

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

На правах рукописи

ВЕДЕНСКАЯ СВЕТЛАНА СЕРГЕЕВНА

**КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ
ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С
У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА**

14. 00. 05 - внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
М.П.Груздев

Екатеринбург - 2009

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЗНАЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV-ИНФЕКЦИИ И ГЕНОТИПА HCV В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	
1.1. Медико-социальное значение хронической HCV-инфекции, вызываемой HCV	13
1.2. Генотипы ГС: вопросы классификации и эпидемиологии	15
1.3. Влияние HCV на формирование клинических проявлений хронической HCV- инфекции и ее ВПП	18
1.4. Влияние генотипа HCV на формирование клинических проявлений хронической HCV-инфекции и ее ВПП	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Методы исследования	31
2.1.1. Методы диагностики ХГС	31
2.1.2. Общеклинические исследования	38
2.2. Общая характеристика клинического материала	39
2.2.1. Дизайн исследования	39
2.2.2. Методы статистической обработки полученных результатов	40
2.2.3. Характеристика исследуемого контингента и результаты клинико-лабораторно-инструментального исследования	40
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХГС МОЛОДОГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА HCV (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)	

3.1.	Сравнительная характеристика клинических проявлений и изменений лабораторно-инструментальных показателей у больных ХГС молодого возраста с генотипами 1b и 3a HCV	55
3.2.	Сравнительная характеристика морфологических изменений у больных ХГС молодого возраста с генотипами 1b и 3a HCV	71
3.3.	Сравнительная характеристика лабораторно - инструментальных и морфологических изменений у больных ХГС молодого возраста с генотипами 1a, 2 и 1b+3a	80

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХГС МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ГЕНОТИПАМИ 1В И 3А HCV С КРИОГЛОБУЛИНЕМИЕЙ И БЕЗ КРИОГЛОБУЛИНЕМИИ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

4.1.	Сравнительная характеристика клинического течения, лабораторно-инструментальных данных и морфологических изменений у больных ХГС с/без криоглобулинемии	85
4.2.	Сравнительная характеристика клинического течения, лабораторно-инструментальных данных и морфологических изменений у больных ХГС с криоглобулинемией, имеющих 1b и 3a генотипы	88
4.3.	Сравнительная характеристика клинического течения, лабораторно-инструментальных данных и морфологических изменений у больных ХГС без криоглобулинемии, имеющих 1b и 3a генотипы	91
4.4.	Сравнительная характеристика клинического течения, лабораторно-инструментальных данных и морфологических изменений у больных ХГС с генотипом 1b с/без	93

криоглобулинемии и больных ХГС с генотипом 3а с/без
криоглобулинемии

- 4.5. Корреляционный анализ клинико-лабораторных 98
и морфологических признаков в оценке течения ХГС

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ 105

ВЫВОДЫ 128

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ 129

ИССЛЕДОВАНИЯ

БИБЛИОГРАФИЯ 130

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АлАТ - аланинаминотрансфераза
АсАТ - аспартатаминотрансфераза
АТ-ТГ - антитела к тиреоглобулину
АТ-ТПО - антитела к тиреоидной пероксидазе
ВБА - верхняя брыжеечная артерия
ВБВ - верхняя брыжеечная вена
ВВ - воротная вена
ВПП - внепеченочные проявления
ГАК - гемолитическая активность комплемента
ГГТП - гамма-глутамилтранспептидаза
ГИС - гистологический индекс склероза
ГС - гепатит С
ИГА - индекс гистологической активности
ИГХИ - иммуногистохимическое исследование
ИГХС - иммуногистохимический счет
ИМТ - индекс массы тела
ИР - индекс резистентности
ЛСК - линейная скорость кровотока
ОПА - общая печеночная артерия
ОСК - объемная скорость кровотока
ПИ - пульсационный индекс
ПЦР - полимеразная цепная реакция
РФ - ревматоидный фактор
СТ4 - свободный тироксин
СА - селезеночная артерия
СВ - селезеночная вена
СКГ - смешанная криоглобулинемия
СРБ - С-реактивный белок

ТТГ - тиреотропный гормон

ХГС - хронический гепатит С

ЦИК - циркулирующие иммунные комплексы

ЩФ - щелочная фосфатаза

HBV (hepatitis B virus) - вирус гепатита В

АНСВ - антитела к вирусу гепатита С

HCV (hepatitis C virus) - вирус гепатита С

HCV - core - сердцевидный антиген вируса гепатита С

HIV (human immunodeficiency virus) - вирус иммунодефицита человека

IgM - иммуноглобулины класса М

NS 3,4,5 - антигены неструктурной области вируса гепатита С

ВВЕДЕНИЕ

Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом заражения являются проблемой здравоохранения во всем мире из-за возможности неблагоприятного течения болезни с летальным исходом, значительной потери трудоспособности, развития тяжелого хронического заболевания с исходом в цирроз или рак печени. Интерес исследователей определяется не только высоким уровнем заболеваемости, но и происходящими изменениями характера эпидемического процесса и клинической картины вирусных гепатитов [61, 66].

Лидирующее место в мире среди гепатотропных инфекций занимает гепатит С (ГС), который регистрируется у 3% населения [117, 197]. HCV-инфекция является основной причиной развития большинства диффузных заболеваний печени, включая хронический гепатит, цирроз печени и первичную гепатокарциному [13]. Подавляющее большинство трансплантаций печени проводится по поводу последствий хронического гепатита С (ХГС) [30, 43, 137]. Сегодня многие страны охвачены «тихой» эпидемией ГС [23, 83, 84, 87, 89, 104]. Среди больных HCV-инфекцией ежегодно регистрируется приблизительно 250000 - 350000 смертельных случаев, что связано с декомпенсацией цирроза и гепатоцеллюлярной карциномой [89].

Среди возбудителей гепатитов HCV характеризуется особенно большим генетическим разнообразием [84, 76]. Сравнение молекулярной вариабельности изолятов, выявляемых в разных популяционных группах, в различных регионах мира используется для нужд эпидемиологического надзора [54]. Кроме того, определение генотипа HCV используется для выбора наилучшей схемы лечения [14].

Результаты имеющихся исследований вероятного влияния генотипических особенностей HCV на клиническое течение хронической HCV-инфекции разноречивы. Если одни специалисты не признают такой связи [63, 84, 160, 223], то другие авторы напрямую связывают эти явления [14, 54, 101, 159], в

частности высокий процент хронизации и развитие гепатоцеллюлярной карциномы у больных ХГС с генотипом 1b [153, 156].

Также остается нерешенным вопрос о взаимозависимости генотипа HCV с формированием внепеченочных проявлений (ВПП) хронической HCV-инфекции. Если одни авторы не смогли установить какой-либо связи ВПП с известными генотипами [54], то другие обнаруживают ее, в частности с генотипом 2ас [274].

Кроме того, имеются исследования, в которых не обнаружено никакой сопряженности между патологическими изменениями в гепатобиоптатах у больных ХГС и генотипом HCV [204]. В других же научных изысканиях найдены определенные различия у пациентов с изучаемой патологией в зависимости от генотипа HCV [175].

Учитывая вышеизложенное, представляет интерес тема, касающаяся выявления особенностей клинического течения ХГС у больных в зависимости от генотипа HCV.

Цель – установить особенности клинико-лабораторных проявлений и морфологических изменений печени у лиц молодого возраста с различными генотипическими формами ХГС.

Для достижения указанной цели были сформированы следующие **задачи**:

1. Выявить особенности клинико-лабораторных проявлений и патоморфологических изменений печени у больных ХГС молодого возраста в зависимости от генотипа HCV.
2. Найти различия в характере внепеченочных проявлений и в структуре криоглобулинемического синдрома у больных ХГС молодого возраста в зависимости от генотипа HCV.

3. Оценить выраженность активности и степени фиброза в разных системах полуколичественного счета у больных ХГС молодого возраста в зависимости от генотипа HCV.
4. На основе полученных данных предложить концепцию происхождения клинических вариантов течения ХГС, обусловленного генотипами 1b и 3a HCV.

Научная новизна

Работа является многоаспектным научным трудом, посвященным комплексному (клиническое, лабораторно-инструментальное, морфологическое, морфометрическое, иммуногистохимическое) исследованию у больных ХГС молодого возраста с различными генотипическими формами хронической HCV-инфекции.

Получены новые данные в клинических, лабораторно-инструментальных и морфологических проявлениях ХГС у лиц молодого возраста в зависимости от генотипа HCV.

Впервые показано значение такого морфометрического показателя как «средняя площадь поперечного сечения портального тракта» в оценке выраженности фиброза у больных ХГС молодого возраста в зависимости от генотипа HCV.

Выявлена общая закономерность в виде преобладания активности патологического процесса у больных хроническим гепатитом, вызванным генотипом 3a HCV на начальных этапах развития болезни с учетом предполагаемого срока заражения.

Установлены различия в структуре криоглобулинемического синдрома у больных ХГС молодого возраста с генотипом 1b и 3a HCV.

Разработана концепция, объясняющая происхождение клинических вариантов течения ХГС у лиц молодого возраста с генотипами 1b и 3a.

Практическая значимость

Описанные особенности клинико-параклинических проявлений позволили уточнить значение и место генотипа HCV в формировании различных вариантов клинического течения хронического гепатита у лиц молодого возраста и обосновать целесообразность введения генотипирования HCV в рутинный комплекс обследования больных ХГС.

Показана значимость ранней диагностики смешанной криоглобулинемии (СКГ) как одного из более важных признаков ВПП ХГС и вероятного прогностического показателя длительности болезни.

Полученные данные в сочетании с результатами морфометрического исследования позволяют осуществлять более раннюю диагностику ХГС до стадии цирротической трансформации, что будет способствовать замедлению прогрессирования патологического процесса.

Внедрение результатов исследования

Предложенные методы обследования больных ХГС внедрены в работу отделений клиники внутренних болезней №1 с курсом эндокринологии и клинической фармакологии УГМА.

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

Апробация работы

Основные положения содержания диссертации доложены на конференции «Фармация и общественное здоровье» (Екатеринбург, 2008), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные

алгоритмы диагностики и стандарты лечения в клинической медицине» (Москва, 2008), XII, XIII Российской конференции «Гепатология сегодня» (Москва, 2008, 2009), 3 съезде Российского общества патологоанатомов «Актуальные вопросы патологической анатомии» (Самара, 2009).

По теме диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 4 - в журналах, рецензируемых ВАК.

Положения, выносимые на защиту

1. Клинические особенности течения ХГС у пациентов молодого возраста позволяют дифференцировать генотипические формы хронической HCV-инфекции.
2. Изменения в морфологическом субстрате болезни в виде проявлений активности патологического процесса и характера фиброзобразования при ХГС с генотипом 3a характеризуются большей выраженностью в отличие от пациентов с генотипом 1b.
3. Среди всех ВПП у больных ХГС молодого возраста с генотипами 1b и 3a наиболее часто выявляется СКГ, которая развивается достаточно рано (в среднем через 6 лет) от предполагаемого срока начала заболевания. При этом существенно увеличивается продукция поликлонального и моноклонального IgM с активностью ревматоидного фактора (РФ), особенно при наличии генотипа 3a HCV.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 158 страницах компьютерного текста, имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, главы «материалы и методы исследования», двух глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций,

списка литературы, включающего 68 отечественных и 208 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 69 таблицами, 3 фотографиями.

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

ГЛАВА 1.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЗНАЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV-ИНФЕКЦИИ И ГЕНОТИПА HCV В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Медико-социальное значение хронической HCV-инфекции, вызываемой HCV

ХГС является важной проблемой здравоохранения. По данным Всемирной Организации Здравоохранения глобальная распространенность ГС оценивается в среднем как 3% [117, 197]. Что касается России, то болезненность ГС не выходит за пределы указанной цифры [45, 61]. Поскольку HCV-инфекция имеет преимущественно скрытое течение, истинная заболеваемость, вероятно, значительно выше [66]. Кроме того, сложившаяся во всем мире неблагоприятная эпидемическая ситуация характеризуется неуклонным ростом заболеваемости ХГС во всех возрастных группах, в том числе и в России [45, 61, 66]. В США насчитывается около 4 млн. инфицированных вирусом ГС, в Европе - 2,5 млн. человек [74, 103].

В связи с ежегодным приростом числа пациентов острыми формами ГС и высоким риском их хронизации у 50-90% больных прогнозируется значительное увеличение количества больных HCV - циррозом печени [4, 5, 85] с возможным увеличением их к 2015 году в 2 раза [255]. Современные проявления эпидемического процесса HCV-инфекции характеризуются изменением возрастного состава больных, структуры путей передачи HCV, увеличением числа микст - инфекций и увеличением показателей смертности населения от хронических гепатитов и цирроза печени [62].

Острая стадия ГС в большинстве случаев протекает субклинически и, как правило, не идентифицируется, что является особенностью течения этого заболевания. Более 50% людей не знают о существовании у них

патологического процесса в печени и не обращаются вовремя за помощью. Кроме того, бессимптомное течение заболевания создает предпосылки для дальнейшего его распространения, так как инфицированные лица являются источником HCV для окружающих [198]. В последние годы растет когорта больных хроническими формами HCV-инфекции. Например, в Москве уровень регистрируемой заболеваемости ХГС вырос в 2005 году по сравнению с 1998 годом в 4,9 раза, в Свердловской области в 2,5 раза [61]. Вирус ГС является причиной 20% всех случаев острого гепатита, а хроническая HCV-инфекция ответственна за развитие 70% случаев хронического гепатита, 40% всех наблюдений терминального цирроза печени, 60% гепатоцеллюлярной карциномы и в 30% является причиной направления пациента на трансплантацию печени [30].

Трудности в распознавании ХГС связаны с частым малосимптомным его течением и наличием только морфологических изменений в ткани печени от минимальных проявлений до среднетяжёлых форм гепатита или цирроза печени [34]. Переход в цирроз печени в течение 20-30 лет наблюдается приблизительно у 20% инфицированных [23, 225]. В то же время прогрессия к циррозу печени медленна или отсутствует у пациентов с нормальным уровнем аланинаминотрансферазы (АлАТ) с длительностью заболевания более 10 лет [151].

Большинство случаев инфицирования вирусом ГС происходит при внутривенном употреблении наркотиков, гемотрансфузиях, оперативных вмешательствах, инвазивных процедурах [112, 233, 268]. В последнее десятилетие вирусные гепатиты с гемоконтактным путем передачи приобрели в России особое значение в связи с ростом наркомании [54]. Аналогичная ситуация отмечается в последнее время в США и Европе, где внутривенное употребление наркотиков является самым важным источником передачи HCV [170].

Доля полового пути в структуре путей передачи ГС невысока и составляет примерно 2% [200, 251], хотя в последнее время имеется тенденция к увеличению данного пути заражения [61].

"Вертикальный" путь передачи ГС в настоящее время рассматривается как менее вероятный по сравнению с вирусом гепатита В. Частота перинатальной передачи от анти-HCV-позитивных матерей составляет 3,5-16,3% и зависит от величины вирусной нагрузки матери, наличия сопутствующей HIV-инфекции [61, 20, 211].

У 10-40% пациентов с HCV-инфекцией пути инфицирования установить не удается [69, 88]. Для таких пациентов в качестве предполагаемых факторов риска могут быть учтены аборты, некоторые дерматологические процедуры, амбулаторные инъекции, контактные виды спорта, профессиональный педикюр/маникюр, а также внутрибольничное инфицирование, эндоскопия, иглоукалывание и вдыхание кокаина [69].

1.2. Генотипы ГС: вопросы классификации и эпидемиологии

Важнейшей особенностью HCV считается его высокая изменчивость с образованием у одного и того же больного близкородственных геномов, называемых квазивидами [2]. Кроме того, гетерогенность ГС выражается также в существовании различных его групп, обозначаемых термином «генотип» и являющихся более стабильными формами, для появления которых требуется длительное время [54].

Распространенность же генотипов HCV зависит главным образом от географического местоположения, в силу чего идентификация генотипа становится необходимой в эпидемиологическом исследовании [159].

Кроме того, определение генотипа HCV важно и для оценки вероятности прогрессирования ХГС, и для определения продолжительности противовирусной терапии, и прогноза результатов лечения [14].

К 2004 году описано 11 генотипов и более 70 подтипов HCV с неравномерным географическим распределением [84, 167, 168, 176]. Однако, согласно последней классификации, предложенной P.Simmonds et al. [102] выделено 6 генотипов, а генотипы, ранее обозначенные как 7, 8, 9, 11 отнесены к субтипам 3 и 6 генотипов. Наиболее изучены генотипы 1, 2, 3 HCV, которые максимально распространены в Европе, Канаде, США, а генотипы 4 и 5 значительно чаще встречаются в некоторых странах Ближнего Востока и Египте [54, 159, 195, 260]. Генотип 6 регистрируется в Юго-Восточной Азии [14].

Что касается России, то также как и в странах Северного полушария, чаще всего регистрируются генотипы 1, 2, 3 HCV [54, 66]. При этом наиболее распространенным является генотип 1b (60-80%) [54, 66]. Частота выявления генотипа 1b в различных регионах Северной Евразии составляет 64,7%, на Дальнем Востоке - 80-83%, а в Центральном - Черноземном и Волго-Вятском регионах России - 50-56% [66, 31]. Второе место по распространенности в России занимает генотип 3a, он выявляется у 5,6-44,8% [66, 31]. Генотип 1a наиболее часто типирован в Центральном, Северо-Западном, Волго-Вятском регионах (11,2-21,9%), в то время как на территории Восточной Сибири, в Центральном-Черноземном районе и на Урале его выявляют крайне редко (до 5%) [66]. Генотипы 2a и 2b в России также относят к редко выявляемым у лиц с наличием HCV (2a и 2b соответственно 4,7% и 0,5%) [66].

В Екатеринбурге, согласно масштабному исследованию, проведенному в 2005-2007 году, спектр генотипов HCV представлен 3a (50,1%), 1b (43,4%), 2 (4,1%), 1a (0,7 %) и микст - изолятами (2%) [64].

В последние годы наметилась явная тенденция к изменению в соотношениях генотипов HCV. Так, в Европе по сравнению с прошлым десятилетием зафиксировано увеличение доли генотипов 3a, 1a, 4 с одновременным уменьшением доли генотипов 1b и 2 [16, 61, 65, 66]. В России также имеет место описанная выше тенденция [62, 64, 65, 66]. Среди

обсуждаемых причин к возможному изменению в будущем доминирующего сейчас генотипа 1b HCV указывается широкое использование внутривенных наркотиков, особенно в молодежной среде [62, 65].

Дискутируется вопрос связи генотипа HCV с имеющимися путями инфицирования. По этому вопросу высказаны противоположные мнения. Есть указания об отсутствии какой - либо связи между этими феноменами [160], в других источниках установлена прямая связь между ними. При этом найдены взаимоотношения между распространением генотипа 1b с проводившимися ранее гемотрансфузиями, а генотипов 1a и 3a HCV - с использованием наркотических веществ [51, 63, 115, 133, 169, 210].

Возраст зараженных людей может быть прямой переменной для распределения генотипов. Установлено, что генотип 1 HCV чаще регистрируется у пациентов старшего возраста [65, 110, 159]. Однако в другом исследовании среди больных HCV с генотипом 1 было много лиц моложе 40 лет, что могло указывать на роль не только гемотрансфузий в распространении этого генотипа, но и внутривенного использования наркотиков [158].

Что касается зависимости генотипа HCV от пола больного, то здесь получены противоречивые данные. Большинство исследователей не усмотрели связь между генотипом и полом больного [110, 159, 160], однако в единичных исследованиях представлены данные, в которых генотип 1b HCV чаще выявлен у женщин, а 3a - у мужчин [65].

Одновременно сделана попытка увязать высокую частоту хронизации острых форм HCV-инфекции с генотипом 1b вируса [47, 173] и более высокую частоту спонтанного клиренса острой HCV-инфекции с генотипом 3 HCV [173]. При этом среди РНК - позитивных больных с генотипом 1 HCV-инфекция течет более агрессивно, чем у пациентов с указанной патологией, но имеющих генотип вируса 2 или 3 [116]. С другой стороны количество пациентов с РНК-негативным результатом в сыворотке крови при наличии генотипа 1 регистрируется существенно больше, нежели чем при наличии генотипов 2 или

3 HCV, что может быть связано с более частым разрешением у больных ГС с генотипом 1b [116].

1.3. Влияние HCV на формирование клинических проявлений хронической HCV-инфекции и ее ВПП

Известно, что течение острого ГС в 70-80% случаев является бессимптомным [88, 111], поэтому ХГС часто диагностируется после клинически долгого латентного периода (от нескольких лет до 2 - 5 десятилетий после предполагаемого момента инфицирования), нередко уже на стадии цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы [60]. В то же время 20 -25 % больных острым ГС имеют клинически очерченную симптоматику в виде желтушной формы [34, 88], а 49-100 % больных ХГС также имеют весьма отчетливые клинические проявления в виде астеновегетативного и / или диспепсического и болевого синдромов [29, 44, 49].

В настоящее время описан большой спектр ВПП при хронической HCV-инфекции [20, 60]. Частота регистрации указанных проявлений составляет в среднем 40-45%. При этом возможна ситуация, когда ВПП могут быть первыми клиническими стигматами ХГС [50, 54, 125]. Развитие ВПП связано с рядом факторов риска, среди которых наибольший вес имеют женский пол, возраст старше 60 лет, переливание крови и ее продуктов [93, 124].

