психоактивные вещества, выросло в 3,5 раза и по экспертным оценкам достигло 3 млн. человек [39]. Необходимо акцентировать, что частота инфицирования HCV среди внутривенных пользователей наркотических средств составляет от 50% [136] – 65-70% [59] до 75-83% [41].

Важность проблемы хронических облигатных вирусов HBV и особенно HCV обусловлена возможностью мало- и бессимптомного течения этих инфекций [99], даже на стадии цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [90,109,154,155,179], часто с нормальными значениями ферментов

переаминирования [98,110,111,180], что создает предпосылки для дальнейшего распространения этих вирусов [61,89,91].

В то же время, несмотря на использование всех современных методов индикации известных на сегодняшний день вирусов гепатита, доля криптогенного гепатита остается достаточно большой, достигая 10-25% [45,186], а, по мнению ряда авторов [170] – даже 43%.

Несмотря на значительные успехи в диагностике [35,90] и лечении больных ХВГ-С с использованием пегилированных форм альфа-интерферона в сочетании с комбинациями различных аналогов нуклеозидов [35,90,172,173,175,187], остался нерешенным целый ряд существенно важных вопросов.

В частности, следует признать недостаточно изученными клинические особенности вирусного гепатита С [26] и влияние генотипа HCV и степени гетерогенности популяции HCV на течение инфекции [90], остается не ясна взаимосвязь морфологических изменений в печени при ХВГ-С с состоянием иммунной системы [84], не установлены факторы различного темпа прогрессирования хронической HCV-инфекции [90], непонятен механизм саморазрешающейся острой HCV-инфекции [90], не доказана ассоциированность степени фиброза с выраженностью стеатоза [87,127,162] и с патогенетической фазой HCV-инфекции [3].

## **1.2. Медико-социальная значимость вирусов семейства Herpesviridae в патологии печени.**

В последние годы наблюдается рост числа больных, страдающих рецидивирующими ГВИ [70], в силу чрезмерной санации современной цивилизованной жизни, повышенного радиационного фона [21,75], продолжающегося загрязнения окружающей среды [21,24,67,92,93], социально-

экономической нестабильности [21], наркомании [21], воздействия различных генетических факторов [24].

Все вышеуказанные факторы дают возможность говорить о формировании «популяционного дефицита» [21] с выделением группы людей с так называемым «измененным иммунитетом» («immune-altered») [50,52,86]. Эту группу составляют формально здоровые взрослые люди с вредными привычками (особенно начинающие наркоманы и хронические курильщики), беременные и новорожденные [50,52,86].

Из 8 выделенных от человека вирусов семейства Herpesviridae наибольшее практическое значение имеют ВПГ, ЦМВ и ВЭБ [24,27,70].

Указанные вирусы характеризуются убиквитарностью и/ или пантропизмом [12,24,32,86], обладая при этом способностью вызывать плеотропный эффект, то есть способность одних и тех же вирусов индуцировать развитие разнообразных клинических синдромов [24]. В то же время возможен и другой механизм действия: выше перечисленные вирусы могут вызывать сходные клинические синдромы [24]. В свою очередь иммунодефицитные состояния обуславливают развитие инфекционных синдромов, которые тесно связаны с рекуррентными и/ или оппортунистическими инфекциями у пациентов вне очагов эндемичных инфекций [75].

Среди множества инфектов, вызывающих у этих людей тяжелые острые или рецидивирующие заболевания, вирусы семейства Herpesviridae занимают 3-4 место [86]. При этом инфицированность населения всех стран одним или несколькими представителями указанного семейства составляет от 30% до 70-90% [8,22,24,27,41,53,62].

Важность данной проблемы акцентируется рядом статистических фактов: в США ежегодно заражается ВПГ 20 млн. человек [102,164], а в России и СНГ – 22 млн. человек [53,72].

Следует отметить, что распространенность ГВИ в развитых странах больше среди людей с низким социально-экономическим положением, а инфицированность наступает позднее, чем в странах 3-го мира [24,27,41]. При этом инфицированность в развивающихся странах Азии и Африки выше, чем в Европе и Северной Америке [30,31].

Обсуждается роль ряда герпесвирусов в развитии различных нозологических форм: ВПГ в генезе атеросклероза [128] и ишемических инсультов [56], рака шейки матки [24], энцефалитов [112,134,171], ВИЧ-инфекции [119,143]; ЦМВ – энцефалитов при ВИЧ-инфекции [133], рассеянного склероза [169], ИБС [69,128], ВИЧ-инфекции [153], развитии осложнений после трансплантации органов [17,147]; ВПГ и ЦМВ – гломерулонефрита [63,113]; ВЭБ – Т-клеточной лимфомы [158], назофарингеальной карциномы [121], энцефалитов [146], рака желудка [185]; герпесвирусов – в генезе гепатита при болезни Шегрена [144].

Герпесвирусы в силу пантропизма могут поражать не только кожу, легкие, слизистые, нервную ткань, эндотелий сосудов, клетки крови, но и печень [24,27,41,70]. Даже высказано мнение, что ГВИ должны рассматриваться как системные инфекционные заболевания [51]. Известна особая тропность ЦМВ к печени [86], а при висцеральной форме ЦМВИ и ВПГИ, когда поражается один-два органа или система органов, печень стоит на 2-м месте [30,41].

Однако, с возможностью изолированного поражения печени у взрослых, в частности ВПГ, согласны не все исследователи [9].

В то же время механизм тропности отдельных представителей семейства *Herpesviridae* к определенным органам и тканям остается неизвестным [86]. Однако, высказывается мнение о зависимости многообразия клинических форм вирусных инфекций у разных людей от особенностей генетического статуса,

определяющего силу иммунного ответа на каждый вирус или группу вирусов, близких по антигенной структуре [24].

В научных изысканиях последних лет активно обсуждается роль герпесвирусов в инициации и/ или прогрессировании различных гепатопатий: ВПГ – аутоиммунного гепатита [149]; ВЭБ – аутоиммунного гепатита-I [156,157]; ВЭБ (и HBV) – криоглобулинемии, особенно II типа [94]; ЦМВ – перинатального гепатита [174]; ЦМВ, ВЭБ и ВПГ – острого и фульминантного гепатита [177,178].

Вопрос о самостоятельном значении герпесвирусов в генезе хронических заболеваний печени вирусной этиологии характеризуется как крайне сложный в силу имеющихся весьма противоречивых сведений. Считается, что самостоятельная роль этих вирусов в механизме развития хронического гепатита остается недостаточно изученной [26].

Одни исследователи указывают на существенную роль отдельных герпесвирусов в возникновении и становлении хронического гепатита, например, при обсуждении места ВПГ в феномене трансформации клеток Ито в миофибробласты [148], а ЦМВ – в мониторинге ЦМВ-гепатита [152].

В других работах представлены данные об обнаружении антител JgM к ЦМВ у 1/3 больных гепатитом неясной этиологии [19], а в биоптатах печени у половины больных гепатитом выявляется ДНК герпесвирусов [103].

Близкую позицию занимают и Т.А.Гаранжа с соавт. [88], обнаружившие у 20 человек (33,3%) и 12 человек (18,8%) из 64 больных гепатитом и циррозом печени без стандартных скрининговых маркеров HBsAg и aHCV соответственно маркеры активной ВЭБИ и активной ЦМВИ. Одновременно указанные авторы при использовании полномасштабного вирусологического исследования выделили и самостоятельную комбинацию герпесвирусов типа ВЭБ+ЦМВ в 17,2% (совместно с комбинацией ВЭБ+HBV) в той же общей группе больных [88].

Анализ литературных данных убеждает в возможности развития острых форм вирусного гепатита, обусловленных представителями семейства Herpesviridae [46,118,135], хотя экспериментальных доказательств развития острого локального гепатита на кроликах, во всяком случае для ВПГ, получить не удалось [76].

Что же касается хронических форм вирусного гепатита, то уместно отметить ряд описаний клинических случаев, в которых делается попытка доказать самостоятельную роль отдельных герпесвирусов в инициации хронического вирусного гепатита, в частности ВЭБ [7,101,108]. В то же время экспериментальная модель ХВГ, вызванного ВПГ, представлена только в работе А.Б.Терешко и соавт. [76].

Далее. Особая сложность рассматриваемой проблемы ГВИ заключается в отсутствии общепринятой клинической классификации ВПГИ [30,41,67], ЦМВИ [31,41,67,82], ВЭБИ [41], в том числе и инфекционного мононуклеоза [67,82]. В основном ведущие исследователи выделяют острые, хронические и латентные формы ГВИ [72,81].

Клинические проявления герпетической инфекции отличаются существенным многообразием – от бессимптомных до ярко манифестных, генерализованных форм по типу сепсиса [9,27,38,41,48,57,70,72,82,92]. В абсолютном большинстве случаев имеет место бессимптомное и/или атипичное течение инфекций, вызванных ВПГ, ЦМВ (приобретенная ЦМВИ) [24,71,105] и ВЭБ [27,70].

В последние годы активно разрабатывается вопрос о значении различных вариантов латентного течения ГВИ, в частности ВПГИ [9,24,81], ЦМВИ [24,38,41,48,79,81,82,92]. Самое серьезное внимание в этом вопросе посвящено ВЭБ, индуцирующему хронические активные формы ВЭБИ, в том числе и хронический мононуклеоз [11,16,18,27,70,81,82,104,115,124,137,183].

Объективности ради следует отметить, что авторы указанных выше классификаций неоднозначны в расшифровке понятия «латентное течение». В работах А.М.Ожегова [38], И.К.Малашенковой и соавт. [70] сформулировано положение, что в дефиницию «латентное течение» входит только бессимптомное вирусоносительство или инаппарантная форма. В.Я.Кицак [24], разграничивая этапы диагностики ВПГИ и ЦМВИ, считает, что латентному течению свойственна неактивная стадия инфекции, а субклиническому течению – активная.

Другая позиция заключается лишь в перечислении без соответствующего разграничения таких понятий, как «латентное носительство», «инаппарантные и субклинические формы» [48].

Еще одна позиция регламентирует лишь здоровое вирусоносительство и хроническую активную форму (в частности ВЭБИ), но в виде латентного вялого течения с развитием атипичных, стертых форм, протекающих под маской других хронических заболеваний [70], то есть речь идет о клинико-лабораторных или клинико-иммунологических признаках хронической активной ВЭБИ.

Немаловажно упомянуть, что тезис о возможности использования некоторых клинически манифестных признаков в характеристике латентного течения, поддерживается и в работе С.А.Каральского и соавт. [92].

Необходимо отметить и точку зрения в работе [46], принципиально разделившую латентное течение HCV-инфекции на субклиническую и инаппарантную формы с описанием четких разграничивающих критериев.

Что касается активной стадии течения ВПГИ и ЦМВИ, то эта стадия характеризуется в понимании В.Я.Кицака [24] наличием маркеров репликации на фоне присутствия противовирусных антител JgG, в то время, как Н.Д.Юшук и соавт. [81] не вносят в критерии этой стадии антитела класса JgG.

Фаза реактивации, предложенная при рассмотрении течения ВПГИ, ЦМВИ и ВЭБИ Н.Д.Ющуком и соавт. [81], С.О.Крамаревым и соавт. [27], отсутствует в характеристиках ЦМВИ, описанных А.М.Ожеговым [38]. В.Я.Кицак [24] же использует термин «реактивированная форма латентной стадии» ЦМВИ.

Далее. Диагностика любой из ГВИ достаточно сложна. Считается, что специфических клинических признаков присущих хронической активной ВЭБИ нет [70]. Используемые для верификации ГВИ рутинные серологические методы не всегда дают исчерпывающую информацию для распознавания конкретной ГВИ [95,96,117]. Например, серологический профиль из следующих специфических противовирусных антител – JgM (+), JgG к RA-Ag ( $\pm$ ), JgG к VCA-Ag (+) – соответствует как первичной инфекции, так и фазе реактивации ВЭБИ [81]. При хронической активной ВЭБИ антитела класса JgM к VCA-Ag по мнению ряда авторов [20,72] должны отсутствовать в серологическом профиле, в то время как другие исследователи иногда выявляют их при этой форме ВЭБИ [18]. В свою очередь антитела к EBNA-Ag, не включены С.Г.Заболоцкой и соавт. [18] в серологический профиль при хронической ВЭБИ, но их наличие по мнению В.А.Исакова и соавт. [20], А.М.Королюка и В.Б.Сбойчакова [72] не исключается при этой ГВИ.

В качестве редкого варианта, но вполне возможного, считается обнаружение антител класса JgG к EBNA-1 в острой фазе заболевания [18].

Одновременно заслуживает внимания факт выявления «ранних» антител JgG лишь у 50% больных хронической активной ВЭБИ, а содержание поздних антител JgG к EBNA-Ag колеблется в зависимости от стадии обострения и состояния иммунитета [70]. К тому же следует добавить, что серологические профили, описанные для хронической активной ВЭБИ, чрезвычайно близки с соответствующими профилями для назофарингеальной карциномы и лимфомы

Беркитта [20,72], что во многом снижает диагностический потенциал указанных методов исследования.

Имеется неравнозначная интерпретация клинического значения выявления высоких титров антител класса JgG. Одна позиция состоит в признании их в качестве свидетельства лишь стадии инфицирования, в частности ВПГ [41], другая позиция не исключает возможность присутствия высоких титров в качестве доказательства активности латентной стадии, в частности ЦМВ [21]. Для примера представлены данные о регистрации высоких титров антител JgG у здоровых беременных и небеременных женщин (соответственно 1,3% и 4,7%), у доноров, больных с гастроэнтерологической патологией и для сравнения наркоманов (соответственно 18,4%; 22,7%; 35,9%). При этом антитела JgM найдены соответственно у 1,9%; 6,5%; 1,8%; 0% и 28% человек [21]. В то же время наличие антител JgG (в частности к ВЭБ) не всегда является четким признаком активности инфекционного процесса, поскольку при угнетении иммунного ответа антителогенез может быть нарушен [73].

С другой стороны, описан научный факт более высоких значений титров антител JgG у больных с часто рецидивирующим герпесом в сравнении с группой пациентов с редкими рецидивами этой инфекции [20].

Обнаружение антител JgM признается практически всегда как показатель активности текущей первичной или вторичной ГВИ [41]. Но на содержание этих антител может влиять как присутствие в образцах ревматоидного фактора при острых формах ГВИ, так и значительная концентрация антител JgG, вызывающих и ложноположительные, и ложноотрицательные результаты [71]. Нельзя не привести высказывание ряда исследователей о частой неулавливаемости или непродолжительности обнаружения антител JgM при острой и реактивированной формах ЦМВИ [74].

Применение молекулярно-генетического метода во многом расширило диагностику ряда вирусных заболеваний. Однако, результаты исследования

геномного материала герпесвирусов предложено внести в разграничивающие критерии различных форм ВПГИ, ЦМВИ, ВЭБИ лишь единичными исследователями [24,70,81]. При этом для дифференциации здорового вирусоносительства и хронической активной ВЭБИ предлагается использовать ПЦР-метод с низкой чувствительностью – до 100 коп./мл [70].

Принимая во внимание вышеизложенное, необходимо сделать вывод о наличии нерешенных к настоящему времени ряда вопросов, в частности недостаточной ясности в понимании молекулярных механизмов патогенности большинства герпесвирусов [86], обоснованности закономерностей развития латенции обсуждаемых вирусов [86], а также места герпесвирусов в инициации самостоятельной патологии печени и значения их в формировании клинической симптоматики [26].

### **1.3. Характеристика межвирусных отношений вируса гепатита С и герпесвирусов.**

Логичным следствием вышеизложенного материала следует считать тезис о возможности комбинаций облигатных гепатотропных вирусов (в том числе и HCV) и факультативно гепатотропных вирусов (в том числе герпесвирусов) как между собой, так и с другими микроорганизмами.

Этот тезис находит подтверждение в установленном факте глобального распространения микробов, что создает основу для взаимодействия, как близкородственных вирусов, так и стоящих на отдаленных ступенях эволюционной лестницы [32]. Описаны основные формы такого взаимодействия между собой и с макроорганизмом (симбиотическое, паразитическое, антагонистическое) [32].

Известно, что одним из базисных видов ассоциированного существования микроорганизмов являются временные ассоциации [32] или, другими словами, смешанные (сочетанные) инфекции [54,55].

Примером подобной сочетанной инфекции может служить HCV+HBV-инфекция, причем наркоманы имеют наиболее высокий риск при подобной форме инфицированности [90]. Своеобразие указанных межвирусных отношений заключается в этапности превалирующей активности двух обсуждаемых вирусов – на ранних стадиях преобладает репликативная активность HBV, но при дальнейшем течении нарастает активность HCV [47,65,90]. При этом HBV подавляет активность HCV в HBsAg-позитивной фазе [65] и HBeAg-позитивной фазе [122], а также в случае ко-инфекции [65]. Причем срок перехода преобладания HCV над HBV при суперинфекции ОБГ-С при ХВГ-В возможен через 2 года [60]. Механизм ингибции HCV репликации HBV связан с подавлением экспрессии HBsAg [129,139]. Небезынтересен факт значительного усиления репликативной активности HCV «silent» – HBV мутантом [106,140].

Сочетание HBV- и HCV-инфекции способствует более тяжелому прогрессирующему течению заболевания [90] с более ранним развитием цирроза печени [42,65,129,142,154] и повышенным риском формирования гепатоцеллюлярной карциномы [6,100,150,176].

Взаимодействие HCV и HIV ускоряет прогрессирование поражения печени, обусловленное HCV-инфекцией [166] в силу высокой репликативной активности HCV [184] и сходства биологических свойств этих вирусов [4]. В силу взаимодействия вирусов по типу синергизма [4] скорость репликации HCV выше в комбинации указанных вирусов [160], что создает предпосылки для формирования цирроза печени у 14,9% больных в течение 6,9 лет при ко-инфекции HIV+HCV, в то время как при моноинфекции HCV цирроз печени сформировался лишь у 2,6% больных через 23,6 года [166]. Кстати,

гепатоцеллюлярная карцинома при ко-инфекции выявляется также чаще и быстрее [163].

В то же время отмечена меньшая выраженность стеатоза при ко-инфекции HIV+HCV в сравнении с моноинфекцией С [162].

Проблеме временных ассоциаций вирусов семейства Herpesviridae с другими микроорганизмами посвящен ряд исследований. Так, представлены данные о возможном взаимодействии ВПГ-1 и НР [80] и ВПГ-1 и ЦМВ [85] у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, инфицированных НР, при рассмотрении особенностей течения, частоты и длительности рецидивов.

В.А.Цинзерлинг и В.Ф.Мельникова [57], проведя обширные морфологические исследования плаценты, сумели расшифровать внутримикроорганизменные отношения между ВПГ и респираторными вирусами (грипп, парагрипп, аденовирусы, респираторно-синцитиальные вирусы), а также микоплазмами в различных их сочетаниях и комбинациях. Например, при комбинации герпетической инфекции с вирусами гриппа установлено уменьшение структурных проявлений инфекции и усиление процесса хронизации, а при сочетании с парагриппозной или респираторно-синцитиальной инфекцией наоборот – усиление структурных проявлений инфекции в последе. В свою очередь, комбинация ГВИ с микоплазмами создает условия для усиления проявлений плацентита в основном за счет поражения сосудов. При этом патогистологические изменения, свойственные герпетической инфекции, продолжают доминировать в морфологическом субстрате болезни [57].

Сочетание в инфекционном процессе ЦМВ и парвовируса В-19 у больных с вторичным иммунодефицитом демонстрирует более тяжелое течение заболевания в сравнении с ЦМВ-моноинфекцией в силу параллельности воздействия парвовируса В-19 на эритроцитарный росток кроветворения, а

ЦМВ – на клетки макрофагально-моноцитарного ряда с последующим закономерным усугублением иммунодефицита [13].

Сравнение клинической картины заболевания, обусловленного ЦМВ в сочетании с хламидиями и микоплазмами у детей первого года жизни, предоставило весьма интересные результаты. Дело в том, что сочетание ЦМВ и хламидии в отличие от комбинации ЦМВ с микоплазмами зафиксировало бóльшую выраженность клинических проявлений заболевания, поскольку основные клинические симптомы (гепатоспленомегалия, гепатит, кардит, пневмония, бронхит) достоверно чаще встречались у пациентов первой группы [37]. В то же время частота встречаемости тех же клинических проявлений при микст-инфекции в виде ЦМВ+микоплазма регистрировалась достоверно реже, чем у больных детей с ЦМВ-моноинфекцией [37].

Что касается взаимоотношений ЦМВ и ВИЧ, то в последние годы добыты доказательства взаимодействия этих вирусов на уровне генетического материала клетки хозяина с взаимным усилением друг друга, что объясняет генерализованный тип поражений [32]. Причем сам ЦМВ не способен размножаться в неактивированных Т-лимфоцитах, он приобретает эту способность только после активации этих клеток ВИЧ по механизму трансактивации длинных концевых повторов [32]. Следует отметить факт увеличения активности ГГТП и ЩФ, что трактуется как характерная особенность ЦМВ+ВИЧ-гепатита [83].

Важно подчеркнуть, что практически все герпесвирусы реактивируют латентную ВИЧ-инфекцию и/ или взаимоусиливают течение каждой из микст-инфекций [14].

Однако, характер структурных изменений в головном мозге, обусловленных вирусами семейства Herpesviridae (ВПГ-1,2, ВЭБ, ВГЧ-6) при сочетании ГВИ с НІV был сходным [56], но эти результаты следует принимать с

учетом ранее проведенной интенсивной терапии противовирусными средствами.

Кроме того, описан феномен активизации пневмоцистоза, вызванного *P. Carinii*, в случае предшествующей активизации ЦМВ [21].

Особый интерес заключается в исследовании характеристики межвирусных взаимоотношений внутри семейства *Herpesviridae*. Данные по этому вопросу в доступной литературе весьма немногочисленны.

Известна возможность одновременного присутствия нескольких вирусов в клинических образцах, что создает возможность развития смешанных вирусно-вирусных инфекций [24]. А развитие смешанных ГВИ связано с реактивацией герпесвирусов [24]. Геном ВПГ может интегрировать с геномами других вирусов, вызывая их активацию, с другой стороны, развитие ряда вирусных и бактериальных инфекций сопровождается активацией латентной ВПГИ [9].

В настоящее время является признанным феномен частого присоединения к хронической активной ВЭБИ и ЦМВИ инфекций, вызванных другими герпесвирусами, а также бактериями и грибами [29,70].

Проведенные исследования свидетельствуют об обнаружении ЦМВ у больных генитальным герпесом, а у лиц, инфицированных ЦМВ, может быть выделена герпетическая инфекция [24]. При этом подчеркивается, что иммунопатологические закономерности течения ЦМВИ способствуют реализации латентной герпетической инфекции [24].

В то же время сочетание ВПГ и ЦМВ у детей в раннем неонатальном периоде оценено как пример антагонистического взаимодействия этих вирусов, поскольку один инфект препятствует развитию другого, а манифестация болезни становится возможной только при присоединении бактериальной инфекции [29].

В этом плане нельзя не согласиться с тезисом, что ассоциации патогенов способны кардинально изменять форму и структуру инфекционного процесса: приводить к его манифестации [21,32] или, наоборот – к персистентному или латентному состоянию [32].

Целесообразно упомянуть о возможности супрессивного эффекта ЦМВ на фоне индукции первичного иммунного ответа на ВЭБ с угнетением пролиферативной активности лимфоцитов, коррелировавшего с интенсивностью клинических симптомов [20].

Однако, наиболее пристальный интерес вызывает проблема вирусно-вирусных отношений между HCV и герпесвирусами.

В этом плане литературные сведения представлены единичными работами. Так, О.А.Смирнов и соавт. [78] представили данные о 25 больных с иммуногистохимическими маркерами HBV и HCV, причем у больных ХВГ-С ни в одном случае маркеры ГВИ не были найдены, а выявлены лишь у трех больных ХВГ-В в виде ЦМВ и ЦМВ+ВПГ [78].

Весьма близкие сведения приведены Т.А.Гаранжа и соавт. [88]: из 64 больных гепатитом и циррозом печени маркеры ГВИ (ЦМВ, ВЭБ) ни в одном случае HCV- инфекции не обнаружены, а сочетания ВЭБ+ЦМВ и ВЭБ+HBV установлены у 17,2% больных при проведении полноценного вирусологического исследования [88].

Д.В.Комарова и В.А.Цинзерлинг [26] осторожно высказались о возможности регистрации в отдельных случаях при морфологическом исследовании сочетанных поражений печени вирусами гепатита и герпеса [26].