Описывается причинно - следственная связь между HCV-инфекцией и СКГ, мембранопролиферативным гломерулонефритом и васкулитом [99, 139]. Так, в исследованиях, выполненных в странах с высокой распространенностью HCV, СКГ связана с ГС более чем в 80 % случаев [267]. В исследованиях, проведенных в странах с низкой распространенностью HCV, например, в Нидерландах, не обнаружено связи между ХГС и СКГ [254]. СКГ при HCV-инфекции развивается чаще у женщин, чем у мужчин, через несколько лет и даже десятилетий от начала заболевания и связана с активной репликацией

вируса в В-лимфоцитах [63, 143]. При этом частота встречаемости СКГ варьирует от 16 % до 85% [108, 93, 124, 206].

Первой и нередко длительно единственной жалобой больных ХГС является общая слабость, повышенная утомляемость [129, 270]. До 50-60% пациентов HCV жалуются на хроническую усталость, трудности при сосредоточении и проблемы с памятью [93, 129]. В исследовании [129] жалобы астеновегетативного характера у больных ХГС связаны с женским полом, возрастом ≥ 50 лет, циррозом печени, в то же время не было установлено зависимости между усталостью и вирусной нагрузкой, употреблением алкоголя, нарушением функции щитовидной железы [129]. У криоглобулинположительных HCV - пациентов усталость можно считать частью клинической картины, так как этот признак по данным [93] наблюдался в 92%.

Кожа - наиболее часто вовлекается в процесс у HCV-пациентов с СКГ [123, 164]. Могут встречаться различные проявления кожного васкулита: пурпура, петехии, крапивница, язвенно-некротические изменения. Поражения кожи отмечаются у 2-21% больных ХГС, как правило, в рамках криоглобулинемического синдрома в сочетании с его другими проявлениями [90,93,246,60]. Однако, в работе [124] несмотря на высокую частоту встречаемости криоглобулинемии у пациентов с HCV, серьезное клиническое проявление васкулита было выявлено только у 1 % пациентов с СКГ.

Вовлечение суставов, как правило, в виде артралгий - одно из наиболее частых ВПП ХГС. Артралгия встречается у 18,4-35 % больных HCV и у 33-44,7% пациентов HCV с наличием СКГ [124, 93, 206]. Клиническая симптоматика в виде артралгий иногда может напоминать ревматоидный артрит, однако, явный ревматоидный артрит регистрируется менее чем у 10% больных HCV-инфекцией [141, 144]. Высокоспецифичные для ревматоидного артрита антикератиновые антитела либо отсутствуют, либо очень редко бывают у зараженных HCV пациентов с ревматологическими проявлениями [77, 240]. РФ обнаруживается у 14-71% больных HCV- инфекцией [121, 240, 123]. Однако

его присутствие никак не связывается с поражением суставов при ХГС [145]. В то же время вполне возможен вариант суставного синдрома при HCV-инфекции в виде непрогрессирующего артрита, по типу моно - или олигоартритов, с вовлечением крупных и мелких суставов без деструкции суставных поверхностей [79].

Описаны поражения нервной системы при ХГС. Такая невропатия является, главным образом, сенсорной и характеризуется ощущением покалывания, пощипывания, жжения, может сопровождаться зудом чаще верхних и нижних конечностей [123]. По данным одних исследований, поражение периферической нервной системы чаще отмечается у больных HCV старшего возраста [96, 227], а так же с наличием СКГ [96, 126]. Так, периферическая невропатия, проявляющаяся парестезией, была отмечена в 21-41 % у HCV - пациентов с наличием СКГ [93, 227]. Другими авторами показана возможность поражения нервной системы у больных ХГС в отсутствии криоглобулинемии [227].

К настоящему времени известен ряд исследований, указывающих на определенную взаимосвязь между наличием HCV-инфекции и поражением почек. Патология почек обычно наблюдается у лиц в возрасте 50 - 60 лет с большой длительностью заболевания HCV [109]. Однако в последние годы представлены данные о возможности формирования почечной патологии у лиц ≥ 40 лет не только после первых проявлений СКГ (чаще всего пурпуры), а у 14% больных - одновременно с другими системными проявлениями и даже предшествовать им [10]. Наиболее частым почечным проявлением HCV - инфекции является мембранопролиферативный гломерулонефрит (до 75-80%), как правило, в сочетании с СКГ [109], реже мезангиопролиферативный (до 25%) с/ без СКГ [40] и еще реже мембранозный гломерулонефрит без СКГ (до 5,49%) [134]. Проявления нефропатии отмечаются у 20-30 % пациентов с HCV - инфекцией с наличием СКГ [124, 93] и включают в себя нефротическую или нефритическую протеинурию, микроскопическую гематурию, отеки, а также

высокий уровень креатинина сыворотки [109, 259]. При этом у 80-86% больных независимо от клинического варианта нефрита регистрируется чаще всего ранняя и нередко тяжелая артериальная гипертензия [40, 109].

В литературе описывается тромбоцитопения, связанная с HCV-инфекцией [82, 250]. Частота тромбоцитопении у больных ХГС по данным различных авторов составляет 10,2-41% [93, 250, 263]. Установлено, что наличие анти - HCV антител в сыворотке крови, повышенный уровень АлАТ, возраст старше 65 лет и выраженный фиброз печени значительно связаны с развитием тромбоцитопении [250].

Особенностью HCV-инфекции является ее лимфотропность, способность поражать и реплицироваться в клетках иммунной системы [27]. Персистируя в лимфоцитах, вирус вызывает апоптоз этих клеток [9]. С гистопатологической точки зрения могут фактически быть найдены все гистологические типы лимфопролиферативных нарушений, однако особый интерес представляют больные В-клеточными неходжкинскими лимфомами [46, 93, 182]. Роль вируса HCV в патогенезе развитии В-клеточных неходжкинских лимфом спорна. По мнению ряда авторов HCV может играть этиопатогенетическую роль в развитии В-клеточных неходжкинских лимфом [46, 93], в то же время другими исследователями не подтверждается эта взаимосвязь [163, 213]. Частота выявления HCV-инфекции среди больных В-клеточными неходжкинскими лимфомами составляет в среднем около 8-15%, со значительными колебаниями в зависимости от региона исследования [93, 46, 182]. Развитие В-клеточных неходжкинских лимфом наблюдается у пациентов с более длинной продолжительностью HCV-инфекции, наличием СКГ и васкулита [46, 208].

Вопрос о воздействии вируса HCV на легочную паренхиму остается актуальным. С одной стороны, HCV-инфекция может вызвать ухудшение самочувствия у лиц с существовавшей ранее астмой и / или хронической обструктивной болезнью легких, с другой стороны может стимулировать развитие пневмонита и / или легочного фиброза [149, 196]. Хотя этиология

идиопатического легочного фиброза неизвестна, предположено, что HCV может быть вовлечен в развитие указанного феномена [127, 178, 203, 234]. Распространенность идиопатического легочного фиброза у anti-HCV положительных пациентов - 9,4-15,4% [93, 271], в то же время частота легочного фиброза выше у пациентов с СКГ [93].

Существует предположение, что HCV-инфекция связана с риском развития диабета 2 типа, однако очевидные доказательства отсутствуют [162, 248, 253]. Так, некоторые авторы считают, что нет ассоциации между инфекцией HCV и сахарным диабетом 2 типа [138]. Другие исследования выявили увеличение распространенности и частоты диабета 2 типа (14,5-24 %) среди пациентов с хронической HCV инфекцией [91, 81]. Особенно высокая распространенность диабета (14-50 %) отмечена у пациентов с HCV-связанным циррозом печени [118, 132] и наличием СКГ [93, 269].

Проведенные исследования не ответили на вопрос, играет ли HCV-инфекция патогенетическую роль в развитии дисфункции щитовидной железы и аутоиммунного тиреоидита. Ассоциация между HCV-инфекцией и нарушением функции щитовидной железы была заподозрена в ряде исследований, но результаты их спорны. Некоторые авторы сообщают об увеличенном риске болезней щитовидной железы аутоиммунного генеза у больных ХГС [266, 229]. Другие считают, что HCV-инфекция не является фактором риска для развития аутоиммунного тиреоидита [192, 127, 184]. Лишь небольшая часть больных, у которых выявляются антитиреоидные антитела, имеет нарушение функции щитовидной железы, протекающее, как правило, субклинически [60]. Было установлено, что наличие антител к щитовидной железе связано с женским полом [137, 265]. Выявляемость антител к щитовидной железе у лиц с хронической HCV-инфекцией составляет 14,7- 31% [93, 229, 172]. В то же время имеется публикация, в которой не обнаружено изменений показателей тиреоидных гормонов у больных ХГС [120].

Особый интерес при ХГС представляет поражение слюнных желез и развитие синдрома Шегрена. Роль HCV и его вирусных белков в патогенезе синдрома Шегрена в настоящее время не ясна [50]. Эксперимент на мышах показал прямую связь между HCV и синдромом Шегрена. Так, K. Koike et al. [244] описали развитие экзокринопатии, напоминающей синдром Шегрена в слюнных и слезных железах трансгенных мышей, несущих гены оболочечных белков HCV, и предположили, что оболочечные белки HCV могут вызывать таксис лимфоцитов, что приводит к формированию лимфоцитарных инфильтратов в слюнных железах. Другие же авторы считают, что синдром Шегрена не связан с HCV-инфекцией [275]. Если клинический сухой синдром, проявляющийся ксеростомией и / или ксерофтальмией при HCV-инфекции встречается у 6-18% пациентов [124, 93, 237], то настоящий синдром Шегрена намного реже - в 1% [180] и связан с возрастом и продолжительностью болезни > 10 лет [228].

Среди заболеваний кожи, в этиологии которых может играть роль HCV – инфекция, кроме васкулита, встречаются и другие. Так, по одним данным, красный плоский лишай, главным образом, слизистой оболочки полости рта, связан с HCV-инфекцией [80, 150, 179, 201], по другим - нет ассоциации между вирусом ГС и красным плоским лишаем [73, 152, 236]. Распространение anti-HCV антител у пациентов с красным плоским лишаем составляет 5-29% [93, 201, 232] и связано со старшим возрастом [140].

Представляет интерес развитие поздней кожной порфирии у больных ХГС. Одни авторы считают, что поздняя кожная порфирия у HCV-инфицированных людей встречается в 12 раз чаще, чем в общем населении [114, 231]. Точная роль HCV в патогенезе поздней кожной порфирии мало известна. Возможно, вирус ГС вызывает заболевание у генетически предрасположенных людей [221]. Р. Sascoub et al. [122] сообщили о том, что самая высокая частота поздней кожной порфирии была у пациентов с HCV-связанным циррозом печени, предполагая что цирроз может играть роль в развитии данного заболевания.

Наибольшее значение в оценке активности печеночного процесса при ХГС придается исследованию АлАТ и аспартатаминотрансферазы (АсАТ). Определение активности АлАТ и АсАТ сыворотки является высокочувствительным показателем цитолиза гепатоцитов, который по данным литературы, является наиболее частым и, нередко, единственным биохимическим лабораторным признаком хронического гепатита [60, 200, 242]. У больных ХГС гиперферментемия регистрируется у 70-80% [60, 177, 193]. Однако, у людей, инфицированных HCV, уровень АлАТ может быть нормальным, что не исключает активную инфекцию, прогрессирование болезни или даже цирроз печени [212].

До 20-30% хронически зараженных пациентов имеют постоянно нормальный уровень АлАТ [146, 177]. Даже нормализация уровня АлАТ при проведении противовирусной терапии не является доказательством успешного лечения. Пациенты, у которых после исключения всех известных причин болезней печени этиология стойких аномальных функциональных печеночных тестов остается неизвестной, могут иметь внутрипеченочную HCV-РНК при отсутствии анти-HCV-антител и сывороточной HCV-РНК [20, 214].

Повышенный уровень гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) часто наблюдается при ХГС в диапазоне от 38,4% до 54,5% [241, 97, 60] и может трактоваться как косвенный маркер как выраженного фиброза [97, 241], так повреждения желчных проточков [183] и злоупотребления алкоголем [226].

Как показывают литературные данные, изменения в системе портального кровообращения у больных хронической HCV-инфекцией характеризуются крайней вариабельностью. Часть авторов находит ряд отклонений в разнообразных доплерографических показателях (различные индексы, линейная скорость кровотока (ЛСК), объемная скорость кровотока (ОСК)) не только на стадии цирроза печени [67, 219] без синдрома портальной гипертензии [28, 52], но и на стадии хронического гепатита [28, 247]. Другая часть исследователей полностью отрицает возможность каких-либо изменений,

как в венозном, так и артериальном звене указанной системы у больных ХГС, считая возможным использовать этот вариант сонографии для верификации только портальной гипертензии [136, 222, 272]. Противоречивость представленных данных находит объяснение, скорее всего, в отсутствии стандартизации обсуждаемой методики, что существенно увеличивает «оператор-зависимость» метода [67].

Диапазон патогистологических изменений в морфологическом субстрате ХГС достаточно велик. Однако, несмотря на то, что факт репликации HCV в гепатоцитах доказан, прямые морфологические маркеры вируса не установлены [1, 59]. Ряд патологических признаков представлен в качестве достаточно характерных для хронической HCV-инфекции [1], с квалификацией их как «неспецифические морфологические маркеры ХГС» [59]. Из них наибольшее внимание уделено количественным и качественным характеристикам жировой дистрофии, наличию лимфоидных фолликулов, а также изменениям желчных проточков [17, 75, 95, 142, 204, 257]. Однако частота встречаемости вышеуказанных признаков варьирует в очень большом диапазоне. Например, лимфоидные фолликулы выявляются в 17,8-84,6% [17, 75, 204, 257], изменения в желчных проточках в 14,9-39,3% [75, 76, 204], стеатоз в 15,3-89,5% случаях [75, 76, 204], симптом «цепочек» лимфоцитов в 67,4% [11].

В силу отсутствия прямых морфологических маркеров у больных ХГС особый смысл приобретает определение маркеров HCV в виде вирусных белков - антигенов в ткани печени при использовании иммуногистохимического исследования (ИГХИ) [5, 68]. Представленные ниже данные немногочисленных последних исследований свидетельствуют о получении только первых результатов при различных формах HCV-инфекции. Например, при остром ГС core, NS3, NS4A, NS4B, NS5A белки суммарно выявляются в печени у 100% пациентов, при ХГС - 97%, индивидуальные белки при остром ГС - с частотой 89-95%, при ХГС - уровень детекции белка нуклеокапсида составляет 53%, NS3 - 76%, NS4 - 81% [5, 26]. В исследовании же A. Kasprzak [188] было отмечено

более высокое выявление белка NS3 в ткани печени в сравнении с core и NS5A. При ХГС остается неясно, могут ли клеточные белки HCV в естественных условиях определить индекс прогрессии болезни и пролиферативной деятельности в ткани печени [188]. Установлено, что предполагаемая реконвалесценция ассоциирована с увеличением количества клеток печени, содержащих белки NS4A и NS3 в ранние сроки после манифестации острого ГС, а репликативная форма ХГС значительно чаще ассоциировалась с выявлением core-белка и NS3, что может служить косвенным признаком активной репликации вируса в печени [5, 26, 147]. При прогрессировании фиброза и усилении воспаления частота обнаружения протеина NS3 в ткани печени снижается [12, 26]. Не обнаружено взаимосвязи между белками HCV и уровнем АлАТ, РНК-вируса и альфафетопротеина в сыворотке крови [188, 189].

1.4. Влияние генотипа HCV на формирование клинических проявлений хронической HCV-инфекции и ее ВПП

В связи с возможностью генотипирования HCV закономерно возникает вопрос о вероятном влиянии генотипических особенностей HCV на клиническое течение HCV-инфекции. Однако если одна группа специалистов не усмотрела такой связи [63, 84, 160, 223], то другие авторы напрямую связывают эти явления [14, 54, 101, 159]. Высказывается и осторожное мнение о том, что не исключается влияние генотипа HCV (в том числе и степени гетерогенности популяции вируса) на течение и исход болезни [20]. Так, в исследовании [54] астеновегетативный синдром наиболее часто регистрировался при генотипе 1b и микст-генотипах, «синдром правого подреберья», проявления диспепсии наиболее часто отмечались у пациентов с микст-генотипами, более высокие значения уровня АлАТ зафиксированы у пациентов с генотипом 3a и микст-субтипами, при морфологическом исследовании гепатобиоптатов установлено, что у пациентов с умеренной

активностью процесса в подавляющем большинстве случаев (78%) определялся вирус генотипа 1b, в то время как при минимальной активности обнаруживался вирус генотипа 3a HCV. В исследовании [14] проявления астеновегетативного синдрома, болевой синдром в правом подреберье также выявлялись чаще у больных с генотипом 1b HCV, вирусная нагрузка в крови и в печени по данным ПЦР и ИГХИ была более значительной при генотипах 1b и 1a HCV. Кроме того, при генотипах 1b и 1a HCV регистрировалась более высокая концентрация γ -глобулинов и иммуноглобулинов, наиболее высокий уровень индекса гистологической активности (ИГА) и гистологического индекса склероза (ГИС), частые системные проявления HCV-инфекции. В исследовании [159] более высокие значения вирусной нагрузки и ГИС вновь отмечались у больных с генотипом 1b HCV. В исследовании [101] высокая частота криоглобулинемии и выраженный фиброз печени определены у больных с генотипом 3a HCV.

Представлены данные об особой способности генотипа 1b HCV четко ингибировать репликацию HBV и подавлять экспрессию HB_s-антигена [20], а генотипа 3a HCV - к индукции стеатоза [20, 35].

Кроме того, в ряде публикаций представлены данные о регистрации наиболее тяжелых клинических и гистологических изменений в печени у больных ХГС с генотипом 1b [47, 51, 166], вплоть до развития декомпенсации цирроза печени [91, 157].

Неоднозначно решается вопрос о взаимоотношениях генотипа HCV с риском развития гепатоцеллюлярной карциномы. Если одни авторы видят эту связь, причем через влияние генотипа 1b HCV [153, 156], то другие - напротив, отвергают это положение [157].

Количество научных публикаций, касающихся взаимосвязи генотипа и ВПП незначительно, а выводы в этих изысканиях характеризуются полярной направленностью. Если одни авторы не смогли установить какой - либо связи ВПП с известными генотипами [54], то другие обнаружили ее, в частности с генотипом 2aс HCV [274, 293]. Ряд исследователей не нашли никакой

зависимости между генотипом HCV и наличием астеновегетативного синдрома [124], другие же специалисты наоборот установили такую закономерность, правда, с разными генотипами HCV: с генотипом 1b [14, 54] и с генотипом 3a HCV [56].

Что касается СКГ, то часть исследователей выявили большую распространенность этого феномена при генотипе 1b [70], другие - при генотипе 2 [154, 171], третьи - при генотипе 3a HCV [101]. Также в единичных работах высказаны суждения о возможной взаимообусловленности отдельных внепеченочных проявлений HCV-инфекции с генотипом HCV. Васкулит достаточно часто регистрировался при генотипе 1 [107], мембранопролиферативный гломерулонефрит при генотипе 2 [98], поражение периферической нервной системы и поздняя кожная порфирия - при генотипе 1b HCV [155, 161]. Представлены данные о весьма высокой распространенности генотипа 2ac HCV у больных В-клеточными неходжкинскими лимфомами [256], а также такой микст-формы генотипов HCV как 1b+2b при поражении щитовидной железы в виде аутоиммунного тиреоидита у пациентов ХГС с наличием антител к щитовидной железе [229]. В одном из исследований установлено, что сахарный диабет чаще возникает у лиц с генотипом 2a HCV [81]. В то же время имеется противоположное мнение о невозможности объяснения увеличенного риска диабета у пациентов с ГС [230].

Что касается зависимости вирусной нагрузки от генотипа, то, по мнению ряда авторов, высокая вирусная нагрузка (более 2×10^6 копий / мл) чаще отмечается у больных с генотипом 1b HCV [159, 92].

Если в исследовании Е. Quiros-Roldan [235] показано отсутствие связи между уровнем циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и генотипом вируса, то в работе В.Ю.Никитина [43] более высокие уровни всех типов ЦИК ассоциированы с генотипом 1b HCV.

Изучению возможного влияния генотипа HCV на морфологический субстрат болезни посвящены весьма немногочисленные научные изыскания, пытавшиеся исследовать данную проблему. При этом полученные результаты отличались существенной противоречивостью. Так, стеатоз, по мнению ряда авторов чаще встречается при генотипе 3a HCV [142, 185, 204], в то время как другие полагают, что этот морфологический феномен может сосуществовать с HCV независимо от его генотипа [95, 183, 185] и даже чаще встречаться при генотипе 1b [14].

Повреждение желчных проточков чаще фигурирует при генотипе 3a HCV [75], в то время как в других изысканиях не удалось найти существенной взаимосвязи этого признака с каким - либо генотипом HCV [183, 204].

В отношении лимфоидных фолликулов также получены неоднозначные результаты. Если JC.Luo et al. [95] нашли достоверное увеличение содержания лимфоидных фолликулов у больных с генотипом 1b HCV, то другим исследователям не удалось найти подобной связи между указанным феноменом и генотипом HCV [75, 204].

Что касается возможных взаимоотношений генотипа вируса с активностью и степенью выраженности фиброза при ХГС, то здесь в той же мере присутствуют существенные различия в полученных выводах. Например, в одних публикациях удалось показать бо́льшую продвинутость фиброза при генотипе 1b HCV [14, 175], в других - при генотипе 3a HCV [185], в третьих - вообще не обнаружено какой - либо закономерности между генотипом HCV и процессом формирования фиброза [17, 238, 258]. Существенные разночтения в оценке активности патологического процесса в зависимости от генотипа HCV представлены в целом ряде научных работ, где отдается предпочтение либо генотипу 1b [175, 258], либо генотипу 2ac [238], либо генотипу 3a HCV [57], либо четко отсутствует явная связь между генотипом и феноменом активности [17].

В единичных работах проведено ИГХИ на содержание NS3-антигена HCV в ткани печени у больных с различными генотипами - при этом концентрация NS3-белка в гепатоцитах была выше у больных с генотипом 1b HCV [14].

Кроме всего прочего следует сделать акцент на своеобразии ответной реакции организма на противовирусную терапию, обусловленной влиянием различных генотипов HCV. Известно, что эффективность лечения этиотропными средствами составляет 40-50% при генотипе 1b и 70-80% при генотипах 2 и 3a HCV на фоне различной длительности проводимой терапии: 48 недель при генотипе 1b и 24 недели при генотипах 2 и 3 HCV [22, 217, 218]. При этом быстрое развитие интерферонрезистентности более всего зафиксировано у пациентов с генотипом 1b HCV [48].

Таким образом, высокая распространенность ХГС, многообразие генотипов HCV, отсутствие единого мнения о влиянии генотипа на клиническое течение хронической HCV-инфекции предопределило проведение настоящего исследования.

ГЛАВА 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Методы исследования

2.1.1. Методы диагностики ХГС

Выбор методов исследования больных был продиктован поставленными в работе задачами. Обследование заключалось в сборе и анализе эпидемиологического анамнеза, оценке клинических, лабораторных, инструментальных данных.

Для установления диагноза ХГС, исключения острого ГС и хронической HBV-инфекции 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). При этом следует подчеркнуть, что препараты 3-го поколения отечественного и зарубежного производства по своим характеристикам не обладают значимыми различиями между собой [39, 66].

Диагноз ХГС верифицирован определением содержания вирусной РНК в ПЦР с использованием тест-системы «АмплиСенс HCV-240/ВКО-440» (ЦНИИ Эпидемиологии МЗ РФ, Москва). Интенсивность ПЦР оценивали полуколичественно от 1 до 4 баллов.

Для количественного определения РНК вируса использовали набор реагентов «ОТ-ГЕПАТОГЕН-С количественный» (ЗАО НПФ «ДНК-Технология», Москва) в образцах плазмы крови методом обратной транскрипции с последующей амплификацией синтезированных фрагментов кДНК методом ПЦР в режиме «реального времени». Линейный диапазон концентраций РНК HCV, определяемых детектирующим амплификатором

составляет $7,5 \times 10^2$ - $1,0 \times 10^8$ копий/мл образца, отклонение от линейности не превышает 7%. Коэффициент вариации результатов определений - не более 7 %. Важно акцентировать тезис, что чувствительность наборов отечественного производства сравнима с лучшими зарубежными аналогами [41]. В то же время высказывается мнение о том, что все применяющиеся в настоящее время диагностикумы для количественного определения ПЦР, с одной стороны, поставляют надежный, но с другой стороны, нелегко сопоставимый, результат, поэтому желательно использовать единственную тест - систему для контроля вирусной нагрузки у каждого пациента [200]. Вышеуказанное исследование выполнялось в МЦ «Гармония» (зав. лабораторией - к.м.н. Е.С. Ворошила).

Уровень вирусной нагрузки оценивался в соответствии с предложением считать «высоким» при содержании вируса более 2 млн. копий/мл, «низким» менее 2 млн. копий/мл [53,92].

Генотипирование проводилось с помощью наборов «АмплиСенс HCV-Генотип» (ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ, Москва) с возможностью идентификации генотипов 1a, 1b, 2 и 3a HCV. Для проб с низкой концентрацией РНК HCV (полуколичественная оценка - 1 балл) проводилось повторное выделение РНК с концентрацией на следующих этапах: внесение в лизирующий раствор 500-600 мкл плазмы крови (вместо 100), внесение в смесь для обратной транскрипции 30 мкл выделенной РНК (вместо 10) без последующего разведения препарата кДНК ТЕ - буфером, внесение в амплификационные пробирки 10-ти мкл препарата кДНК (вместо 5-ти). Эти меры позволяли более чем на порядок увеличить количество копий РНК HCV и практически во всех случаях в данном исследовании провести генотипирование [64], так как без использования указанного приема процент нетипируемых изолятов HCV достигает 15,3-21,5% [65, 14].

Биохимические исследования проводились на автоматическом анализаторе «Olympus AU400» (Япония) и включали определение: ферментов переаминирования (АлАТ, АсАТ), общего билирубина и его фракций, общего

белка, щелочной фосфатазы (ЩФ), ГГТП, холестерина, глюкозы, креатинина, амилазы, железа сыворотки, у части больных - трипсина сыворотки крови по методу Эрлангера в модификации Шатерникова [37].

С целью выявления изменений в иммунном статусе при хронической HCV-инфекции проводились иммунологические исследования, которые включали полуколичественное определение С реактивного белка (СРБ), РФ методом латекс-агглютинации сыворотки больного с использованием анти СРБ - латекс суспензии и анти РФ - латекс суспензии фирмы «Ольвекс Диагностикум» (г. Санкт - Петербург). Общую гемолитическую активность комплемента (ГАК) определяли по методике Л.С. Резниковой [55]. Уровень ЦИК в сыворотке определяли по методу V. Haskova et al. [245]. Качественное определение криоглобулинов проводилось в капиллярах после инкубации при температуре +4°C в течение 4 дней.

Для оценки функционально-иммунологического состояния щитовидной железы в сыворотке крови определяли количественное содержание свободного тироксина (СТ4), тиреотропного гормона (ТТГ), антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) и антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) методом иммуноферментного анализа с использованием наборов ТироидИФА, ЗАО Алкор Био (г. Санкт- Петербург). Консультативная помощь осуществлялась ассистентом курса эндокринологии УГМА к.м.н. Т.И. Севериной.

Для определения купферовского клиренса и функции ретикулоэндотелиальной стромы печени больным назначалось сцинтиграфическое исследование с Tc99m.

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

Допплерографическое исследование печеночного кровотока проводили на аппарате «Siemens Sonoline Antares» (Германия). В режиме цветового доплеровского картирования определялись: диаметр, ЛСК и ОСК по воротной

(ВВ), селезеночной (СВ) и верхней брыжеечной (ВБВ) венам, верхней брыжеечной (ВБА), общей печеночной (ОПА) и селезеночной артериям (СА), а также пульсационный индекс (ПИ) и индекс резистентности (ИР) кровотока по вышеназванным артериям.

Верификация диагноза ХГС осуществлялась морфологическим методом. Пункционная биопсия печени проводилась в соответствии с разрешением этического комитета МУ «ГКБ № 40», Екатеринбург, от 12.09.2006 (протокол № 8а) на основе действующих МЭС [36]. Использовался набор инструментов для чрескожной биопсии печени, тип ГЕПАФИКС фирмы V.Braun Melsungen AG (Германия). Полученный при пункции материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и изготавливали серийные парафиновые срезы толщиной 4-5 мкм. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, спирторсеином по методу Шиката и на липофусцин по методу Шморля.

Выбор системы полуколичественного счета для оценки активности и стадийности патологического процесса у исследованных нами больных ХГС явился результатом анализа целого ряда научных изысканий, посвященных решению указанной проблемы с необходимостью оптимизации получаемых результатов при хронических диффузных заболеваниях печени различной этиологии. Дело в том, что в настоящее время предложено и активно используется большое количество систем полуколичественного счета для оценки активности и стадийности патологического процесса. Среди них используются системы, предложенные R.G.Knodell et al. [131], K.G. Ishak et al. [174], P.Scheuer [243], французскими авторами система METAVIR [191] и др.

Каждая из этих систем имеет свои плюсы и одновременно с этим и свои существенные минусы. Основное неудобство при работе с этими системами определяется неоднозначностью оценки полученных результатов [42].

К примеру, недостатком системы Knodell является необходимость суммирования показателей активности и стадийности течения болезни,

разорванность шкал оценки активности и фиброзирования, объединения таких признаков как перипортальные и мостовидные некрозы [205, 261].

В системе METAVIR отсутствует промежуточная стадия при переходе к циррозу в зоне F3-F4 [261]. В то же время в последние годы предложен соответствующий коэффициент пересчета, свидетельствующий о сопоставимости результатов по оценке выраженности фиброза в системах Knodell и Metavir [220].

Использование системы Scheuer затрудняет оценку изменений после проведенной терапии [42].

Что касается системы Ishak, то ряд авторов отмечают отсутствие в ней точного определения сливающихся некрозов, а также наличие большого количества позиций [261].

Система Batts-Ludwig [261] не получила широкого признания среди исследователей, несмотря на свою простоту и легкую воспроизводимость в связи с затруднениями, возникающими у клиницистов при интерпретации полученных результатов.

В то же время ни одна из указанных систем не предлагает позиции по оценке центролобулярного перисинусоидального и перивенулярного фиброза [42], в отличие от не получивших широкого распространения систем M. Chevallier et al. [71] и E. Brunt [86]. Однако использование последней системы предназначено лишь в оценке стадии и активности неалкогольного стеатогепатита.

В свое время было предложено не учитывать фиброз в качестве компонента ИГА в системе Knodell [94]. При этом ликвидирована разорванность шкалы фиброза [94]. Следует признать, что трактовка позиций, оценивающих степень фиброза в системе Desmet и в системе Scheuer весьма близки, хотя и не идентичны, особенно по третьей позиции. Принимая во внимание комплекс всех имеющихся характеристик, Американское общество по изучению

болезней печени рекомендовало к широкому практическому применению системы Ishak и METAVIR [113].

В связи с выше изложенным закономерно возникает вопрос об оценке воспроизводимости получаемых в различных системах полуколичественного счета изменений в морфологическом субстрате.

Ряд публикаций свидетельствует об отсутствии явных расхождений в оценке стадии болезни при сравнении систем Knodell и METAVIR [42, 191, 220]. Например, система METAVIR дополнительно выявила фиброз 2 стадии лишь у 7,8% больных ХГС, а процент расхождения в оценке выраженной стадии фиброза составил только 3,1% [18]. Однако, процент совпадений данных по оценке некротических и воспалительных изменений явно меньше [42, 191]. При сравнении систем Scheuer и Knodell отдано некоторое предпочтение первой в оценке фиброза и выраженного воспаления [190]. При сравнении систем Ishak и Knodell более надежной в оценке стадии болезни признана первая система при одновременном совпадении данных по оценке активности патологического процесса [187]. Кроме того, представлены данные, что систему Ishak лучше использовать в научных исследованиях, а систему Knodell - в анализе индивидуальных случаев [42].

Особый интерес приобретает вопрос интерпретации получаемых результатов гистологического исследования гепатобиоптатов при сравнении различных шкал полуколичественного счета у больных с разными генотипическими формами ХГС. Литературные данные по этому вопросу представлены весьма немногочисленными публикациями [135, 204, 258]. В связи с этим возникает вопрос о воспроизводимости результатов различных систем оценки при различных генотипах HCV. Так, в работе [204] при использовании систем Knodell и Ishak в оценке стадии фиброза между генотипами 1 и 3 HCV не получено достоверного отличия. JC. Booth et al. [258] в своей работе при сравнении трех систем оценки (Knodell, Ishak, Scheuer) отметили, что ни одна из вышеперечисленных систем не показала отличия

между генотипами в оценке стадии фиброза, а при оценке некротических и воспалительных изменений, при использовании систем Ishak и Scheuer были обнаружены различия в зависимости от генотипа HCV, не показанные системой Knodell [258].

Принимая во внимание весь комплекс выше изложенных доводов и доказательств в пользу той или иной системы счета, выбор был сделан в пользу следующих систем: для сравнительной оценки степени активности патологического процесса с подсчетом ИГА системы R.G. Knodell et al.[131], K.G. Ishak et al. [174] и стадии развития болезни системы V. Desmet et al. [94], K.G. Ishak et al. [174], M. Chevallier et al. [71].

Морфометрическое исследование проводилось с использованием программы анализа изображений ВидеоТест Морфология 5.0 (г. Санкт-Петербург). Количественная (морфометрическая) оценка выраженности фиброза включала определение средней площади поперечного сечения портальных трактов, среднего количества желчных протоков в портальном тракте.

Для уточнения этиологической сущности страдания был использован мало еще применяемый современный метод ИГХИ, позволяющий выявлять экспрессию NS3-антигена в ткани печени. Указанный белок представляет собой один из главных антигенов HCV, обладающий большой консервативностью [7], иммуногенностью [2, 3, 15, 19] и способностью к индукции канцерогенеза [78, 209, 239]. Кроме того, NS3-белок, в отличие от NS4 и NS5 многофункционален: он содержит цинк-зависимую NS2-3 протеиназу, серин - протеиназу и РНК-зависимую нуклеотид-трифосфотазу / хеликазу, необходимую для вирусной репликации [14, 60, 85] и способен ингибировать интерферон-реактивный фактор-3, и нарушать интерферон-продуцирующую функцию клеток [186]. При этом выявляемость NS3-антигена в ткани печени при ХГС выше, чем core-протеина [26, 147] и NS5A-антигена [188].

ИГХИ на выявление экспрессии NS3-антигена HCV выполнялось в парафиновых препаратах печени с использованием мышиного моноклонального антитела NCL-HCV-NS3, клон МММ33, класс IgG2b фирмы Novocastra (Великобритания) в лаборатории морфологии Института иммунологии и физиологии УрО РАН (директор - академик РАН и РАМН д.м.н., профессор В.А.Черешнев). В случаях с положительной реакцией на NS3-антиген в цитоплазме гепатоцитов и макрофагов портальной стромы, в эпителии желчных проточков определялись гранулы и глыбки, имеющие коричневое (DAB-позитивное) окрашивание (Прилож. рис.1). Оценку иммуногистохимической реакции на NS3-антиген в гепатоцитах проводили с использованием количественной оценки по формуле McCarthy et al., описанную в публикации [68]:

$$\text{иммуногистохимический счет (ИГХС)} = \sum P(i) \cdot i$$

где i -интенсивность окрашивания, выраженная в баллах от 0-3, $P(i)$ –процент клеток, окрашенных с разной интенсивностью.

Результаты ИГХС оценивали следующим образом: 0-10 - отрицательный, 10-100 - слабopоложительный, от 100 до 300 - положительный. Для определения экспрессии NS3-антигена в макрофагах, в эпителии желчных проточков использовалась качественная оценка (+/-). Консультативная помощь в интерпретации патогистологических изменений осуществлялась старшим научным сотрудником отдела общей патологии ЦНИЛ УГМА (зав.- А.Г.Кирпищиков) к.м.н. Н. Б. Крохиной.

2.1.2 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).

2.2. Общая характеристика клинического материала

2.2.1 Дизайн исследования

Открытое проспективное сравнительное нерандомизированное исследование.

Обследовано 109 пациентов с ХГС, находившихся на госпитализации в ГКБ № 40, которые представлены 3 группами:

-1-я группа - 47 больных ХГС, имеющих 1b генотип (43,1%)

-2-я группа - 56 больных ХГС, имеющих 3a генотип (51,4%)

-3-я группа - 6 больных, имеющих 1a (0,9%), 2 (3,7%), 1b+3a генотипы (0,9%).

Критерии включения больных в исследование:

- наличие ХГС, подтвержденного иммунологическими, биохимическими, морфологическими методами;
- отсутствие проведенной в прошлом противовирусной терапии;
- информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- сопутствующая инфекция, вызываемая вирусами гепатитов В, D;
- гемохроматоз, болезнь Вильсона - Коновалова, аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз;
- наличие цирроза печени;
- беременность и лактация у женщин.
- наличие таких сопутствующих заболеваний как:
 - ревматоидный артрит (с учетом критериев Американской коллегии ревматологов, 1987),
 - 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;

Интенсивно потребляющими алкоголь считали тех пациентов, 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) [32]. Доза алкоголя в миллилитрах пересчитывалась в граммы с помощью формулы Widmark: $\text{Об.}\% \times 0,8 = \text{количество алкоголя в граммах на 100 мл алкогольного напитка}$ [181, 224].

2.2.2. Методы статистической обработки полученных результатов

Статистический анализ полученных данных проводился при помощи программ Statistica for Windows, версия 6, SPSS for Windows (версия 13.0) на ПК с процессором Pentium D 2,8 ГГц. Проверка соответствия сравниваемых данных нормальному распределению производилась с помощью встроенных графических функций программы SPSS for Windows. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента, U-тесту Манна-Уитни, критериям Фишера или Хи - квадрат. Для корреляционного анализа использовался коэффициент корреляции Спирмена. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

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

Под наблюдением находилось 109 больных, из них 71 (65,1%) составили мужчины и 38 (34,9%) женщины. Возрастной состав больных ХГС представлен в табл. 2.1.

Таблица 2.1

Распределение больных ХГС по возрасту

Возраст	Количество больных n=109	%
17-30 лет	81	74,3
31-38 лет	28	25,7

Средний возраст больных составил $27,2 \pm 0,45$ лет. Большой удельный вес в общей возрастной структуре составили лица до 30 лет ($p=0,0001$). При этом количество лиц молодого возраста с верхней границей в 35 лет в соответствии с действующей классификацией [58] достигало 96,1%.

Данные распределения больных ХГС по профессиональной принадлежности представлены в табл. 2.2.

Таблица 2.2.

Распределение больных ХГС по профессиональной принадлежности

Профессия	Количество больных n=109	%
Учащиеся и студенты	10	9,2
Рабочие	42	38,5
Лица умственного труда	25	22,9
Не работающие	32	29,4

Анализ профессиональной принадлежности выявил преобладание лиц, занятых трудовой деятельностью (70,6%), не работающие составили 29,4% ($p=0,0001$).

Факты, касающиеся длительности течения заболевания ХГС, представлены в табл. 2.3.

Таблица 2.3

Распределение больных ХГС по длительности течения заболевания

Годы	Количество больных n=109	%
До года	35	32,1
1-3 года	41	37,6
4-5 лет	12	11
6-12 лет	21	19,3

Длительность заболевания у 80,7% больных ХГС не превышает 5 лет ($p=0,0001$), что подтверждает вывод о социальной значимости хронических вирусных поражений печени, т.к. большинство заболевших - люди моложе 30 лет.

Среди факторов риска заражения ХГС выявлены преимущественные пути инфицирования. Это внутривенное введение наркотиков в анамнезе, множественные оперативные вмешательства, донорство, гемотрансфузии в прошлом, татуаж и неизвестные факторы.

Распределение факторов риска заражения у больных ХГС представлено в табл. 2.4.

Таблица 2.4

Распределение факторов риска заражения у больных ХГС

Факторы риска	Количество больных n=109	%
Внутривенное введение наркотиков	48	44
Оперативные вмешательства	52	47,7
Гемотрансфузии	8	7,3
Донорство	16	14,7
Татуаж	38	34,9

Половой путь	13	11,9
Стоматологические манипуляции	38	34,9
Семейный анамнез	6	5,5
Медицинские работники	4	3,7
Неизвестные причины	9	8,3

Анализ факторов риска заражения ХГС выявил, что оперативные вмешательства встречались достоверно чаще, чем донорство ($p=0,0001$), половой путь ($p=0,0001$). У 8,3% не удалось определить предполагаемый путь инфицирования. Средняя длительность употребления наркотических средств - $2,72 \pm 0,33$ года (0,5-8 лет); % наркоманов с длительностью стажа до 3-х лет составил 70,8%.

Употребление 40г чистого этанола в день для мужчин и 20г - для женщин считали интенсивным в соответствии с рекомендациями [32].

Сведения, касающиеся дневной дозы принимаемого алкоголя у больных ХГС, представлены в таблице 2.5.

Таблица 2.5

Дневная доза алкоголя у больных ХГС

Количество алкоголя, г/день	Количество больных n=109	%
0	24	22
0,1-40	66	60,6
>40	19	17,4

Из представленной таблицы видно, что пациенты, употреблявшие алкоголь в дозе 0,1-40 г/день встречались достоверно чаще, чем пациенты, осуществлявшие прием алкоголя в дозах, превышающих допустимые

($p=0,0001$), и трезвенники ($p=0,0001$). Следует подчеркнуть, что 82,6% больных ХГС не злоупотребляли приемом спиртных напитков.

Антропометрические методы исследования включали измерение роста (см) и веса (кг). На основании проведенных измерений подсчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле - отношение веса (кг) к росту (м), возведенному в квадрат ($\text{кг}/\text{м}^2$).

Результаты распределения ИМТ у больных ХГС представлены в табл. 2.6.

Таблица 2.6

Распределение больных ХГС по ИМТ

ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	Количество больных $n=109$	%
< 18,5 (дефицит массы тела)	6	5,5
18,5 – 24,9 (идеальное значение)	74	67,9
25,0 – 29,9 (избыточная масса тела)	25	22,9
30,0 – 34,9 (ожирение I степени)	4	3,7

Результаты исследования показывают, что нормальный ИМТ выявлялся достоверно чаще, чем дефицит массы тела ($p=0,0001$) и ожирение I степени ($p=0,0001$).

Ведущими в клинической симптоматике были астеновегетативный, диспептический и болевой синдромы (63,3%; 74,3% и 82,6% соответственно).

Таблица 2.7

Частота встречаемости астеновегетативных проявлений у больных ХГС

Жалобы	Количество больных $n=109$	%
Жалобы астеновегетативного характера	69	63,3
В том числе: -астения в качестве ведущей жалобы	28	25,7

-астения с утренних часов	21	19,3
---------------------------	----	------

Астеновегетативный синдром проявлялся в основном жалобами на слабость, повышенную утомляемость, причем 19,3% больных испытывали слабость уже в утренние часы вскоре после пробуждения. Диспептический синдром встречался у 74,3% больных ХГС.