В другом исследовании найдены характерные герпетические поражения плаценты у 36% больных хроническими моноинфекциями В и С, а также микст-гепатитом В+С при выявлении у 39,8% родивших женщин анамнестических сведений о перенесенном герпесе [57].

Представлены данные о регистрации антител JgM к ЦМВ у больных вирусным гепатитом В, С, В+С, А с выводом о роли ЦМВ как дополнительного фактора, способствующего затяжному течению вирусного гепатита А [79].

Не исключается роль ВЭБ в ускорении прогрессирования ХВГ-С [41], а ВПГ – в развитии аутоиммунных нарушений у больных ХВГ-С [36].

Распространенность маркеров ЦМВИ, ВПГИ и ВЭБИ составила соответственно 84,8%, 86,4% и 90,9% у 44 пациентов парентеральными гепатитами (НСV, HBV+НСV, HBV+НСV+HDV) [81]. При этом латентная стадия выявлена у 100% больных с маркерами ЦМВИ, у 73,7% – с маркерами ВПГИ и 57,1% (из 21 человека с НСV-инфекцией) – с маркерами ВЭБИ; стадия реактивации – соответственно у 0%, 26,3% и 28,6% (из 21 человека с НСV-инфекцией). Активная стадия ЦМВИ и ВПГИ выявлена соответственно у 0% и 0%, а подострая первичная ВЭБИ – у 4,8% (из 21 человека с НСV-инфекцией). Кроме того, у всех больных с НСV-инфекцией (21 чел.) констатированы различные комбинации герпесвирусов: у 3 человек (14,3%) – ВПГ+ВЭБ, у 1 человека (4,8%) – ЦМВ+ВПГ, у 15 человек (71,4%) – ВПГ+ЦМВ+ВЭБ. На основании полученных данных авторами сделан вывод о преобладающем выявлении латентной стадии и стадии реактивации ГВИ у больных парентеральными гепатитами [81].

В.Думбрава и А.Цуркану [15] при анализе 35 больных ХВГ-С пришли к выводу о бóльшей манифестированности клинической картины у 74,3% больных ХВГ-С в сочетании с маркерами ВПГ (антитела JgM и JgG к ВПГ) в отличие от больных ХВГ-С без маркеров герпетической инфекции (25,7%) [15].

Э.Й.Архий и соавт. [2] также сделали заключение о достоверно бóльшей выраженности клинических стигматов у больных ХВГ-С в сочетании с маркерами активной (антитела JgM и 4-хкратный прирост антител JgG к ЦМВ) ЦМВИ (45 чел. или 39,1% из 115 чел.) в отличие от группы больных ХВГ-С с маркерами неактивной ЦМВИ (40 чел. или 34,8%) и ХВГ-С без маркеров

ЦМВИ (30 чел. или 26,1%). При этом антитела JgM к ЦМВ зафиксированы у 12 человек (14,1%), а 4-кратный прирост антител JgG к ЦМВ – у 33 человек (38,8%) [2].

Однако, в цитируемых выше исследованиях не предпринималось одновременного определения маркеров (в том числе маркеров репликации) трех наиболее известных герпесвирусов (ВПГ, ЦМВ, ВЭБ) и не проводилось клиничко-морфологическое сопоставление в репрезентативной группе больных ХВГ-С в зависимости от различных комбинаций маркеров герпесвирусов и от стадии инфекционного процесса обсуждаемых вирусов.

Следует со всей определенностью акцентировать постулат, что диагностика смешанных (сочетанных) инфекций – наиболее проблематичный раздел микст-инфектологии, где отсутствуют единые нормативы и регламентирующие правила [20,32].

В то же время в практической деятельности о достоверности этиологической верификации можно судить при получении совпадающих результатов с помощью хотя бы двух традиционных методов (гистология, ИФ-микроскопия, серология), а при необходимости и подключения молекулярно-биологических методов [57].

Таким образом, представленный обзор научных изысканий свидетельствует о недостаточной изученности вариантов клинического течения ХВГ-С, а также роли и значения вирусов семейства *Herpesviridae* в механизмах формирования основного патологического процесса, вызванного HCV, что собственно, и предопределило проведение данного исследования. Логичным продолжением завершеного обзора является описание в следующей главе методических приемов для решения ранее сформулированных цели и задач настоящей научной работы.

## **ГЛАВА 2.**

### **Материалы и методы исследования.**

#### **2.1. Методы исследования.**

##### **2.1.1. Методы диагностики ХВГ-С.**

При постановке диагноза ХВГ-С использовались перечисленные ниже методы.

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).

Для оценки выраженности цитолитического синдрома и степени активности процесса использовалось определение ферментов переаминирования (АЛТ, АСТ) методом Райтмана и Френкеля [25]. По V.Desmet et al. [151] выделялось 3 степени цитолитических изменений: цитолизом минимальной степени считалось увеличение до 5 норм, умеренной от 6 до 10 норм, высокой степени – выше 10 норм.

Для суждения о выраженности иммуновоспалительного синдрома применялась тимоловая проба с использованием наборов ООО «Агат-Мед» (Москва) и определение содержания иммуноглобулинов методом Манчини.

Пигментный обмен оценивался по содержанию в сыворотке крови общего билирубина и его фракций колориметрическим диазометодом Иендрашика и

Клекгорна [25], а также по содержанию уробилина и желчных пигментов в моче.

Изменения белково-синтетической функции печени констатировалось с помощью определения содержания альбуминов, четырех классов глобулинов и коэффициенту их соотношения методом электрофореза на бумаге [25], а также ПТИ по методу Квика в модификации В.Н.Туголукова [49]. Наличие синдрома холестаза определялось по уровню содержания щелочной фосфатазы методом Бодански [25] и гамма-глутамилтранспептидазы с помощью наборов фирмы «Сормеу» (Польша).

Определение содержания холестерина в сыворотке крови проводилось энзиматическим колориметрическим методом с использованием набора реагентов фирмы «Vital Diagnostics» (С.-Петербург), а  $\beta$ -липопротеидов – турбидиметрическим методом по Бурштейну и Самай [25].

Для определения купферовского клиренса и функции ретикулоэндотелиальной стромы печени больным назначалось сцинтиграфическое исследование с  $Tc^{99m}$ .

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

Верификация диагноза ХВГ-С осуществлялась морфологическим методом. Пункционная биопсия печени проводилась с использованием набора инструментов для чрескожной биопсии печени, тип ГЕПАФИКС фирмы В. Braun Melsungen AG (Германия). Проведение данного клинического исследования одобрено на заседании комитета по этике МУ «ГКБ №40», Екатеринбург, от 21.02.2005 (протокол №3). Для оценки степени активности и стадии болезни подсчитывались соответственно индекс гистологической активности по Knodell [43,44] и гистологический индекс склероза по V.Desmet и J.Sciota [151]. Полученный при пункции материал фиксировали в 10% растворе

нейтрального формалина и изготавливали серийные парафиновые среды толщиной 4-5 мкм. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, спирт-орсеином по методу Шиката и на липофусцин по методу Шморля.

Морфометрическое исследование гепатобиоптатов 35 больных проводилось с использованием 100-точечной окулярной сетки [1], 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 [77]. Консультативная помощь в интерпретации патогистологических изменений осуществлялась научным сотрудником отдела общей патологии ЦНИЛ УГМА к.м.н. Н.Б.Крохиной.

### **2.1.2. Методы диагностики герпесвирусных инфекций.**

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).

Выше указанные исследования выполнялись на базе АМЦ ГОУ ВПО УГМА «Семья и здоровое поколение» (директор – д.м.н., профессор С.Н.Козлова) и в лаборатории УрНИИДВиИ (к.м.н. Н.К.Левчик, к.м.н. Е.А.Чигвинцева).

Исследование парных сывороток для выявления нарастания титра противовирусных антител класса G не проводилось, поскольку известен факт достоверного прироста (в 4 раза и более) только при первичных (острых) герпесвирусных инфекциях и лишь у 5% больных в стадии рецидива [24,30,31,82].

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 в НИИ вирусных инфекций (зав. лаб. – к.б.н. А.П.Порываева). Использовались следующие клеточные культуры: 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 [20] (рис.1).

### **2.1.3. Общеклинические исследования.**

Для диагностики заболеваний печени применялся также ряд рутинных методов исследования – общий анализ крови, мочи, исследование микрофлоры кишечника. Для исключения органической патологии желудочно-кишечного тракта использовались эндоскопические методы (фиброгастродуоденоскопия, ректороманоскопия), по показаниям – ирригоскопия, фиброколоноскопия.

## **2.2. Общая характеристика клинического материала**

Обследовано 102 пациента с ХВГ-С, находившихся на госпитализации в ГКБ №40 (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;



**Рис. 1.** В культуре фибробластов признаки цитопатического действия ВПГ: уплотнение ядерной оболочки, вакуолизация ядра и цитоплазмы, образование клеточных конгломератов. Ув.х 400.

- 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.

Интенсивно потребляющими алкоголь считали тех, кто принимал его систематически, чаще одного раза в неделю в высоких дозах (разовая доза не менее 40г для мужчин и 20г для женщин в пересчете на чистый этанол) [130,167].

Для разграничения стадии инфекционного процесса герпесвирусных инфекций использовали критерии:

для ВПГИ и ЦМВИ – предложенные В.Я.Кицаком [24];

для ВЭБИ – предложенные И.К.Малашенковой и соавт. [70] с несущественными изменениями.

По своей основной сути критерии, предложенные И.К.Малашенковой и соавт. [70] практически соответствуют критериям, разработанным В.Я.Кицаком [24], отличаясь, с одной стороны, лишь терминологическими различиями в

обозначении самих стадий инфекционного процесса, а с другой – исключением клинической компоненты в характеристике хронической активной ВЭБИ.

Согласно В.Я.Кицаку [24], выделялись 3 стадии развития герпетических инфекций:

1. неактивная (латентная);
2. активная субклиническая;
3. активная манифестная (или стадия герпетической болезни).

Критерием неактивной (латентной) стадии считалось обнаружение противовирусных антител класса JgG [24], критериями активной субклинической стадии – обнаружение маркеров репликации: выделение вируса, вирусной ДНК, вирусспецифического антигена в клетках пациента и в клеточных культурах, противовирусных антител класса JgM и низкоавидных антител класса JgG (к ВЭБ).

Выявляемость маркеров репликации герпесвирусов у больных ХВГ-С представлена в табл. 2.1.

Таблица 2.1

**Выявляемость маркеров репликации герпесвирусов у больных ХВГ-С, (абсолютное число)**

Маркеры репликации	ВПГ	ЦМВ	ВЭБ
Детекция ДНК вирусов в ПЦР			
в сыворотке крови, n=50	21	10	16
в лимфоцитах крови, n=39	не пров.	не пров.	3
в гепатобиоптате, n=35	не пров.	не пров.	4
Обнаружение противовирусных антител класса JgM, n=102	8	10	3
Выделение инфекта из гепатобиоптата (при инокуляции)	2	0	не пров.

чувствительных клеточных культур), n=9			
Выявление вирусспецифического антигена в клеточных культурах, n=9	2	0	не пров.
ИА менее 0,3, n=56	не пров.	не пров.	0

Таким образом, маркеры репликации герпесвирусов выявлены у 40 (39,2%) больных ХВГ-С, из них у 7 (17,5%) человек обнаружены только противовирусные антитела класса JgM, у 2 (5%) человек выявлен вирусспецифический антиген, у 20 (50%) человек определялась ДНК герпесвирусов и у 11 (27,5%) человек – ДНК герпесвирусов и противовирусные антитела JgM.

У всех обследованных больных ХВГ-С выявлены специфические JgG – антитела к ВЭБ с высоким индексом авидности, значения которого колебались в пределах 0,75-0,95. Это позволило исключить наличие первичной (острой) ВЭБИ [27,132,181].

Клинических проявлений, свойственных 3 стадии (герпетической болезни) в виде длительных (от 6 месяцев до 10 лет), упорных, часто рецидивирующих инфекций (нередко в микст-форме) генитального, респираторного, желудочно-кишечного трактов, кожи, периферической нервной системы (по типу ганглиорадикулитов, ишиалгии) или немотивированного волнообразного гриппоподобного синдрома с отсутствием полноценного ответа от целенаправленной терапии, астенического синдрома [24,70] не было в анамнезе и на момент обследования у включенных в исследование больных.

Следует отметить, что у 21 человека (20,6%) в анамнезе имели указание на 1-2 эпизода кожных высыпаний по типу лабиального (18 человек) и генитального (3 человека) герпеса.

### 2.2.1. Дизайн исследования

На подготовительном этапе выполнения данной работы предполагалось провести исследование случай-контроль. В планировавшейся группе сравнения должны были быть пациенты с ХВГ-С без сопутствующих маркеров герпесвирусных инфекций, однако, сформировать подобную группу не удалось, поскольку у всех 102 больных ХВГ-С были обнаружены маркеры герпесвирусов в различных соотношениях и комбинациях.

Поэтому дизайн был пересмотрен и проведено исследование серии случаев.

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 последовательного присоединения маркеров двух других вирусов семейства *Herpesviridae* (ЦМВ, ВЭБ), но также вне зависимости от стадии инфекционного процесса, обусловленного герпесвирусами.

В эту серию исследования включено 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 [24,70].

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

- группа «А» – 17 больных ХВГ-С (29,8%) в сочетании с герпесвирусной инфекцией с латентной (неактивной) стадией: 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.

### **2.2.2. Методы статистической обработки полученных результатов**

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета Statistica 6.0 для Windows 98 [5] на компьютере Pentium III 700 MHz. Для описания данных вычислялись средние значения величин ( $M$ ), выборочные стандартные отклонения ( $\sigma$ ), стандартные ошибки средних ( $m$ ). Для оценки статистической значимости различий двух выборок использовались

непараметрические критерии: Манна-Уитни и Хи-квадрат [5,107]. Для поиска корреляционной зависимости применялись методы корреляционного анализа с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена [5,107]. Проверка соответствия сравниваемых данных нормальному распределению производилась с помощью встроенных графических функций программы статистического анализа Statistica 6.0.

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

### 2.2.3. Характеристика исследуемого контингента и результаты клинико-лабораторно-инструментального исследования

Под наблюдением находилось 102 больных, из них 81 (79,4%) составили мужчины и 21 (20,6%) женщины. Возрастной состав представлен в табл. 2.2.

Таблица 2.2

#### *Распределение больных по возрасту, (%)*

Возраст	Количество больных	%
20-30 лет	73	71,6
31-40 лет	29	28,4

Средний возраст больных составил  $27,6 \pm 0,56$  года. Большой удельный вес в общей возрастной структуре составили лица до 30 лет ( $p = 0,0001$ ).

Данные распределения по профессиональной принадлежности представлены в табл.2.3.

Таблица 2.3

#### *Распределение больных по профессиональной принадлежности, (%)*

Профессия	Количество больных	%
-----------	--------------------	---

Учащиеся и студенты	19	18,6
Рабочие	33	32,4
Неработающие	26	25,5
Лица умственного труда	24	23,5

Анализ профессиональной принадлежности выявил преобладание лиц, занятых трудовой деятельностью (74,5%), неработающие составили 25,5% ( $p=0,0003$ ).

Факты, касающиеся длительности течения заболевания ХВГ-С, представлены в табл. 2.4.

Таблица 2.4

*Длительность течения заболевания, (%)*

Года	Количество больных	%
До года	35	34,3
1-3 года	34	33,3
4-5 лет	9	8,8
6-10 лет	24	23,6

У 76,4% больных ХВГ-С длительность заболевания не превышала пяти лет ( $p=0,002$ ), что подтверждает вывод о социальной значимости хронических вирусных поражений печени, т.к. большинство заболевших – люди моложе 30 лет. Средняя продолжительность длительности заболевания –  $3,1 \pm 0,3$  года (0,5-10 лет).

**Распределение факторов риска заражения ХВГ-С, (%)**

Факторы риска	Количество больных	%
Внутривенное введение наркотиков	52	50,9
Оперативное вмешательство	25	24,5
Сочетание в/в введения наркотиков и операции в анамнезе	9	8,8
Стоматологические манипуляции	11	10,7
Доноры	5	5,1

Анализ факторов риска заражения ХВГ-С выявил, что внутривенное введение наркотических средств (в том числе в сочетании с оперативным вмешательством) встречался достоверно чаще, чем оперативное вмешательство ( $p=0,032$ ), стоматологические манипуляции ( $p=0,016$ ), донорство ( $p=0,006$ ).

Факты, касающиеся длительности наркологического анамнеза, представлены в табл. 2.6.

Таблица 2.6

**Длительность употребления наркотических средств, (%)**

Годы	Количество больных	%
1 – 3	28	53,9
3 – 6	15	28,8
6 – 9	9	17,3

Средняя длительность употребления наркотических средств –  $3,1 \pm 0,38$  года (1-9 лет). Бóльший удельный вес составили лица, наркологический анамнез которых не превышает трех лет.

Прием алкоголя в дозах, превышающих допустимые, подтвердили 33 пациента (32,3%), все мужчины. Употребление 40г и более чистого этанола в день для мужчин и 20г и более – для женщин считалось интенсивным [130,167].

Доза алкоголя в миллилитрах пересчитывалась в граммы с помощью формулы Widmark:  $Об.\% \times 0,8 =$  количество алкоголя в граммах на 100 мл алкогольного напитка [130,167].

Структура сопутствующей патологии представлена в табл. 2.7

Таблица 2.7

***Структура сопутствующей патологии, (%)***

Сопутствующие заболевания	Количество больных	%
Хронический обструктивный бронхит	15	14,7
Хронический холецистит	42	41,2
Хронический панкреатит	23	22,5
Хронический гастрит	58	56,8
Остеохондроз позвоночника	25	24,5
Дефицит массы тела	9	8,8

В структуре сопутствующих заболеваний преобладали болезни желудка (56,8%), и желчного пузыря (41,2%).

Сведения, касающиеся дневной дозы принимаемого алкоголя, представлены в табл. 2.8.

Таблица 2.8

*Дневная доза алкоголя, (г)*

Дневная доза алкоголя	Количество больных	%
< 40	69	67,6
40-60	21	20,6
> 60	12	11,8

Из представленной таблицы видно, что алкоголь в дозе 40-60г в день употреблялся чаще, чем в дозе более 60г в день. Средняя длительность употребления спиртных напитков –  $2,4 \pm 0,26$  года (1-5 лет).

Однако, следует подчеркнуть, что более 2/3 пациентов с ХВГ-С не злоупотребляли приемом спиртных напитков.

Ведущими в клинической симптоматике были астено-вегетативный, диспепсический и болевой синдромы (70,3%; 70,9% и 65,3% соответственно).

Таблица 2.9

*Частота встречаемости астено-вегетативных жалоб, (%)*

Жалобы	Количество больных	%
Слабость	72	70,5
В том числе:		
-повышенная утомляемость	72	70,5
-слабость в утренние часы вскоре после пробуждения	31	30,4

Астено-вегетативный синдром в соответствии с индексом Карновского проявлялся в основном жалобами на слабость, повышенную утомляемость, причем 30,4% больных испытывали слабость уже в утренние часы вскоре после пробуждения.

Таблица 2.10

*Частота встречаемости жалоб диспепсического характера, (%)*

Жалобы	Количество больных	%
Снижение аппетита	31	30,7
Тошнота	18	17,8
Изжога	21	20,8
Рвота	14	13,8
Неоформленный стул	28	27,8

Среди диспепсических жалоб достоверно чаще встречались симптомы желудочной диспепсии – тошнота, изжога, рвота, чем проявления кишечной диспепсии (51,9% против 27,8%,  $p=0,0339$ ).

Болевой синдром проявлялся в виде тупой, часто постоянной боли, не связанной с приемом пищи, имеющий тенденцию к усилению при обычной физической нагрузке и при перемене положения тела. Кроме того, в эту же группу вошли пациенты (39,8%) с жалобой на тяжесть в правом подреберье с указанными выше характеристиками боли, которая расценена как стигмат боли.

Жалобы на артралгии и кожный зуд отмечены соответственно у 19,3% и 14,7% пациентов.

При объективном исследовании телеангиоэктазии зафиксированы лишь у 14,3% больных. Перкуторно увеличение печени обнаружено у 84,1% пациентов, повышение плотности печени обнаружено у 23,8%, а болезненность органа – у 14,3% больных. Увеличение селезенки отмечено у 38,6% больных.

Достаточно часто выявлялись объективные признаки, характерные для воспалительных заболеваний желчного пузыря и поджелудочной железы. Данные об этом отражены в табл. 2.11. и 2.12.

Таблица 2.11

***Выявляемость «желчнопузырных» признаков, (%)***

Признак	%
Симптом Ортнера	45,6
Симптом Кера	50,2
Симптом Мерфи	39,4

Среди желчнопузырной симптоматики чаще встречались симптомы Ортнера и Кера, реже – симптом Мерфи.

Таблица 2.12

***Выявляемость «панкреатогенной» симптоматики, (%)***

Признак	%
Зона Шоффара	19,7
Зона Губергрица	21,4
Точка Мейо-Робсона	18,8
Симптом Тужилина	20,6

Выявляемость объективных признаков, присущих поражению поджелудочной железы, примерно одинакова с интервалом колебания 18,8-21,4%.

Увеличение содержания ферментов переаминирования выявлено у 71,6 %, тимоловой пробы – у 32,9 %, ГГТП – у 16%, щелочной фосфатазы у 6,7 % больных.

При ультразвуковом исследовании брюшной полости, проведенной всем больным, увеличение печени обнаружено у 47,7%, увеличение размеров селезенки более 40 см кв. – у 48,8% пациентов, увеличение диаметра воротной вены более 12 мм – у 11,4%.

Сцинтиграфическое исследование, произведенное у 23х человек (26,1%) констатировало диффузные изменения паренхимы у 69,6% этих больных, увеличение размеров печени – у 56,5%, селезенки – у 30,4% больных, снижение печеночного кровотока у 26% пациентов. Отсутствие каких-либо отклонений зарегистрировано в 17,4% случаев.

Результаты вирусологического исследования представлены в табл. 2.13.

Таблица 2.13

***Результаты вирусологического обследования больных ХВГ-С, (%)***

Показатель	%
РНК HCV (+)	72,7
РНК HCV (-)	3,4
Анализ не проведен	23,9
АНСВ	100
А HCV JgM	23,5
АНСВ NS <sub>3</sub>	19,6
АНСВ NS <sub>4</sub>	22,5
АНСВ NS <sub>5</sub>	16,6

РНК HCV зафиксирована у 72,7% больных ХВГ-С, у 3,4% (3 чел.) ее выявить не удалось. Следует отметить, что у 23,9% (24 чел.) ПЦР не была проведена. Однако у всех этих больных (27 чел.) регистрировались АНСВ и АНСВ JgM.

Таким образом, фаза реактивации HCV установлена у всех 102 человек [46].

Пункционная биопсия печени проведена всем 102 пациентам с ХВГ-С. Результаты морфологического исследования представлены в табл.2.14.

Таблица 2.14

*Характеристика морфологических показателей активности патологического процесса и стадии болезни у больных ХВГ-С.*

Показатель	%
ИГА	
1 – 3 балла	19,3
4 – 8 баллов	48,9
9 – 12 баллов	25
13 – 18 баллов	6,8
ГИС	
1 балл	59
2 балла	30,7
3 балла	10,3
4 балла	0

Морфологическое исследование биоптатов печени выявило достоверное преобладание группы больных ХВГ-С с умеренно выраженной активностью патологического процесса по сравнению с минимальной степенью ( $p=0,001$ ) и выраженной степенью ( $p=0,0012$ ) активности. ГИС, равный 1 и 2 баллам, чаще встречался, чем ГИС, равный 3 баллам ( $p=0,0001$ ).

### ГЛАВА 3.

**Клиническая характеристика и особенности течения ХВГ-С в зависимости от этиологического профиля герпесвирусных инфекций по показателям специфического гуморального иммунного ответа.**

#### **3.1. Сравнительная характеристика клинического течения, лабораторно-инструментальных данных и морфологических показателей у больных ХВГ-С с маркерами моно- и микст-герпесных инфекций.**

Практический интерес представлял вопрос о различиях в клинико-морфологических характеристиках у больных ХВГ-С, имеющих маркеры одной герпесвирусной инфекции (ВПГ, ЦМВ, ВЭБ), и больных ХВГ-С, имеющих маркеры микст-герпесвирусных инфекций (ВПГ+ЦМВ, ЦМВ+ВЭБ, ВПГ+ЦМВ+ ВЭБ).