Жалобы диспептического характера у больных ХГС представлены в табл. 2.8

Таблица 2.8

Частота встречаемости жалоб диспептического характера у больных ХГС

Жалобы	Количество больных n=109	%
Проявления желудочной диспепсии	80	73,4
В том числе:		
-Снижение аппетита	27	24,8
-Тошнота	27	24,8
-Отрыжка	21	19,3
-Рвота	4	3,7
-Горечь во рту	17	15,6
-Изжога	31	28,4
Проявления кишечной диспепсии	29	26,6
В том числе:		
-Вздутие живота	15	13,8
-Неоформленный стул	9	8,3
-Запор	7	6,4

Среди диспептических жалоб чаще регистрировались симптомы желудочной диспепсии - снижение аппетита, тошнота, отрыжка, изжога, горечь во рту, рвота, нежели чем проявления кишечной диспепсии (73,4% против 26,6%, $p=0,0001$). Причем такое проявление желудочной диспепсии, как изжога, отмечалось достоверно чаще, чем рвота ($p=0,0001$) и горечь во рту ($p=0,043$).

Болевой синдром встречался в 82,6% и 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 (63,3%) с жалобой на тяжесть в правом подреберье с указанными выше характеристиками боли, которая расценена как стигмат боли.

Жалобы на кожный зуд и артралгии отмечены соответственно у 7,3% и 11,9% пациентов.

Структура сопутствующей патологии у больных ХГС представлена в табл. 2.9.

Таблица 2.9

Структура сопутствующей патологии у больных ХГС

Сопутствующие заболевания	Количество больных n=109	%
Заболевания дыхательной системы	4	3,7
Заболевания пищеварительной системы	46	42,2
Заболевания мочевыделительной системы	7	6,4
Заболевания эндокринной системы	1	0,9
Заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани (остеохондроз)	8	7,3
Заболевания сердечно – сосудистой системы	3	2,8

В структуре сопутствующей патологии заболевания пищеварительной системы встречались достоверно чаще, чем заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани (соответственно 42,2% против 7,3%, $p=0,0001$).

При объективном исследовании перкуторно увеличение печени обнаружено у 51,4 % пациентов, повышение плотности печени обнаружено у 25,7%, а болезненность органа - у 14,7%. Увеличение селезенки отмечено у 22% больных.

Различные поражения кожи регистрировались у 6 (5,5%) больных и включали в себя: папулезные высыпания у 3, папулезно - эритематозные высыпания - у 1, типичная крапивница - у 2 больных.

Следует признать очевидным факт достаточно частого выявления объективных признаков, характерных для воспалительных заболеваний желчного пузыря и поджелудочной железы.

Данные по этому вопросу отражены в табл. 2.10. и 2.11.

Таблица 2.10

Частота выявляемости «желчнопузырных» признаков у больных ХГС

Признаки	Количество больных n=109	%
Симптом Ортнера	36	33
Симптом Кера	38	34,9
Симптом Мерфи	22	20,2

Полученные данные свидетельствуют, что среди желчнопузырной симптоматики чаще встречались симптомы Ортнера, Кера, реже - симптом Мерфи.

Таблица 2.11

Частота выявляемости панкреатогенной симптоматики у больных ХГС

Признаки	Количество больных n=109	%
Симптом Гротта -1	26	23,9
Симптом Гротта -3	25	22,9
Точка Мейо - Робсона	14	12,8
Симптом Тужилина	10	9,2

Выявляемость объективных признаков, присущих поражению поджелудочной железы, имеет интервал колебания от 9,2% до 23,9%. Следует отметить, что наиболее значимыми среди указанной группы симптомов являются симптом Гротта-1 и Гротта-3 с примерно одинаковой частотой регистрации (соответственно 23,9% и 22,9%).

Анализ результатов общего анализа крови показал, что лейкоцитоз (более $8,8 \times 10^9$) имел место в 10,1% случаев, лейкопения - в 6,4%, увеличение СОЭ - у 6,4%, а тромбоцитопения - в 15,6% случаев. Уробилинурия документирована в 22,9%.

Увеличение содержания ферментов переаминирования (АлАТ) выявлено у 77,1%, ГГТП у 32,1%, ЩФ -у 5,5%, железа сыворотки у 16,5% больных, холестерина у 7,3%. Гипербилирубинемия (в пределах 24-29 мкмоль/л) найдена у 13,8% больных.

При ультразвуковом исследовании брюшной полости, проведенном всем больным, увеличение печени обнаружено у 61,5%, увеличение размеров селезенки у 36,7% пациентов. Со стороны поджелудочной железы выявлены следующие изменения: повышение эхогенности (25,7%), нечеткость контура железы (6,4%). Со стороны желчного пузыря: неправильная форма (3,7%), наличие перегиба и перетяжек (4,6%), сладж-феномен (5,5%), уплотнение стенки желчного пузыря (3,6%), камни желчного пузыря найдены у одного человека (0,9%). Вышеприведенные сонографические признаки свидетельствуют, скорее всего, о вовлечении желчных путей и поджелудочной железы в болезненный процесс. Однако обращает на себя внимание явное увеличение процента (до 25,7%) такого эхоэмиотического признака хронического панкреатита у лиц молодого возраста как повышение эхогенности ткани поджелудочной железы на фоне весьма скромно представленных остальных сонографических показателей.

Сцинтиграфическое исследование, произведенное у 66 человек (60,6%), констатировало диффузные изменения паренхимы у 59,6% этих больных,

увеличение размеров печени - у 32,1%, селезенки - у 22,9% больных, снижение печеночного кровотока у 47,7% пациентов.

Результаты вирусологического исследования представлены в табл. 2.12.

Таблица 2.12

Результаты вирусологического исследования больных ХГС

Характеристики	Количество больных n=109	%
АНСВ	109	100
Характеристики	Количество больных n=40	%
АНСВ core	29	26,6
АНСВ IgM	21	19,3
АНСВ NS3	27	24,8
АНСВ NS4	28	25,7
АНСВ NS5	25	22,9

Полученные данные свидетельствуют, что детекция АНСВ отмечена у 100% больных, частота выявления отдельных сывороточных маркеров примерно одинакова с наибольшим интервалом колебаний в пределах 19,3-26,6%.

Результаты молекулярно-генетического исследования представлены в табл. 2.13-2.14.

Таблица 2.13

Результаты определения содержания РНК-НСВ в качественном варианте ПЦР у больных ХГС

Качественная ПЦР (баллы)	Количество больных n=109	%
1	2	1,8
2	41	37,6
3	56	51,4
4	10	9,2

Абсолютные значения РНК-НСV (M±m, баллы)		2,68±0,06
--	--	-----------

Всем больным было проведено определение содержания вирусной РНК в ПЦР. РНК НСV зафиксирована у 100% больных. Таким образом, фаза репликации НСV установлена у всех 109 человек. Интенсивность ПЦР-3 балла отмечалась чаще, чем ПЦР-1 балл (соответственно 51,4% и 1,8%, $p=0,0001$) и ПЦР-4 балла (соответственно 51,4% и 9,2%, $p=0,0001$).

Результаты определения концентрации РНК-НСV в количественном варианте ПЦР представлены в табл. 2.14.

Таблица 2.14

Результаты определения содержания РНК-НСV в количественном варианте ПЦР у больных ХГС

Количественная ПЦР	Количество больных n=109	%
> 2000000 копий /мл	26	23,9
< 2000000 копий /мл	83	76,1

Анализ результатов количественной ПЦР показывает, что низкая вирусная нагрузка < 2000000 копий / мл встречается значительно чаще, чем высокая.

Результаты иммунологического исследования, проведенные у 82 человек (75,2%), представлены в табл. 2.15.

Таблица 2.15

Частота патологических изменений иммунологических показателей крови у больных ХГС

Признаки	Количество больных n=82	%
Повышение СРБ	7	8,5
Повышение РФ	18	22
Повышение ЦИК	54	31,7
Снижение ГАК	42	51,2
Криоглобулинемия	17	20,7

Результаты исследования показывают, что криоглобулинемия выявлена у 20,7% обследованных больных. Следует отметить, что нарушения состояния иммунной системы у больных ХГС выражены в снижении ГАК (51,2%), повышении уровня РФ (22%) и ЦИК (31,7%).

Данные о частоте отклонений в функционально-иммунологическом статусе щитовидной железы у 80 больных ХГС (73,4%) представлены в табл. 2.16.

Таблица 2.16

Частота патологических изменений функционально-иммунологического состояния щитовидной железы у больных ХГС

Переменные	Количество больных n=80	%
ТТГ	3	3,8
СТ4	3	3,8
АТ-ТГ	1	1,3
АТ-ТПО	6	7,5

Частота выявления патологических изменений функционально-иммунологического состояния щитовидной железы у больных ХГС невелика. Повышение ТТГ с нормальными значениями СТ4 встречались с частотой - 3,8%, при этом выявляемость АТ-ТГ и АТ-ТПО колебалось от 1,3 до 7,5%. Данные изменения требуют дальнейшего контроля для исключения субклинического гипотиреоза.

Характеристика показателей кровотока в венах и артериях портальной системы у больных ХГС (n=46) представлены в таблице 2.17.

Таблица 2.17

Характеристика показателей портального кровотока у больных ХГС

Показатель	Больные ХГС (n=46)
	M±m
Диаметр (мм): ВВ	11,45±0,35

СВ	8,7±0,31
ВБВ	9,1±0,41
ВБА	6,64±0,18
СА	5,9±0,20
ОПА	5,73±0,19
ЛСК (см/с):	
ВВ	21,02±0,55
СВ	25,15±1,18
ВБВ	31,04±1,89
ВБА	111,27±4,97
СА	66,43±2,44
ОПА	71,87±4,71
ОСК (мл/мин):	
ВВ	500,37±40,07
СВ	318,48±27,52
ВБВ	396,83±43,38
ВБА	318,50±25,36
СА	320,13±25,20
ОПА	235,22±21,64
ПИ:	
ВБА	3,38±0,12
СА	1,10±0,06
ОПА	1,79±0,09
ИР:	
ВБА	0,88±0,01
СА	0,60±0,01
ОПА	0,74±0,01

Представленные данные свидетельствуют об отсутствии существенных отклонений в параметрах функции портального кровотока у больных ХГС от соответствующих показателей группы практически здоровых лиц, которые получены и статистически обработаны в отделении функциональной диагностики ГKB № 40.

Характеристика морфологических показателей активности патологического процесса и стадии болезни у больных ХГС представлена в табл. 2.18.

Таблица 2.18

Характеристика морфологических показателей активности патологического процесса и стадии болезни у больных ХГС

Показатель	Количество больных n=109	%
ИГА в системе Knodell (баллы):		
1-3	11	10,1
4-8	56	51,4
9-12	29	26,6
13-18	13	11,9
ГИС в системе Desmet (баллы):		
1	67	61,5
2	39	35,8
3	3	2,8
4	0	0

Существенный интерес представляло использование иммуногистохимического метода, позволяющего выявлять наличие NS3-антигена HCV в ткани печени с одновременной оценкой степени его экспрессии.

Результаты количественной оценки на основе формулы ИГХС, проведенного у 60 человек (55%), представлены в табл. 2.19.

Таблица 2.19

Результаты оценки ИГХС у больных ХГС

Показатель	Количество больных n=60	%
Отрицательный ИГХС	17	28,3
Слабоположительный ИГХС	26	43,3
Положительный ИГХС	17	28,3

Как показывают результаты исследования, у больных ХГС молодого возраста NS3-антиген в ткани печени выявлялся у 71,6% больных, при этом слабоположительная экспрессия имела место у 43,3%, а положительная - у 28,3% больных.

Результаты качественной оценки экспрессии NS3-антигена в макрофагах и эпителии желчных протоков при ИГХИ у больных ХГС представлены в табл. 2.20.

Таблица 2.20

Результаты определения экспрессии NS3 в макрофагах и эпителии желчных протоков при ИГХИ у больных ХГС

Показатель	Количество больных n=60	%
Экспрессия NS3- антигена в макрофагах	32	53,3
Экспрессия NS3- антигена в эпителии желчных протоков	26	43,3

Полученные данные свидетельствуют, что экспрессия NS3 в макрофагах выявляется чаще, чем в эпителии желчных протоков (соответственно 53,3% и 43,3%).

ГЛАВА 3.

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, ЛАБОРАТОРНО –
ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ
ИЗМЕНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХГС МОЛОДОГО ВОЗРАСТА В
ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА HCV
(РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)**

3.1. Сравнительная характеристика клинических проявлений и изменений лабораторно-инструментальных показателей у больных ХГС молодого возраста с генотипами 1b и 3a HCV

В связи с малым количеством больных, имевших генотипы 1a, 2 и 1b + 3a, они были исключены из данного раздела исследования. Таким образом, в работе оказалось 103 пациента ХГС, которые были разделены на две группы:

- 1-я группа - 47 больных с генотипом 1b HCV
- 2-я группа - 56 больных с генотипом 3a HCV

Характеристика больных ХГС с генотипами 1b и 3a по возрасту, полу и длительности заболевания представлена в табл. 3.1.

Таблица 3.1

Характеристика больных ХГС с генотипами 1b и 3a по возрасту, полу и длительности заболевания

Параметры	Больные ХГС		Р
	с генотипом 1b n= 47	с генотипом 3a n=56	
Возраст (лет)	27,60±0,70	27,02±0,62	0,437
Пол (м/ж)	68,1%/31,9%	64,3%/35,7%	0,835
Длительность (лет)	2,74±0,42	2,84±0,40	0,717

Результаты сравнения показывают, что обе группы больных были сопоставимы по возрасту, половому признаку и длительности заболевания.

Распределение факторов риска заражения у больных ХГС с различными генотипами представлено в табл. 3.2.

Таблица 3.2

Распределение факторов риска заражения у больных ХГС с различными генотипами

Факторы риска	Больные ХГС		Р
	с генотипом 1b n= 47	с генотипом 3a n=56	
Внутривенное введение наркотиков	36,2%	50%	0,170
Оперативные вмешательства	55,3%	39,3%	0,117
Гемотрансфузии	6,4%	7,1%	1,000
Донорство	14,9%	14,3%	1,000
Татуаж	48,9%	26,8%	0,025 *
Половой путь	17%	7,1%	0,136
Стоматологические манипуляции	38,3%	33,9%	0,684
Семейный анамнез	4,3%	7,1%	0,686
Медицинские работники	2,1%	3,6%	1,000
Неизвестные причины	10,6%	7,1%	0,729

Примечание. Здесь и далее достоверность различий : * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

При сопоставлении возможных путей инфицирования достоверной разницы между группами получено не было, за исключением нанесения татуировок, которое достоверно чаще регистрировалось у больных с генотипом 1b в сравнении с больными с генотипом 3a (соответственно 48,9% и 26,8%, $p=0,025$).

Сведения, касающиеся дневной дозы принимаемого алкоголя у больных ХГС в зависимости от генотипа, представлены в табл. 3.3.

Таблица 3.3

Дневная доза алкоголя у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса

Количество алкоголя, г/день	Больные ХГС		Р
	с генотипом 1b n= 47	с генотипом 3a n=56	
0	23,4%	19,6%	0,643
0,1-40	61,7%	62,5%	0,934
>40	14,9%	17,9%	0,687

Результаты сравнения показали отсутствие достоверных различий в частоте употребления алкоголя в дозах превышающих допустимые.

Результаты распределения ИМТ у больных ХГС в зависимости от генотипа представлены в табл. 3.4.

Таблица 3.4

Распределение больных ХГС по ИМТ в зависимости от генотипа

ИМТ, кг/м ²	Больные ХГС		Р
	с генотипом 1b n= 47	с генотипом 3a n=56	
< 18,5	4,3%	7,1%	0,686
18,5 – 24,9	72,3%	62,5%	0,303
25,0 – 29,9	17,0%	28,6%	0,242
30,0 – 34,9	6,4%	1,8%	0,329

Изучение ИМТ показало, что данный антропометрический показатель достоверно не отличался у больных ХГС в зависимости от генотипа. Однако, ИМТ (25,0-29,9 кг/м²) в 1,7 раза чаще регистрировался у больных с генотипом 3a в сравнении с больными с генотипом 1b, в то время как ожирение I степени встречалось в 3,5 раза реже в указанных группах.

Данные о частоте астеновегетативных проявлений и диспепсии у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса представлены в табл. 3.5.

Таблица 3.5.

Частота встречаемости астеновегетативных проявлений и диспепсии у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса

Проявления	Больные ХГС		Р
	с генотипом 1b n= 47	с генотипом 3a n=56	
Жалобы астеновегетативного характера В том числе:	63,8%	62,5%	0,889
-астения в качестве ведущей жалобы	25,5%	25,0%	0,951
-астения с утренних часов	17,1%	24,1%	0,327
Диспепсия	74,5%	76,8%	0,821

Астеновегетативные проявления у больных ХГС достоверно не отличались в зависимости от генотипа вируса, в то же время выраженная степень астении, которая фиксировалась пациентами уже в утренние часы, в 1,4 раза чаще регистрировалась у больных с генотипом 3a.

Диспепсические проявления встречались примерно с одинаковой частотой у больных ХГС первой и второй группы.

Поскольку диспептический симптомокомплекс состоит из большого набора субъективных ощущений, то представлял интерес сравнения частоты встречаемости его конкретных составляющих у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса (табл. 3.6).

Большинство диспепсических проявлений присутствовали у пациентов примерно в равных соотношениях, только одна жалоба (рвота) имела достоверное различие в частоте обнаружения у пациентов первой группы по сравнению с пациентами второй группы (соответственно 8,5% против 0%, $p=0,04$). Следует отметить, что частота встречаемости таких жалоб, как

тошнота и изжога, отмечались некоторой разнонаправленностью. Если тошнота регистрировалась в 1,39 раза чаще у больных с генотипом 1b, то изжога - в 1,5 раза чаще у больных с генотипом 3a, не достигая при этом в каждом случае достоверного различия.

Таблица 3.6

Частота встречаемости диспепсических проявлений у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса

Проявления	Больные ХГС		Р
	с генотипом 1b n= 47	с генотипом 3a n=56	
Снижение аппетита	27,7%	23,2%	0,653
Похудание	21,3%	19,6%	1,000
Тошнота	29,8%	21,4%	0,369
Отрыжка	19,1%	19,6%	1,000
Рвота	8,5%	0%	0,04 *
Горечь во рту	12,8%	19,6%	0,429
Изжога	23,4%	35,7%	0,201
Вздутие живота	12,8%	14,3%	1,000
Неоформленный стул	8,5%	8,9%	1,000
Запор	6,4%	7,1%	1,000

Данные по частоте жалоб, входящих в болевой симптомокомплекс, у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса представлены в табл. 3.7.

Таблица 3.7

Частота встречаемости болевого симптомокомплекса у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса

Жалобы	Больные ХГС		Р
	с генотипом 1b n= 47	с генотипом 3a n=56	
Боль в правом подреберье	76,6%	87,5%	0,194
В том числе: • чувство тяжести в правом подреберье	57,4%	67,9%	0,310

Достоверных различий в частоте встречаемости болевого синдрома выявлено не было. Однако следует отметить, что боль в правом подреберье несколько чаще регистрировалась у больных второй группы, чем у больных первой группы (соответственно 87,5% против 76,6%).

Данные о частоте встречаемости кожного зуда и артралгий у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса представлены в табл. 3.8.

Таблица 3.8

Частота встречаемости кожного зуда и артралгий у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса

Жалобы	Больные ХГС		Р
	с генотипом 1b n= 47	с генотипом 3a n=56	
Кожный зуд	6,4%	8,9%	0,724
Артралгии	10,6%	12,5%	1,000

Достоверных различий в частоте встречаемости кожного зуда и артралгий у больных ХГС с генотипами 1b и 3a HCV выявить не удалось.

Данные о частоте встречаемости сопутствующей патологии у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса представлены в табл. 3.9.

Таблица 3.9

Частота встречаемости сопутствующей патологии у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса

Сопутствующие заболевания	Больные ХГС		Р
	с генотипом 1b n= 47	с генотипом 3a n=56	
Заболевания дыхательной системы	4,3%	3,6%	1,000
Заболевания пищеварительной системы	42,6%	35,7%	0,545
Заболевания мочевыделительной системы	8,5%	5,4%	0,699
Заболевания эндокринной системы	2,1%	0%	0,456
Заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани (остеохондроз)	12,8%	3,6%	0,138
Заболевания сердечно - сосудистой системы	6,4%	0%	0,092

Сопутствующие заболевания присутствовали у пациентов примерно в равных соотношениях, не достигая значимых различий между группами.

При этом хотелось бы подчеркнуть, что заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани встречались в 3,6 раза чаще у больных с генотипом 1b, заболевания сердечно-сосудистой системы также чаще регистрировались у больных первой группы с тенденцией к достоверному результату (соответственно 6,4% против 0%, $p=0,092$).

Данные о частоте патологических изменений, полученные при объективном обследовании больных ХГС в зависимости от генотипа вируса представлены в табл. 3.10.

Таблица 3.10

Частота встречаемости объективных признаков у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса

Объективные признаки	Больные ХГС		Р
	с генотипом 1b n= 47	с генотипом 3a n=56	
Увеличение печени	55,3%	51,8%	0,843
Увеличение селезенки	12,8%	32,1%	0,03*
Поражение кожи	6,4%	5,4%	0,825

Увеличение печени отмечалось с одинаковой частотой в обеих группах, в то время, как увеличение селезенки достоверно чаще выявлялось у больных с генотипом 3a по сравнению с больными, имеющими генотип 1b (соответственно 32,1% против 12,8%, $p=0,03$). Поражения кожи регистрировались примерно с одинаковой частотой среди больных с генотипами 1b и 3a HCV.

Частота выявления симптоматики, типичной для заболеваний поджелудочной железы и желчного пузыря, у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса представлены в табл. 3.11.

Таблица 3.11

Частота желчнопузырных и панкреатогенных симптомов при объективном исследовании у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса

Симптомы	Больные ХГС		Р
	с генотипом 1b n= 47	с генотипом 3a n=56	
Желчнопузырные симптомы:			
•симптом Ортнера	29,8%	37,5%	0,843
•симптом Кера	31,9%	39,3%	0,537
•симптом Мерфи	17%	23,2%	0,472

Панкреатогенные симптомы:			
•симптом Гротта -1	34%	16,1%	0,04*
•симптом Гротта-3	31,9%	14,3%	0,05*
•точка Мейо-Робсона	19,1%	5,4%	0,036*
•симптом Тужилина	10,6%	8,9%	1,000

При анализе полученных данных, симптомы, типичные для поражения поджелудочной железы, статистически значимо выявлялись у больных ХГС первой группы. В частности, симптом Гротта-1 и симптом Гротта-3 достоверно чаще встречались у больных ХГС с генотипом 1b по сравнению с генотипом 3a (соответственно 34% против 16,1%, $p=0,04$) и 31,9% против 14,3%, $p=0,05$).

В то же время, частота обнаружения желчнопузырных симптомов была несколько выше у больных с генотипом 3a в сравнении с генотипом 1b, не достигая при этом существенных различий.

Данные о частоте патологических изменений печени, селезенки, поджелудочной железы и желчного пузыря, полученные с помощью УЗИ, представлены в табл. 3.12.

Таблица 3.12

Частота сонографических признаков патологических изменений печени, селезенки, поджелудочной железы и желчного пузыря у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса

Сонографические признаки	Больные ХГС		Р
	с генотипом 1b n= 47	с генотипом 3a n=56	
Увеличение печени(%):	61,7	62,5	1,000
•правой доли(%)	53,2	42,9	0,327
•левой доли(%)	29,8	48,2	0,05 *
Увеличение площади селезенки(%)	21,3	51,8	0,002**
Абсолютные значения площади селезенки (см ²)	41,04±1,68	49,73±1,88	0,001**

Изменения поджелудочной железы			
•повышение эхогенности(%)	34	17,9	0,06
•нечеткость контура(%)	6,4	5,4	0,825

Анализ результатов ультразвукового исследования печени и селезенки обнаружил достоверно более частое увеличение левой доли печени у больных ХГС с генотипом 3a по сравнению с генотипом 1b (соответственно 48,2% против 29,8%, $p=0,05$), а также статистически значимое увеличение абсолютных значений размеров площади селезенки (соответственно $49,73 \pm 1,88$ см² против $41,04 \pm 1,68$ см², $p=0,001$) и частоты встречаемости спленомегалии (соответственно 51,8% против 21,3%, $p=0,002$) у больных второй группы по сравнению с первой. Что касается изменений поджелудочной железы, то у больных с генотипом 1b в сравнении с больными с генотипом 3a отмечалось повышение эхогенности органа с тенденцией к достоверности ($p=0,06$).

Данные о частоте патологических отклонений в биохимическом спектре крови у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса представлены в табл. 3.13.

Таблица 3.13

Частота патологических изменений биохимических показателей крови у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса

Признаки	Больные ХГС		Р
	с генотипом 1b n= 47	с генотипом 3a n=56	
Повышение АлАТ	78,7%	76,8%	1,000
Повышение АсАТ	70,2%	66,1%	0,678
Повышение ЩФ	4,3%	5,4%	1,000
Повышение ГГТП	44,7%	25,9%	0,035*
Повышение железа	14,9%	17,9%	0,793

Анализ изменения биохимических показателей сыворотки крови обнаружил достоверно большую частоту повышения ГГТП у больных ХГС с генотипом 1b по сравнению с генотипом 3a (соответственно 44,7% против 25,9%, $p=0,035$).

Данные об абсолютных значениях биохимических показателей крови у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса представлены в табл. 3.14.

Таблица 3.14

Абсолютные значения биохимических показателей сыворотки крови у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса

Переменные	Больные ХГС		Р
	с генотипом 1b n= 47	с генотипом 3a n=56	
	M±m	M±m	
АлАТ (Е/л)	110,13± 17,89	112,77±11,44	0,267
АсАТ (Е/л)	60,64±8,31	63,00±5,36	0,387
ЩФ (Е/л)	74,47±3,83	68,21±3,27	0,139
ГГТП (Е/л)	92,34±19,04	45,29±4,37	0,08
Железо (мкмоль/л)	23,79 ±1,26	26,08±1,80	0,314

В обеих группах наблюдались примерно одинаковые значения биохимических показателей, только абсолютные значения ГГТП были явно выше у больных первой группы по сравнению со второй группой с четко прослеживаемой тенденцией к достоверности (соответственно 92,34±19,04 Е/л против 45,29±4,37 Е/л, $p=0,08$).

Оценка содержания РНК-НСV в качественном варианте ПЦР у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса представлена в табл. 3.15.

Таблица 3.15

Оценка содержания РНК- НCV в качественном варианте ПЦР у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса

Качественная ПЦР	Больные ХГС		Р
	с генотипом 1b n= 47	с генотипом 3a n=56	
1 балл	2,1%	1,8%	1,000

2 балла	46,8%	30,4%	0,105
3 балла	48,9%	53,6%	0,695
4 балла	2,1%	14,3%	0,037*

Анализ результатов определения РНК-НСV в качественном варианте ПЦР обнаружил достоверно большую частоту встречаемости ПЦР-4 балла у больных с генотипом 3a по сравнению с генотипом 1b (14,3% против 2,1%, $p=0,037$).

Оценка содержания РНК-НСV в количественном варианте ПЦР у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса представлена в табл. 3.16.

Таблица 3.16

Оценка содержания РНК-НСV в количественном варианте ПЦР у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса

Количественная ПЦР	Больные ХГС		Р
	с генотипом 1b n= 47	с генотипом 3a n=56	
> 2000000 копий /мл	23,4%	21,4%	0,817
< 2000000 копий /мл	76,6%	78,6%	0,817

Анализ результатов оценки ПЦР в количественном варианте показал, что высокий уровень вирусной нагрузки (>2000000 копий/мл) встречается в равной степени одинаково в исследуемых группах больных (соответственно 23,4% и 21,4%).

Результаты абсолютных значений содержания РНК-НСV в качественном и количественном варианте ПЦР у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса представлены в табл. 3.17.

Таблица 3.17

Абсолютные значения содержания РНК-НСV в качественном и количественном вариантах ПЦР у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса

Характеристики	Больные ХГС		Р
	с генотипом 1b n= 47	с генотипом 3a n=56	
	M±m	M±m	
Качественная ПЦР (баллы)	2,51±0,09	2,80±0,09	0,03*
Количественная ПЦР (копий/мл)	1137999±198999,2	1111244±215578,1	0,249

Сравнение полученных результатов выявило более высокий уровень вирусной нагрузки в крови по результатам качественной ПЦР у больных ХГС с генотипом 3a в сравнении с генотипом 1b (соответственно 2,80±0,09 балла против 2,51±0,09 балла, p=0,03).

Результаты сравнения абсолютных значений количественной ПЦР вновь показали отсутствие достоверных различий у больных в зависимости от генотипа, но чуть более высокое значение ПЦР все же было выявлено у больных первой группы ($1,14 \times 10^6 \pm 198999,2$ копий/мл) по сравнению со второй ($1,11 \times 10^6 \pm 215578,1$ копий/мл).

Данные о частоте патологических изменений иммунологических показателей у больных ХГС с генотипами 1b и 3a представлены в табл.3.18.

Таблица 3.18

Частота патологических изменений иммунологических показателей крови у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса

Признаки	Больные ХГС		Р
	с генотипом 1b n= 36	с генотипом 3a n=43	
Повышение СРБ	5,6%	11,6%	0,344
Повышение РФ	13,9%	30,2%	0,085
Повышение ЦИК	77,8%	55,8%	0,040 *

Снижение ГАК	58,3%	44,2%	0,261
Криоглобулинемия	19,4%	23,3%	0,681

Анализ изменения иммунологических показателей обнаружил достоверно большую частоту повышения содержания ЦИК у пациентов с генотипом 1b в сравнении с генотипом 3a (соответственно 77,8% против 55,8%, $p=0,040$). Повышение же РФ чаще отмечалось у больных с генотипом 3a по сравнению с генотипом 1b с выявленной тенденцией к существенному различию (30,2% против 13,9%, $p=0,085$).

Криоглобулинемия встречалась в обеих группах примерно с одинаковой частотой (19,4% и 23,3%).

Данные о значениях иммунологических показателей, выраженных в абсолютных величинах, у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса представлены в табл. 3.19.

Таблица 3.19

Абсолютные значения иммунологических показателей крови у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса

Переменные	Больные ХГС		Р
	с генотипом 1b n= 36	с генотипом 3a n=43	
	$M \pm m$	$M \pm m$	
СРБ (мг/мл)	$2,0 \pm 1,29$	$3,63 \pm 1,59$	0,440
РФ (МЕ/мл)	$12,67 \pm 5,91$	$37,09 \pm 9,22$	0,036*
ЦИК (у.е.)	$80,06 \pm 4,55$	$85,02 \pm 6,71$	0,440
ГАК (Ед)	$39,89 \pm 0,70$	$42,20 \pm 0,87$	0,047*

Сопоставление результатов выявило существенное увеличение содержания РФ в сыворотке крови у лиц с генотипом 3a в сравнении с пациентами, имевшими генотип 1b (соответственно $37,09 \pm 9,22$ МЕ/мл против $12,67 \pm 5,91$ МЕ/мл, $p=0,036$), а снижение ГАК достоверно чаще наблюдалось у больных

первой группы в сравнении со второй (соответственно $39,89 \pm 0,70$ Ед против $42,20 \pm 0,87$ Ед, $p=0,047$).

Данные о частоте патологических изменений функционально-иммунологического состояния щитовидной железы у больных ХГС с генотипами 1b и 3a представлены в табл. 3.20.

Таблица 3.20

Частота патологических изменений функционально-иммунологического состояния щитовидной железы у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса

Признаки	Больные ХГС		Р
	с генотипом 1b n= 32	с генотипом 3a n=44	
ТТГ	3,1%	6,8%	0,477
СТ4	3,1%	4,5%	0,754
АТ-ТГ	0%	2,3%	0,391
АТ-ТПО	6,3%	9,1%	0,650

Сравнение полученных результатов не выявило достоверных отличий как по функциональным (ТТГ, СТ4), так и по иммунологическим (АТ-ТГ, АТ-ТПО) показателям у больных ХГС с генотипами 1b и 3a. Однако следует отметить, что повышение ТТГ и АТ-ТПО у пациентов с генотипом 3a встречалось соответственно в 2,2 и 1,4 раза чаще, чем у лиц с генотипом 1b.

Уровни СТ4, ТТГ, АТ-ТГ и АТ-ТПО в сыворотке крови у больных ХГС с различными генотипами представлены в табл. 3.21.

Таблица 3.21

Абсолютные значения функционально - иммунологических показателей крови у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса

Переменные	Больные ХГС		Р
	с генотипом 1b n= 32	с генотипом 3a n=44	
	$M \pm m$	$M \pm m$	
ТТГ (мкМЕ/мл)	$1,74 \pm 0,15$	$1,55 \pm 0,14$	0,330
СТ4 (пмоль/л)	$16,84 \pm 0,85$	$16,10 \pm 0,66$	0,298

АТ-ТГ (Ед/мл)	7,14±1,47	7,72±1,65	0,409
АТ-ТПО (Ед/мл)	14,42±7,66	11,72±3,07	0,559

Сопоставление абсолютных значений иммунологических показателей и содержания гормонов в сыворотке крови в сравниваемых группах показало отсутствие достоверных различий у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса.

Показатели кровотока в венах и артериях портальной системы у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса, представлены в таблице 3.22.

Таблица 3.22

Показатели портального кровотока у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса

Характеристики	Больные ХГС		Р
	с генотипом 1b n= 19	с генотипом 3a n=23	
	M±m	M±m	
Диаметр (мм):			
ВВ	11,50±0,68	11,59±0,40	0,889
СВ	8,51±0,52	8,90±0,45	0,781
ВВВ	8,75±0,70	9,32±0,54	0,596
ВБА	6,44±0,23	6,80±0,30	0,587
СА	5,83±0,33	6,04±0,27	0,658
ОПА	5,32±0,24	6,02±0,30	0,068
ЛСК (см/с):			
ВВ	20,82±0,92	21,58±0,72	0,587
СВ	24,93±1,85	26,04±1,73	0,613
ВВВ	35,40±3,09	28,13±2,58	0,056
ВБА	106,29±9,74	114,80±5,58	0,433
СА	61,95±4,51	70,48 ±2,98	0,05*
ОПА	64,35±6,31	78,92±7,59	0,120
ОСК (мл/мин):			
ВВ	541,37±79,39	491,91±45,05	0,840
СВ	286,63±42,65	363,91±40,26	0,189
ВВВ	454,74±60,18	384,35±68,06	0,157
ВБА	299,42±41,46	326,57 ±36,39	0,705
СА	285,95±38,51	346,65±34,73	0,095
ОПА	188,58±26,40	265,65±35,22	0,075

ПИ:			
ВБА	3,19±0,17	3,56±0,18	0,230
СА	1,17±0,12	1,06±0,05	0,960
ОПА	1,67±0,13	1,97±0,12	0,136
ИР:			
ВБА	0,86±0,02	0,89±0,01	0,191
СА	0,63±0,02	0,59±0,01	0,293
ОПА	0,72±0,02	0,76±0,02	0,188

Анализ результатов сравнения печеночного кровотока обнаружил лишь достоверное увеличение ЛСК СА у больных с генотипом 3а в сравнении с генотипом 1b ($70,48 \pm 2,98$ см/с против $61,95 \pm 4,51$ см/с, $p=0,05$). Кроме того, у больных второй группы в сравнении с первой группой отмечалось увеличение диаметра ОПА (соответственно $6,02 \pm 0,30$ мм и $5,32 \pm 0,24$ мм, $p=0,068$), ОСК ОПА ($265,65 \pm 35,22$ мл/мин и $188,58 \pm 26,40$ мл/мин, $p=0,075$) и ОСК СА ($346,65 \pm 34,73$ мл/мин и $285,95 \pm 38,51$ мл/мин, $p=0,075$) с явной тенденцией к достоверному результату, а ЛСК ВВВ была выше у больных первой группы опять же с тенденцией к достоверному результату ($35,40 \pm 3,09$ см/с против $28,13 \pm 2,58$ см/с, $p=0,056$).

3.2. Сравнительная характеристика морфологических изменений у больных ХГС молодого возраста с генотипами 1b и 3а HCV

Характер морфологических изменений в ткани печени у больных ХГС с различными генотипическими формами представлен в табл. 3.23

Таблица 3.23

Частота морфологических изменений у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса

Показатель	Больные ХГС		Р
	с генотипом 1b n= 47	с генотипом 3а n=56	
Гидропическая дистрофия гепатоцитов; диффузный тип	57,4%	53,6%	0,694

Жировая дистрофия гепатоцитов	19,1%	30,4%	0,223
Изменения желчных проточков	40,4%	23,2%	0,060
Лимфоидные фолликулы	12,8%	17,9%	0,477
Активизация синусоидальных клеток	14,9%	19,6%	0,527
«Цепочки» лимфоцитов в синусоидах	40,4%	57,1%	0,091
Лимфогистиоцитарная инфильтрация септ	2,1%	16,1%	0,02*

Результаты сравнения показывают, что такие признаки как гидропическая дистрофия, лимфоидные фолликулы в портальных трактах, активация синусоидальных клеток встречаются примерно с одинаковой частотой. В то же время жировая дистрофия, «цепочки» лимфоцитов в синусоидах фиксируются чаще у больных с генотипом 3а в сравнении с группой пациентов с генотипом 1b соответственно в 1,6 и 1,4 раза. Особо следует подчеркнуть, что полученные данные по феномену «цепочек» лимфоцитов в синусоидах в рассматриваемых группах имеют определенную тенденцию к достоверности ($p=0,091$).

Изменения желчных проточков наоборот, выявляется в 1,7 раза реже в соответствующих группах наблюдения. При этом отмечена четкая тенденция к достоверному результату (соответственно 23,2% против 40,4%, $p=0,06$) (Прилож. рис.2).

Одним из показателей прогрессии фиброза считается образование септ. С другой стороны, наличие клеточной инфильтрации в септах признается проявлением активности патологического процесса. Оказалось, что лимфогистиоцитарная инфильтрация септ достоверно чаще регистрировалась у больных с генотипом 3а HCV, в сравнении с больными, имевшими генотип 1b HCV (соответственно 16,1% против 2,1%, $p=0,02$) (Прилож. рис.3).

Данные о частоте выявления различных степеней активности у больных ХГС с генотипами 1b и 3а представлены в табл. 3.24.

Таблица 3.24

Частота распределения степеней активности патологического процесса в печени по данным ИГА в системе Knodell у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса

ИГА (баллы)	Больные ХГС		Р
	с генотипом 1b n= 47	с генотипом 3a n=56	
1-3	14,9%	7,1%	0,205
4-8	55,3%	46,4%	0,369
9-12	21,3%	30,4%	0,297
13-18	8,5%	16,1%	0,250

Сравнение полученных результатов не выявило существенных различий в частоте встречаемости различных степеней активности у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса. Однако следует отметить, что минимальная степень активности у пациентов с генотипом 1b встречалась в 2,1 раза чаще, чем у лиц с генотипом 3a (соответственно 14,9% и 7,1%). В то же время выраженная степень активности регистрировалась в сравниваемых группах в 1,9 раза реже (соответственно 8,5% и 16,1%).

Активность патологического процесса, выраженная в абсолютных величинах, при использовании разных систем подсчета в зависимости от генотипа представлена в табл. 3.25.

Таблица 3.25

Активность патологического процесса в абсолютных величинах в разных системах подсчета у больных ХГС в зависимости от генотипа

Показатель	Больные ХГС		Р
	с генотипом 1b n= 47	с генотипом 3a n=56	
	M±m	M±m	
Система Knodell -суммарный ИГА	6,87± 0,48	8,16± 0,46	0,05*

-компоненты ИГА: • перипортальный и /или мостовидный некроз • внутридольковая дегенерация и фокальные некрозы гепатоцитов • инфильтрация портальных трактов	1,94±0,29	2,86±0,29	0,03*
	1,94±0,15	2,16±0,12	0,244
	3,0±0,13	3,14±0,13	0,316
Система Ishak			
-суммарный ИГА	6,60±0,52	7,57±0,48	0,144
-компоненты ИГА: • перипортальный или перисептальный гепатит (ступенчатый некроз) • сливающийся некроз • очаговый (пятнистый) некроз, апоптоз и очаговая инфильтрация • инфильтрация портальных трактов	2,06±0,15	2,39±0,15	0,091
	0,55±0,14	0,88±0,17	0,221
	1,62±0,15	1,61±0,14	0,912
	2,34±0,15	2,70±0,12	0,05*

Сопоставление результатов выявило существенное увеличение абсолютных значений ИГА по системе Knodell у лиц с генотипом 3а в сравнении с пациентами, имевшими генотип 1b (соответственно 8,16± 0,46 балла против 6,87± 0,48 балла, $p=0,05$). При этом достоверность в указанных показателях достигнута за счет компонента ИГА, представляющего собой перипортальный и / или мостовидный некроз (соответственно 2,86±0,29 балла против 1,94±0,29 балла, $p=0,03$).

Сопоставление результатов по системе Ishak выявило достоверность за счет компонента ИГА, представляющего собой инфильтрацию портальных трактов у лиц с генотипом 3а в сравнении с пациентами, имевшими генотип 1b (соответственно 2,70±0,12 балла против 2,34±0,15 балла, $p=0,05$). Кроме того,

необходимо также подчеркнуть преобладание выраженности ступенчатых некрозов у больных с генотипом 3а HCV в сравнении с пациентами, имевшими генотип 1b, несмотря на недостоверность полученного результата, но с тенденцией к существенному различию ($p=0,091$).

Частота распределения стадий заболевания на основе вычисления ГИС, при применении разных систем подсчета, в зависимости от генотипа представлена в табл. 3.26.

Таблица 3.26

Частота распределения стадий заболевания по данным ГИС при использовании разных систем подсчета, в зависимости от генотипа HCV

Показатель (баллы)	Больные ХГС		Р
	с генотипом 1b n= 47	с генотипом 3а n=56	
ГИС (система Desmet)			
1	68,1%	53,6%	0,160
2	27,7%	44,6%	0,101
3	4,3%	1,8%	0,591
4	0	0	
ГИС (система Ishak)			
1	21,3%	7,1%	0,046*
2	36,2%	33,9%	0,838
3	34,0%	51,8%	0,077
4	8,5%	7,1%	1,000
5	0	0	
6	0	0	
ГИС (система Chevallier)			
•CLV			
0	25,5%	23,2%	0,821
1	40,4%	50,0%	0,427
2	34,0%	26,8%	0,519
•PS			
0	29,8%	30,4%	1,000
1	48,9%	50,0%	1,000
2	21,3%	19,6%	1,000
•PT			
0	0	0	
1	10,6%	7,1%	0,729
2	89,4%	92,9%	0,729
3	0	0	

•WS			
1	42,6%	33,9%	0,665
2	42,6%	37,5%	0,687
3	14,9%	28,6%	0,153
•NS			
0	10,6%	7,1%	0,729
1	57,4%	58,9%	1,000
2	31,9%	33,9%	1,000
3	0	0	

Примечание: CLV-центролобулярные вены, PS-перисинусоидальные пространства, PT-портальные тракты, WS-ширина септ, NS-количество септ

Сравнение полученных результатов не выявило существенных различий в стадийном развитии ХГС в зависимости от генотипа HCV при использовании трех шкал счета, за исключением системы Ishak, где было показано достоверное преобладание слабой степени фиброза у больных с генотипом 1b в сравнении с генотипом 3a (соответственно 21,3% против 7,1%, $p=0,046$). Однако с нарастанием стадии фиброза количество пациентов с генотипом 3a, имеющих ГИС 3 и 4 балла, в 1,4 раза превышает число больных с генотипом 1b с соответствующими значениями индекса фиброза.