Таким образом, в исследование включено 102 больных ХВГ-С:

- 1-я группа – 38 больных ХВГ-С с маркерами моно-герпесной инфекции (37,3%);

- 2-я группа – 64 больных ХВГ-С с маркерами микст-герпесной инфекции (62,7%).

Сведения, касающиеся дневной дозы принимаемого алкоголя, представлены в табл. 3.1.

Таблица 3.1

***Частота употребления алкоголя в дозах, превышающие допустимые, (%)***

Дневная доза алкоголя, г	Маркеры моно- герпесной инфекции n=38	Маркеры микст- герпесной инфекции n=64	Р

< 40	65,7	68,7	P = 0,7563
40-60	23,6	18,7	P = 0,542
> 60	10,7	12,6	P = 0,758

Достоверных различий в частоте употребления алкоголя в дозах, превышающих допустимые, не обнаружено.

Данные о частоте астено-вегетативных проявлений (в соответствие с индексом Карновского) у больных ХВГ-С в зависимости от наличия маркеров моно- или микст-герпесных инфекций представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2

*Частота астено-вегетативных 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*

*\*Статистически достоверное отличие*

Астено-вегетативные проявления достоверно чаще отмечались у больных 2-й группы в сравнении с 1-й группой пациентов (соответственно 79% против 50%,  $p=0,004$ ). Астения в качестве ведущей жалобы и выраженная степень

астении, которая фиксировалась пациентами уже в утренние часы, также достоверно чаще выявлялась у больных 2-й группы, чем у пациентов 1-й группы ( $p=0,0007$  и  $p=0,0241$  соответственно).

Данные о частоте встречаемости диспепсического синдрома у больных ХВГ-С в зависимости от наличия маркеров моно- или микст-герпесвирусных инфекций представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3

*Частота встречаемости диспепсического синдрома 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
Диспепсия в целом	66,7	75,1	P = 0,3863
и ее проявления:			
Тошнота	11,8	16,1	P= 0,5929
Рвота	2,9	12,9	P = 0,05*
Изжога	29,4	17,7	P = 0,0846
Снижение аппетита	14,7	38,7	P = 0,0072*
Неоформленный стул	26,5	30,6	P = 0,6763

*\*Статистически достоверное отличие*

Частота обнаружения диспепсического синдрома в целом достоверно не отличалась в зависимости от наличия маркеров моно- или микст-герпесвирусных инфекций.

Поскольку диспепсический симптомокомплекс состоит из большого набора субъективных ощущений, то представлял интерес сравнения частоты встречаемости его конкретных составляющих у больных ХВГ-С в зависимости от наличия маркеров моно- или микст-герпесвирусных инфекций (табл. 3.3).

Большинство диспепсических проявлений присутствовали у пациентов примерно в равных соотношениях, только две жалобы (рвота и снижение аппетита) имели достоверные различия в частоте обнаружения у пациентов 2-й группы по сравнению с пациентами 1-й группы. Так, рвота достоверно чаще выявлялась у больных ХВГ-С с маркерами микст-герпесвирусной инфекции, чем у больных ХВГ-С с маркерами моно-герпесвирусной инфекции (соответственно 12,9% против 2,9%,  $p=0,05$ ), снижение аппетита также достоверно чаще обнаруживалось у пациентов второй группы в сравнении с пациентами первой группы (соответственно 38,7% против 14,7%,  $p=0,0072$ ). Изжога, наоборот, чаще регистрировалась у больных ХВГ-С с маркерами моно-герпесвирусной инфекции (29,4%), чем у больных ХВГ-С с маркерами микст-герпесвирусной инфекции (17,7%), не достигая при этом достоверного различия.

Данные по частоте жалоб, входящих в болевой симптомокомплекс у больных ХВГ-С в зависимости от наличия маркеров моно- или микст-герпесвирусных инфекций представлены в табл. 3.4.

Таблица 3.4

*Частота встречаемости болевого симптомокомплекса у больных ХВГ-С в зависимости от наличия маркеров моно- или микст-герпесвирусных инфекций, (%)*

Жалобы	Маркеры моно-герпесной инфекции n=38	Маркеры микст-герпесной инфекции n=64	P

Боль в правом подреберье	76,5	62,9	P = 0,1917
В том числе чувство тяжести	44,1	35,5	P = 0,3833

Достоверных различий в частоте встречаемости болевого синдрома выявлено не было. Однако следует отметить, что в отличие от астено-вегетативных и диспепсических проявлений боль в правом подреберье несколько чаще регистрировалась у больных первой группы (76,5%), чем у больных второй группы (62,9%), хотя и не достигала существенного различия.

Данные о частоте встречаемости кожного зуда и артралгий у больных ХВГ-С в зависимости от наличия маркеров моно- или микст-герпесвирусных инфекций представлены в табл. 3.5.

Таблица 3.5

*Частота встречаемости кожного зуда и артралгий у больных ХВГ-С в зависимости от наличия маркеров моно- или микст-герпесвирусных инфекций, (%)*

Жалобы	Маркеры моно-герпесной инфекции n=38	Маркеры микст-герпесной инфекции n=64	P
Артралгии	8,8	24,2	P = 0,0357*
Кожный зуд	11,4	17,7	P = 0,3623

\*Статистически достоверное отличие

Артралгии достоверно чаще встречались у больных 2-й группы по сравнению с больными 1-й группы (соответственно 24,2% против 8,8%,  $p=0,0357$ ), в то время как достоверного различия в частоте встречаемости кожного зуда выявлено не было.

Данные о частоте патологических изменений, полученные при объективном обследовании у больных ХВГ-С в зависимости от наличия маркеров моно- или микст-герпесвирусных инфекций, представлены в табл. 3.6.

Таблица 3.6

*Частота встречаемости объективных признаков у больных ХВГ-С в зависимости от наличия маркеров моно- или микст-герпесвирусных инфекций, (%)*

Объективные признаки	Маркеры моно-герпесной инфекции n=38	Маркеры микст-герпесной инфекции n=64	P
Увеличение печени	76,7	87,1	P = 0,2069
Увеличение селезенки	38,3	33,8	P = 0,6207

Увеличение печени чаще фиксировалось у больных ХВГ-С с маркерами микст-герпесвирусной инфекции (87,1%), чем у больных ХВГ-С с маркерами моно-герпесвирусной инфекции (76,7%), не достигая, однако достоверного различия.

Данные о частоте патологических изменений биохимических показателей крови у больных ХВГ-С в зависимости от наличия маркеров моно- или микст-герпесвирусных инфекций представлены в табл. 3.7.

Таблица 3.7

*Частота патологических изменений биохимических показателей крови 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
Повышение АЛТ	70,6	83,8	P = 0,1076
Повышение щелочной фосфатазы	10	11,3	P = 0,8784
Повышение ГГТП	30	30,6	P = 1,000
Повышение тимоловой пробы	20	40,3	P = 0,0234*

\*Статистически достоверное отличие

Анализ изменения биохимических показателей обнаружил достоверно большую частоту повышения тимоловой пробы ( $p=0,0234$ ) у больных ХВГ-С, имеющих маркеры микст-герпесвирусных инфекций (40,3%), по сравнению с больными ХВГ-С, имеющих маркеры моно-герпесвирусной инфекции (20%). Следует отметить, что подобная тенденция наблюдалась и для АЛТ. Так, частота цитолиза во второй группе пациентов была 83,8%, а в первой группе – 70,6%.

Данные о частоте патологических изменений печени, селезенки и сосудов, полученные с помощью УЗИ, представлены в табл. 3.8.

Таблица 3.8

*Частота ультразвуковых признаков патологических изменений печени, селезенки и сосудов у больных ХВГ-С в зависимости от наличия маркеров моно- или микст-герпесвирусных инфекций, (%)*

Сонографические признаки	Маркеры моно-герпесной инфекции n=38	Маркеры микст-герпесной инфекции n=64	P

Увеличение печени:			
- правой доли	42,1	37,9	P = 0,6155
- левой доли	12	25,2	P = 0,05*
Повышение эхогенности печени	34,5	45,9	P = 0,2772
Увеличение площади селезенки	48,1	47,9	P = 0,9223
Увеличение диаметра воротной вены	9,1	17,0	P = 0,1316
Увеличение диаметра селезеночной вены	2,3	2,9	P = 0,7608

*\*Статистически достоверное отличие*

Анализ результатов ультразвукового исследования печени и селезенки обнаружил только достоверно более частое увеличение левой доли печени у больных ХВГ-С в сочетании с маркерами микст-герпесвирусной инфекции по сравнению с больными ХВГ-С в сочетании с маркерами моно-герпесвирусной инфекции (соответственно 25,2% против 12%,  $p=0,05$ ).

Результаты распределения степеней активности патологического процесса в печени по данным ИГА у больных ХВГ-С в зависимости от наличия маркеров моно- или микст-герпесвирусных инфекций представлены в табл. 3.9.

Таблица 3.9

***Частота распределения степеней активности патологического процесса в печени по данным ИГА у больных ХВГ-С в зависимости от наличия маркеров моно- или микст-герпесвирусных инфекций, (%)***

ИГА (баллы)	Маркеры моно-герпесной инфекции n=38	Маркеры микст-герпесной инфекции n=64	P
1 – 3	20	17,7	P = 0,7132
4 – 9	56,6	50	P = 0,5089
10 – 12	16,7	29	P = 0,0775
13 – 18	6,7	4,8	P = 0,6566

При исследовании морфологических признаков не удалось найти каких-либо явных отличий в оценке активности патологических процессов, определяемых по ИГА. Тем не менее умеренная степень активности чаще обнаруживалась у больных ХВГ-С с маркерами микст-герпесвирусной инфекции (29%), чем у больных ХВГ-С с маркерами моно-герпесвирусной инфекции (16,7%), не достигая при этом достоверного различия ( $p=0,0775$ ).

Данные о частоте распределения стадий заболевания по данным ГИС у больных ХВГ-С в зависимости от наличия маркеров моно- или микст-герпесвирусных инфекций представлены в табл. 3.10.

Таблица 3.10

*Частота распределения стадий заболевания по данным ГИС у больных ХВГ-С в зависимости от наличия маркеров моно- или микст-герпесвирусных инфекций, (%)*

ГИС (баллы)	Маркеры моно-герпесной инфекции n=38	Маркеры микст-герпесной инфекции n=64	P
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

Сопоставление процесса хронизации заболевания по данным ГИС показало, что лишь у небольшого количества больных в обеих группах ГИС = 3 баллам, но все же следует отметить, что у больных 2-й группы в сравнении с больными 1-й группы выраженная степень фиброза встречалась достоверно чаще (соответственно 12,9% против 3,0%,  $p=0,05$ ).

Данные о частоте морфологических изменений у больных ХВГ-С в зависимости от наличия маркеров моно- или микст-герпесвирусных инфекций представлены в табл. 3.11.

Таблица 3.11

*Частота морфологических 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
Гидропическая дистрофия	63,4	49,7	P = 0,1731
Жировая дистрофия	9,4	8	P = 0,8604
Сочетание жировой и гидропической дистрофии	14,2	31,6	P = 0,0285*
«Цепочки» лимфоцитов в синусоидах	15,7	25,3	P = 0,2365

\*Статистически достоверное отличие

Исследование показало, что наиболее доказательным оказалось выявление сочетания гидропической и жировой дистрофии, которая достоверно более часто встречалась при ХВГ-С в сочетании с маркерами микст-

герпесвирусной инфекций, чем при ХВГ-С в сочетании с маркерами моногерпесвирусной инфекции (соответственно 31,6% против 14,2%,  $p=0,0285$ ).

Данные об абсолютных значениях ИГА и ГИС у больных ХВГ-С в зависимости от наличия маркеров моно- или микст-герпесвирусных инфекций представлены в табл. 3.12.

Таблица 3.12

*Абсолютные значения ИГА и ГИС у больных ХВГ-С в зависимости от наличия маркеров моно- или микст-герпесвирусных инфекций, ( $M \pm t$ , баллы)*

Показатель	Маркеры моногерпесвирусной инфекции, n=38	Маркеры микстгерпесвирусной инфекции, n=64	P
ИГА	5,85 ± 0,55	6,81 ± 0,41	P = 0,0846
ГИС	1,32 ± 0,10	1,48 ± 0,09	P = 0,05*

\* Статистически достоверное отличие

Результаты сравнения ИГА вновь показали отсутствие достоверных различий у больных ХВГ-С в зависимости от наличия маркеров моно- или микст-герпесвирусных инфекций, но более высокий уровень ИГА был выявлен у пациентов 2-й группы ( $6,81 \pm 0,41$ ), чем у пациентов 1-й группы ( $5,85 \pm 0,55$ ).

Сравнение абсолютных значений ГИС показало достоверное увеличение гистологического индекса склероза у больных ХВГ-С с маркерами нескольких герпес-вирусных инфекций по сравнению с больными ХВГ-С с маркерами одной герпес-вирусной инфекции (соответственно  $1,48 \pm 0,09$  против  $1,32 \pm 0,10$ ;  $p=0,05$ ).

Результаты исследования морфометрических показателей у больных ХВГ-С в зависимости от наличия маркеров моно- или микст-герпесвирусных инфекций представлены в табл. 3.13.

**Характеристика морфометрических показателей у больных ХВГ-С в зависимости от наличия маркеров моно- или микст-герпесвирусных инфекций**

Признак	Маркеры моно-герпесной инфекции, n=12	Маркеры микст-герпесной инфекции, n=23	P
Отношение площадей стромы/ паренхима	0,10 ± 0,0019	0,12 ± 0,0127	P = 0,3798
Средняя площадь поперечного сечения портального тракта, мкм <sup>2</sup>	35243,3±1762,2	66328,9±2254,3	P = 0,0001*
Среднее количество желчных протоков в портальном тракте	2,617± 0,251	2,842± 0,094	P = 0,3188

\*Статистически достоверное отличие

Морфометрический анализ показал отсутствие достоверных различий в таких показателях, как «соотношение площадей стромы и паренхимы» и «среднее количество желчных протоков в портальном тракте» в исследуемых группах. Однако, средняя площадь поперечного сечения портального тракта была достоверно больше ( $p=0,0001$ ) в группе больных ХВГ-С с маркерами микст-герпесных инфекций ( $66328,9 \pm 2254,3$  мкм<sup>2</sup>), чем у больных ХВГ-С с маркерами моно-герпесвирусной инфекции ( $35243,3 \pm 1762,2$  мкм<sup>2</sup>).

Ниже приведена история болезни, иллюстрирующая ранее описанные клиничко-лабораторные и морфологические изменения у больных ХВГ-С в сочетании с маркерами микст-герпесвирусных инфекций.

Пациент З., 33 года (№ истории болезни 50618, 22.11.05-5.12.05).

При поступлении отмечались жалобы на выраженную общую слабость, повышенную утомляемость, слабость в утренние часы сразу после пробуждения; постоянные ноющие боли в правом подреберье с некоторым усилением при перемене положения тела; снижение аппетита; часто возникающие боли в крупных и мелких суставах вне зависимости от физической активности.

Указанные жалобы появились 8 месяцев назад, аHCV выявлен в VII 2005г. Госпитализирован для дообследования и лечения.

В то же время удалось выяснить, что больной в течение 2-х последних лет употреблял внутривенно наркотические средства. Эпизодически употреблял алкогольные напитки (чаще – пиво), в дозах, не превышающие допустимые.

При объективном обследовании: общее состояние удовлетворительное, питание – удовлетворительное, величина подкожно-жировой складки в области пупка 1,5см. Кожа физиологической окраски, склеры субиктеричны. В легких – дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный. АД – 110/ 70 мм рт. ст. ЧСС – 74 уд./ мин.

Язык влажный, чистый. Живот симметричный, участвует в дыхании, при пальпации – мягкий, безболезненный. Печень мягкая, эластичная, умеренно болезненная, поверхность ее гладкая, край закруглен. Правая доля печени на 2 см ниже реберной дуги, левая доля – занимает 50% эпигастрия. Селезенка не пальпируется, перкуторно размеры селезенки – (0)6/4,5 см.

Желчнопузырная и панкреатогенная симптоматика отсутствует.

Лабораторные исследования:

Общий анализ крови: эритроциты –  $4,6 \times 10^{12}/л$ , Hb – 161г/л, лейкоциты –  $5,8 \times 10^9/л$ , тромбоциты –  $192 \times 10^9/л$ , СОЭ – 5мм/ч.

Биохимический анализ крови: АЛТ – 262 МЕ/л, АСТ – 213 МЕ/л, билирубин – 22-4,3-17,7 мкмоль/л, ГГТП – 19 ЕД/л, общий белок – 85 г/л,

тимоловая проба – 10,2 ед., общий холестерин – 4,9 ммоль/л, щелочная фосфатаза – 133 ед.

Молекулярно-генетическое исследование сыворотки крови: РНК HCV (+++), ДНК ВПГ (-), ДНК ЦМВ (-), ДНК ВЭБ (-).

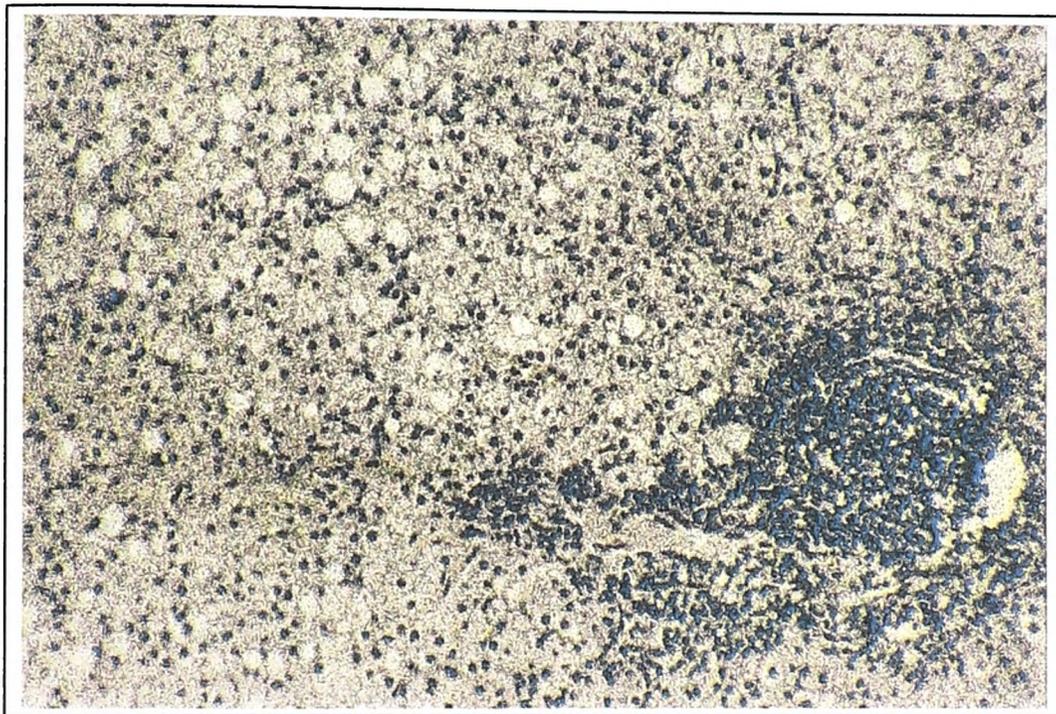
Серологическое исследование сыворотки крови: aHCV (+), HBsAg (-), aHBsAg (-), HBeAg (-), aHBeAg (-), aHBcorJgM (-), aHBcor сум. (-), JgG ВПГ (1/25600), JgM ВПГ (-), JgG ЦМВ (1/400), JgM ЦМВ (-), VCA-M к ВЭБ (-), EA-G к ВЭБ (1/20), VCA-G-avidность к ВЭБ – 0,77.

Вирусологическое исследование: ВПГ и ЦМВ на клеточной культуре ФЭЧ из биоптата печени не выделены.

УЗИ органов брюшной полости: толщина правой доли печени – 165 мм, левой доли – 75 мм, диаметр портальной вены 11 мм, селезеночной – 5 мм, площадь селезенки 40 см<sup>2</sup>. Заключение: диффузные изменения паренхимы печени, умеренная гепатомегалия.

Патогистологическое исследование биоптата печени (рис.2): дольковое строение печени нарушено за счет сближения портальных трактов и центральных вен. Портальные тракты расширены за счет склероза, лимфогистиоцитарной инфильтрации с лимфоидными фолликулами. Перипортальные и единичные мостовидные некрозы гепатоцитов. В паренхиме – умеренная гидропическая дистрофия гепатоцитов, жировая дистрофия I ст., в синусоидах – «цепочки» лимфоцитов. Перипортальные, порто-портальные септы с инфильтрацией лимфоцитами. Заключение: хронический гепатит, высокая активность. ИГА=136. ГИС=36. Отношение строма/ паренхима – 0,12, средняя площадь поперечного сечения портальных трактов – 67651,8 мкм<sup>2</sup>, среднее количество желчных протоков в портальном тракте – 2,65.

Клинический диагноз: Хронический вирусный гепатит С, выраженная степень активности, фаза реактивации, печеночно-клеточная недостаточность 0.



**Рис.2.** В биоптате печени больного З., 33 года, лимфоидный фолликул в портальном тракте, сочетание гидропической и жировой дистрофии гепатоцитов, «цепочки» лимфоцитов в синусоидах. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.х 100.

Обобщая результаты исследований, можно сделать вывод о наличии достоверных отличий в частоте выявления и степени выраженности целого ряда клинических, лабораторно-инструментальных и морфологических показателей у больных ХВГ-С с наличием маркеров одной или нескольких герпесвирусных инфекций.

Так, для ХВГ-С в сочетании с маркерами микст-герпесвирусных инфекций доказано достоверно более частое обнаружение:

- проявлений астено-вегетативного синдрома ( $p = 0,004$ ), в том числе астении в качестве ведущей жалобы ( $p = 0,007$ ) и астении, беспокоящей больных уже с утренних часов ( $p = 0,0241$ );
- рвоты ( $p = 0,05$ ) и снижения аппетита ( $p = 0,0072$ );
- артралгий ( $p = 0,0357$ );
- повышенных значений тимоловой пробы ( $p = 0,0234$ );
- увеличения размеров левой доли печени по данным УЗИ ( $p = 0,05$ );
- сочетания гидропической и жировой дистрофии ( $p = 0,0285$ );
- выраженной степени фиброза ( $p = 0,05$ );
- высоких значений ГИС ( $p = 0,05$ );
- увеличенной средней площади поперечного сечения портальных трактов ( $p = 0,0001$ ).

### 3.2. Сравнительная характеристика клинического течения, лабораторно-инструментальных данных и морфологических показателей у больных ХВГ-С с маркерами ВПГ при моногерпесной, двойной и тройной микст-герпесных инфекциях.

Практический интерес представлял и вопрос о различиях в клинико-морфологической характеристике у больных ХВГ-С в зависимости от присутствия маркеров возбудителей одной, двух и трех герпесвирусных инфекций. Однако, группы больных ХВГ-С в сочетании с маркерами ВЭБ-инфекции (1 человек), ЦМВ-инфекции (2 человека) и ЦМВ+ВЭБ-инфекции (2 человека) оказались весьма малочисленны, в связи с чем, их пришлось исключить из исследования.

Таким образом, в исследование включено 97 больных ХВГ-С, которые распределены по группам следующим образом:

- I группа – 35 больных ХВГ-С с маркерами ВПГ (36%);
- II группа – 38 больных ХВГ-С с маркерами ВПГ и ЦМВ (39%);
- III группа – 24 больных ХВГ-С с маркерами ВПГ, ЦМВ и ВЭБ (25%).

Анализ создавшихся групп показал присутствие в каждой из них больных ХВГ-С с маркерами ВПГ с последующим нарастающим присоединением в количественном плане маркеров двух других герпесвирусов (ЦМВ и ВЭБ).

Сведения, касающиеся дневной дозы принимаемого алкоголя, представлены в табл. 3.14.

Таблица 3.14

#### *Частота употребления алкоголя в дозах, превышающие допустимые, (%)*

Дневная доза алкоголя, г	Маркеры ВПГ- инфекции n=35	Маркеры ВПГ+ЦМВ- инфекции	Маркеры ВПГ+ЦМВ+ВЭБ- инфекции	Р

		n=38	n=24	
	I	II	III	
< 40	62,8	63,2	75	$P_{1-2} = 0,9301$ $P_{1-3} = 0,3002$ $P_{2-3} = 0,3292$
40-60	20	23,7	20,8	$P_{1-2} = 0,7564$ $P_{1-3} = 0,9257$ $P_{2-3} = 0,8542$
> 60	11,4	13,1	12,5	$P_{1-2} = 0,7938$ $P_{1-3} = 0,9059$ $P_{2-3} = 0,9084$

Достоверных различий в частоте употребления алкоголя в дозах, превышающих допустимые, не обнаружено.

Данные о частоте астено-вегетативных проявлений (в соответствии с индексом Карновского) у больных ХВГ-С в зависимости от количественного соотношения маркеров ВПГ с маркерами ЦМВ и ВЭБ представлены в табл. 3.15.

Таблица 3.15

*Частота астено-вегетативных проявлений у больных ХВГ-С в зависимости от количественного соотношения маркеров ВПГ с маркерами ЦМВ и ВЭБ, (%)*

Проявления	Маркеры ВПГ-инфекции n=35	Маркеры ВПГ+ЦМВ-инфекции n=38	Маркеры ВПГ+ЦМВ+ВЭБ-инфекции n=24	P
	I	II	III	

Жалобы астено- вегетативного характера	51,4	78,9	79,2	$P_{1-2} = 0,012^*$ $P_{1-3} = 0,0142^*$ $P_{2-3} = 1,000$
В том числе: астения в качестве ведущей жалобы	27,1	65,8	58,3	$P_{1-2} = 0,0011^*$ $P_{1-3} = 0,0201^*$ $P_{2-3} = 0,5277$
астения с утренних часов	15,1	47,4	20,8	$P_{1-2} = 0,0049^*$ $P_{1-3} = 0,8305$ $P_{2-3} = 0,0393^*$

*\*Статистически достоверное отличие*

Жалобы астено-вегетативного плана достоверно чаще встречались у больных ХВГ-С при сочетании с маркерами нескольких герпесвирусов. Так, у пациентов 2-й и 3-й групп в сравнении с пациентами 1-й группы астено-вегетативные проявления отмечались соответственно в 78,9% и 79,2% против 51,4% ( $p=0,012$ ;  $p=0,0142$ ). Астения в качестве ведущей жалобы также достоверно чаще регистрировалась как при сочетании HCV и ВПГ+ЦМВ в сравнении с HCV и ВПГ (соответственно 65,8% против 27,1% случаев,  $p=0,0011$ ), так и при сочетании HCV и ВПГ+ЦМВ+ВЭБ, по сравнению с HCV и ВПГ (соответственно 58,3% против 27,1% случаев,  $p=0,0201$ ). Астения, формирующаяся уже в утренние часы, достоверно чаще регистрировалась во 2-й группе пациентов в сравнении с 1-й группой (соответственно 47,4% против 15,1%,  $p=0,0049$ ) и с 3-й группой пациентов (соответственно 47,4% против 20,8%,  $p=0,0393$ ). В то же время нельзя не отметить тенденции к некоторому

снижению частоту встречаемости данного симптома у больных 3-й группы (20,8%) в сравнении с больными 2-й группы (47,4%).

Данные о частоте встречаемости диспепсического синдрома у больных ХВГ-С в зависимости от количественного соотношения маркеров ВПГ с маркерами ЦМВ и ВЭБ представлены в табл. 3.16.

Таблица 3.16

*Частота встречаемости диспепсического синдрома у больных ХВГ-С в зависимости от количественного соотношения маркеров ВПГ с маркерами ЦМВ и ВЭБ, (%)*

Проявления	Маркеры ВПГ- инфекции n=35	Маркеры ВПГ+ЦМВ- инфекции n=38	Маркеры ВПГ+ЦМВ+ВЭБ- инфекции n=24	P
	I	II	III	
Диспепсия в целом	68,3	70,6	54,2	$P_{1-2} = 0,7972$ $P_{1-3} = 0,3344$ $P_{2-3} = 0,2181$
и ее проявления				
Тошнота	12,5	13,2	20,8	$P_{1-2} = 0,8985$ $P_{1-3} = 0,3577$ $P_{2-3} = 0,4071$
Рвота	3,7	2,6	12,5	$P_{1-2} = 0,7858$ $P_{1-3} = 0,1507$ $P_{2-3} = 0,0867$
Изжога	30,5	13,2	25	$P_{1-2} = 0,1101$ $P_{1-3} = 0,7377$ $P_{2-3} = 0,2320$

Снижение аппетита	15,1	42,1	33,3	$P_{1-2} = 0,0108^*$ $P_{1-3} = 0,0902$ $P_{2-3} = 0,4809$
Неоформленный стул	28,5	39,5	16,7	$P_{1-2} = 0,2566$ $P_{1-3} = 0,3680$ $P_{2-3} = 0,05^*$

\* Статистически достоверное отличие

Частота обнаружения диспепсического синдрома в целом достоверно не отличалась при различных сочетаниях маркеров герпесвирусов с HCV. Поскольку диспепсический симптомокомплекс состоит из достаточно большого набора субъективных ощущений, то представлял интерес сравнения частоты встречаемости его конкретных составляющих при различных сочетаниях HCV с маркерами герпесвирусов (табл. 3.16).

Две жалобы (снижение аппетита, неоформленный стул) имели достоверные различия в частоте обнаружения при различных сочетаниях маркеров герпесвирусов с HCV. Снижение аппетита достоверно чаще обнаруживалось во 2-й группе пациентов в сравнении с 1-й группой (соответственно 42,1% против 15,1%,  $p=0,0108$ ). Неоформленный стул достоверно чаще выявлялся во 2-й группе пациентов в сравнении с 3-й группой (соответственно 39,5% против 16,7%,  $p=0,05$ ).

Данные по частоте жалоб, входящих в болевой симптомокомплекс у больных ХВГ-С при различных сочетаниях с маркерами герпесвирусов представлены в табл. 3.17.

Таблица 3.17

**Частота встречаемости болевого симптомокомплекса у больных ХВГ-С в зависимости от количественного соотношения маркеров ВПГ с маркерами ЦМВ и ВЭБ, (%)**

Жалобы	Маркеры ВПГ-инфекции n=35	Маркеры ВПГ+ЦМВ-инфекции n=38	Маркеры ВПГ+ЦМВ+ВЭБ-инфекции n=24	P
	I	II	III	
Боль в правом подреберье	78,5	65,8	45,8	$P_{1-2} = 0,3118$ $P_{1-3} = 0,0192^*$ $P_{2-3} = 0,1263$
В том числе: чувство тяжести в правом подреберье	46,2	39,5	29,2	$P_{1-2} = 0,6685$ $P_{1-3} = 0,2508$ $P_{2-3} = 0,4249$

\*Статистически достоверное отличие

Болевой синдром достоверно чаще обнаруживался в 1-й группе пациентов в сравнении с 3-й группой пациентов (соответственно 78,5% против 45,8%,  $p=0,0192$ ). Вновь следует отметить, что болевой синдром несколько реже встречался у больных ХВГ-С с тройным набором маркеров герпесвирусных инфекций (45,8%), чем у больных ХВГ-С с двойным набором маркеров герпесвирусных инфекций (65,8%).

Данные о частоте обнаружения кожного зуда и артралгий у больных ХВГ-С в зависимости от количественного соотношения маркеров ВПГ с маркерами ЦМВ и ВЭБ представлены в табл. 3.18.

Таблица 3.18

**Частота обнаружения кожного зуда и артралгий у больных ХВГ-С в зависимости от количественного соотношения маркеров ВПГ с маркерами ЦМВ и ВЭБ, (%)**

Жалобы	Маркеры ВПГ-инфекции n=35	Маркеры ВПГ+ЦМВ-инфекции n=38	Маркеры ВПГ+ЦМВ+ВЭБ-инфекции n=24	Р
	I	II	III	
Кожный зуд	12,3	23,7	8,3	$P_{1-2} = 0,1115$ $P_{1-3} = 0,6225$ $P_{2-3} = 0,1326$
Артралгии	9,1	39,5	4,1	$P_{1-2} = 0,0031^*$ $P_{1-3} = 0,5407$ $P_{2-3} = 0,0034^*$

*\*Статистически достоверное отличие*

Артралгии достоверно чаще встречались у больных 2-й группы в сравнении с больными как 1-й (соответственно 39,5% против 9,1%,  $p=0,0031$ ), так и 3-й групп (соответственно 39,5% против 4,1%,  $p=0,0034$ ). Интересно, что подобная тенденция наблюдалась и для симптома «кожный зуд». Отмечено, что кожный зуд выявлялся у пациентов 2-й группы в 23,7%, у пациентов 1-й группы в – 12,3%, а у пациентов 3-й группы – только лишь в 8,3%, хотя достоверных различий в частоте встречаемости симптома установить не удалось.

Данные о частоте патологических изменений печени и селезенки, полученные при объективном исследовании больных представлены в табл. 3.19.

Таблица 3.19

***Частота патологических изменений печени и селезенки у больных ХВГ-С в зависимости от количественного соотношения маркеров ВПГ с маркерами ЦМВ и ВЭБ, (%)***

Объективные признаки	Маркеры ВПГ-инфекции n=35	Маркеры ВПГ+ЦМВ-инфекции n=38	Маркеры ВПГ+ЦМВ+ВЭБ-инфекции n=24	Р
	I	II	III	
Увеличение печени	79,7	84,3	91,7	$P_{1-2} = 0,4163$ $P_{1-3} = 0,1445$ $P_{2-3} = 0,4242$
Увеличение селезенки	39,9	44,7	58,3	$P_{1-2} = 0,5774$ $P_{1-3} = 0,2784$ $P_{2-3} = 0,5500$

Достоверных различий в частоте выявления этих симптомов не получено. Но следует отметить, что в отличие от субъективной симптоматики, объективные признаки чаще обнаруживались у пациентов 3-й группы, чем у пациентов 2-й и 1-й групп.

Данные о частоте патологических изменений биохимических показателей крови у больных ХВГ-С в зависимости от количественного соотношения маркеров ВПГ с маркерами ЦМВ и ВЭБ представлены в табл. 3.20.

Таблица 3.20

*Частота патологических изменений биохимических показателей крови у больных ХВГ-С в зависимости от количественного соотношения маркеров ВПГ с маркерами ЦМВ и ВЭБ, (%)*

Показатель	Маркеры ВПГ-инфекции n=35	Маркеры ВПГ+ЦМВ-инфекции n=38	Маркеры ВПГ+ЦМВ+ВЭБ-инфекции n=24	Р
	I	II	III	

Повышение АЛТ	72,6	86,8	79,2	$P_{1-2} = 0,1447$ $P_{1-3} = 0,4928$ $P_{2-3} = 0,4071$
Повышение щелочной фосфатазы	10,8	14,7	8,3	$P_{1-2} = 0,596$ $P_{1-3} = 0,356$ $P_{2-3} = 0,236$
Повышение ГГТП	32,5	41,2	12,5	$P_{1-2} = 0,3305$ $P_{1-3} = 0,041^*$ $P_{2-3} = 0,0183^*$
Повышение тимоловой пробы	20,2	44,1	33,3	$P_{1-2} = 0,01^*$ $P_{1-3} = 0,289$ $P_{2-3} = 0,269$

*\*Статистически достоверное отличие*

Достоверных различий в частоте встречаемости цитолиза у больных ХВГ-С в зависимости от сочетания с маркерами ВПГ, ЦМВ, ВЭБ не получено. Повышение уровня ГГТП достоверно чаще регистрировалось у больных 1-й группы, чем у больных 3-ей группы (соответственно 32,5% против 12,5%,  $p=0,041$ ). Достоверность достигалась и при сравнении ГГТП у больных 2-й и 3-й групп (соответственно 41,2% против 12,5%,  $p=0,0183$ ).

В то же время повышение содержания тимоловой пробы явно чаще выявлялось у больных 2-й и 3-й групп (соответственно 44,1% и 33,3%). При этом достигалась степень достоверности при сравнении данного показателя у пациентов 1-й и 2-й групп (соответственно 20,2 % против 44,1%,  $p=0,01$ ).

В целом анализ биохимических показателей крови показал, что частота встречаемости повышенных показателей АЛТ, ГГТП, щелочной фосфатазы, тимоловой пробы у больных ХВГ-С с тройным набором маркеров

герпесвирусных инфекций реже, чем у больных ХВГ-С с двойным набором маркеров герпесвирусных инфекций.

Данные о частоте патологических изменений печени, селезенки и сосудов, полученные с помощью УЗИ, представлены в табл. 3.21.

Таблица 3.21

*Частота ультразвуковых признаков патологических изменений печени, селезенки и сосудов у больных ХВГ-С в зависимости от количественного соотношения маркеров ВПГ с маркерами ЦМВ и ВЭБ, (%)*

Сонографические признаки	Маркеры ВПГ-инфекции n=35	Маркеры ВПГ+ЦМВ-инфекции n=38	Маркеры ВПГ+ЦМВ+ВЭБ-инфекции n=24	Р
	I	II	III	
Увеличение печени:				
- правой доли	43,3	38,2	37,5	$P_{1-2} = 0,6855$ $P_{1-3} = 0,657$ $P_{2-3} = 0,9385$
- левой доли	13,3	38,2	8,3	$P_{1-2} = 0,0269^*$ $P_{1-3} = 0,5586$ $P_{2-3} = 0,0126^*$
Повышение эхогенности печени	36,7	52,9	33,3	$P_{1-2} = 0,2044$ $P_{1-3} = 0,761$ $P_{2-3} = 0,137$
Увеличение площади селезенки	50	55,9	37,5	$P_{1-2} = 0,6329$ $P_{1-3} = 0,3436$ $P_{2-3} = 0,1593$

Увеличение диаметра воротной вены	10	17,6	16,6	$P_{1-2} = 0,3644$ $P_{1-3} = 0,4523$ $P_{2-3} = 0,9219$
Увеличение диаметра селезеночной вены	3,3	2,9	0	$P_{1-2} = 1,0000$ $P_{1-3} = 0,3961$ $P_{2-3} = 0,3956$

*\*Статистически достоверное отличие*

Сравнение результатов ультразвукового и мануального исследования печени и селезенки показало, при мануальном исследовании возможна гипердиагностика гепатомегалии и гиподиагностика спленомегалии.

В то же время несовпадение результатов выявления гепатомегалии может быть связано с методическими особенностями данных исследований. Мануальный метод направлен на определение вертикального размера печени, ультразвуковой – на определение косо-сагиттального размера печени.

Сравнительный анализ выявления эхо-симптоматики обнаружил только достоверно более частое увеличение левой доли печени у больных ХВГ-С в сочетании с маркерами ВПГ и ЦМВ инфекций по сравнению как с ХВГ-С в сочетании с маркерами ВПГ (соответственно 38,2% против 13,3%,  $p=0,0269$ ), так и по сравнению с ХВГ-С в сочетании с маркерами ВПГ, ЦМВ и ВЭБ (соответственно 38,2% против 8,3%,  $p=0,0126$ ).

Необходимо отметить, что частота встречаемости таких признаков, как «повышение эхогенности печени» и «увеличение площади селезенки» имеет тенденцию к урежению у больных 3-й группы в сравнении с больными 2-й группы.

Результаты распределения степеней активности патологического процесса в печени по данным ИГА представлены в табл. 3.22.

*Частота распределения степеней активности патологического процесса в печени по данным ИГА у больных ХВГ-С в зависимости от количественного соотношения маркеров ВПГ с маркерами ЦМВ и ВЭБ, (%)*

ИГА (баллы)	Маркеры ВПГ-инфекции n=35	Маркеры ВПГ+ЦМВ-инфекции n=38	Маркеры ВПГ+ЦМВ+ВЭБ-инфекции n=24	Р
	I	II	III	
1 – 3	20,5	17,6	16,6	$P_{1-2} = 0,8392$ $P_{1-3} = 0,7797$ $P_{2-3} = 0,9219$
4 – 9	57,6	47,1	54,2	$P_{1-2} = 0,4274$ $P_{1-3} = 0,8263$ $P_{2-3} = 0,6016$
10 – 12	17,6	29,4	29,2	$P_{1-2} = 0,262$ $P_{1-3} = 0,2976$ $P_{2-3} = 1,0000$
13 – 18	4,3	5,9	0	$P_{1-2} = 0,8716$ $P_{1-3} = 0,1919$ $P_{2-3} = 0,2269$

Результаты сравнения ИГА показали отсутствие достоверных различий у больных ХВГ-С в зависимости от сочетания с маркерами герпесвирусов.

Данные о частоте распределения стадий заболевания по данным подсчета ГИС представлены в табл.3.23.

*Частота распределения стадий заболевания по данным подсчета ГИС у больных ХВГ-С в зависимости от количественного соотношения маркеров ВПГ с маркерами ЦМВ и ВЭБ, (%)*

ГИС (баллы)	Маркеры ВПГ-инфекции n=35	Маркеры ВПГ+ЦМВ-инфекции n=38	Маркеры ВПГ+ЦМВ+ВЭБ-инфекции n=24	Р
	I	II	III	
1	66,9	62,9	40,9	$P_{1-2} = 0,7216$ $P_{1-3} = 0,05^*$ $P_{2-3} = 0,0954$
2	30,9	28,6	45,5	$P_{1-2} = 0,9257$ $P_{1-3} = 0,2435$ $P_{2-3} = 0,2038$
3	2,2	8,6	13,6	$P_{1-2} = 0,1246$ $P_{1-3} = 0,0486^*$ $P_{2-3} = 0,5412$

Прослеживается отчетливая тенденция к увеличению встречаемости высоких значений ГИС у пациентов 3-й группы по сравнению с 1-й и со 2-й группой пациентов, достигая при этом достоверного значения при сравнении только с 1-й группой. Так, слабая степень фиброза достоверно реже выявлялась у больных ХВГ-С в сочетании с маркерами трех герпесвирусов, чем у больных ХВГ-С в сочетании с маркерами одного ВПГ (соответственно 40,9% против 66,9%,  $p=0,05$ ). Выраженная степень фиброза достоверно чаще ( $p=0,0486$ ) встречалась у больных ХВГ-С в сочетании с маркерами ВПГ+ЦМВ+ВЭБ (13,6%), чем при сочетании с маркерами ВПГ (2,2%).

Данные о частоте морфологических изменений у больных ХВГ-С в зависимости от количественного соотношения маркеров ВПГ с маркерами ЦМВ и ВЭБ представлены в табл. 3.24.

Таблица 3.24

*Частота морфологических изменений у больных ХВГ-С в зависимости от количественного соотношения маркеров ВПГ с маркерами ЦМВ и ВЭБ, (%)*

Показатель	Маркеры ВПГ-инфекции n=35	Маркеры ВПГ+ЦМВ-инфекции n=38	Маркеры ВПГ+ЦМВ+ВЭБ-инфекции n=24	P
	I	II	III	
Гидропическая дистрофия	65,7	47,3	54,2	$P_{1-2} = 0,1066$ $P_{1-3} = 0,3569$ $P_{2-3} = 0,5933$
Жировая дистрофия	10,5	7,8	8,3	$P_{1-2} = 0,6464$ $P_{1-3} = 0,7948$ $P_{2-3} = 0,8839$
Сочетание жировой и гидропической дистрофии	15,8	44,7	16,6	$P_{1-2} = 0,0043^*$ $P_{1-3} = 0,9171$ $P_{2-3} = 0,0131^*$
«Цепочки» лимфоцитов в синусоидах	17	36	12,5	$P_{1-2} = 0,0458^*$ $P_{1-3} = 0,5990$ $P_{2-3} = 0,0209^*$

*\*Статистически достоверное отличие*

Проведенные исследования показали, что сочетание жировой и гидропической дистрофии обнаруживалось достоверно чаще при ХВГ-С в

сочетании с двойным набором маркеров герпесвирусов как по сравнению с ХВГ-С в сочетании только с маркерами ВПГ (соответственно 44,7% случаев против 15,8%,  $p=0,0043$ ), так и по сравнению с ХВГ-С в сочетании с тройным набором герпесвирусов (соответственно 44,7% против 16,6% случаев,  $p=0,0131$ ). Такая же закономерность выявлена и в обнаружении «цепочек» лимфоцитов в синусоидах. Так, «цепочки» лимфоцитах в синусоидах достоверно более часто фиксировались во 2-й группе пациентов при сравнении с 1-й группой (соответственно 36% против 17%,  $p=0,0458$ ) и при сравнении с 3-й группой пациентов (соответственно 36% против 12,5%,  $p=0,0209$ ).

Данные об абсолютных значениях ИГА и ГИС представлены в табл.3.25.

Таблица 3.25

*Абсолютные значения ИГА и ГИС у больных ХВГ-С в зависимости от количественного соотношения маркеров ВПГ с маркерами ЦМВ и ВЭБ, ( $M \pm m$ , баллы).*

Показатель	Маркеры ВПГ-инфекции n=35	Маркеры ВПГ+ЦМВ-инфекции n=38	Маркеры ВПГ+ЦМВ+ВЭБ-инфекции n=24	Р
	I	II	III	
ИГА	5,95 ± 0,56	7,02 ± 0,54	6,45 ± 0,65	$P_{1-2} = 0,129$ $P_{1-3} = 0,375$ $P_{2-3} = 0,517$
ГИС	1,33 ± 0,11	1,34 ± 0,12	1,73 ± 0,14	$P_{1-2} = 1,000$ $P_{1-3} = 0,03^*$ $P_{2-3} = 0,047^*$

\*Статистически достоверное отличие

Результаты сравнения ИГА показали, что у больных 2-й группы самые высокие абсолютные значения индекса гистологической активности, не достигающие, однако, достоверных различий.

Сравнение абсолютных значений ГИС показало, что ГИС достоверно больше у больных ХВГ-С при сочетании с маркерами ВПГ+ЦМВ+ВЭБ как по сравнению с ХВГ-С в сочетании с маркерами ВПГ (соответственно  $1,73 \pm 0,14$  против  $1,33 \pm 0,11$ ,  $p=0,03$ ), так и по сравнению с ХВГ-С в сочетании с маркерами ВПГ+ЦМВ (соответственно  $1,73 \pm 0,14$  против  $1,34 \pm 0,12$ ,  $p=0,047$ ).

Результаты исследования морфометрических показателей у больных ХВГ-С в зависимости от количественного соотношения маркеров ВПГ с маркерами ЦМВ и ВЭБ представлены в табл. 3.26.

Таблица 3.26

***Характеристика морфометрических показателей у больных ХВГ-С в зависимости от количественного соотношения маркеров ВПГ с маркерами ЦМВ и ВЭБ***

Признак	Маркеры ВПГ- инфекции n=12	Маркеры ВПГ+ЦМВ- инфекции n=15	Маркеры ВПГ+ЦМВ+ВЭБ- инфекции n=8	P
	I	II	III	
Отношение площадей строма/ паренхима	$0,10 \pm 0,0019$	$0,11 \pm 0,0015$	$0,12 \pm 0,0024$	$P_{1-2} = 0,462$ $P_{1-3} = 0,561$ $P_{2-3} = 0,897$
Средняя площадь поперечного сечения портального	$35243,3 \pm$ $1762,2$	$67107,0 \pm$ $2418,8$	$64870,1 \pm$ $2057,4$	$P_{1-2} = 0,0001^*$ $P_{1-3} = 0,0005^*$ $P_{2-3} = 0,974$

тракта, мкм <sup>2</sup>				
Среднее количество желчных протоков в портальном тракте	2,617± 0,251	2,622± 0,084	3,256± 0,127	P <sub>1-2</sub> = 0,4918 P <sub>1-3</sub> = 0,0333* P <sub>2-3</sub> = 0,003*

\*Статистически достоверное отличие

Морфометрический анализ показал отсутствие достоверных различий в соотношении площадей стромы и паренхимы в исследуемых группах. Однако, средняя площадь поперечного сечения портального тракта была достоверно больше во 2-й ( $p=0,001$ ) и в 3-й ( $p=0,005$ ) группах пациентов по сравнению с 1-й группой (соответственно  $67107,0\pm 2418,8$  мкм<sup>2</sup> и  $64870,1\pm 2057,4$  мкм<sup>2</sup> против  $35243,3\pm 1762,2$  мкм<sup>2</sup>). Среднее количество желчных протоков в портальном тракте достоверно больше у больных ХВГ-С с тройным набором маркеров герпесвирусных инфекций как в сравнении с больными ХВГ-С в сочетании с одним ВПГ (соответственно  $3,256\pm 0,127$  против  $2,617\pm 0,251$ ,  $p=0,0333$ ), так и в сравнении с больными ХВГ-С с двойным набором герпесвирусных инфекций (соответственно  $3,256\pm 0,127$  против  $2,622\pm 0,084$ ,  $p=0,003$ ).