Такая же направленность в стадийном развитии ХГС прослеживается и в рамках системы Desmet (ГИС=1б+2б) в 1,45 раза больше у больных с генотипом 3a HCV, чем в группе пациентов с генотипом 1b.

Что же касается системы Chevallier, то наибольшее внимание привлекает позиция «Ширина септ» в 3 балла, где процент больных опять же с генотипом 3a в 1,9 раза превалирует над пациентами с генотипом 1b.

Индекс фиброза, оцененный ГИС в абсолютных величинах, при использовании разных систем подсчета (Desmet, Ishak, Chevallier) в зависимости от генотипа HCV представлен в табл. 3.27.

Таблица 3.27

Индекс фиброза в абсолютных величинах в разных системах подсчета в зависимости от генотипа HCV

Показатель	Больные ХГС		Р
	с генотипом 1b n= 47	с генотипом 3a n=56	
	M±m	M±m	
ГИС в системе Desmet	1,36±0,08	1,48±0,07	0,273
ГИС в системе Ishak	2,30±0,13	2,59±0,10	0,074
ГИС в системе Chevallier:	8,94±0,59	9,86±0,51	0,238
•CLV	1,09±0,11	1,04±0,10	0,737
•PS	0,91±0,10	0,89±0,10	0,876
•PT	1,89±0,05	1,93±0,03	0,536
•WS	1,62±0,13	1,88±0,12	0,149
•NS	1,21±0,09	1,27±0,08	0,646

Сопоставление ГИС в сравниваемых группах показало отсутствие достоверных различий в стадийном развитии ХГС в зависимости от генотипа HCV при использовании трех шкал счета, хотя ГИС в системе Ishak имел очевидную тенденцию к достоверности ($p=0,074$) у больных с генотипом 3a в сравнении с пациентами с генотипом 1b.

Результаты исследования морфометрических показателей у больных ХГС в зависимости от генотипа представлены в таблице 3.28.

Таблица 3.28

Характеристика морфометрических показателей у больных ХГС в зависимости от генотипа

Характеристики	Больные ХГС		Р
	с генотипом 1b n= 32	с генотипом 3a n=36	
	M±m	M±m	
Средняя площадь поперечного сечения портального тракта, мкм ²	34352,5±4787,3	50482,5±5611,3	0,033*

Среднее количество желчных проточков в портальном тракте	3,129±0,290	3,498±0,346	0,649
--	-------------	-------------	-------

Морфометрический анализ показал достоверное увеличение средней площади поперечного сечения портального тракта у больных с генотипом 3а по сравнению с генотипом 1b (соответственно 50482,5±5611,3 мкм² и 34352,5±4787,3 мкм², p=0,033).

Данные о результатах ИГХИ у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса представлены в табл. 3.29.

Таблица 3.29

Оценка ИГХС у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса

ИГХС	Больные ХГС		Р
	с генотипом 1b n= 27	с генотипом 3а n=29	
Отрицательный (%)	48,1	31	0,274
Слабоположительный (%)	29,6	41,4	0,412
Положительный (%)	22,2	27,6	0,761
Абсолютные значения ИГХС (M±m)	43,52±9,72	61,55±9,95	0,270

Результаты определения экспрессии NS3-антигена в ткани печени при ИГХИ показали, что частота положительной реакции на NS3-антиген в биоптатах печени достоверно не зависела от генотипа вируса. Экспрессия NS3-антигена в гепатоцитах выявлена среди больных ХГС с генотипами 1b и 3а соответственно в 51,8% и 69%. При этом слабоположительный и положительный ИГХС регистрировался в 1,4 и 1,24 раза чаще у больных с генотипом 3а по сравнению с генотипом 1b HCV. Абсолютные значения ИГХС были так же выше у больных с генотипом 3а в отличие от генотипа 1b в среднем на 41,4%.

Результаты определения экспрессии NS3-антигена в макрофагах и эпителии желчных протоков при ИГХИ у больных ХГС в зависимости от генотипа представлены в табл. 3.30.

Таблица 3.30

Результаты определения экспрессии NS3-антигена в макрофагах и эпителии желчных проточков при ИГХИ у больных ХГС в зависимости от генотипа

Показатель	Больные ХГС		Р
	с генотипом 1b n= 27	с генотипом 3a n=29	
Экспрессия NS3-антигена в макрофагах	48,1%	58,6%	0,592
Экспрессия NS3 - антигена в эпителии желчных проточков	44,4%	41,4%	1,000

Полученные данные свидетельствуют, что экспрессия NS3-антигена в макрофагах выявляется чаще у больных с генотипом 3a в сравнении с генотипом 1b (соответственно 58,6% против 48,1%). Экспрессия NS3-антигена в эпителии желчных проточков встречается в равной степени одинаково в исследуемых группах больных (соответственно 44,4% и 41,4%).

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 ХГС молодого возраста при различных генотипах хронической HCV-инфекции. Так, у больных ХГС молодого возраста с генотипом 1b достоверно чаще выявляется: рвота ($p=0,04$), панкреатогенные симптомы: Гротта-1 ($p=0,04$), Гротта-3 ($p=0,05$), Мейо-Робсона ($p=0,036$), повышение уровня ГГТП ($p=0,035$), повышенные значения ЦИК ($p=0,04$), снижение ГАК ($p=0,047$), морфологически слабая степень фиброза в рамках системы Ishak ($p=0,046$).

У больных ХГС молодого возраста с генотипом 3a достоверно чаще выявляется: увеличение размеров селезенки при объективном исследовании ($p=0,03$), увеличение размеров левой доли печени ($p=0,05$), увеличение абсолютных значений размеров площади селезенки ($p=0,001$) и частоты встречаемости спленомегалии ($p=0,002$) при сонографическом исследовании,

увеличение содержания РФ в сыворотке крови ($p=0,036$), увеличение ЛСК в СА ($p=0,05$), лимфогистиоцитарная инфильтрация септ ($p=0,02$), увеличение активности патологического процесса ($p=0,05$) за счет порто-перипортальных некрозов ($p=0,03$) в рамках системы Knodell, инфильтрация портальных трактов в рамках системы Ishak ($p=0,05$), увеличение средней площади поперечного сечения портальных трактов ($p=0,033$).

3.3. Сравнительная характеристика лабораторно-инструментальных и морфологических изменений у больных ХГС молодого возраста с генотипами 1a, 2 и 1b+3a

В связи с малым количеством больных ХГС молодого возраста ($n=6$ чел), имевших генотипы 1a, 2 и 1b+3a, они были исключены из предыдущего раздела исследования. Однако следует признать, что имеющийся материал требует определенного осмысления путем проведения индивидуального анализа.

При этом представляется целесообразным сравнить конкретные проявления ХГС у больных с генотипами 1a, 2 и 1b+3a с усредненным значением соответствующих показателей в группах пациентов с генотипами 1b и 3a.

Так астеновегетативный синдром зарегистрирован у 4 (66,7%) из 6 больных, что приблизительно соответствует частоте встречаемости указанных показателей в группах больных ХГС с генотипами 1b и 3a (соответственно 63,8% и 62,5%). При этом надо отметить, что астенические проявления были отмечены у больных с генотипами 1a, 1b+3a и у 2 из 4 больных с генотипом 2.

Что касается таких диспепсических проявлений как снижение аппетита, тошнота, отрыжка, вздутие живота, то каждая из указанных жалоб имела место у 1 (16,7%) из 6 человек, примерно соответствуя частоте перечисленных выше жалоб в группах пациентов с генотипами 1b и 3a. Аналогичный результат в анализируемой сборной группе больных имеется и в отношении такого клинического симптома как похудание. В то же время такие диспепсические

проявления как изжога, рвота, неоформленный стул, запоры не удалось обнаружить ни у одного из 6 пациентов с изучаемыми генотипами 1a, 2 и 1b+3a. Особо следует акцентировать, что у пациента с генотипом 1a отсутствовал весь спектр диспепсических жалоб в сочетании с похуданием.

Переходя к характеристике болевого синдрома, можно отметить, что жалобы, присущие этому синдрому зафиксированы у 5 (83,3%) из 6 больных. Данная частота встречаемости болевых ощущений в правом подреберье довольно близка к частоте встречаемости указанного клинического синдрома у больных с генотипами 1b и 3a (соответственно 76,6% и 87,5%).

Артралгии выявлялись примерно с такой же частотой (16,7%), как и у больных с генотипами 1b и 3a (соответственно 10,6% и 12,5%), в то время как кожный зуд не встретился среди субъективных проявлений болезни ни в одном случае в изучаемой группе больных с генотипами 1a, 2 и 1b+3a.

Среди объективных признаков страдания заслуживает внимания факт отсутствия спленомегалии у всех 6 пациентов и сонографически увеличение селезенки лишь у 1 (16,7%) из 6 больных. Полученные данные в некоторой степени близки к частоте встречаемости спленомегалии у пациентов с генотипом 1b (21,3%), но не с генотипом 3a. Аналогичная тенденция прослеживается и в частоте встречаемости таких панкреатогенных симптомов, как Гротта-3 и точки Мейо-Робсона (соответственно 33,3% и 33,3%) у пациентов исследуемой группы при сравнении с группой пациентов с генотипом 1b (соответственно 31,9% и 19,1%). Что касается изменений поджелудочной железы при ультразвуковом исследовании, то у 2 (33,3%) из 6 больных с генотипами 2 и 1b+3a отмечалось повышение эхогенности органа, что опять же соответствует результатам, полученным у больных с генотипом 1b HCV.

Характеристика изменений в биохимическом спектре крови представлена в табл.3.31.

Таблица 3.31

Изменения биохимических показателей у больных ХГС с генотипами 1a, 2 и 1b+3a

Признаки	Генотипы HCV					
	1a	2	2	2	2	1b+3a
АлАТ (Е/л)	40	19	61	312	46	32
АсАТ (Е/л)	28	25	33	92	30	36
ЩФ (Е/л)	121	46	91	75	87	97
ГГТП (Е/л)	9	19	18	39	21	73
Железо (мкмоль/л)	23,2	25,7	18,7	47,8	11,4	21,6

Как показывают результаты исследования гиперферментемия по АлАТ выявлена у 3 больных (50%), а по АсАТ - у 1 (16,7%) из 6 больных ХГС с генотипами с генотипами 1a, 2 и 1b+3a. Указанный феномен в анализируемой группе встречается реже, особенно АсАТ, чем у пациентов с генотипами 1b и 3a. Отклонения в содержании ЩФ и железа отмечены соответственно у 1 (16,7%) и 1 (16,7%), что соответствует довольно близко значениям указанных показателей у больных с генотипами 1b (соответственно 4,3% и 14,9%) и 3a (соответственно 5,4% и 17,9%). Повышение же ГГТП найдено также у 1 (16,7%) из 6 пациентов исследуемой группы. Указанный процент гиперпродукции ГГТП явно меньше частоты встречаемости данного биохимического показателя не только у больных ХГС с генотипом 1b, но и с генотипом 3a.

Что касается иммунологических показателей, проведенное у 3 больных ХГС с генотипом 2 исследование СРБ и РФ не выявило отклонений в их содержании от нормальных значений. В то же время гиперпродукция ЦИК и снижение ГАК выявлены у 2 из 3 пациентов с генотипом 2 HCV. Полученные результаты опять же ближе к соответствующим результатам, полученным для пациентов ХГС с генотипом 1b. Криоглобулинемия не обнаружена ни в одном случае в изучаемой группе больных.

Высокий уровень виремии отмечен у 3 (генотипы 2, 1b+3a) из 6 пациентов.

Особенности морфологических проявлений у больных ХГС с генотипами 1a, 2 и 1b+3a представлены в табл.3.32.

Таблица 3.32

Оценка в баллах выраженности активности и фиброза у больных ХГС с генотипами 1a, 2 и 1b+3a

Показатель	Генотипы HCV					
	1a	2	2	2	2	1b +3a
Система Knodell:						
суммарный ИГА						
-компоненты ИГА:						
• перипортальный и /или	6	4	8	10	7	11
мостовидный некроз	2	0	2	3	2	4
• внутридольковая дегенерация и						
фокальные некрозы	2	2	2	3	2	3
гепатоцитов						
• инфильтрация						
портальных трактов	2	2	4	4	3	4
ГИС (система Desmet)						
	2	1	1	1	1	1

Переходя к характеристике морфологических изменений, необходимо констатировать, что суммарный ИГА в рамках системы Knodell в изучаемой группе у 3 (50%) больных с генотипами 1a и 2 приблизительно соответствовал значению ИГА у больных с генотипом 1b и у 3 (50%) больных с генотипами 2 и 1b+3a из 6 пациентов - с генотипом 3a. Причем в последнем случае высокий ИГА был обусловлен перипортальным компонентом (до 3-4 баллов) у 2 больных и инфильтрацией портальных трактов (до 4 баллов) у всех 3 больных.

Что касается выраженности фиброза, то ГИС=2 балла зафиксирован лишь у 1 пациента ХГС с генотипом 1a.

Таким образом, подводя итог проделанной работе по индивидуальному анализу пациентов с генотипами 1a, 2, 1b+3a, можно сделать, несмотря на ограниченное число наблюдений, некоторые выводы.

Во-первых, диспепсические проявления в виде изжоги, рвоты, горечи во рту, неоформленного стула, запора не выявлены у больных с указанными генотипами.

Во-вторых, ни один симптом из диспепсического синдрома в сочетании с похуданием не зарегистрирован у пациента с генотипом 1a.

В-третьих, частота выявления симптомов, свидетельствующих о вовлечении в болезненный процесс поджелудочной железы, а также спленомегалия в сочетании с изменениями ряда иммунологических показателей (РФ, ЦИК, ГАК, СРБ) у больных с генотипами 1a, 2, 1b+3a в определенной мере соответствует частоте встречаемости указанных клинико-лабораторных признаков у больных ХГС с генотипом 1b.

В-четвертых, высокий уровень вирусной нагрузки в сыворотке крови чаще встречается у больных с генотипом 1a,2, 1b+3a.

Безусловно, данные выводы имеют ограниченное значение, поскольку основаны на малой выборке. Доказательность многих выводов, а также выявление возможных отличий, имеющих дифференциально-диагностический статус, возможно, будет только при наличии большого числа наблюдений, носящих репрезентативный характер.

ГЛАВА 4.

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, ЛАБОРАТОРНО –
ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ
ИЗМЕНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХГС МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С
ГЕНОТИПАМИ 1В И 3А HCV С КРИОГЛОБУЛИНЕМИЕЙ И БЕЗ
КРИОГЛОБУЛИНЕМИИ
(РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)**

**4.1. Сравнительная характеристика клинического течения, лабораторно –
инструментальных данных и морфологических изменений у больных ХГС
с криоглобулинемией и без криоглобулинемии**

Практический интерес представлял вопрос о различиях в клинико-лабораторно-морфологической характеристике у больных ХГС с криоглобулинемией и без таковой.

Таким образом, в исследование включено 79 больных, среди которых:

-1-я группа -17 человек с наличием криоглобулинемии (21,5%)

-2-я группа 62 человека с отсутствием криоглобулинемии (78,5%)

Спектр клинических проявлений у больных ХГС с криоглобулинемией и без таковой представлен в табл. 4.1.

Таблица 4.1

**Спектр клинических проявлений у больных ХГС с криоглобулинемией и
без криоглобулинемии**

Параметры	Больные ХГС		Р
	с криоглобулинемией n=17	без криоглобулинемии n= 62	
Возраст (лет)	27,0±0,94	27,18±0,64	0,886
Женский пол (%)	52,9	35,5	0,263
Продолжительность заболевания (лет)	6,03±0,77	1,85±0,29	<0,0001***

Жалобы астеновегетативного характера (%)	41,2	64,5	0,100
В том числе:			
•астения в качестве ведущей жалобы (%)	11,8	27,4	0,219
•астения с утренних часов (%)	17,6	17,7	1,000
Артралгии (%)	17,6	11,3	0,441
Поражение кожи (крапивница) %	5,9	1,6	0,386

Результаты, представленные в таблице, демонстрируют, что предполагаемая продолжительность заболевания у больных с криоглобулинемией достоверно больше, чем у пациентов без криоглобулинемии ($6,03 \pm 0,77$ лет против $1,85 \pm 0,29$ лет, $p < 0,0001$). Частота встречаемости жалоб астеновегетативного плана достоверно не различается у пациентов с криоглобулинемией и без таковой. Что касается артралгий и поражения кожи, то они соответственно в 1,6 раза и в 3,7 раза чаще встречаются у больных с криоглобулинемией в сравнении с пациентами без криоглобулинемии.

Данные об изменении лабораторных показателей у больных ХГС с криоглобулинемией и без криоглобулинемии представлены в табл. 4.2.

Таблица 4.2

Изменения лабораторных показателей у больных ХГС с криоглобулинемией и без криоглобулинемии

Переменные	Больные ХГС		Р
	с криоглобулинемией n=17	без криоглобулинемии n= 62	
Тромбоцитопения (%)	29,4	16,1	0,294
Повышение СРБ (%)	17,6	6,5	0,166
СРБ (мг/мл)	$5,30 \pm 2,95$	$2,23 \pm 1,05$	0,084
Повышение РФ (%)	41,2	17,7	0,05*
РФ (МЕ/мл)	$56,47 \pm 17,60$	$17,60 \pm 5,26$	0,020*
Повышение ЦИК (%)	58,8	67,7	0,558
ЦИК (у.е.)	$83,12 \pm 10,19$	$82,66 \pm 4,59$	0,738
Снижение ГАК (%)	41,2	53,2	0,422
ГАК (Ед)	$41,53 \pm 1,32$	$41,04 \pm 0,65$	0,522

Сопоставление результатов выявило существенное увеличение частоты встречаемости повышенного содержания РФ (соответственно 41,2% против 17,7%, $p=0,05$) и увеличение абсолютных значений РФ (соответственно $56,47 \pm 17,60$ МЕ/мл против $17,60 \pm 5,26$ МЕ/мл, $p=0,02$) у лиц с криоглобулинемией в сравнении с пациентами без таковой. Повышение СРБ и тромбоцитопения соответственно в 2,7 раза и 1,8 раза также чаще фиксировались у больных с наличием криоглобулинемии.

Данные морфологического исследования у больных ХГС с криоглобулинемией и без криоглобулинемии представлены в табл. 4.3.

Таблица 4.3

Характеристика морфологических изменений у больных ХГС с криоглобулинемией и без криоглобулинемии

Характеристики	Больные ХГС		Р
	с криоглобулинемией n=17	без криоглобулинемии n= 62	
Лимфоидные фолликулы (%)	17,6	11,3	0,441
ГИС в системе Desmet (баллы)	$1,35 \pm 0,12$	$1,40 \pm 0,07$	0,887
ГИС в системе Ishak (баллы)	$2,41 \pm 0,19$	$2,48 \pm 0,10$	0,710
ГИС в системе Chevallier (баллы)	$11,00 \pm 0,75$	$9,19 \pm 0,51$	0,091
ИГА в системе Knodell (баллы)	$9,12 \pm 0,85$	$7,31 \pm 0,43$	0,057
ИГА в системе Ishak (баллы)	$7,88 \pm 0,93$	$6,84 \pm 0,46$	0,323

Анализ результатов показал, что абсолютные значения ИГА в рамках системы Knodell выше у лиц с криоглобулинемией в сравнении с пациентами без таковой с выраженной тенденцией к достоверности (соответственно $9,12 \pm 0,85$ балла против $7,31 \pm 0,43$ балла, $p=0,057$). ГИС в рамках системы Chevallier также более высок у больных с криоглобулинемией в сравнении с пациентами без криоглобулинемии (соответственно $11,00 \pm 0,75$ балла против $9,19 \pm 0,51$

балла) с тенденцией к достоверному результату ($p=0,091$). Интересно, что подобная тенденция наблюдалась и для лимфоидных фолликулов. Так, частота обнаружения лимфоидных фолликулов в 1,6 раза выше у больных с криоглобулинемией.

4.2. Сравнительная характеристика клинического течения, лабораторно-инструментальных данных и морфологических изменений у больных ХГС с криоглобулинемией, имеющих 1b и 3a генотипы

Наибольший интерес представлял вопрос о взаимосвязи криоглобулинемии с генотипом HCV. Несмотря на маленькую выборку больных с криоглобулинемией ($n=17$ человек), мы попытались провести подобное исследование.

Исследованные больные представлены 2-мя группами:

- 1-я группа - 7 больных ХГС с криоглобулинемией, имеющих генотип 1b HCV
- 2-я группа - 10 больных ХГС с криоглобулинемией, имеющих генотип 3a HCV

Спектр клинических проявлений у больных ХГС с генотипами 1b и 3a HCV в сочетании с криоглобулинемией представлен в табл. 4.4.

Таблица 4.4

Спектр клинических проявлений у больных ХГС с генотипами 1b и 3a в сочетании с криоглобулинемией

Параметры	Больные ХГС с криоглобулинемией		Р
	с генотипом 1b n= 7	с генотипом 3a n=10	
Возраст (лет)	26,57±1,31	27,3±1,36	0,845
Женский пол (%)	42,9	60,0	0,637
Продолжительность заболевания (лет)	6,57±1,36	5,65±0,94	0,960

Жалобы астено - вегетативного характера (%)	42,9	40,0	1,000
В том числе:			
•астения в качестве ведущей жалобы (%)	14,3	10,0	1,000
•астения с утренних часов (%)	14,3	20,0	1,000
Артралгии (%)	14,3	20,0	1,000

Сопоставление результатов в сравниваемых группах показало отсутствие достоверных различий у больных ХГС с криоглобулинемией, имеющих генотипы 1b и 3a.