Обобщая результаты проведенного исследования, можно сделать вывод о наличии достоверных отличий в частоте выявления и степени выраженности ряда клинических, лабораторно-инструментальных и морфологических показателей у больных ХВГ-С при наличии маркеров герпесвирусных инфекций.

Так, для ХВГ-С в сочетании с маркерами ВПГ при сравнении с ХВГ-С в сочетании с маркерами ВПГ, ЦМВ и ВЭБ доказано достоверно более частое обнаружение:

- боли в правом подреберье ( $p = 0,0192$ );
- слабой степени фиброза ( $p = 0,05$ );
- повышенных значений ГГТП ( $p = 0,041$ ).

Одновременно при ХВГ-С в сочетании с маркерами ВПГ при сравнении с ХВГ-С в сочетании с маркерами ВПГ, ЦМВ и ВЭБ достоверно реже встречаются:

- астено-вегетативные проявления ( $p = 0,029$ ), в том числе астения в качестве ведущей жалобы ( $p = 0,0171$ );
- высокие значения ГИС ( $p = 0,03$ );
- выраженная степень фиброза ( $p = 0,0486$ );
- увеличение средней площади поперечного сечения портальных трактов ( $p = 0,0005$ );
- увеличение среднего количества желчных протоков в портальном тракте ( $p = 0,0333$ ).

Для ХВГ-С в сочетании с маркерами ВПГ и ЦМВ при сравнении с ХВГ-С в сочетании с маркерами ВПГ доказано достоверно более частое обнаружение:

- астено-вегетативных проявлений ( $p = 0,012$ ), в том числе астении в качестве ведущей жалобы ( $p = 0,0011$ ) и астении, появляющейся уже с утренних часов ( $p = 0,0049$ );
- снижение аппетита ( $p = 0,0108$ );
- артралгий ( $p = 0,0031$ );
- повышенных значений тимоловой пробы ( $p = 0,01$ );
- увеличения размеров левой доли печени по данным УЗИ ( $p = 0,0269$ );
- сочетания гидропической и жировой дистрофии ( $p = 0,0043$ );
- «цепочек» лимфоцитов в синусоидах ( $p = 0,0458$ );
- увеличение средней площади поперечного сечения портального тракта ( $p = 0,0001$ ).

Для ХВГ-С в сочетании с маркерами ВПГ и ЦМВ при сравнении ХВГ-С в сочетании с маркерами ВПГ, ЦМВ и ВЭБ доказано достоверно более частое обнаружение:

- астении, беспокоящей больных уже с утренних часов ( $p = 0,0393$ );
- неоформленного стула ( $p = 0,05$ );
- артралгий ( $p = 0,0034$ );
- повышенных значений ГГТП ( $p = 0,0183$ );
- увеличения размеров левой доли печени по данным УЗИ ( $p = 0,0126$ );
- сочетания гидропической и жировой дистрофии ( $p = 0,0131$ );
- «цепочек» лимфоцитов в синусоидах ( $p = 0,0209$ ).

Кроме того, при ХВГ-С в сочетании с маркерами ВПГ и ЦМВ при сравнении ХВГ-С в сочетании с маркерами ВПГ, ЦМВ и ВЭБ достоверно доказано более редкое обнаружение:

- высоких значений ГИС ( $p = 0,047$ );
- увеличения среднего количества желчных протоков в портальном тракте ( $p = 0,003$ ).

## ГЛАВА 4.

### Сравнительная характеристика клинического течения, лабораторно-инструментальных данных и морфологических показателей у больных ХВГ-С в различные стадии инфекционного процесса герпесвирусных инфекций.

Наибольший практический интерес представлял вопрос о различиях в клинико-параклинических характеристиках у больных ХВГ-С в зависимости от стадии инфекционного процесса, обусловленного вирусами семейства *Herpesviridae*.

В исследование включено 57 больных ХВГ-С, которые распределились в следующие 2 группы:

- группа «А» – 17 больных ХВГ-С в сочетании с латентной стадией течения герпесвирусных инфекций (29,8%);

- группа «В» – 40 больных ХВГ-С в сочетании с активной субклинической стадией течения герпесвирусных инфекций (70,2%).

Сведения, касающиеся дневной дозы принимаемого алкоголя, представлены в табл. 4.1.

Таблица 4.1

#### *Частота употребления алкоголя в дозах, превышающие допустимые, (%)*

Дневная доза алкоголя, г	Латентная n=17	Активная субклиническая n=40	P
< 40	82,3	67,5	P = 0,2562
40-60	11,8	22,5	P = 0,3826
> 60	5,9	10	P = 0,6278

Достоверных различий в частоте употребления алкоголя в дозах, превышающие допустимые, не получено.

Данные о частоте астено-вегетативных проявлений (в соответствии с индексом Карновского) у больных ХВГ-С в зависимости от стадии инфекционного процесса герпетических инфекций представлены в таблице 4.2.

Таблица 4.2

*Частота астено-вегетативных проявлений у больных ХВГ-С в зависимости от стадии герпетических инфекций, (%)*

Проявления	Латентная n=17	Активная субклиническая n=40	P
Жалобы астено-вегетативного характера	52,9	70,7	P = 0,1735
Астения в качестве ведущей жалобы	52,9	57,6	P = 0,6778
Астения с утренних часов	35,3	22,5	P = 0,1549

Следует отметить, что жалобы астено-вегетативного плана несколько чаще встречались у больных 2-й группы (70,7%) в сравнении с пациентами 1-й группы (52,9%).

Частота встречаемости диспепсического синдрома у больных ХВГ-С в зависимости от стадии инфекционного процесса герпетических инфекций представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3

*Частота встречаемости диспепсического синдрома у больных ХВГ-С в зависимости от стадии герпетических инфекций, (%)*

Проявления	Латентная n=17	Активная субклиническая n=40	P
Диспепсия в целом	41,1	50	P = 0,5361
и ее проявления			
Тошнота	5,9	12,5	P = 0,2527
Рвота	5,9	10	P = 0,6278
Изжога	17,6	22,5	P = 0,5716
Снижение аппетита	23,5	33,5	P = 0,4667
Неоформленный стул	17,6	21,2	P = 0,7374

Частота обнаружения диспепсического синдрома в целом достоверно не различается у больных ХВГ-С с различными стадиями течения герпесвирусных инфекций.

Что касается ее конкретных проявлений, то практически все симптомы диспепсии чаще встречались у пациентов 2-й группы по сравнению с пациентами 1-й группы, не достигая при этом достоверных различий.

Данные по частоте жалоб, входящих в болевой симптомокомплекс у больных ХВГ-С в зависимости от стадии инфекционного процесса герпетических инфекций представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4

*Частота встречаемости болевого симптомокомплекса у больных ХВГ-С в зависимости от стадии герпетических инфекций, (%)*

Жалобы	Латентная n=17	Активная субклиническая n=40	P
Боль в правом подреберье	58,8	70	P = 0,384
В том числе чувство тяжести	35,2	40	P = 0,724

Жалобы на боли в правом подреберье выявлялись чаще у больных ХВГ-С в сочетании с активной субклинической стадией течения герпетических инфекций (70%), чем у больных ХВГ-С в сочетании с латентной стадией течения герпетических инфекций (40%), не достигая при этом существенного различия.

Данные о частоте встречаемости кожного зуда и артралгий у больных ХВГ-С в зависимости от стадии инфекционного процесса герпетических инфекций представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.5

*Частота встречаемости кожного зуда и артралгий у больных ХВГ-С в зависимости от стадии герпетических инфекций, (%)*

Жалобы	Латентная n=17	Активная субклиническая n=40	P
Артралгии	17,6	5,1	P = 0,0723
Кожный зуд	11,7	17,5	P = 0,5662

Частота обнаружения таких симптомов, как «артралгии» и «кожный зуд» сравнительно невелика. Интересно, что артралгии чаще встречались в 1-й

группе больных (17,6%), чем во 2-й группе (5,1%), тогда как кожный зуд наоборот чаще выявлялся во 2-й группе (17,5%), чем в 1-й (11,7%).

Данные о частоте патологических изменений, полученные при объективном исследовании у больных ХВГ-С в зависимости от стадии инфекционного процесса герпетических инфекций, представлены в таблице 4.6.

Таблица 4.6

*Частота встречаемости объективных признаков у больных ХВГ-С в зависимости от стадии герпетических инфекций, (%)*

Объективные признаки	Латентная n=17	Активная субклиническая n=40	P
Увеличение печени	76,4	85	P = 0,4187
Увеличение селезенки	29,4	35	P = 0,6616

Достоверных различий в частоте выявления объективных признаков у больных ХВГ-С в зависимости от стадии инфекционного процесса герпетических инфекций не получено.

Данные о частоте патологических изменений биохимических показателей крови у больных ХВГ-С в зависимости от стадии инфекционного процесса герпетических инфекций представлены в таблице 4.7.

Таблица 4.7

*Частота патологических изменений биохимических показателей крови у больных ХВГ-С в зависимости от стадии герпетических инфекций, (%)*

Показатель	Латентная n=17	Активная субклиническая n=40	P
Повышение АЛТ	70,5	80	P = 0,4152

Повышение ГГТП	29,4	12,5	P = 0,0622
Повышение тимоловой пробы	52,9	32,5	P = 0,0801

Анализ данных изменения биохимических показателей обнаружил более высокую частоту цитолиза у больных ХВГ-С в сочетании с активной субклинической стадией течения герпесвирусных инфекций (80%) в сравнении с больными ХВГ-С в сочетании с латентной стадией течения герпесвирусных инфекций (70,5%). Обращает на себя внимание факт, что, повышенные значения ГГТП и тимоловой пробы у пациентов 2-й группы (соответственно 12,5% и 32,5%) встречались наоборот реже, чем у пациентов 1-й группы (соответственно 29,4% и 52,9%).

Данные о частоте патологических изменений печени, селезенки и сосудов, полученные с помощью УЗИ, представлены в табл. 4.8.

Таблица 4.8

*Частота ультразвуковых признаков патологических изменений печени, селезенки и сосудов у больных ХВГ-С в зависимости от стадии герпетических инфекций, (%)*

Сонографические признаки	Латентная n=17	Активная субклиническая n=40	P
Увеличение печени:			
- правой доли	23,5	37,5	P = 0,3076
- левой доли	41,1	20	P = 0,05*

Повышение эхогенности печени	17,6	15	P = 0,849
Увеличение площади селезенки	29,4	42,5	P = 0,1796
Увеличение диаметра воротной вены	11,7	15	P = 0,6903
Увеличение диаметра селезеночной вены	0	5	P = 0,3521

*\*Статистически достоверное отличие*

Сравнительный анализ эхо-симптоматики выявил только достоверно более частое увеличение левой доли печени у больных ХВГ-С в сочетании с латентной стадией герпетической инфекции в сравнении с больными ХВГ-С в сочетании с активной субклинической стадией герпетической инфекции (соответственно 41,1% против 20%,  $p=0,05$ ).

Результаты распределения степеней активности патологического процесса в печени по данным ИГА у больных ХВГ-С в зависимости от стадии инфекционного процесса герпетических инфекций представлены в таблице 4.9.

Таблица 4.9

*Частота распределения степеней активности патологического процесса в печени по данным ИГА у больных ХВГ-С в зависимости от стадии герпетических инфекций, (%)*

ИГА (баллы)	Латентная n=17	Активная субклиническая n=40	P
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

*\*Статистически достоверное отличие*

Результаты, полученные с помощью подсчета ИГА, показали, что минимальная степень активности достоверно чаще выявлялась у больных 1-й группы по сравнению с больными 2-й группы (соответственно 47% против 9,5%,  $p=0,001$ ), а умеренная степень активности достоверно чаще обнаруживалась у пациентов 2-й группы в сравнении с 1-й (соответственно 65% против 35,4%,  $p=0,0207$ ).

Кроме того, обнаружилась четкая тенденция к нарастанию частоты высокой степени активности (ГИС=13-18 баллов) в группе пациентов с ХВГ-С в сочетании с активной субклинической стадией течения герпетической инфекции по сравнению с группой пациентов с ХВГ-С в сочетании с латентной стадией течения герпетической инфекции (соответственно 15% против 5,8%).

Данные о частоте распределения стадий заболевания по данным подсчета ГИС у больных ХВГ-С в зависимости от стадии инфекционного процесса герпетических инфекций представлены в таблице 4.10.

Таблица 4.10

***Частота распределения стадий заболевания по данным подсчета ГИС у больных ХВГ-С в зависимости от стадии герпетических инфекций, (%)***

ГИС (баллы)	Латентная n=17	Активная субклиническая n=40	P
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*

Сопоставление процесса хронизации заболевания по данным ГИС и стадий герпетической инфекции показало, что значимые различия выявляются при слабой степени фиброза, которая достоверно реже обнаруживалась при ХВГ-С в сочетании с активной субклинической стадией герпетической инфекции ( $p=0,05$ ) по сравнению с ХВГ-С в сочетании с латентной стадией герпетической инфекции (соответственно 48% против 76,4% случаев,  $p=0,05$ ). Наоборот, умеренная фиброза степень достоверно чаще фиксировалась при ХВГ-С в сочетании с активной субклинической стадией герпетической инфекции по сравнению с ХВГ-С в сочетании с латентной стадией герпетической инфекции (соответственно 39,5% против 17,6%,  $p=0,05$ ). Следует подчеркнуть, что тяжелая степень фиброза также чаще встречалась при ХВГ-С в сочетании с активной субклинической стадией герпетической инфекции по сравнению с ХВГ-С в сочетании с латентной стадией герпетической инфекции (12,5% против 6% случаев).

Результаты морфологического исследования у больных ХВГ-С в зависимости от стадии инфекционного процесса герпетических инфекций представлены в таблице 4.11.

Таблица 4.11

*Частота морфологических изменений у больных ХВГ-С в зависимости от стадии герпетических инфекций, (%)*

Показатель	Латентная n=17	Активная субклиническая n=40	P
Гидропическая дистрофия	35,3	72,5	P = 0,0114*
Жировая дистрофия	5,9	15	P = 0,01742

Сочетание жировой и гидропической дистрофии	29,4	7,5	P = 0,0306*
«Цепочки» лимфоцитов в синусоидах	17,6	20	P = 0,7931

\* *Статистически достоверное отличие*

Результаты анализа показали, что гидропическая дистрофия достоверно чаще встречалась при ХВГ-С в сочетании с активной субклинической стадией течения инфекционного процесса герпетической инфекции в сравнении с ХВГ-С в сочетании с латентной стадией течения герпетической инфекции (соответственно 72,5% против 35,3%,  $p=0,0114$ ). Сочетание же гидропической и жировой дистрофии наоборот достоверно чаще выявлялось в 1-й группе пациентов по сравнению со 2-й (соответственно 29,4% против 7,5%,  $p=0,0306$ ).

Данные об абсолютных значениях ИГА и ГИС у больных ХВГ-С в зависимости от стадии инфекционного процесса герпетических инфекций представлены в таблице 4.12.

Таблица 4.12

*Абсолютные значения ИГА у больных ХВГ-С в зависимости от стадии герпетических инфекций, ( $M \pm m$ , баллы)*

Показатель	Латентная n=17	Активная субклиническая n=40	P
ИГА	5,29 ± 0,93	7,10 ± 0,53	P = 0,0409*
ГИС	1,29 ± 0,14	1,63 ± 0,12	P = 0,0443*

\* *Статистически достоверное отличие*

Результаты сравнения показали, что достоверно более высокий уровень ИГА выявлен у больных 2-й группы в сравнении с больными 1-й группы (соответственно  $7,10 \pm 0,53$  против  $5,29 \pm 0,93$ ,  $p=0,0409$ ).

Сравнение абсолютных значений ГИС показало, что данный показатель имеет достоверно более высокое значение у пациентов 2-й группы, чем у пациентов 1-й группы (соответственно  $1,63 \pm 0,12$  против  $1,29 \pm 0,14$ ,  $p=0,0443$ ).

Результаты исследования морфометрических показателей у больных ХВГ-С в зависимости от стадии инфекционного процесса герпетических инфекций представлены в таблице 4.13.

Таблица 4.13

***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 <sup>2</sup>	$39606,9 \pm 5972,2$	$59533,9 \pm 5979,7$	$P = 0,0174^*$
Среднее количество желчных протоков в портальном тракте	$2,510 \pm 0,142$	$2,870 \pm 0,099$	$P = 0,0205^*$

\*Статистически достоверное отличие

Морфометрический анализ показал достоверное увеличение соотношения площадей стромы и паренхимы при ХВГ-С в сочетании с активной субклинической стадией герпетической инфекции в сравнении с ХВГ-С в сочетании с латентной стадией герпетической инфекции (соответственно  $0,12 \pm 0,013$  против  $0,08 \pm 0,014$ ,  $p=0,0257$ ). Такая же закономерность установлена и при оценке средней площади поперечного сечения портального тракта. Так, средняя площадь поперечного сечения портального тракта была достоверно больше во 2-й группе пациентов по сравнению с 1-й группой (соответственно  $59533,9 \pm 5979,7$  мкм<sup>2</sup> против  $39606,9 \pm 5972,2$  мкм<sup>2</sup>,  $p=0,0174$ ). Среднее количество желчных протоков в портальном тракте также достоверно больше у больных 2-ой группы, чем у больных 1-й группы (соответственно  $2,870 \pm 0,099$  против  $2,510 \pm 0,142$ ,  $p=0,0205$ ).

Ниже приведена история болезни, иллюстрирующая ранее описанные клиничко-лабораторные и морфологические изменения у больных ХВГ-С в сочетании с активной субклинической стадией течения герпесвирусной инфекции.

Пациент О., 19 лет (№ истории болезни 50692, 25.11.04-10.12.04).

При поступлении отмечались жалобы на эпизодические ноющие боли в правом подреберье, усиливающиеся при употреблении жирной пищи.

Указанные жалобы беспокоят в течение 1 года, аНСВ выявлен в XI 2004г. Госпитализирован для дообследования и лечения.

В то же время удалось выяснить, что больной в течение последних 2,5 лет употреблял наркотики внутривенно, алкоголь – периодически в дозах 40-60г в день.

При объективном обследовании: общее состояние удовлетворительное, питание – удовлетворительное, величина подкожно-жировой складки в области пупка 1,5см. Кожа физиологической окраски. В легких – дыхание везикулярное,

хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный. АД – 110/ 70 мм рт. ст. ЧСС – 76 уд./ мин.

Язык влажный, чистый. Живот симметричный, участвует в дыхании, при пальпации – мягкий, болезненный в т. Кера, симптом Мерфи (+). Печень мягкая, эластичная, безболезненная, поверхность ее гладкая, край закруглен. Правая доля печени на 1,5 см ниже реберной дуги, левая доля – занимает 2/3 эпигастрия. Селезенка не пальпируется, перкуторно размеры селезенки – (0)6/7 см.

Лабораторные исследования:

Общий анализ крови: эритроциты –  $5,51 \times 10^{12}/л$ , Hb – 154г/л, лейкоциты –  $4,9 \times 10^9/л$ , тромбоциты –  $329 \times 10^9/л$ , СОЭ – 2мм/ч.

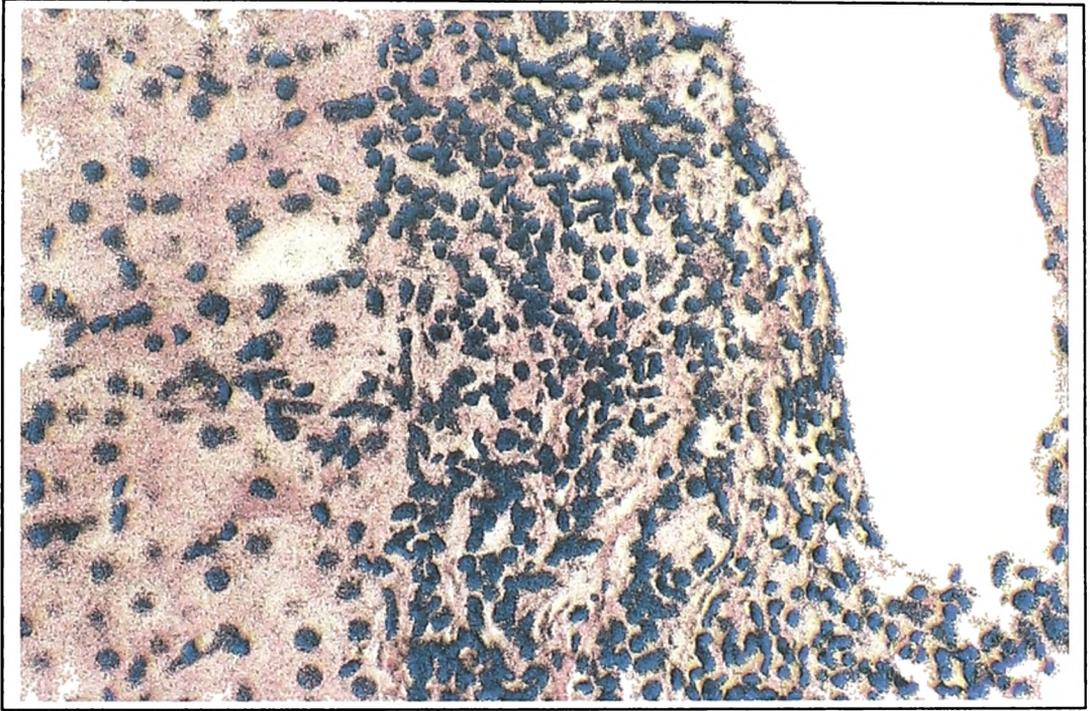
Биохимический анализ крови: АЛТ – 542 МЕ/л, АСТ – 231 МЕ/л, билирубин – 16-1,3-14,7 мкмоль/л, ГГТП – 14 ЕД/л, общий белок – 67 г/л, тимоловая проба – 2,9 ед., щелочная фосфатаза – 131 ед.

Молекулярно-генетическое исследование сыворотки крови: РНК HCV (+++), ДНК ВПГ (+), ДНК ЦМВ (-), ДНК ВЭБ (+).

Серологическое исследование сыворотки крови: аHCV (+), аHCV JgM (+), аHCVcor (+), аHCV NS4 (+), HbSAg (-), аHbSAg (-), HbEAg (-), аHbEAg (-), аHbcorJgM (-), аHbcor сум. (-), JgG ВПГ ( $1/>25600$ ), JgM ВПГ (-), JgG ЦМВ (1/100), JgM ЦМВ (-), VCA-M к ВЭБ (-), EA-G к ВЭБ (-), VCA-G-авидность к ВЭБ – 0,87.

Вирусологическое исследование: ВПГ и ЦМВ на клеточной культуре ФЭЧ из биоптата печени не выделены.

УЗИ органов брюшной полости: толщина правой доли печени – 142 мм, левой доли – 92 мм, диаметр портальной вены 10,9 мм, площадь селезенки 45,70 см<sup>2</sup>, деформация желчного пузыря. Заключение: диффузные изменения паренхимы печени, умеренная гепатоспленомегалия, признаки хронического холецистита.



**Рис.3.** В биоптате печени больного О., 19 лет, лимфогистиоцитарная инфильтрация портального тракта, пролиферация междольковых желчных протоков.  
Окраска гематоксилином и эозином. Ув.х 400.

Патогистологическое исследование биоптата печени (рис.3): дольковое строение печени нарушено. Портальные тракты расширены за счет склероза, лимфогистиоцитарной инфильтрации с пролиферацией желчных протоков. Перипортальные некрозы и мостовидный некроз гепатоцитов. В паренхиме – очаговая гидропическая дистрофия, множественные мелкоочаговые некрозы гепатоцитов, в синусоидах – «цепочки» и скопления лимфоцитов. Перипортальные, порто-портальные септы с инфильтрацией. Заключение: хронический гепатит, высокая активность. ИГА=146. ГИС=36. Отношение строма/ паренхима – 0,12, средняя площадь поперечного сечения портальных трактов – 655331,8 мкм<sup>2</sup>, среднее количество желчных протоков в портальном тракте – 3,64.

Клинический диагноз: Хронический вирусный гепатит С, выраженная степень активности, стадия реактивации, печеночно-клеточная недостаточность 0 .

Обобщая результаты исследований, можно сделать вывод о наличии достоверных отличий в частоте выявления и степени выраженности ряда клинических, лабораторно-инструментальных и морфологических показателей у больных ХВГ-С в зависимости от стадии инфекционного процесса, обусловленного вирусами семейства Herpesviridae.

Так, для ХВГ-С в сочетании с активной субклинической стадией течения герпесвирусной инфекции в сравнении с ХВГ-С в сочетании с латентной стадией течения герпесвирусной инфекции доказано достоверно более частое обнаружение:

- морфологически слабой степени активности ( $p = 0,0207$ );
- умеренной степени фиброза ( $p = 0,05$ );
- гидропической дистрофии гепатоцитов ( $p = 0,0114$ );
- большей величины ИГА ( $p = 0,0409$ );
- высоких значений ГИС ( $p = 0,0443$ );

- увеличения соотношения площадей стромы и паренхимы ( $p = 0,0257$ );
- увеличения средней площади поперечного сечения портальных трактов ( $p = 0,0174$ );
- увеличения среднего количества желчных протоков в портальных трактах ( $p = 0,0205$ ).

Одновременно при ХВГ-С в сочетании с активной субклинической стадией течения герпесвирусной инфекции в сравнении с ХВГ-С в сочетании с латентной стадией течения герпесвирусной инфекции достоверно реже встречаются:

- увеличение размеров левой доли печени по данным УЗИ ( $p = 0,05$ );
- морфологически минимальная степень активности ( $p = 0,001$ );
- сочетание гидропической и жировой дистрофии гепатоцитов ( $p = 0,0306$ );
- слабая степень фиброза ( $p = 0,05$ ).

#### **4.2. Корреляционный анализ ряда биохимических, вирусологических, морфологических показателей и клинико-параклинических результатов исследований**

Для уточнения взаимосвязи некоторых биохимических и морфологических признаков с клинико-параклиническими проявлениями у больных ХВГ-С в сочетании с маркерами ГВИ был проведен корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Результаты исследования представлены в табл. 4.14 и табл. 4.15.

Таблица 4.14

*Корреляционные связи между морфологическими, отдельными биохимическими и клинико-анамнестическими показателями у больных ХВГ-С с маркерами ГВИ*

Признак	Длительность наркотического анамнеза	Дневная доза алкоголя	Длительность течения заболевания
ГГТП	$r=0,28$ $p=0,05^*$	$r=-0,13$ $p=0,55$	$r=0,11$ $p=0,53$
ИГА	$r=0,19$ $p=0,27$	$r=0,28$ $p=0,10$	$r=-0,23$ $p=0,18$
ГИС	$r=0,15$ $p=0,39$	$r=0,31$ $p=0,05^*$	$r=-0,21$ $p=0,22$
Средняя площадь поперечного сечения портального тракта	$r=0,19$ $p=0,25$	$r=0,30$ $p=0,05^*$	$r=0,16$ $p=0,35$
Среднее количество желчных протоков	$r=-0,03$ $p=0,83$	$r=0,001$ $p=0,99$	$r=0,36$ $p=0,038^*$

\* Статистически достоверное отличие

Таблица 4.15

*Корреляционные связи между морфологическими, отдельными биохимическими показателями и результатами вирусологического исследования у больных ХВГ-С с маркерами ГВИ*

Признак	Стадия инфекционного процесса по показателям репликации	Количество герпесвирусов по показателям специфического гуморального иммунного ответа
ГГТП	$r=0,19$ $p=0,25$	$r=-0,25$ $p=0,05^*$
ИГА	$r=0,36$ $p=0,016^*$	$r=0,31$ $p=0,043^*$
ГИС	$r=0,30$ $p=0,05^*$	$r=0,21$ $p=0,22$
Средняя площадь поперечного сечения портального тракта	$r=0,34$ $p=0,022^*$	$r=0,31$ $p=0,06$
Среднее количество желчных протоков	$r=0,37$ $p=0,014^*$	$r=0,41$ $p=0,008^*$

\* Статистически достоверное отличие

В ходе анализа установлено, что с величиной ГГТП положительно коррелирует длительность наркотического анамнеза ( $r=0,28$ ,  $p=0,05$ ), иными словами с увеличением срока употребления больными наркотических средств увеличивается значение ГГТП у больных ХВГ-С в сочетании с маркерами ГВИ.

С длительностью алкогольного анамнеза не установлено корреляционных связей ни с одним биохимическим и морфологическим признаком.

Доза употребляемого алкоголя положительно коррелирует со значениями ГИС ( $r=0,31$ ,  $p=0,05$ ) и средней площади поперечного сечения портальных трактов ( $r=0,30$ ,  $p=0,05$ ). Следовательно, с увеличением дозы употребления алкогольных напитков в день увеличивается и степень фибротических

процессов в печени у больных ХВГ-С с маркерами ГВИ. Полученный результат согласуется с недавно опубликованным фактом о приобретении алкоголем токсических свойств в отношении печени в более низких дозах (<30-40 г/сут.) у лиц, инфицированных вирусами гепатита [126].

Показатели ИГА, ГИС, средняя площадь поперечного сечения портального тракта и среднее количество желчных протоков в портальном тракте имеют положительную связь со стадией инфекционного процесса герпетических инфекций (соответственно  $r=0,36$ ;  $r=0,30$ ;  $r=0,34$ ;  $r=0,37$ ). Следовательно, чем активнее стадия инфекционного процесса герпесвирусных инфекций, тем выше индекс гистологической активности, более выражены степень фиброза в печени и гиперплазия желчных протоков у больных ХВГ-С с маркерами ГВИ.

В прямой зависимости от длительности заболевания находится такой показатель, как среднее количество желчных протоков в портальном тракте ( $r=0,36$ ,  $p=0,038$ ) у больных ХВГ-С с маркерами ГВИ. Следовательно, при увеличении сроков инфицирования гепатотропными вирусами можно ожидать увеличения пролиферации желчных протоков в портальном тракте.

Значение ГГТП имеет отрицательную обратную связь с количеством герпесвирусов ( $r= -0,25$ ;  $p=0,05$ ). Кроме того, у количества герпесвирусов установлена прямая корреляционная зависимость с ИГА и средним количеством желчных протоков в портальном тракте (соответственно  $r=0,31$  и  $r=0,41$ ). Другими словами, с увеличением количества присутствующих герпесвирусов уменьшается значение ГГТП, но усиливается активность патологического процесса в печени и увеличивается пролиферация желчных протоков в портальном тракте у больных ХВГ-С с маркерами ГВИ.

## ГЛАВА 5.

### Обсуждение результатов.

Несмотря на успехи гепатологии в изучении роли различных гепатотропных вирусов, способных вызывать клинико-морфологический синдром хронического гепатита, клинические особенности ХВГ, вызванного HCV, изучены еще недостаточно полно [26,66]. Остаются неизвестными интимные механизмы формирования внепеченочных проявлений и аутоиммунных поражений при хронической моноинфекции С [23,33]. По-прежнему непонятен решающий фактор в персистенции HCV или хронизации болезненного процесса с переходом его в более тяжелые формы [66]. Не обоснована высокая частота (до 75%) мало- и бессимптомных форм течения ХВГ-С [26], часто с неизмененными значениями ферментов переаминирования [131,165,172,189].

При этом показано отсутствие влияния типа генотипа HCV и аутоиммунных внепеченочных проявлений на степень морфологической активности патологического процесса у больных ХВГ-С [23].

В то же время все большее внимание ряда исследователей в последние годы привлекают вирусы семейства Herpesviridae, обладающие высоким гепатотропным потенциалом [7,79,81,159]. Клинические особенности вызванных ими поражений печени изучены недостаточно [26], однако, несомненна их важная отягощающая роль при микст-вирусных гепатитах, в особенности у иммунокомпроментированных лиц [26]. Это делает необходимым тщательное обследование пациента на маркеры факультативно гепатотропных вирусов, в первую очередь из семейства Herpesviridae (ВПГ, ЦМВ, ВЭБ) [26].

Поскольку герпесвирусные инфекции относятся к так называемым оппортунистическим инфекциям, то их отчетливое клиническое проявление

становится возможным лишь на фоне иммунной недостаточности. Следует подчеркнуть, что распространенность иммунодефицитных состояний в последние годы существенно повысилась в связи с продолжающимся загрязнением окружающей среды [67], различными ятрогенными вмешательствами, появлением ВИЧ-инфекции/ СПИДа [4,14,21,67]. При этом дефекты иммунной системы, возникающие при гормональных и психологических стрессах, травмах, хирургических операциях, переохлаждениях, инсоляциях, действии цитостатиков, противовоспалительных препаратов, влиянии неблагоприятной экологической ситуации, приводят к реактивации вирусов [8,9,21,62,82].

Кроме того, современное представление об иммунокомпетентности позволило специалистам выделить группу людей с измененным иммунитетом, в которую входят хронические курильщики, беременные и новорожденные [50,52,86].

В то же время, несмотря на имеющиеся клинические материалы, доказывающие правомочность существования ОВГ, вызываемых герпетической группой вирусов [118,120,135], экспериментальную модель локального острого гепатита, вызванного ВПГ, получить не удалось [76]. В эксперименте представилось возможным воспроизвести либо генерализованную герпетическую инфекцию с поражением внутренних органов, включая печень [26,76], либо хронический герпетический гепатит, обусловленный введением животным ВПГ 1-го типа [76].

Имеются единичные публикации, пытающиеся с клинических позиций доказать самостоятельную этиологическую сущность ряда герпесвирусов [7].

Поэтому, не предопределяя значения герпесвирусов в инициации ХВГ и роли в механизмах формирования самостоятельного патологического процесса в печени, представляла интерес тема выявления особенностей в клинико-

морфологических проявлениях ХВГ-С в зависимости от обнаружения маркеров ряда герпесвирусов.

Цель настоящего исследования – установить особенности в клинико-лабораторных проявлениях и морфологических изменениях печени у больных ХВГ-С с маркерами вирусов семейства *Herpesviridae* в различных комбинациях в диагностических целях.

В исследование включено 102 больных ХВГ-С в сочетании с маркерами ВПГ, ЦМВ и ВЭБ в различных комбинациях в зависимости от показателей специфического гуморального противовирусного иммунитета и в зависимости от стадии инфекционного процесса, обусловленного вирусами семейства *Herpesviridae*.

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 [46] установлена у 100% пациентов (HCV-РНК – у 72,7% и/или аHCV-IgM – у 23,5%, аHCV – 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 IgG к вирусам семейства Herpesviridae у всех 102 больных ХВГ-С, что в принципе соответствует литературным данным, согласно которым инфицированность населения стран особенно с низким социально-экономическим уровнем жизни колеблется от 30% до 90-100% [8,9,24,67,62,82].

Возможно, столь высокий процент инфицированности больных ХВГ-С является особенностью г. Екатеринбурга и связан в какой-то мере с экологическим неблагополучием, поскольку известно, что по состоянию атмосферного воздуха город входит в список городов России с наибольшим уровнем загрязнения, а по уровню химической нагрузки на население, связанной с неудовлетворительным качеством питьевой воды – отнесен к территориям риска [64].

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, ЦМВ и ВЭБ выделены среди 102 больных ХВГ-С соответственно в 95,1%; 64,7%; 26,4% 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, у больных ХВГ-С в ассоциации с маркерами микст-герпесной инфекции достоверно чаще обнаруживались астено-вегетативный синдром в целом ( $p = 0,004$ ) и его проявления в соответствии со

шкалой Карновского (астения в качестве ведущей жалобы,  $p = 0,007$  и симптом астении «с утра»,  $p = 0,0241$ ); ряд признаков диспепсии (рвота,  $p = 0,05$ , снижение аппетита,  $p = 0,0072$ ); артралгии ( $p = 0,0357$ ); повышенные значения тимоловой пробы ( $p = 0,0234$ ); увеличение сонографических размеров левой доли печени ( $p = 0,05$ ).

Кроме того, в указанных выше группах прослеживалась некоторая тенденция к превалированию выраженности фиброза у больных ХВГ-С в ассоциации с маркерами микст-группы герпесвирусных инфекций, которая достигла достоверности при ГИС, равном 3 баллам ( $p=0,05$ ) и абсолютных значениях этого показателя ( $p=0,05$ ).

К тому же, у больных ХВГ-С в сочетании с маркерами микст-герпесов достоверно чаще регистрировались увеличение средней площади поперечного сечения портальных трактов ( $p=0,0001$ ) и сочетание гидропической и жировой дистрофии ( $p=0,0205$ ).

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.

Подобный феномен можно попытаться объяснить с позиций межвирусных взаимодействий [24,32,55].

Известно, что вирусы, являясь облигатными внутриклеточными паразитами и будучи способными к латенции и персистенции, прокладывают прямой путь к ассоциативным состояниям [32]. К подобным инфектам относят HCV и вирусы семейства Herpesviridae. Кроме того, ВПГ, ЦМВ и ВЭБ являются убиквитарными человеческими патогенами и/ или обладают пантропизмом [12,62]. Эти ассоциативные состояния вирусов определяют развитие смешанных инфекций, которые чрезвычайно распространены, но очень мало изучены [55]. По-видимому, клиническая манифестированность ХВГ-С, обусловленного HCV

и ассоциированного с микст-группой герпесвирусов, связана с синергизмом возбудителей, при этом каждый из инфектов способствует развитию другой инфекции [55].

Возможным примером для понимания указанного механизма может служить взаимодействие HCV и HIV [160] в силу сходства биологических свойств этих вирусов [4] с результирующим эффектом в виде учащения и ускоренного формирования цирроза печени [166] и гепатоцеллюлярной карциномы [163].

Кроме того, имеются доказательства, что комбинация HBV и HCV усиливает морфологические проявления активности [10], фибропластические реакции [47], углубляет нарушения структурно-оптических свойств желчи [10], ускоряет формирование цирроза печени [42].

Ассоциация HCV+HBV+HDV также резко утяжеляет течение основного патологического процесса с формированием цирроза печени в случае суперинфекции HDV в сравнении с моноинфекцией С, при этом HDV подавляет активность HCV и HBV [65,142]. Хотя на ранней стадии как будто HCV преобладает над HDV [116].

Отсутствие генерализованной полисиндромной симптоматики у больных ХВГ-С, ассоциированного с маркерами герпесвирусных инфекций, по-видимому, может быть обусловлено интегрирующим действием РНК-содержащего вируса гепатита С, поскольку известно, что РНК-содержащие вирусы, являясь высоко активными индукторами интерфероногенеза, снижают частоту генерализации в условиях микст-инфекций [55].

Анализ клинических проявлений внутри сравниваемых групп выявил ряд закономерностей. Так, у больных ХВГ-С с двойным набором маркеров герпесвирусов в сравнении с группой больных ХВГ-С, имеющих лишь маркеры ВПГ, достоверно чаще обнаруживались 10 клинико-параклинических показателей: астено-вегетативный синдром ( $p = 0,012$ ) и варианты его

проявлений (астении в качестве ведущей жалобы,  $p = 0,0011$ ; симптом «астении с утра,  $p = 0,0049$ ); сниженный аппетит ( $p = 0,0108$ ); артралгии ( $p = 0,0031$ ); высокие значения тимоловой пробы ( $p = 0,01$ ); увеличение сонографических размеров левой доли печени ( $p = 0,0269$ ); сочетание гидропической и жировой дистрофии ( $p = 0,0043$ ); «цепочки» лимфоцитов в синусоидах ( $p = 0,0458$ ); увеличение средней площади поперечного сечения портального тракта ( $p = 0,0001$ ); 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 в сравнении с больными ХВГ-С, ассоциированным с ВПГ, зарегистрированы достоверно чаще лишь 5 клинико-параклинических показателей: астено-вегетативный синдром ( $p = 0,029$ ); астения в качестве ведущей жалобы ( $p = 0,0171$ ); увеличение абсолютных значений ГИС ( $p = 0,03$ ); выраженная степень фиброза ( $p = 0,0486$ ); увеличение средней площади поперечного сечения портальных трактов ( $p = 0,0005$ ); повышенное количество желчных протоков в портальном тракте ( $p = 0,0333$ ).

Кроме того, у больных ХВГ-С, ассоциированным 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 ГГТП ( $p = 0,041$ ); слабая степень фиброза ( $p = 0,05$ ).

Таким образом, анализ полученных данных свидетельствует о бóльшей манифестированности клинической картины у больных ХВГ-С с двойным набором маркеров герпесвирусов (ВПГ и ЦМВ) в сравнении с группой больных ХВГ-С в сочетании с маркером ВПГ.

Другими словами, появление маркера ВЭБ-инфекции в тройном наборе возбудителей герпесвирусных инфекций в определенной мере снижает стигмированность клинического течения ХВГ-С.

Возможно, это обусловлено сложностью вирусно-вирусных взаимоотношений на определенном этапе развития комбинированного патологического процесса. Во всяком случае, в одном из исследований показано супрессивное действие ЦМВ на фоне индукции первичного иммунного ответа на ВЭБ с угнетением пролиферативной активности лимфоцитов и изменением клинической картины [20]. Кроме того, известно, что ВЭБ в отличие от других герпесвирусов не вызывает гибели клеток, а напротив активизирует их пролиферацию [67].

В то же время в группе больных ХВГ-С с тройным набором маркеров герпесвирусов в отличие от группы больных ХВГ-С с маркерами ВПГ более отчетливо просматривается тенденция к превалированию морфологических изменений в плане продвинутости фиброза и пролиферации желчных протоков, а не к клинической манифестации.

Указанная выше тенденция особенно рельефно прослеживается при сравнении особенностей клинического течения ХВГ-С у больных в сочетании с двойным (ВПГ-ЦМВ) и тройным (ВПГ-ЦМВ-ВЭБ) наборами маркеров герпесвирусов.

Так, 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 стул ( $p = 0,05$ ); артралгии ( $p = 0,0034$ ); повышенные значения ГТП ( $p = 0,0183$ ); увеличение сонографического размера левой доли печени ( $p = 0,0126$ ); сочетание гидропической и жировой дистрофии ( $p = 0,0131$ ); «ячейки» лимфоцитов в синусоидах ( $p = 0,0209$ ). Однако гистологические 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.

Необходимо подчеркнуть, что большинство из сравниваемых клинико-лабораторных показателей у больных ХВГ-С с тройным набором маркеров герпесвирусных инфекций соответствовало частоте встречаемости этих же показателей при ХВГ-С с маркером ВПГ, не достигая при этом существенного различия, за исключением повышенных значений ГГТП, которые выявлялись в группе больных ХВГ-С с тройной комбинацией маркеров герпесвирусов еще реже ( $p=0,041$ ), чем у больных ХВГ-С с маркером ВПГ.

В тоже время изменение таких морфологических показателей, как абсолютная величина ГИС и среднее количество желчных протоков в портальном тракте, было максимально выражено у больных ХВГ-С, ассоциированном с ВПГ+ЦМВ+ВЭБ, при этом достоверно превышая значения соответствующих показателей как в группе больных ХВГ-С с двойным набором маркеров герпесвирусных инфекций (соответственно  $p=0,047$  и  $p=0,003$ ), так и у больных ХВГ-С с маркером ВПГ (соответственно  $p=0,03$  и  $p=0,0333$ ).

Таким образом, анализ полученных данных свидетельствует, что выраженность клинической симптоматики поражения печени 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.

Существенные склеротические изменения в печени у больных ХВГ-С в сочетании с тройным набором маркеров герпесвирусных инфекций, возможно, связаны с преобладанием активности одного или нескольких из изучаемых вирусов в разные фазы течения сочетанного инфекционного процесса.

Примером подобных взаимовлияний друг на друга может служить комбинация вирусов HCV и HBV. У больных микст-формой ХВГ на ранних этапах ХВГ-В+С преобладает активность HBV, на поздних – активность HCV [42,47,65].

Еще одним примером сложности в понимании внутримикробных отношений служит следующее наблюдение: комбинация ЦМВ и хламидии обусловила более тяжелые клинические проявления с поражением многих внутренних органов у детей 1-го года жизни в отличие от ассоциации ЦМВ с микоплазмой, выделенных от пациентов в группе сравнения [37].

Кроме того, доказан синергизм действия ВПГ в комбинации с рядом респираторных вирусов (грипп, аденовирусы, парагрипп, респираторно-синцитиальные вирусы), существенно усиливавших клеточную реакцию с последующим утяжелением склероза при плацентитах [57]. При этом особенно четко продемонстрировано пропорциональное нарастание количества малых лимфоцитов, плазматических клеток в зависимости от микст (ди-, три-, тетра-) группы инфектов [57].

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 (астено-вегетативный, диспепсический, болевой синдромы, артралгии, гепатоспленомегалия, сонографические параметры, лабораторные признаки цитолиза) не достигает существенного различия у больных ХВГ-С с латентной и с активной субклинической стадиями герпесвирусных инфекций, хотя следует отметить сохранение некоторой тенденции к превалированию

указанных показателей у больных с активной субклинической стадией течения 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 ( $p=0,14$ ). При этом абсолютные значения ИГА в вышеназванных группах сравнения достигало существенного различия ( $p=0,0409$ ). 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 ( $p=0,05$ ) и повышенные значения абсолютной величины ГИС ( $p=0,0443$ ).

Кроме того, особо следует подчеркнуть существенное превышение значений всех морфометрических показателей (отношение строма/ паренхима, средняя площадь поперечного сечения портального тракта, 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  $p=0,0257$ ;  $p=0,0174$ ;  $p=0,0205$ ).

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 бо́льшая продвинутость морфологических изменений в печени в виде более значимых отклонений в показателях активности

патологического процесса, прогрессировании фиброза и выраженности пролиферации желчных протоков.

Продвинутость морфологической стадии ХВГ-С у больных с активной субклинической стадией течения герпесвирусных инфекций дает еще раз возможность выдвинуть положение о вероятном образовании временных ассоциаций вирусов HCV и герпесвирусов с формированием активизированных инфекций [32], когда происходит взаимная активация вируса гепатита С и вирусов семейства *Herpesviridae*.

Полученные данные в практической мере поддерживают тезис о бóльшей выраженности хронизации смешанных инфекций, вызванных вирусами парентеральных гепатитов и их сочетания с возбудителями других инфекций в сравнении с моноинфекциями [68].

Таким образом, сформулированные умозаключения дают возможность предполагать участие ВПГ, ЦМВ и ВЭБ в патогенезе ХВГ, вызванном HCV в качестве кофакторов, отягощающих и ускоряющих течение основного патологического процесса, особенно в виде их двойной или тройной комбинаций.

Необходимо еще раз подтвердить незыблемость постулата о необходимости тщательнейшего обследования пациентов на маркеры факультативно гепатотропных вирусов, в первую очередь из семейства *Herpesviridae* в случае отсутствия облигатно гепатотропных вирусов [26,88].

Итак, в результате проведенного исследования решены сформулированные выше цель и задачи и выделены особенности клинического течения ХВГ-С в сочетании с маркерами ВПГ, ЦМВ и ВЭБ в различных их комбинациях.