Данные об изменении лабораторных показателей у больных ХГС с генотипами 1b и 3a HCV и криоглобулинемией представлены в табл. 4.5.

Таблица 4.5

Изменения лабораторных показателей у больных ХГС с генотипами 1b и 3a и криоглобулинемией

Переменные	Больные ХГС с криоглобулинемией		Р
	с генотипом 1b n= 7	с генотипом 3a n=10	
Тромбоцитопения (%)	14,3	40,0	0,338
Повышение СРБ (%)	14,3	20,0	1,000
СРБ (мг/мл)	4,29±4,29	6,00±4,20	0,512
Повышение РФ (%)	28,6	50,0	0,622
РФ (МЕ/мл)	29,71±19,50	75,20±25,78	0,189
Повышение ЦИК (%)	85,7	40,0	0,134
ЦИК (у.е.)	89,86±13,73	78,40±14,83	0,203
Снижение ГАК (%)	28,6	50,0	0,622
ГАК (Ед)	41,50±1,17	41,55±2,16	0,659

Результаты сравнения лабораторных показателей вновь зафиксировали отсутствие достоверных различий у больных ХГС с криоглобулинемией в зависимости от генотипа, однако, обращает внимание, что повышенные значения ЦИК чаще отмечались у пациентов с генотипом 1b в сравнении с генотипом 3a (соответственно 85,7% против 40,0%). Увеличение же содержания РФ в сыворотке крови чаще отмечалось у больных с генотипом 3a

по сравнению с генотипом 1b (соответственно $75,20 \pm 25,78$ МЕ/мл против $29,71 \pm 19,50$ МЕ/мл). Подобная тенденция наблюдалась и для тромбоцитопении, которая чаще отмечалась у больных второй группы (соответственно 40,0% против 14,3%).

Данные морфологического исследования у больных ХГС с генотипами 1b и 3a в сочетании с криоглобулинемией представлены в табл. 4.6.

Таблица 4.6

Характеристика морфологических изменений у больных ХГС с генотипами 1b и 3a в сочетании с криоглобулинемией

Характеристики	Больные ХГС с криоглобулинемией		Р
	с генотипом 1b n= 7	с генотипом 3a n=10	
Лимфоидные фолликулы (%)	14,3	20,0	1,000
ГИС в системе Desmet (баллы)	$1,14 \pm 0,14$	$1,50 \pm 0,17$	0,141
ГИС в системе Ishak (баллы)	$2,29 \pm 0,29$	$2,50 \pm 0,27$	0,636
ГИС в системе Chevallier (баллы)	$11,43 \pm 1,19$	$10,70 \pm 1,01$	0,839
ИГА в системе Knodell (баллы)	$8,14 \pm 1,45$	$9,80 \pm 1,04$	0,281
ИГА в системе Ishak (баллы)	$8,71 \pm 1,55$	$7,30 \pm 1,17$	0,523

Анализ морфологических показателей в сравниваемых группах вновь показал отсутствие достоверных различий у больных ХГС с криоглобулинемией, имеющих генотипы 1b и 3a. Однако сопоставление результатов выявило увеличение абсолютных значений ИГА в рамках системы Knodell у лиц с генотипом 3a в сравнении с пациентами, имевшими генотип 1b (соответственно $9,80 \pm 1,04$ балла против $8,14 \pm 1,45$ балла). ГИС в системе Desmet также более высок у больных с генотипом 3a в сравнении с пациентами с генотипом 1b (соответственно $1,50 \pm 0,17$ балла против $1,14 \pm 0,14$ балла).

4.3. Сравнительная характеристика клинического течения, лабораторно-инструментальных данных и морфологических изменений у больных ХГС без криоглобулинемии, имеющих 1b и 3a генотипы

Исследованные больные (n=62 человека) представлены 2-мя группами:

-1-я группа - 29 больных ХГС без криоглобулинемии, имеющих генотип 1b HCV

-2-я группа - 33 больных ХГС без криоглобулинемии, имеющих генотип 3a HCV

Спектр клинических проявлений у больных ХГС с генотипами 1b и 3a без криоглобулинемии представлен в табл. 4.7.

Таблица 4.7

Спектр клинических проявлений у больных ХГС с генотипами 1b и 3a без криоглобулинемии

Параметры	Больные ХГС без криоглобулинемии		Р
	с генотипом 1b n= 29	с генотипом 3a n=33	
Возраст (лет)	27,75±0,98	26,67±0,85	0,388
Женский пол (%)	31,0	39,4	0,598
Продолжительность заболевания (лет)	1,79±0,34	1,91±0,45	0,248
Жалобы астеновегетативного характера (%)	62,1	66,7	0,793
В том числе:			
•астения в качестве ведущей жалобы (%)	20,7	33,3	0,393
•астения с утренних часов (%)	10,3	24,2	0,194
Артралгии (%)	10,3	12,1	1,000

Частота встречаемости жалоб астеновегетативного плана достоверно не различалась у больных ХГС без криоглобулинемии в зависимости от генотипа, однако, жалоба на слабость, формирующуюся уже в утренние часы, чаще

отмечалась у больных с генотипом 3а в сравнении с генотипом 1b (соответственно 24,2% против 10,3%).

Данные об изменении лабораторных показателей у больных ХГС с генотипами 1b и 3а без криоглобулинемии представлены в табл. 4.8.

Таблица 4.8

Изменения лабораторных показателей у больных ХГС с генотипами 1b и 3а без криоглобулинемии

Переменные	Больные ХГС без криоглобулинемии		Р
	с генотипом 1b n= 29	с генотипом 3а n=33	
Тромбоцитопения (%)	20,7	12,1	0,493
Повышение СРБ (%)	3,4	9,1	0,616
СРБ (мг/мл)	1,45±1,25	2,91±1,65	0,731
Повышение РФ (%)	10,3	24,2	0,194
РФ (МЕ/мл)	8,55±5,61	25,55±8,41	0,138
Повышение ЦИК (%)	75,9	60,6	0,278
ЦИК (у.е.)	77,69±4,61	87,03±7,60	0,682
Снижение ГАК (%)	65,5	42,4	0,069
ГАК (Ед)	39,50±0,81	42,39±0,94	0,076

Достоверных различий в изменении вышеуказанных лабораторных показателей у больных ХГС без криоглобулинемии в зависимости от генотипа не получено. Однако прослеживается отчетливая тенденция к нарастанию встречаемости снижения ГАК у больных с генотипом 1b в сравнении с генотипом 3а (соответственно 65,5% против 42,4%, $p=0,069$). В то же время увеличение содержания РФ в сыворотке крови в 2,3 раза чаще отмечалось у больных с генотипом 3а по сравнению с генотипом 1b.

Данные морфологического исследования у больных ХГС с генотипами 1b и 3a без криоглобулинемии представлены в табл. 4.9.

Таблица 4.9

Характеристика морфологических изменений у больных ХГС с генотипами 1b и 3a без криоглобулинемии

Характеристики	Больные ХГС без криоглобулинемии		Р
	с генотипом 1b n= 29	с генотипом 3a n=33	
Лимфоидные фолликулы (%)	6,9	15,2	0,432
ГИС в системе Desmet (баллы)	1,34±0,11	1,45±0,10	0,305
ГИС в системе Ishak (баллы)	2,24±0,17	2,70±0,12	0,038*
ГИС в системе Chevallier (баллы)	8,38±0,77	9,91±0,67	0,141
ИГА в системе Knodell (баллы)	6,69±0,59	7,85 ±0,61	0,217
ИГА в системе Ishak (баллы)	6,07±0,61	7,52 ±0,65	0,109

Сопоставление ГИС в сравниваемых группах показало достоверное различие в стадийном развитии ХГС в зависимости от генотипа HCV при использовании системы Ishak. Так, сравнение абсолютных значений ГИС показало, что ГИС существенно больше у больных с генотипом 3a по сравнению с генотипом 1b (соответственно 2,70±0,12 балла против 2,24±0,17 балла, p=0,038). Кроме того, следует отметить, что ГИС в рамках системы Chevallier также более высок у больных с генотипом 3a в сравнении с пациентами с генотипом 1b (соответственно 9,91±0,67 балла против 8,38±0,77 балла). Сравнение абсолютных значений ИГА достоверно не отличалось между генотипами, однако ИГА в рамках системы Ishak несколько выше был у больных с генотипом 3a (соответственно 7,52±0,65 балла против 6,07±0,61 балла).

4.4. Сравнительная характеристика клинического течения, лабораторно – инструментальных данных и морфологических изменений у больных ХГС с генотипом 1b с криоглобулинемией и без криоглобулинемии и больных ХГС с генотипом 3a с криоглобулинемией и без криоглобулинемии

Характеристика клинических проявлений у больных ХГС с генотипом 1b с криоглобулинемией и без таковой представлена в табл. 4.10.

Таблица 4.10

Характеристика клинических проявлений у больных ХГС с генотипом 1b с / без криоглобулинемии

Параметры	Больные ХГС, генотип 1b		Р
	с криоглобулинемией n=7	без криоглобулинемии n=29	
Возраст (лет)	26,57±1,31	27,75±0,98	0,561
Женский пол (%)	42,9	31,0	0,664
Продолжительность заболевания (лет)	6,57±1,36	1,79±0,34	<0,0001***
Жалобы астеновегетативного характера (%)	42,9	62,1	0,418
В том числе:			
•астения в качестве ведущей жалобы (%)	14,3	20,7	1,000
•астения с утренних часов (%)	14,3	10,3	1,000
Артралгии(%)	14,3	10,3	1,000

Сравнение полученных результатов не выявило существенных различий у больных ХГС с генотипом 1b с криоглобулинемией и без таковой, за исключением длительности болезни, которая была достоверно больше у больных ХГС с генотипом 1b и криоглобулинемией в сравнении с больными ХГС, имеющими генотип 1b без криоглобулинемии (соответственно 6,57±1,36 лет и 1,79±0,34 лет, $p<0,0001$).

Данные об изменении лабораторных показателей у больных ХГС с генотипом 1b с криоглобулинемией и без таковой представлены в табл. 4.11.

Таблица 4.11

Изменения лабораторных показателей у больных ХГС с генотипом 1b с криоглобулинемией и без криоглобулинемии

Переменные	Больные ХГС, генотип 1b		Р
	с криоглобулинемией n=7	без криоглобулинемии n=29	
Тромбоцитопения (%)	14,3	20,7	1,000
Повышение СРБ (%)	14,3	3,4	0,356
СРБ (мг/мл)	4,29±4,29	1,45±1,25	0,532
Повышение РФ (%)	28,6	10,3	0,244
РФ (МЕ/мл)	29,71±19,50	8,55±5,61	0,195
Повышение ЦИК (%)	85,7	75,9	1,000
ЦИК (у.е.)	89,86±13,73	77,69±4,61	0,316
Снижение ГАК (%)	28,6	65,5	0,103
ГАК (Ед)	41,50±1,17	39,50±0,81	0,236

Результаты сравнения лабораторных показателей зафиксировали отсутствие достоверных различий у больных ХГС с генотипом 1b с криоглобулинемией и без таковой.

Данные морфологического исследования у больных ХГС с генотипом 1b с криоглобулинемией и без криоглобулинемии представлены в табл. 4.12.

Таблица 4.12

Характеристика морфологических изменений у больных ХГС с генотипом 1b с криоглобулинемией и без криоглобулинемии

Характеристики	Больные ХГС, генотип 1b		Р
	с криоглобулинемией n=7	без криоглобулинемии n=29	
Лимфоидные фолликулы (%)	14,3	6,9	0,488
ГИС в системе Desmet (баллы)	1,14±0,14	1,34±0,11	0,443
ГИС в системе Ishak (баллы)	2,29±0,29	2,24±0,17	0,866

ГИС в системе Chevallier (баллы)	11,43±1,19	8,38±0,77	0,108
ИГА в системе Knodell (баллы)	8,14±1,45	6,69±0,59	0,344
ИГА в системе Ishak (баллы)	8,71±1,55	6,07±0,61	0,108

Сопоставление ГИС в сравниваемых группах показало отсутствие достоверных различий в стадийном развитии у больных ХГС с генотипом 1b с криоглобулинемией и без таковой. Аналогичный результат отмечался и при сравнении абсолютных значений ИГА.

Характеристика клинических проявлений у больных ХГС с генотипом 3a с криоглобулинемией и без криоглобулинемии представлена в табл. 4.13.

Таблица 4.13

Характеристика клинических проявлений у больных ХГС с генотипом 3a с криоглобулинемией и без криоглобулинемии

Параметры	Больные ХГС, генотип 3a		Р
	с криоглобулинемией n=10	без криоглобулинемии n=33	
Возраст (лет)	27,3±1,36	26,67±0,85	0,718
Женский пол (%)	60,0	39,4	0,295
Продолжительность заболевания (лет)	5,65±0,94	1,91±0,45	0,001**
Жалобы астеновегетативного характера (%)	40,0	66,7	0,158
В том числе:			
•астения в качестве ведущей жалобы (%)	10,0	33,3	0,237
•астения с утренних часов (%)	20,0	24,2	1,000
Артралгии (%)	20,0	12,1	0,611

Результаты, представленные в таблице, показывают, что предполагаемая продолжительность заболевания у больных ХГС, имеющих генотип 3a с

криоглобулинемией достоверно выше, чем у пациентов ХГС, имеющих генотип 3а без криоглобулинемии ($5,65 \pm 0,94$ лет против $1,91 \pm 0,45$ лет, $p=0,001$).

Данные об изменении лабораторных показателей у больных ХГС с генотипом 3а с криоглобулинемией и без таковой представлены в табл. 4.14.

Таблица 4.14

Изменения лабораторных показателей у больных ХГС с генотипом 3а с криоглобулинемией и без криоглобулинемии

Переменные	Больные ХГС, генотип 3а		Р
	с криоглобулинемией n=10	без криоглобулинемии n=33	
Тромбоцитопения (%)	40,0	12,1	0,070
Повышение СРБ (%)	20,0	9,1	0,575
СРБ (мг/мл)	$6,00 \pm 4,20$	$2,91 \pm 1,65$	0,115
Повышение РФ (%)	50,0	24,2	0,140
РФ (МЕ/мл)	$75,20 \pm 25,78$	$25,55 \pm 8,41$	0,044*
Повышение ЦИК (%)	40,0	60,6	0,295
ЦИК (у.е.)	$78,40 \pm 14,83$	$87,03 \pm 7,60$	0,437
Снижение ГАК (%)	50,0	42,4	0,728
ГАК (Ед)	$41,55 \pm 2,16$	$42,39 \pm 0,94$	0,863

Сопоставление результатов выявило существенное увеличение содержания РФ в сыворотке крови у пациентов ХГС с генотипом 3а с криоглобулинемией в сравнении с пациентами, имеющими генотип 3а без таковой (соответственно $75,20 \pm 25,78$ МЕ/мл против $25,55 \pm 8,41$ МЕ/мл, $p=0,044$).

Данные морфологического исследования у больных ХГС с генотипом 3а с криоглобулинемией и без криоглобулинемии представлены в табл. 4.15.

Таблица 4.15

Характеристика морфологических изменений у больных ХГС с генотипом 3а с криоглобулинемией и без криоглобулинемии

Показатель	Больные ХГС, генотип 3а		Р
	с криоглобулинемией n=10	без криоглобулинемии n=33	
Лимфоидные фолликулы (%)	20,0	15,2	0,656

ГИС в системе Desmet (баллы)	1,50±0,17	1,45±0,10	0,740
ГИС в системе Ishak (баллы)	2,50±0,27	2,70±0,12	0,466
ГИС в системе Chevallier (баллы)	10,70±1,01	9,91±0,67	0,593
ИГА в системе Knodell (баллы)	9,80 ±1,04	7,85 ±0,61	0,122
ИГА в системе Ishak (баллы)	7,30±1,17	7,52 ±0,65	0,897

Анализ морфологических показателей в сравниваемых группах показал отсутствие достоверных различий у больных ХГС с генотипом 3а с криоглобулинемией и без криоглобулинемии.

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 ХГС с криоглобулинемией и без криоглобулинемии. Так, у больных ХГС молодого возраста с криоглобулинемией достоверно чаще отмечается более длительное течение HCV-инфекции ($p < 0,0001$), повышенная частота встречаемости и увеличение содержания РФ в сыворотке крови (соответственно $p = 0,05$ и $p = 0,020$), причем гиперпродукция РФ наиболее часто определена у пациентов с генотипом 3а HCV ($p = 0,04$).

В то же время у больных ХГС молодого возраста без криоглобулинемии достоверно чаще выявляются более высокие значения ГИС в системе Ishak ($p = 0,038$) у больных с генотипом 3а HCV ($p = 0,038$).

4.5. Корреляционный анализ клинико-лабораторных и морфологических признаков в оценке течения ХГС

Для уточнения взаимосвязи некоторых важных клинических симптомов и параклинических показателей между собой у больных ХГС был проведен

корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

В настоящее время возраст в момент инфицирования рассматривается многими исследователями в качестве наиболее весомого предиктора течения HCV-инфекции [130, 223, 225], а установление предполагаемой продолжительности заболевания позволяет оценить манифестацию внепеченочных проявлений [60, 93, 124]. В связи с этим проведено исследование по установлению связи возраста и продолжительности страдания с различными проявлениями ХГС.

Результаты исследования представлены в таблице 4.16.

Таблица 4.16

Корреляционные связи между возрастом, продолжительностью заболевания и клинико-параклиническими показателями у больных ХГС, в т.ч. с генотипами 1b и 3a

Признак	Возраст			Продолжительность заболевания		
	Больные ХГС	Больные ХГС _{1b}	Больные ХГС _{3a}	Больные ХГС	Больные ХГС _{1b}	Больные ХГС _{3a}
Наркотики				$r=0,36$ $p<0,0001$	$r=0,41$ $p=0,005$	
Донорство			$r=0,28$ $p=0,036$			
Астено-вегетативные жалобы	$r=0,25$ $p=0,010$		$r=0,37$ $p=0,005$			
Тошнота					$r=0,40$ $p=0,005$	
Боль в правом подреберье						$r=0,27$ $p=0,042$
Повышение РФ				$r=0,31$ $p=0,005$		$r=0,46$ $p=0,002$
Снижение ГАК	$r=0,24$ $p=0,032$					
Криоглобулинемия				$r=0,49$ $p<0,0001$	$r=0,56$ $p<0,0001$	$r=0,48$ $p=0,001$
Повышение СТ4	$r=0,22$ $p=0,050$					

Изменения желчных проточков			$r=0,27$ $p=0,045$			
Стеатоз					$r=0,30$ $p=0,043$	$r=0,27$ $p=0,046$
Лимфоидные фолликулы	$r=0,23$ $p=0,017$		$r=0,27$ $p=0,045$			
Инфильтрация септ	$r=0,25$ $p=0,009$		$r=0,31$ $p=0,021$			
Фиброз	$r=0,29$ $p=0,003$	$r=0,34$ $p=0,019$	$r=0,31$ $p=0,020$			$r=0,27$ $p=0,044$

Полученные данные свидетельствуют о прямой корреляционной зависимости астеновегетативных проявлений с возрастом пациентов ($r=0,25$, $p=0,010$).

Кроме того, обнаружена зависимость иммунных нарушений (наличие смешанной криоглобулинемии, активность РФ, снижение ГАК) от возраста пациентов и продолжительности заболевания (соответственно $r=0,49$, $p<0,0001$; $r=0,31$, $p=0,005$; $r=0,24$, $p=0,032$). Важно подчеркнуть, что максимальный коэффициент корреляции из указанных трех показателей зарегистрирован при криоглобулинемии ($r=0,49$, $p<0,0001$). Близкие результаты представлены и в ряде публикаций [60, 93, 108, 124].

В нашем исследовании как и в исследовании [264] имелась некоторая степень зависимости между повышением СТ4 и возрастом пациентов ($r=0,22$, $p=0,050$). Однако в другой публикации не удалось найти связи дисфункции щитовидной железы с возрастом [229].

В нашей работе показана слабая прямая связь увеличения частоты встречаемости лимфоидных фолликулов ($r=0,23$, $p=0,017$) с возрастом, что находит подтверждение в сравнении с работами [75, 204].

Кроме всего прочего, удалось зафиксировать также прямую связь между выраженностью фиброза и возрастом пациентов HCV ($r=0,29$, $p=0,003$). Аналогичные данные приведены в других литературных источниках [223, 225].

С другой стороны известно, что темпы прогрессирования ХГС зависят от нескольких групп факторов [60]. В связи с чем представлялось интересным выявить корреляционные взаимосвязи между выраженностью фиброза и рядом других клинико-параклинических показателей.

Результаты исследования представлены в таблице 4.17.