## 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.

## БИБЛИОГРАФИЯ

1. Автандилов Г.Г. Проблемы патогенеза и паталогоанатомической диагностики болезней в аспектах морфометрии [Текст] / Г.Г.Автандилов. – М.: Медицина.- 1984.- 288с.
2. Архий Э.Й. Особенности течения хронического гепатита С у больных с цитомегаловирусной инфекцией [Текст] / Э.Й.Архий, М.А.Дербак, С.Е.Дербак // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии: приложение №22, материалы 9 Российской конференции «Гепатология сегодня».- Москва, 2004.- С.4.
3. Бимбетов Б.Р. Результаты гистологического исследования больных хроническим вирусным гепатитом С / Б.Р.Бимбетов, К.Ж.Камытбекова, Ж.У.Досанова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии: приложение №27, материалы 11 Российской конференции «Гепатология сегодня».- Москва, 2006.- С.31.
4. Бобкова М.Р. Возможные механизмы взаимного влияния инфекций, вызываемых ВИЧ и вирусом гепатита С [Текст] / М.Р.Бобкова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.- 2002.- № 5.- С.104-115.
5. Боровиков В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере [Текст] / В.П.Боровиков.- Изд. 2-е.- М.: Компьютер пресс, 2001.-700с.
6. Виноградов В.М. Особенности фазовых гистоморфологических изменений печени при хронических вирусных гепатитах «С» и микст-гепатитах с нормальным уровнем активности аминотрансфераз [Текст] / В.М.Виноградов, М.А.Осадчук // Российский журнал гастроэнтерологии,

- гепатологии, колопроктологии: приложение №22, материалы 9 Российской конференции «Гепатология сегодня».- Москва, 2004.- С.8.
7. Волчкова Е.В. Хронический вирусный гепатит, вызванный вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) [Текст] / Е.В. Волчкова, К.Т.Умбетова, Н.Ю.Прошин, В.П.Чуланов, Н.А.Прохорова // «Гепатология сегодня»: тез. докл. X Росс. конф. – Москва, 28-30 марта, 2005. – С.8.
  8. Глинских Н.П. Герпесвирусы человека. [Текст] / Н.П.Глинских // Неизвестная эпидемия: герпес. Составитель: Ф.И.Абазова, под ред.: Л.Н.Хахалина – Тула: ИПО «Лев Толстой»,- 1997.- С.6-20.
  9. Гранитов В.М. Герпесвирусная инфекция [Текст] / В.М.Гранитов. – М.: Медицинская книга, Н.Новгород: Издательство НГМА, 2001. – 88с.
  - 10.Груздев М.П. Значение кристаллооптических свойств биосред в диагностике и оценке эффективности лечения заболеваний гепатопанкреатической зоны [Текст]: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.05 / защищена 27.10.2000г. // М.П.Груздев.- Екатеринбург, 2000.- 250с.
  - 11.Гурцевич В.Э. Гены латентной инфекции Эпштейна-Барр (ВЭБ) и их роль в возникновении неоплазий [Текст] / В.Э.Гурцевич, Т.А.Афанасьева // Русский журнал ВИЧ/ СПИД и родственные проблемы.- 1998.- Т.2, №1.- С.68-75.
  - 12.Данилюк Н.К. Вирус Эпштейна-Барр и серодиагностика связанных с ним заболеваний [Электронный ресурс] / Н.К.Данилюк // Информационный бюллетень «Новости «Вектор-Бест».- 2000.- №4 (18).- Режим доступа: <http://www.vector-best.ru>
  - 13.Долгих Т.И., Назарова О.И. Лабораторная диагностика инфекций, вызванных цитомегаловирусом и парвовирусом В19, у больных с вторичными иммунодефицитами [Текст] / Т.И.Долгих, О.И.Назарова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.- 2002.- № 5.- С. 53-57.

14. Долгих Т.И. Актуальные оппортунистические инфекции: вопросы эпидемиологии, иммунологии, лабораторной диагностики и профилактики [Текст]: дис. ... д-ра биол. наук: 14.00.30 / Т.И. Долгих.- Омск, 2000.- 258с.: ил., табл.
15. Думбрава В. Особенности клинико-параклинических показателей при хроническом вирусном гепатите С в ассоциации с герпес-вирусной инфекцией [Текст] / В. Думбрава, А. Цуркану // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Тезисы статей, поданных к IV съезду НОГР.- 2004.- №1.- С.76-77.
16. Егорова О.Н. Значение антител к герпетическим вирусам, определяемых у больных с ревматическими заболеваниями [Текст] / О.Н. Егорова, Р.М. Балабанова, Г.Н. Чувиров // Терапевтический архив.- 1998.- №70 (5).- С.41-45.
17. Ершов Ф.И., Касьянова Н.В. Цитомегаловирусная инфекция (современные данные об эпидемиологии, клинике, диагностике и терапии) [Электронный ресурс] / Ф.И. Ершов, Н.В. Касьянова // Инфекции и антимикробная терапия.- 2002.- Том 04, № 4.- Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com>
18. Заболоцкая С.Г. Лабораторная диагностика инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр [Электронный ресурс] / С.Г. Заболоцкая, Н.М. Шевченко, И.А. Ольховский // Бюллетень Лабораторной Службы.- 2002.- № 10.- Режим доступа: <http://www.medlab.scp.ru>
19. Иванова Л.А. Диагностика различных форм цитомегаловирусной инфекции с помощью определения специфических антител класса JgM, JgG методом иммунофлуоресценции [Текст] / Л.А. Иванова, В.Н. Мартынова, С.Г. Чешик // Герпесвирусные инфекции: Сборник науч. трудов.- М., 1990.- С.77-81.

- 20.Исаков В.А. Герпес: патогенез и лабораторная диагностика. Руководство для врачей [Текст] / В.А.Исаков, В.В.Борисова, Д.В.Исаков. – СПб.: Издательство «Лань», 1999.- 192с.- (Серия «Мир медицины»).
- 21.Каражас Н.В. Эпидемиологическая характеристика цитомегаловирусной инфекции и пневмоцистоза как оппортунистических инфекций [Текст]: автореф. дис....д-ра биол. наук: 14.00.30 / Каражас Наталия Владимировна.- М., 2002.- 40с.
- 22.Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Евсеева Л.Ф. Лабораторная диагностика цитомегаловирусной инфекции [Текст] / Н.В.Каражас, Т.Н.Рыбалкина, Л.Ф.Евсеева // Клиническая лабораторная диагностика.- 2000.- № 8.- С.15-16.
- 23.Карпов С.Ю. Клиническая характеристика и особенности течения хронического гепатита С низкой степени активности [Текст] / С.Ю.Карпов, П.Е.Крель, Т.Н.Некрасова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- 2006.- №2.- С.39-44.
- 24.Кицак В.Я. Вирусные инфекции беременных: патология плода и новорожденных [Текст] / В.Я.Кицак.- М: Кольцово, 2005.- 84с.
- 25.Колб В.Г. Клиническая биохимия [Текст]: пособие для врачей-лаборантов / В.Г.Колб, В.С.Комышанков.- Минск,- 1976.- 311с.
- 26.Комарова Д.В. Морфологическая диагностика инфекционных поражений печени [Текст]: практич. рук-во / Д.В.Комарова, В.А.Цинзерлинг. – СПб.: Сотис, 1999. – 245с.
- 27.Крамарев С.О. Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей [Текст] / С.О.Крамарев, Н.Г.Литвиненко, Л.О.Палатная // Современная педиатрия.- 2004.- Т.4.- №5.- С.105-109.
- 28.Львов Н.Д. Вирусы герпеса человека 6, 7, 8 типов – новые патогенны семейства HERPESVIRIDAE [Текст] / Н.Д.Львов // Вопросы вирусологии.- 1999.- № 3.- С.106-110.

29. Малкова Е.М. Диагностика внутриутробных инфекций у новорожденных детей методом полимеразной цепной реакции [Текст]: методические рекомендации для врачей / Е.М.Малкова, О.Н.Гришаева; под ред. А.П.Помогаевой - Томск: Кольцово, 2001.- 39 с.
30. Марданлы С.Г. Герпетическая инфекция (простой герпес). Этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика, лечение, профилактика [Текст] / С.Г.Марданлы, Г.И.Кирпичникова, В.А.Неверов.- Электрогорск, 2005.- 48 с.
31. Марданлы С.Г. Цитомегаловирусная инфекция. Этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика, лечение, профилактика [Текст] / С.Г.Марданлы, Г.И.Кирпичникова, В.А.Неверов.- Электрогорск, 2005.- 32 с.
32. Миллер Г.Г. Микстинфектология. Основные понятия, направления исследований, клиническое и общебиологическое значение (лекция) [Текст] / Г.Г.Миллер // Клиническая лабораторная диагностика.- 2002.- № 6.- С. 25-32.
33. Милованова С.Ю. Особенности течения хронического гепатита С с криоглобулинемией [Текст] / С.Ю.Милованова, Л.В.Козловская, Т.М.Игнатова // Клиническая гепатология.- 2006.- №1.- С.15-18.
34. Михайлов М.И. ТТV – кандидат в возбудители посттрансфузионного гепатита [Текст] / М.И.Михайлов, К.К.Кюреган // Вирусные гепатиты, достижения и перспективы.- 1999.- №3 (7).- С.3-9.
35. Мухин Н.А. Практическая гепатология [Текст] / Н.А.Мухин.- М.: типогр. ЗАО «АПД», 2004.- 294с.
36. Никитин И.Р. Клиника, диагностика и этиопатогенетическое лечение хронического HCV-гепатита [Текст]: автореф. дис....д-ра мед. наук / И.Р.Никитин.- М., 2000.

37. Ожегов А.М. Клинико-иммунологическая характеристика активной цитомегаловирусной и сочетанной с ней инфекции у детей первого года жизни [Текст] / А.М.Ожегов, С.В.Мальцев, Л.С.Мякишева // Педиатрия.- 2001.- №2.- С.26-31.
38. Ожегов А.М. Рабочий вариант классификации цитомегаловирусной инфекции у детей [Текст] / А.М.Ожегов, С.В.Мальцев, Э.М.Шакирова // Росс. вест. перинатол. и педиат.- 2000.- Т.45.- №4.- С.21-23.
39. Онищенко Г.Г. О государственных мерах по предупреждению распространения в Российской Федерации заболеваемости вирусными гепатитами [Текст] / Г.Г.Онищенко // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. - № 3. – С.4-8.
40. Онищенко Г.Г. Распространение вирусных гепатитов как угроза национальной безопасности [Текст] / Г.Г.Онищенко, Л.А.Дементьева // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.- 2003.- №4. – С.93-99.
41. Рахманова А.Г. Инфекционные болезни: руководство для врачей общей практики [Текст] / А.Г.Рахманова, В.А.Неверов, В.К.Пригожина. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – СПб: Питер, 2001. – 576с. (Серия «Спутник врача»).
42. Румянцев О.Н. Влияние сочетанной HBV- и HCV-инфекции на клиническое течение хронических вирусных гепатитов [Текст] / О.Н.Румянцев, А.В.Калинин // Российские Медицинские Вести.- 1998.- №3.- С.80-82.
43. Серов В.В. Современная классификация хронических гепатитов [Текст] / В.В.Серов // Русский медицинский журнал.- 1996.- Т.4.- №3.- С.179-182.
44. Серов В.В. Морфологическая верификация хронических вирусных и алкогольных гепатитов [Текст] / В.В.Серов // РЖГГК.- 1998.- Т.8.- №5.- С.26-29.

45. Соловьева Т.С. Биопсия печени в дифференциальной диагностике хронического криптогенного гепатита [Текст] / Т.С.Соловьева, О.А.Смирнов // РЖГГК: приложение №27, материалы 11 Российской конференции «Гепатология сегодня».- Москва, 2006.- С.97.
46. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты [Текст] / С.Н.Соринсон. – Изд. 2-е перераб. и доп. – СПб: Издательство «Теза», 1998. – 315с.
47. Сюткин Т.Н. Оценка степени морфологической активности и стадии процесса у больных хроническими заболеваниями печени, обусловленными коинфекцией вирусов гепатитов В, С и/ или D [Текст] / Т.Н.Сюткин, Т.Н.Лопаткина, И.В.Попова // Архив патологии.- 1998.- №6.- С.37-40.
48. Фабер Н.А. Клинико-иммунологические особенности цитомегаловирусной инфекции у беременных при разных методах лечения [Текст] / Н.А.Фабер, Г.И.Савицкий, В.Н.Мартынова // Акушерство и гинекология.- 1990.- №8.- С.73-75.
49. Филатов А.М. Свертывающая система крови в медицинской практике [Текст] / А.М.Филатов, М.А.Котовщикова.- Л.:Гос. издат. мед. литературы.- 1963.- 160с.
50. Хахалин Л.Н. ВВЗ- и ЦМВ-инфекции у беременных и новорожденных [Текст] / Л.Н.Хахалин // Неизвестная эпидемия: герпес. Составитель: Ф.И.Абазова, под ред.: Л.Н.Хахалина – Тула: ИПО «Лев Толстой».- 1997.- С.93-100.
51. Хахалин Л.Н. Герпес-вирусные инфекции в амбулаторной практике [Электронный ресурс] / Л.Н.Хахалин // Инфекции и антимикробная терапия.- 2000.- Том 2.- № 2.- Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com>
52. Хахалин Л.Н. Патогенетическое обоснование и принципы профилактики и лечения герпесвирусных инфекций [Текст] / Л.Н.Хахалин //

Неизвестная эпидемия: герпес. Составитель: Ф.И.Абазова, под ред.: Л.Н.Хахалина – Тула: ИПО «Лев Толстой».- 1997.- С.32-58.

53. Хахалин Л.Н. Принципы патогенетической противогерпетической химиотерапии при лечении острых и рецидивирующих герпесвирусных инфекций [Текст] / Л.Н.Хахалин, Ф.И.Абазова // Тер. архив.- 1995.- Т.67.- №1.- С.55-59.
54. Цинзерлинг А.В. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза [Текст]: руководство / А.В.Цинзерлинг, В.А.Цинзерлинг.- Изд. 2-е, перераб. и доп.- СПб: СОТИС, 2002.- 352с.
55. Цинзерлинг А.В. Современные инфекции: патологическая анатомия и вопросы патогенеза [Текст] / А.В.Цинзерлинг.- СПб: СОТИС, 1993.
56. Цинзерлинг В.А. Варианты герпетических поражений головного мозга [Текст] / В.А.Цинзерлинг, М.Д.Черных // Математическая морфология.- 1997.- Т.2.- №2.- С.239-241.
57. Цинзерлинг В.А. Перинатальные инфекции (Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений) [Текст]: практическое руководство / В.А.Цинзерлинг, В.Ф.Мельникова.- СПб.: Элби СПб, 2002.- 352с. илл.
58. Шахгильдян И.В. Вирусные гепатиты В и С в России: эпидемиологическая характеристика и основные направления их профилактики [Текст] / И.В.Шахгильдян // Актуальные проблемы гепатологии: эпидемиология вирусных гепатитов – Военно-медицинский журнал (прил.).- 2002.- Т.СССХХІІІ.- С.12-20.
59. Шахгильдян И.В. Эпидемиологическая диагностика и профилактика парентеральных гепатитов [Текст] / Практическая гепатология / под ред. акад. РАМН Н.А.Мухина.- М.: типогр. ЗАО «АПД».- 2004.- 294с.

- 60.Шкурко Т.В. Острый гепатит С на фоне хронической HBV-инфекции [Текст] / Т.В.Шкурко, С.Г.Чешик, Д.М.Брагинский // Вопросы вирусологии.- 2002.- №1.- С.12-15.
- 61.Гепатит С: консенсус 2002, Национальный институт здоровья (США), 10-12 июня 2002. // Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы. Информационный бюллетень.-2002.- №2.-С.3-11.
- 62.Герпесвирусные инфекции [Текст] / Н.П.Глинских, Т.С.Некрасова, А.П.Порываева, И.В.Устьянцев; Екатеринбургский научно-исследовательский институт вирусных инфекций. – Екатеринбург: Издательство АМБ, 2001. – 64с.
- 63.Герпес-вирусные инфекции у больных хроническим гломерулонефритом [Текст] / И.Ф.Баринский, Т.А.Посева, Н.В.Шабалина, А.А.Никитина // Вопросы вирусологии.- 2005.- №1.- С.35-37.
- 64.Государственный доклад о санитарно-эпидемиологической обстановке в г. Екатеринбурге / ТО ТУ Роспотребнадзора в Свердловской обл. по г. Екатеринбургу, 2006.- 125с.
- 65.Изменение активности вирусов при естественном течении хронической сочетанной инфекции вирусами гепатитов В, С и/ или D [Текст] / В.Е.Сюткин, С.В.Петухова, Т.Н.Лопаткина, И.О.Иваников // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- 2000.- №4.- С.68-73.
- 66.Изменение показателей гуморального и клеточного иммунитета у пациентов с хроническим гепатитом С различной тяжести [Текст] / О.В.Масалова, А.Г.Абдулмеджидова, К.В.Моргунов, С.В.Грищенко, Т.В.Шкурко, Е.И.Лакина, Е.И.Келли, Д.К.Львов, А.А.Куш // Вопросы вирусологии.- 2003.- № 3.- С.15-19.

67. Инфекционные болезни и эпидемиология [Текст] / В.И.Покровский, С.Г.Пак, Н.И.Брико, Б.К.Данилкин.- М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003.- 816с.: ил.- Серия «XXI век».
68. Инфицированность вирусами гепатитов В и С больных с оппортунистическими инфекциями [Текст] / А.А.Асратян, Н.В.Каражас, С.М.Казарян, Т.Н.Рыбалкина, Л.Ф.Евсеева // Эпидемиология и инфекционные болезни.- 2003.- №3.- С.28-31.
69. Исследование маркеров герпес-вирусных инфекций при ишемической болезни сердца [Текст] / М.А.Суслопаров, И.М.Суслопаров, Н.М.Махова, В.В.Омигов, Е.Е.Литасова, М.В.Леган, Л.Е.Слайковская, С.П.Мироненко, А.М.Чернявский, Н.Л.Лукьянчикова // Российская археология.- 2005.- №4.- С.36-39.
70. Клинические формы хронической Эпштейн-Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения [Электронный ресурс] / И.К.Малашенкова, Н.А.Дидковский, Ж.Ш.Сарсания, М.А.Жарова, Е.Н.Литвиненко, И.Н.Щепеткова, Л.И.Чистова, О.В.Пичужкина, Т.С.Гусева, О.В.Паршина // Лечащий врач.- 2003.- № 09.- Режим доступа: <http://www.chtfoms.ru>
71. Лабораторная диагностика герпесвирусной инфекции человека [Текст] / Н.Д.Львов, А.В.Мельниченко, Д.Н.Львов, А.А.Никитина // Вопросы вирусологии.- 2000.- № 4.- С.7-12.
72. Медицинская вирусология. Часть вторая. [Текст] / Под ред. А.М.Королюка и В.Б.Сбойчакова. – СПб: ЭЛБИ-СПб, 2002.-163с.
73. Метод диагностики инфекции вирусом Эпштейна-Барр [Текст] / Е.Б.Жибурт, Н.Б.Серебряная, А.И.Ионова, Н.В.Бельгесов, И.В.Каткова, С.В.Сидоркевич, Н.Н.Климко, В.Б.Василюк // Вопросы вирусологии.- 1996.- № 4.- С.185-187.

74. Методические подходы к диагностике перинатальной цитомегаловирусной инфекции [Текст] / Э.К.Айламазян, С.А.Сельской, Т.В.Беляева, Л.Н.Новикова.- Екатеринбург, 1992.
75. Микст-инфекция *Mycobacterium tuberculosis*, Epstein-Barr virus, Herpes human virus VI у детей [Текст] / М.А.Стенина, В.Н.Нелюбин, В.П.Мудров, О.К.Киселевич, О.В.Панова // Медицинская иммунология.- 2004.- т.6.- №3-5.- С.338-339.
76. Моделирование и характеристика поражений печени при герпетической инфекции [Текст] / А.Б.Терешко, А.Г.Коломиец, М.А.Гриц, Г.П.Дубойская // Вопросы вирусологии. – 1999.- № 3. – С.120-124.
77. Морфологические особенности хронического вирусного гепатита у наркоманов [Текст] / Ю.И.Пиголкин, Д.В.Богомоллов, И.Н.Богомоллова, Л.А.Сергеева // Архив патологии.- 2002.- № 3.- С. 6-10.
78. О возможностях комплексной этиологической диагностики хронического вирусного гепатита В и С [Текст] / О.А.Смирнов, Р.А.Насыров, В.Г.Радченко, Т.С.Соловьева, И.О.Смирнова // Архив патологии.- 2002.- №3.- С.3-6.
79. О роли цитомегаловирусной инфекции при вирусных гепатитах [Текст] / А.А.Яковлев, Н.Н.Власова, Е.Н.Виноградова, С.Ю.Романова, О.И.Никитенко, В.Р.Шелухина, Л.В.Гришина, И.Г.Пискарев, Т.А.Шулятьева, А.В.Борцов // Вирусные гепатиты и другие актуальные инфекции. – СПб: «ССЗ», 1997.- Том I.- С.78-85.
80. Особенности течения язвенной болезни при наличии хеликобактериоза и герпетической инфекции [Текст] / М.А.Виноградова, Р.Р.Газизова, Л.Н.Мингадетдинова, Е.В.Бобкова, В.В.Керин, Н.А.Виноградов, И.Г.Семенов // Клиническая медицина.- 1997.- №5.- С.26-27.
81. Распространенность маркеров герпесвирусных инфекций у больных парентеральными гепатитами [Текст] / Н.Д.Юшук, Е.А.Климова, М.М.

Гаджикулиева, Г.Н.Кареткина, Е.Н.Ильина, А.Е.Гущин, В.М.Говорун, М.В.Соколова, И.Я.Елисеева, Д.С.Чешик, Н.А.Малышев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1999. – Т.9, № 5. – С.36-41.

- 82.Руководство по инфекционным болезням [Текст] / Под ред. Ю.В.Лобзина. – СПб.: «Фолиант», 2000.-367с.
- 83.Поражения печени при вторичных заболеваниях у больных с ВИЧ-инфекцией [Текст] / В.И.Шахгильдян, А.В.Кравченко, Ю.Г.Пархоменко, О.А.Тишкевич, В.В.Серова, Б.М.Груздев // Терапевтический архив.- 2002.- № 11.- С.40-43.
- 84.Состояние иммунной системы больных ХГС в зависимости от степени фиброза [Текст] / В.Ю.Никитин, И.А.Сухина, Д.А.Гусев, К.В.Жданов, В.Н.Цыган // Медицинская иммунология.- 2004.- т.6.- №3-5.- С.322.
- 85.Сочетание язвенной болезни с герпетической цитомегаловирусной инфекцией [Текст] / Р.Р.Газизова, А.В.Новикова, М.А.Виноградова, Е.В.Бобкова // Клиническая медицина.- 1997.- №4.- С.61.
- 86.Сравнительная клиническая эффективность зовиракса и алпизарина при профилактике рецидивирующего генитального герпеса [Текст] / Л.Н.Хахалин, Ф.И.Абазова, К.К.Борисенко, В.А.Исаков, Н.П.Кузнецова, А.А.Пересецкий // Неизвестная эпидемия: герпес. – Тула: ИПО «Лев Толстой».- 1997.- С.151-159.
- 87.Сравнительная характеристика и взаимосвязь морфологических изменений при хроническом вирусном гепатите С [Текст] / Д.Ю.Константинов, А.А.Суздальцев, Н.Г.Юрченко, Л.Л.Попова, О.О.Шульженко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии: приложение №27, материалы 11 Российской конференции «Гепатология сегодня».- Москва, 2006.- С.45.

88. Учет герпесвирусных инфекций в дифференциальной диагностике заболеваний печени [Текст] / Т.А.Гаранжа, Т.А.Туполева, Н.Г.Ярославцева, Д.С.Тихомиров, А.В.Сомова, Л.О.Грумбкова, Е.Н.Игнатова, Ф.П.Филатов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии: приложение №27, материалы 11 Российской конференции «Гепатология сегодня».- Москва, 2006.- С.11.
89. Хронический вирусный гепатит – одна из наиболее важных проблем современной медицины [Текст] / В.В.Серов, З.Г.Апросина, П.Е.Крель, Т.М.Игнатова, С.М.Секамова, Е.Л.Танащук, Н.В.Бушуева, А.А.Ильянкова, А.С.Дроздова // Архив патологии.- 2002.- т. 64.- № 5.- С. 6-11.
90. Хронический вирусный гепатит [Текст] / Под ред. В.В.Серова, З.Г.Апросиной.- М.: Медицина.- 2002.- 384с.: ил.
91. Хронический гепатит С: рациональная противовирусная терапия [Текст] / Е.А.Климова, О.О.Знойко, С.Л.Максимов, Н.Д.Ющук // Фарматека.- 2003.- №7.- С.10-16.
92. Цитомегаловирусная инфекция [Текст] / : учеб.-метод. пособие / С.А.Каральский, И.А.Зайцева, Н.И.Зрячкин, М.А.Мягкова; Саратов. гос. мед. ун-т.- Саратов: Изд-во Саратов. мед. ун-та, 2002.- 23с.
93. Цитомегаловирусная инфекция у беременных. Диагностика, трактовка результатов обследования [Текст] / Л.Б.Кистенева, К.А.Мартынов, Т.М.Хижнякова, С.Г.Чешик // Вопросы вирусологии.- 2003.- № 6.- С.4-8.
94. Agnello V. Localization of hepatitis C virus in cutaneous vasculitic lesions in patients with type II cryoglobulinemia [Text] / V.Agnello, G.Abel // Arthritis Rheum.- 1997.- Vol.40.-P.2007-2015.
95. Ashley R.L. Genital herpes: review of the epidemic and potential use of type-specific serology [Text] / R.L.Ashley, A.Wald // Clinical Microbiology Reviews.- 1999.- Vol.12, № 1.- P. 1-8.

96. Ashley R.L. Sorting out the new HSV type specific antibody test [Text] / R.L.Ashley // Sexual transmitted infection.- 2001.- Vol. 77.- P. 232-237.
97. Bacon B.R. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels [Text] / B.R.Bacon // Hepatology.- 2002.- Vol.36.- Suppl.1.- P.179-184.
98. Bacon B.R. Chronic Hepatitis C and normal ALT: consideration for treatment [Text] / B.R.Bacon // Amer. J. Gastroenterol.- 2004.- Vol.99, № 9.- P.1706-1707.
99. Blum H.E. Hepatitis C: state-of the art of the problem [Text] / H.E.Blum // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- 2005.- Т.15, №1.- С.20-25.
100. Chiba T. Multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis [Text] / T.Chiba, Y.Matsuzaki, M.Abei // J. Gastroenterol.- 1996.- Vol.31, №4.- P.552-558.
101. Clarke J. Cytomegalovirus granulomatous hepatitis [Text] / J.Clarke, R.M.Craig, R.Saffro // Am. J. Med.- 1979.- Vol.66.- P.264-268.
102. Carpenter B. The other epidemic [Text] / B.Carpenter // U.S. News & World Report.- 1997.- Vol.123, №18.- P.78-81.
103. Concari M. Frequent detection of herpesvirus DNA in liver biopsies from patients with viral hepatitis [Text] / M.Concari, C.Cermelli, F.Carrubi // J. Hepatol.- 1997.- Vol.26, Suppl.1.- P.289-294.
104. Cruchley A.T. Epstein-Barr virus: biology and disease [Text] / A.T.Cruchley, D.M.Williams, G.Niedobitek // Oral Dis.- 1997.- Vol.3, Suppl.1.- P.153-156.
105. Gross G. Atypical clinical manifestation of herpes simplex virus type 2 infection of the hand [Text] / G.Cross, H.-W.Doer // Der Hautarzt.- 2001.- Vol.52, №9.- P.807-811.

106. Fukuda R. Serologically silent hepatitis B virus coinfection in patients with hepatitis C virus-associated chronic liver disease: clinical and virological significance [Text] / R.Fukuda, N.Ishimura, M.Niigaki // J. Med. Virol.- 1999.- Vol.58.- P.201-207.
107. Glants S. (Гланц С.) Медико-биологическая статистика [Текст] / С.Гланц.- М.: Практика, 1999.- 459с.
108. Goodman Z.D. Herpes simplex hepatitis in apparently immunocompetent adults [Text] / Z.D.Goodman, K.G.Ishak, I.A.Sesterhenn // Am. J. Clin. Pathol.- 1986.- Vol.85.- P.694-699.
109. Gordon S.C. Clinical outcome of hepatitis C as a function of mode of transmission [Text] / S.C.Gordon, N.Bayati, A.Silverman // Hepatology.- 1998.- Vol.28.- P.562-567.
110. Herve S. Chronic hepatitis C with normal or abnormal aminotransferase levels: is it the same entity? [Text] / S.Herve, G.Savoie, G.Riachi // Eur J. Gastroenterol. Hepatol. - 2001.- Vol.13.- P.495-500.
111. Jacobson I.M. Interferon alfa-2b (correction of alfa-2b) and ribavirin for patients with chronic hepatitis C and normal ALT [Text] / I.M.Jacobson, F.Ahmed, M.W.Russo // Amer. J. Gastroenterol. - 2004. - Vol.99, №9.- P.1700-1705.
112. Hokkanen L. Cognitive outcome in acute sporadic encephalitis [Text] / L.Hokkanen, J.Launes // Neuropsychology Review.- 2000.- Vol.10, №3.- P.151-167.
113. Kirby P. A lesson in immunosuppression [Text] / P.Kirby // Cortlandt Forum.- 1996.- Vol.9, №9.- P.172-173.
114. Kiyosawa K. GV virus C/ Hepatitis G Virus [Text] / K.Kiyosawa, E.Tanaka // Intervirology.- 1999.- Vol.42.- P.185-195.
115. Kragstbjerg P. Chronic active mononucleosis [Text] / P. Kragstbjerg // Scand. J. Infect. Dis.- 1997.- Vol.29 (5).- P.517-518.

116. Liaw Y.F. Concurrent hepatitis C virus and hepatitis delta virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection [Text] / Y.F.Liaw, R.-N.Chien, T.-J.Chen // J. Med. Virol.- 1992.- Vol.37.- P.294-297.
117. Liljeqvist J. Localization of type – specific epitopes of Herpes simplex virus type 2 glycoprotein G recognized by human and mouse antibodies [Text] / J. Liljeqvist, E. Trubala // Journal of General Virology.- 1998.- Vol. 79.- P. 1215-1224.
118. Maier K.-P. Гепатит и последствия гепатита [Текст]: практич. руко. / К.-П.Майер. Пер. с нем.; – Изд. 2-е, перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 720с.
119. Marble M. Genital herpes sores shed large amounts of HIV [Text] / M.Marble // Women's health weekly.- 1997.- Vol.1.- P.2-3.
120. Marrie T.J. Herpes simplex hepatitis – use of immunoperoxidase to demonstrate the viral antigen in hepatocytes [Text] / T.J.Marrie, A.T.J.McDonald, P.E.Conen // Gastroenterology.- 1982.- Vol.82.- P.71-76.
121. Niedobitek G. Epstein-Barr virus infection in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma [Text] / G.Niedobitek // Der Pathologe.- 1998.- Vol.19, №5.- P.337-344.
122. Ohkawa K. Hepatitis C virus antibody and hepatitis C virus replication in chronic hepatitis B patients [Text] / K.Ohkawa, N.Hayashi, N.Yuki // J. Hepatol.- 1994.- Vol.21, №4.- P.509-514.
123. Okamoto H. A novel unenveloped DNA virus (TT Virus) associated with acute and chronic non-A to G hepatitis [Text] / H.Okamoto, T.Nishizawa, M.Utaka // Intervirology.- 1999.- Vol.42.- P.196-204.
124. Okano M. Epstein-Barr virus infection and its role in the expanding spectrum of human diseases [Text] / M.Okano // Acta Paediatr.- 1998.- Vol.87, №1.- P.11-18.

125. Osiowy C. Detection of TT virus in human hair and skin [Text] / C.Osiowy, C.Sauder // *Hepatol. Res.*- 2000.- Vol.16.- P.155-162.
126. Pessione F. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C [Text] / F.Pessione, F.Degos, P.Marcellin // *Hepatology.*- 1998.- Vol.27 (6).- P.1717-1722.
127. Patel K. Steatosis and chronic hepatitis C virus infection: mechanisms and significance [Text] / K.Patel, A.Zekry, J.G.McHutchison // *Clin. Liver Dis.* – 2005.- Vol. 9.- P.399-410.
128. Petrie B.L. Association of herpesvirus-cytomegalovirus infections with human atherosclerosis [Text] / B.L.Petrie, E.Adam, J.L.Melnik // *Progr. Med. Virol.*- 1988.- Vol.35.- P.24-42.
129. Pontisso P. Coinfection by hepatitis B virus and hepatitis C virus [Text] / P.Pontisso, M.Gerotto, L.Benvengnu // *Antivir. Ther.*- 1998.- Vol.3, Suppl.3.- P.137-142.
130. Poynard T. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOSVIRG groups [Text] / T.Poynard, P.Bedossa, P.Opolon // *Lancet.*- 1997.- Vol.349.- P.825-832.
131. Puoti C. HCV carries with persistently normal aminotransferase levels: normal does not always mean healthy [Text] / C.Puoti // *J.Hepatol.*- 2003.- Vol.38, №4.- P.529-532.
132. Revello M.G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus and newborn infant [Text] / M.G.Revello, G.Gerna // *Clinical Microbiological Review.*- 2002.- Vol. 15, №4.- P.680-715.
133. Rouillet E. Opportunistic infections of the central nervous system during HIV-1 infection (emphasis on cytomegalovirus disease) [Text] / E.Rouillet // *Journal of Neurology.*- 1999.- Vol.246, №4.- P.237-243.

134. Reefschlager J. Efficacy of 5-vinyl-1- $\beta$ -d-arabinofuranosyluracil (varau) against herpes simplex type 2 strains in cell cultures and against experimental herpes encephalitis in mice: comparison with acyclovir and foscarnet. [Text] / J.Reefschlager, P.Wutzler, K.-D.Thiel // *Pharmaceutical Research*.- 1987.- Vol.4, №3.- P.200-206.
135. Sherlock Sh. Заболевания печени и жёлчных путей [Текст]: практич. рук-во: пер. с англ. / Ш.Шерлок, Дж. Дули // под ред. З.Г.Апросиной, Н.А.Мухина. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 864с.
136. Tillman H.L. Mode of hepatitis C virus infection, epidemiology and chronicity rate in the general population and risk groups [Text] / H.L.Tillman, M.P.Manns // *Dig. Die. Sci.*- 1996.- Vol.41.- P.27-40.
137. Toyabe S. Biclonal expansion of T cells infected with monoclonal Epstein-Barr virus (EBV) in patient with chronic, active EBV infection [Text] / S.Toyabe, W.Harada, M.Uchiyama // *Clinical and Experimental Immunology*.- 2003.- Vol.134, №1.- P.92-97.
138. Tran T. Chronic Hepatitis C. [Text] / T.Tran, P.Martin // *Curr Treat Options Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 4.- P.503-510.
139. Tsuji H. Relationship of serum markers of hepatitis B and C virus replication in coinfecting patients [Text] / H.Tsuji, H.Shimomura, K.Fujio // *Acta med. Okayama*.- 1998.- Vol.52.- P.113-118.
140. Ushida T. Hepatitis C virus is frequently coinfecting with serum marker-negative hepatitis B virus: probable replication promotion of the former by the latter as demonstrated by in vitro cotransfection [Text] / T.Ushida, Y.Kaneita, K.Gotoh // *J. Med. Virol.*- 1997.- Vol.52.- P.399-405.
141. Van Damme P. National program vaccination of hepatitis B infection [Text] / P.Van Damme, M.Kane, A.Mexeus // *Brit. Med. Journal*.- 1997.- Vol.314.- P.1333-1336.

142. Weltman M.D. Coinfection with hepatitis B and C or B, C and D viruses results in severe chronic liver disease and responds poorly to interferon- $\alpha$  treatment [Text] / M.D.Weltman, A.Brotodihardjo, G.Barden // J. Viral. Hepat.- 1995.- Vol.2, №1.- P.39-45.
143. Whitby D. Detection of kaposi sarcoma associated herpesvirus in peripheral blood of HIV-infected [Text] / D.Whitby, M.R.Howard // Lancet.- 1995.- Vol.346.- P.799-802.
144. Yakimchuk K.S. Chronic infection with hepatitis and herpes viruses in patients with sjogren's disease [Text] / K.S.Yakimchuk // Bulletin of Experimental Biology and Medicine.- 2002.- Vol.133, №1.- P.54-57.
145. Yim C.K. Understanding hepatitis C. [Text] / C.K.Yim // CANNT J.- 2001.- Vol.11, Suppl.3.- P. 24-30, 33-40.
146. A case of cerebellar meningo-encephalitis caused by Epstein-Barr virus (EBV): usefulness of Gd-enhanced MRI for detection of the lesions [Text] / S.Kuwahara, M.Kawada, S.Uga, K.Mori // No To Shinkei.- 2000.- Vol. 52, №1.- P. 37-42.
147. Activated virus-specific T cells are early indicators of anti-CMV immune reactions in liver transplant patients [Text] / C.Benz, O.Utermohlen, A.Wulf, B.Villmow, V.Dries, T.Goeser, U.Koszinowski, D.Busch // Gastroenterology.- 2002.- Vol.122, №5.- P.1201-1215.
148. Adult-onset herpes simplex virus hepatitis with diffuse myofibroblastic transformation of hepatitis stellate cells (Ito cells) in non-necrotic areas [Text] / M.Toi, N.Kuroda, Y.Jin, L.Guo, E.Miyazaki, Y.Hayashi, M.Hiroi, N.Komatsu, H.Nakata, K.Ogata, H.Enzan // Pathology International.- 2001.- Vol.51, №4.- P.288-292.
149. Autoimmune hepatitis: the investigational and clinical challenges [Text] / A.Y.Czaja, M.P.Manns, I.G.McFarlane, Y.H.Hoofnagle // Hepatology.- 2000.- Vol.31, №5.- P.1194-2000.

150. Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrosis. A prospective study [Text] / L.Benvengnu, G.Fattovich, F.Noventa et al. // *Cancer.*- 1994.- Vol.74.- P.2442-2448.
151. Classification of chronic hepatitis: detection of degree of severity and stage of process (Классификация хронического гепатита: определение степени тяжести и стадии течения) [Text] / V.Desmet, M.Gerber, J.H.Hoofnagle, M.Manus, P.Shneuer // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.*- 1995.- Т.5, №2.- С.38-45.
152. Clinical applications of real-time PCR for diagnosis and treatment of human cytomegalovirus infection in children [Text] / F.H.Chen, K.Th.Samson, H.Chen, S.N.Pan, Z.X.He, Y.Iikura, S.Shioda // *Pediatric Allergy and Immunology.*- 2004.- Vol.15, №3.- P.210-215.
153. Elucidation of cytomegalovirus disease recurrence in an HIV-1 positive patient [Text] / C.Kottaridi, G.Ploumidis, E.Grapsas, Ch.Feretis, P.Benakis, P.Filalithis, D.Bouzarelou, G.Nacioulas // *J. of Gastroenterology.*- 2003.- Vol.38, №7.- P.643-646.
154. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 6664 patients [Text] / F.Roudot-Thoraval, A.Bastie, J.-M.Pawlotsky // *Hepatology.*- 1997.- Vol.26.- P.485-490.
155. Epidemiological risk factors and clinico-pathological presentation in chronic hepatitis C [Text] / O.Lo Iacono, M.De Castro, L.Garcia-Buey // *Hepatogastroenterology.*- 1998.- Vol.45.- P.1715-1721.
156. Epstein-Barr virus as a trigger for autoimmune hepatitis in susceptible individuals [Text] / S.Vento, L.Guella, F.Mirandola // *Lancet.*- 1995.- Vol.346.- P.608-609.
157. Epstein-Barr virus infection resembling autoimmune hepatitis with lactate dehydrogenase and alkaline phosphatase anomaly [Text] / K.Kojima,

- R.Nagayama, S.Hirama, T.Maeda, H.Takikawa, K.Miyake, J.Shiga // *J. of Gastroenterology*.- 1999.- Vol.34, №6.- P.706-712.
158. Epstein-Barr virus-associated T-cell lymphoma: a case of eyelid swelling and intramuscular infiltration mimicking dermatomyositis [Text] / F.Shirasaki, K.Taniuchi, T.Matsushita, Y.Hamaguchi, M.Takata, K.Takehara // *British J. of Dermatology*.- 2002.- Vol.147, №6.- P.1244-1248.
159. Epstein-Barr, hepatitis B and hepatitis C virus infection and their oncogenic potentials. [Text] / Jovanovic J., Brkic S., Klasnja B. // *Liver*. – 1997. – Vol. 17, №2. – P. 63-69.
160. Evidence that both HIV and HIV-indicated immunodeficiency enhance HCV replication among HCV seroconverters [Text] / M.Beld, M.Penning, V.Lukashov // *Virology*. - 1998.- Vol.244, №2.- P.504-512.
161. Global Epidemiology of HCV infection. Public health challenges for controlling HCV infection [Text] / Geneva, Switzerland, May 13-14, 2002.- P. 7-11.
162. Hepatic steatosis in HIV/ hepatitis C co infection: Prevalence and significance compared with hepatitis C mono-infection [Text] / A.Monto, L.M.Dove, A.Bostrom // *Hepatology*.- 2005.- Vol.42.- P.310-316.
163. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C [Text] / J.Garcia-Samaniego, M.Rodriguez, J.Berenguer // *J.Gastroenterol.*- 2001.- Vol.96, №1.- P.179-183.
164. Herpesvirus infections in persons infected with human immunodeficiency virus [Text] / S.A.Stewart, S.E.Reeb, P.E.Pellet // *J. Clin. Infec. Dis.*- 1995.- Vol.21, Suppl.1.- P.114-120.
165. Histological and virological features and follow-up of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels: the Italian prospective study of the asymptomatic C carriers (ISACC) [Text] / C.Puoti, R.Castellacci,

- F.Montagnese, S.Zaltron, G.Stornaiuolo, N.Bergami // *J.Hepatol.*- 2002.- Vol.37, № 1.- P.117-123.
166. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis [Text] / B.Soto, A.Sanchez-Quijano, L.Rodrigo // *J.Hepatol.*- 1997.- Vol.26.- P.1-5.
167. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection [Text] / T.E.Wiley, M.McCarthy, L.Breidi, T.J.Layden // *Hepatology.*- 1998.- Vol.28.- P.805-809.
168. Molecular properties, biology and clinical implications of TT Virus, a recently identified widespread infectious agent of humans [Text] / M.Bendinelly, M.Pistello, F.Maggy // *Clin. Microbiol. Rev.*- 2001.- Vol.14.- P.98-113.
169. Multiple sclerosis and human herpesvirus 6 [Text] / J.Gutierrez, M.-J.Vergara, M.Guerrero, O.Fernandez, G.Piedrola, P.Morales, M.delC.Maroto // *Infection.*- 2002.- Vol.30, №3.- P.145-149.
170. Occult hepatitis C virus infection in patients in whom the etiology of persistently abnormal results of liver function tests is unknown [Text] / I.Castillo, M.Pardo, J.Bartolome, N.Ortiz-Movilla, E.Rodriguez-Inigo, S. de Lucas, C.Salas, J.A.Jimenez-Hefferman, A.Perez-Mota, J.Graus, J.M.Lopez-Alcorocho, V.Carreno // *J. Infect. Dis.*- 2004.- Vol.189.- P.7-14.
171. Operative treatment of tentorial herniation in herpes encephalitis [Text] / H.Ebel, J.Kuchta, A.Balogh, N.Klug // *Child's nervous system.* -1999.- Vol.15, №2-3.- P.84-86.
172. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribaverin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels [Text] / S.Zeuzem, M.Diago, E.Gane, K.R.Reddy, P.Pockros, D.Prati // *Gastroenterology.*- 2004.- Vol.127.- P.1724-1732.

173. Pegylated interferon  $\alpha$ -2b vs. standard interferon  $\alpha$ -2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients – A randomized controlled trial [Text] / F.Carrat, F.Bani-Sadr, S.Pol, E.Rosenthal, F.Lunel-Fabiani, A.Benzekri, P.Morand, C.Goujard, G.Pialoux, L.Piroth, D.Salmon-Ceron, C.Degott, P.Cacoub, C.Perronne, ANRS HCO2 RIBAVIC Study Team // JAMA.- 2004.- Vol.292.- P.2839-2848.
174. Perinatal cytomegalovirus hepatitis: to treat with ganciclovir [Text] / Z.Vancikova, T.Kucerova, L.Pelickan, L.Zikmundova, M.Priglova // J. of Paediatrics and Child Health.- 2004.- Vol.40, №8.- P.444-448.
175. Persistence of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C [Text] / M.Radkowski, J.F.Gallergos-Orozco, J.Jablonska, T.V.Colby, B.Walewska-Zielecka, J.Kubicka, J.Wilkinson, D.Adair, J.Rakela, T.Laskus // Hepatology.- 2005.- Vol.41.- P.106-114.
176. Presence of antibodies to the hepatitis D surface antigen is associated with an excess risk for hepatocellular carcinoma among non-Asian in Los Angeles Country, California [Text] / M.C.Yu, J.M.Yuan, R.K.Ross, S.Govindarajan // Hepatology.- 1997.- Vol.25.- P.226-228.
177. Prevalence of herpesviridae and hepatitis B virus DNA in the liver of patients with non-A, non-B fulminant hepatic failure. [Text] / A.Mason, R.Saillie, R.Perrilo // J. Hepatol. - 1996.- Vol. 24, № 6.- P. 1361-1365.
178. Prevalence of herpesviridae and hepatitis virus sequences in the livers of patients with fulminant hepatitis of unknown etiology in Japan [Text] / K.Ishikawa, K.Hasegawa, T.Naritomi, N.Kanai, M.Ogawa, Y.Kato, M.Kobayashi, N.Torii, N.Hayashi // J. of Gastroenterology.- 2002.- Vol. 37, №7.- P.523-530.
179. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study [Text] / C.Niederau, S.Lange, T.Heintges // Hepatology.- 1998.- Vol.28.- P.1687-1695.

180. Prospective study on anti-hepatitis C virus-positive patients with persistently normal serum alanine transaminase with or without detectable serum hepatitis C virus RNA [Text] / M.Martinot-Peignoux, N.Boyer, D.Cazals-Hatem, B.N.Pham, A.Gervais, V.Le Breton // *Hepatology*.- 2001.- Vol.34, №5.- P.1000-1005.
181. Reliability of four methods for diagnosis of acute infection by Epstein-Barr virus [Text] / J.Gutierrez, M.Rodriguez, M.C.Maroto // *J.Clin.Lab.Anal.* in press.- 1996.- Vol.55, №1.- P.67-76.
182. SEN virus infection and its relationship to transfusion associated hepatitis [Text] / T.Umemura, A.E.T.Yeo, A.Sottini, D.Moratto, Y.Tanaka, R.Y.H.Wang, J.W.K.Shin, P.Donahue, D.Primi, H.J.Alter // *Hepatology*.- 2001.- Vol.33.- P.1303-1311.
183. Successful in vitro generation of Epstein-Barr virus-specific cytotoxic T lymphocytes from severe chronic active EBV patients [Text] / M.Hagihara, T.Tsushiya, Y.Ueda, A.Masui, B.Gansuud, B.Munkhbat, H.Inoue, O.Hyodo, K.Ando, Sh.Kato, T.Hotta // *Medical Microbiology and Immunology*.- 2001.- Vol.189, №3.- P.137-145.
184. The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long-term retrospective cohort study [Text] / V.Di Martino, P.Rufat, N.Boyer, P.Renard, F.Degos, M.Martinot-Peignoux, S.Matheron, V.Le Moing, F.Vachon, C.Degott, D.Valla, P.Marcellin // *Hepatology*.- 2001.- Vol.34.- P.1193-1199.
185. The role of the Epstein-Barr virus in the oncogenesis of EBV (+) gastric carcinomas [Text] / Y.Takano, Y.Kato, M.Saegusa, S.Mori, M.Shiota, M.Masuda, T.Mikami, I.Okayasu // *Virchows Archiv*.- 1999.- Vol.434, №1.- P.17-22.

186. The nature and prognosis of severe cryptogenic chronic active hepatitis [Text] / A.J.Czaja, H.A.Carpenter, P.J.Sautrach // Gastroenterology.- 1993.- Vol.104.- P.1755-1761.
187. Treatment with pegylated interferon and ribavirin in HCV infection with genotype 2 or 3 for 14 weeks: A pilot study [Text] / O.Dalgard, K.Bjoro, K.B.Hellum, B.Myrvang, S.Ritland, K.Skaug, N.Raknerud, H.Bell // Hepatology.- 2004.- Vol.40.- P.1260-1265.
188. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma by children [Text] / M.H.Chang, C.-J.Chen, M.Set Lai // N. Engl. J. Med.- 1997.- Vol.336.- P.1855-1859.
189. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels [Text] / D.Prati, E.TTaioli, A.Zanella, E.Della Torre, S.Butelli, E.Del Vecchio // Ann Intern. Med.- 2002.- Vol.137, № 1.- P.1-10.
190. World Health organization. Hepatitis C – global prevalence [Text] / Wkly Epidemiol. Rec.- 2002.- Vol.77.- P.41-48.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

**АЛТ** – аланинаминотрансфераза

**ВПГ** – вирус простого герпеса

**ВПГИ** – инфекция, вызванная ВПГ

**ВЭБ** – вирус Эпштейна-Барр

**ВЭБИ** – инфекция, вызванная ВЭБ

**ГИС** – гистологический индекс склероза

**ГВИ** – герпесвирусная инфекция

**ГГТП** – гаммаглутамилтранспептидаза

**ИГА** – индекс гистологической активности

**ИФА** – иммуноферментный анализ

**ОВГ** – острый вирусный гепатит

**ПЦР** – полимеразная цепная реакция

**ХВГ** – хронический вирусный гепатит

**ХВГ-В** – хронический вирусный гепатит В

**ХВГ-С** – хронический вирусный гепатит С

**ЦМВ** – цитомегаловирус

**ЦМВИ** – цитомегаловирусная инфекция