Таблица 4.17

Корреляционные связи между выраженностью фиброза и клинико - параклиническими показателями у больных ХГС, в т.ч. с генотипами 1b и 3a

Признак	Фиброз		
	Больные ХГС	Больные ХГС, 1b генотип	Больные ХГС, 3a генотип
Возраст	$r=0,29$ $p=0,003$	$r=0,34$ $p=0,019$	$r=0,31$ $p=0,020$
Злоупотребление алкоголем	$r=0,21$ $p=0,031$		
ИМТ		$r=0,38$ $p=0,008$	
Астеновегетативные жалобы	$r=0,28$ $p=0,003$		$r=0,28$ $p=0,040$
Увеличение печени	$r=0,22$ $p=0,023$		$r=0,28$ $p=0,034$
Увеличение селезенки	$r=0,34$ $p<0,0001$	$r=0,32$ $p=0,026$	$r=0,28$ $p=0,034$
АлАТ	$r=0,26$ $p=0,007$		$r=0,43$ $p=0,001$
ЩФ	$r=0,29$ $p=0,002$	$r=0,34$ $p=0,019$	$r=0,27$ $p=0,048$
ИГА	$r=0,49$ $p<0,0001$	$r=0,47$ $p=0,001$	$r=0,50$ $p<0,0001$
перипортальный и /или мостовидный некроз	$r=0,34$ $p<0,0001$	$r=0,33$ $p=0,024$	$r=0,60$ $p<0,0001$
внутридольковая дегенерация и фокальные некрозы гепатоцитов	$r=0,50$ $p<0,0001$	$r=0,35$ $p=0,015$	$r=0,36$ $p=0,006$
инфильтрация портальных трактов	$r=0,33$ $p<0,0001$	$r=0,39$ $p=0,006$	$r=0,37$ $p=0,006$

Инфильтрация септ	$r=0,34$ $p<0,0001$	$r=0,70$ $p<0,0001$	$r=0,36$ $p=0,007$
Лимфоидные фолликулы	$r=0,25$ $p=0,008$	$r=0,30$ $p=0,038$	$r=0,34$ $p=0,010$
Стеатоз		$r=0,70$ $p<0,0001$	$r=0,27$ $p=0,047$

Установлено, что при заражении старше 40 лет отмечаются более быстрые темпы прогрессии ХГС в цирроз [130, 159, 225]. При корреляционном анализе между возрастом и выраженностью фиброза в нашем исследовании также установлено наличие прямой достоверной связи ($r=0,29$, $p=0,003$), что соответствует данным [12].

Злоупотребление алкоголем в анамнезе имело прямую связь с фиброзом ($r=0,21$, $p=0,031$), что соответствует выводу о роли алкоголя как кофактора прогрессии фиброза [60, 130, 225].

Как показывает анализ, найдена слабая степень корреляции астенических проявлений с выраженностью фиброза в печени ($r=0,28$, $p=0,003$). Такие объективные проявления ХГС как гепатомегалия ($r=0,22$, $p=0,023$) и спленомегалия ($r=0,34$, $p<0,0001$) имели прямую различной силы корреляционную зависимость с фиброзом в печени.

В нашем исследовании активность цитолитических (АлАТ) ($r=0,26$, $p=0,007$) ферментов ассоциировалась с нарастанием фиброза, что соответствует ряду исследований [130, 216].

Проведённый корреляционный анализ позволил выявить наличие значимой прямой зависимости у больных ХГС между активностью воспалительного процесса ткани печени ($r=0,49$, $p<0,0001$), несколько меньше с инфильтрацией септ ($r=0,34$, $p<0,0001$), образованием лимфоидных фолликулов ($r=0,25$; $p=0,008$) и выраженностью фиброза.

Самый пристальный интерес вызывает анализ выявления корреляционных взаимосвязей у больных ХГС в зависимости от генотипа HCV. Тем более что литературные данные по этому вопросу представлены единичными

публикациями [12, 14, 159, 175]. Жалобы астенического характера у больных с генотипом 3а прямо коррелировали с возрастом пациентов ($r=0,37$, $p=0,005$), а диспепсические проявления - с длительностью заболевания ($r=0,40$, $p=0,005$) у больных с генотипом 1b. Боль в правом подреберье имела слабую прямую связь с длительностью заболевания у больных с генотипом 3а ($r=0,27$, $p=0,042$). Гепатомегалия ($r=0,28$, $p=0,034$) и спленомегалия при генотипе 1b ($r=0,32$, $p=0,026$) имели корреляционную зависимость от выраженности фиброза. Увеличение ИМТ пациентов ассоциировалась с прогрессией ХГС ($r=0,38$, $p=0,008$) у больных с генотипом 1b. Полученные результаты согласуются с данными других авторов, в работах которых продемонстрировано неблагоприятное влияние избыточной массы тела на процессы фиброзирование печени у больных ХГС [12, 57, 187]. Активность АлАТ ($r=0,43$, $p=0,001$) при генотипе 3а и ЩФ ($r=0,34$, $p=0,019$) при генотипе 1b также значимо ассоциировалась с нарастанием фиброза.

При корреляционном анализе между выраженностью фиброза и полуколичественными показателями воспалительной активности в печени установлено, что выраженность фиброза прямо взаимосвязана с уровнем воспалительной активности по данным ИГА и инфильтрацией септ как при генотипе 1b (соответственно $r=0,47$, $p=0,001$; $r=0,70$, $p<0,0001$) так и при генотипе 3а (соответственно $r=0,50$, $p<0,0001$; $r=0,36$, $p=0,007$). В нашей работе показано увеличение частоты встречаемости изменений желчных проточков ($r=0,27$, $p=0,045$) при генотипе 3а и лимфоидных фолликулов ($r=0,27$, $p=0,045$) также при генотипе 3а с возрастом пациентов.

В нашем исследовании стеатоз коррелирует с выраженностью фиброза у больных с генотипом 3а ($r=0,27$; $p=0,047$) и особенно с генотипом 1b ($r=0,70$; $p<0,0001$), что соответствует исследованиям [130, 144] в которых показано, что стеатоз может рассматриваться как фактор более быстрого прогрессирования поражения печени у больных ХГС. Однако существуют исследования, в которых не доказана подобная связь [202]. В нашей работе, как и в публикациях

[12, 224] выявлено отсутствие взаимосвязи между генотипом вируса и выраженностью фиброза.

Таким образом, в процессе анализа у больных ХГС молодого возраста, в том числе с генотипами 1b и 3a HCV выявлены следующие прямые корреляции, обладающие средней и высокой силой связи, касающиеся возраста, продолжительности и стадии заболевания: между возрастом больных и жалобами астенического характера ($r=0,37$; $p=0,005$), особенно у больных с генотипом 3a HCV, между возрастом больных и выраженностью фиброза ($r=0,34$; $p=0,0019$) с незначительным преобладанием у больных с генотипом 3a HCV, между продолжительностью заболевания и внутривенным введением наркотиков ($r=0,41$; $p=0,005$), более выраженные у пациентов с генотипом 1b HCV, между продолжительностью заболевания и рядом иммунологических показателей: криоглобулинемией ($r=0,56$; $p<0,0001$) при генотипе 1b HCV и повышением активности РФ ($r=0,46$; $p=0,002$) при генотипе 3a HCV, между выраженностью фиброза и увеличением ИМТ пациентов ($r=0,38$; $p=0,008$) у пациентов ХГС с генотипом 1b HCV, между выраженностью фиброза и спленомегалией ($r=0,34$; $p<0,0001$), между выраженностью фиброза и активностью АЛАТ ($r=0,43$; $p=0,001$) у больных с генотипом 3a и ЩФ ($r=0,34$; $p=0,019$) у больных с генотипом 1b HCV, между выраженностью фиброза и показателями активности патологического процесса: ИГА ($r=0,50$; $p<0,0001$) у больных ХГС с генотипом 3a HCV, внутридольковыми некрозами ($r=0,50$; $p<0,0001$), перипортальными некрозами ($r=0,60$; $p_0<0,0001$) и портальным воспалением ($r=0,39$; $p=0,006$) при наличии генотипа 3a HCV, а также инфильтрацией септ ($r=0,70$; $p<0,0001$) и стеатозом ($r=0,70$; $p<0,0001$), особенно проявившиеся у больных с генотипом 1b HCV.

ГЛАВА 5.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на известные достижения в эпидемиологии, распознавании ХГС остается много нерешенных вопросов [14, 18]. В частности, до сих пор неясно, какие вирусные и хозяйские факторы обуславливают персистенцию HCV, определяют исход острого ГС - реконвалесценцию или хронизацию и обуславливают тяжесть течения ХГС [6, 21].

Большое количество исследований было посвящено вопросам о связи генотипов / субтипов вируса с различными аспектами HCV-инфекции [54, 14, 57, 175, 276]. При этом выявлены существенные противоречия в сугубо важных для клиницистов вопросах, связанных с ролью HCV и его генотипов в инициации ряда клинических проявлений при поражении вирусной инфекцией печени, а также других органов и систем человеческого организма, решение которых может быть использовано в установлении предикторов клинического течения заболевания, в решении диагностических задач и в выборе оптимальных схем лечебно-корректирующих мероприятий [38, 93, 276]. По мнению одних авторов, генотип HCV не влияет на клиническое течение ХГС [12, 63, 84, 160, 223]. Однако другие исследователи считают, что генотип вируса имеет существенное клиническое значение [14, 54, 101, 159].

Исследования, посвященные комплексному анализу разнообразных проявлений ХГС в зависимости от генотипа HCV, представлены лишь в единичных работах [14, 54, 101, 159]. Принимая во внимание вышеизложенное, становится понятным интерес к теме выявления влияния генотипа HCV на особенности клинко-морфологических стигматов хронической HCV-инфекции.

Цель настоящего исследования - установить особенности клинко-лабораторных проявлений и морфологических изменений печени у больных ХГС молодого возраста с различными генотипическими формами.

В исследование включено 109 больных ХГС с различными генотипами HCV. Исследуемая группа больных представлена в основном мужчинами (65,1%) в возрасте до 30 лет (74,3%; в среднем $27,2 \pm 0,45$ года) с длительностью заболевания до 5 лет (80,7%; в среднем $2,8 \pm 0,28$ года).

Источники инфицирования HCV определены у 91,7% больных. Преобладающими факторами риска были оперативные вмешательства (47,7%) и парентеральное введение наркотических средств (44%) при длительности применения наркотиков до 3 лет (70,8%; в среднем $2,72 \pm 0,33$ года). Прием алкоголя в допустимых дозах отмечен у 60,6% пациентов.

Анализ клинической симптоматики показал, что у подавляющего большинства больных преобладали диспептический и болевой синдромы (соответственно 74,3% и 82,6%). Увеличение размеров печени и ее плотность отмечены соответственно у 51,4% и 25,7%, а увеличение размеров селезенки - у 22% больных, сонографически гепатомегалия и спленомегалия выявлены соответственно у 61,5% и 36,7% больных, повышение эхогенности поджелудочной железы - у 25,7% больных.

Повышенные значения активности сывороточных трансаминаз зафиксированы у 77,1%, ГГТП - у 32,1%, ЩФ - у 5,5%, железа сыворотки - у 16,5% больных.

Фаза репликации HCV установлена у 100% пациентов. Высокая вирусная нагрузка отмечена у 23,9% больных. Криоглобулинемия обнаружена у 20,7%, активность РФ - у 22%, снижение ГАК - у 51,2%, повышение ЦИК - у 31,7%.

Морфологически у всех больных верифицирован ХГ с преобладанием слабовыраженной степени активности (51,4%) и слабой выраженности фиброза (61,5%). NS3-антиген HCV в ткани печени обнаружен при ИГХИ у 71,7% больных.

Анализ полученных данных показал, что у всех 109 человек удалось типировать образцы РНК ХГС, в том числе и в пробах с низкой вирусной нагрузкой (1балл) благодаря методикам Е.В. Цыганко и соав. [64]. Наибольшую

долю в спектре генотипов ХГС, выявленных в нашем исследовании составил генотип 3а (51,4%). Генотип 1b HCV обнаруживался у 43,1% больных. Третье место по частоте встречаемости занимал генотип 2 (3,7%). Наименьший процент регистрации приходился на 1а (0,9%) и микст - генотип 1b+3а (0,9%) HCV.

Указанные результаты согласуются с масштабным исследованием (n=1090), проведенным в г. Екатеринбурге в 2005-2007 году [64], в котором генотип 3а также преобладал над генотипом 1b (соответственно 50,1% против 43,4 %). Аналогичные данные представлены в работе Н.В.Бушуевой и др. [24] при анализе распределения генотипов в сопоставимых группах больных по количеству (n=98) и возрасту (мужчины-30,5 лет, женщины-37,5 лет), особенно это касается числа больных с генотипами 3а (50%), 1b (37%), 2 (3,8%).

Считается общепринятым, что для получения достоверного результата необходимо иметь репрезентативные группы. В нашем исследовании такими группами оказались группы больных ХГС, имеющих генотипы 1b и 3а HCV. Кроме того, указанные группы пациентов были сопоставимы между собой не только по количеству, но и по возрасту ($p=0,437$), продолжительности заболевания ($p=0,717$), числу лиц, употреблявших алкоголь в дозах, превышающих допустимые ($p=0,793$), а также по содержанию железа в сыворотке крови ($p=0,314$) и ИМТ ($p=0,738$). Сопоставимость по указанным факторам приобретает принципиальное значение, поскольку выше изложенные феномены оказывают серьезное влияние на течение и прогноз ХГС [12, 57, 60, 130, 187, 225]. Нивелирование влияния перечисленных факторов дает в свою очередь возможность определить роль генотипа HCV в формировании особенностей клинико-лабораторных и морфологических проявлений ХГС у лиц молодого возраста.

Для определения степени значимости клинических симптомов хронической HCV-инфекции был проведен анализ манифестных форм ХГС, который выявил

ряд особенностей клинического течения у 103 больных ХГС с генотипами 1b и 3a.

Так, у больных ХГС с генотипом 1b при сравнении с пациентами с генотипом 3a среди субъективных проявлений и объективных признаков достоверно чаще обнаруживались: рвота ($p=0,04$), симптомы поражения поджелудочной железы: Гротта-1, Гротта-3, точка Мейо-Робсона (соответственно $p=0,04$; $p=0,05$; $p=0,036$). Достоверное преобладание панкреатогенной симптоматики в сочетании с повышением экзогенности ткани поджелудочной железы в 34,9% случаев ($p=0,06$) и повышением в ряде случаев содержания трипсина в сыворотке крови у пациентов ХГС с генотипом 1b HCV дает основание предполагать наличие хронического панкреатита.

Генез хронического панкреатита обусловлен, безусловно, рядом факторов, но ведущим у пациентов ХГС молодого возраста с непродолжительным сроком течения болезни, по всей видимости, надо полагать вирусный, а не билиарный, поскольку сонографические изменения желчных путей имеют предел колебаний от 0,9% до 5,5%, при этом прямые признаки органической патологии (камни, повышенная эхоплотность стенки желчного пузыря) составляют соответственно только 0,9% и 3,6% в группе ХГС без разграничения на генотипы HCV.

Если же рассматривать возможность этаноловой этиологии хронического панкреатита, то данное предположение не может быть принято серьезно во внимание в качестве ведущей причины, хотя бы потому, что 82,6% больных в целом по группе ХГС были трезвенниками или принимающими допустимые дозы алкоголя. Кроме всего прочего, данные по этаноловой нагрузке в исследуемых группах пациентов с генотипами 1b и 3a HCV вполне сопоставимы. В то же время известно, что гепатотропные вирусы HCV и HBV выявлены и способны к репликации в ткани поджелудочной железы [165]. По всей вероятности и такой диспептический симптом как рвота может быть проявлением манифестно текущего хронического панкреатита.

Что касается результатов лабораторно-инструментальных исследований, то у больных ХГС с генотипом 1b достоверно чаще регистрировались увеличение ГГТП ($p=0,035$), ЦИК ($p=0,04$) и снижение ГАК ($p=0,047$). Разумеется, необходимо в должной мере объяснить причину гиперГГТПемии у больных ХГС с генотипом 1b. Вероятно, механизм гиперпродукции ГГТП связан с каким-либо вариантом внутрипеченочного холестаза, но не с активностью патологического процесса, этаноловой нагрузкой или выраженностью фиброза, поскольку три последних указанных фактора выявлены в сопоставимых соотношениях и у пациентов ХГС с генотипом 3a HCV. Тем более, следует отметить, степень выраженности фиброза у всех пациентов вне зависимости от генотипа HCV весьма скромна. При этом алкогольный генез повышения ГГТП исключается хотя бы тем, что гиперхолестеринемия зафиксирована лишь у 7,3% пациентов.

Кстати, давно известен факт инициации гепатотропными вирусами различных типов внутрипеченочного холестаза [128]. Вероятно, на ранних стадиях течения ХГС у лиц молодого возраста, генотип 1b HCV более активен в снижении текучести базолатеральных и / или каналикулярных мембран печеночных клеток, ингибиции $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ АТФазы и нарушении функции канальцев. Дополнительным доказательством обсуждаемого феномена являются полученные нами данные о преобладании в 1,7 раза измененных желчных проточков в гепатобиоптатах у больных ХГС с генотипом 1b в сравнении с пациентами с генотипом 3a HCV.

Что касается повышенного содержания ЦИК у больных ХГС, то здесь наши данные совпадают с работой В.Ю.Никитина [43], который показал достоверно более высокие уровни ЦИК при генотипе 1b, при этом возраст больных в указанной публикации и в нашем исследовании вполне сопоставим (соответственно $32,4 \pm 0,52$ года и $27,2 \pm 0,45$ лет).

В свою очередь у больных ХГС с генотипом 3a при сравнении с пациентами с генотипом 1b достоверно чаще выявлялись следующие клинико-

параклинические признаки: увеличение размеров селезенки при объективном ($p=0,03$) и сонографическом ($p=0,001$) исследовании, частота встречаемости спленомегалии ($p=0,002$), увеличение размеров левой доли печени ($p=0,05$), увеличение ЛСК в СА ($p=0,05$), а также увеличение содержания РФ в сыворотке крови ($p=0,036$). При этом надо отметить, что спленомегалия не является признаком цирроза печени, а обусловлена генерализованной реакцией ретикулоэндотелиальной системы у больных ХГС [60]. Увеличение левой доли печени можно объяснить давно известными особенностями строения и кровоснабжения этого органа.

Частота выявления РФ по нашим данным составляла 21,2% при среднем возрасте больных $27,2 \pm 0,45$ лет, а в исследованиях M. Ramos-Casals et al. [262] и J.M. Pawlotsky et al. [121] соответственно 56% и 71% при среднем возрасте пациентов 50 лет и 52 года, что делает очевидным вывод о взаимосвязи продукции РФ с возрастом пациентов. Наибольший интерес представляет собой изменение в иммунном гомеостазе, в частности взаимосвязь криоглобулинов, РФ, ЦИК и ГАК. Известно, что ряд вирусов (в том числе и HCV) вызывают гиперпродукцию различных видов IgM-РФ, которые при определенных условиях соединяются в циркуляции или *in situ* с анти HCV-IgG, образуя криоглобулины различных типов [72, 199, 249]. Следовательно, надо полагать, более активной индукционной способностью в продукции РФ обладает генотип 3a HCV у пациентов ХГС молодого возраста. С другой стороны также известно, что образование и отложение ЦИК, представляющих собой комплексы антигенов и антител, сопровождается активацией комплемента по классическому пути с формированием мембранатакующего комплекса C3-C9 с развитием гипокомплементемии в силу потребления комплемента [10, 40]. Логическим следствием является вывод о том, что описанный механизм ответной гуморальной иммунной реакции более свойственен генотипу 1b HCV у пациентов ХГС молодого возраста.

Что касается особенностей гемодинамики в системе портального кровообращения, то получен единственный показатель, свидетельствующий о достоверном увеличении ЛСК в СА у пациентов с генотипом 3а HCV. Интересен факт существенного увеличения указанного линейного скоростного показателя в сравнении с аналогичным показателем у больных с генотипом 1b, но не выходящего за пределы показателей практически здоровых лиц. Представленные данные можно объяснить весьма незначительным нарастанием сопротивления кровотоку в артериальном сосуде, что связано, по всей видимости, с преобладанием активности патологического процесса в печени с достоверным увеличением ИГА у пациентов молодого возраста с генотипом 3а. Аналогичный механизм описанного феномена изложен в работе [28], где показано нарастание значений показателей кровотока по селезеночным сосудам от малоактивных форм до выраженной активности процесса у больных хроническими гепатитами. Правда, следует оговориться, что этот вывод касается не линейного, а объемного скоростного показателя у больных хроническими гепатитами с различной этиологией, причем количество больных ХГС было всего 7 из 31 пациентов с HCV, HBV и микст-вирусной этиологией, но с сопоставимым возрастом (26,7 лет) и продолжительностью болезни (5,8 лет).

Кроме того, следует отметить достоверно высокий уровень вирусной нагрузки в сыворотке крови в группе пациентов с генотипом 3а ($p=0,03$) при проведении ПЦР в качественном варианте за счет содержания РНК-HCV в 4 балла (14,3% против 2,1%, $p=0,037$). Однако, указанные результаты не нашли своего подтверждения при проведении ПЦР в количественном варианте, в отличие от вывода ряда исследователей о превалировании высокой виремии при ХГС с генотипом 1b [92, 159]. Возможной причиной найденного различия является возраст пациентов, который был явно меньше в нашем исследовании (соответственно $27,2 \pm 0,45$ лет против 41 ± 12 лет и 39 лет), несмотря на сопоставимые цифры продолжительности болезни. Одновременно мы не

смогли подтвердить и противоположный результат о преобладающей вирусемии у больных с генотипом 3а [24], несмотря на сопоставимый возраст исследованных нами больных ХГС.

Подытоживая имеющиеся результаты необходимо сказать о выявлении ряда отличий в клинических и лабораторно-инструментальных показателях у больных ХГС молодого возраста с генотипами 1b и 3а общим количеством найденных различий, равном девяти позициям.

Для выявления особенностей в морфологическом субстрате болезненного процесса было проведено изучение патогистологического материала гепатобиоптатов у больных ХГС с генотипами 1b и 3а. Для полноценного сравнительного анализа возможных изменений, характеризующих активность и продвинутость патологического процесса, были привлечены 3 системы полуколичественного счета: Knodell, Ishak и Chevallier.

Так, у больных ХГС с генотипом 3а, по сравнению с пациентами с генотипом 1b, достоверно чаще преобладала активность патологического процесса в виде увеличения суммарного ИГА ($p=0,05$) за счет компонента перипортального воспаления ($p=0,03$) в рамках системы Knodell и достоверно чаще преобладал портальный компонент воспаления в виде инфильтрации портальных трактов ($p=0,05$) в рамках системы Ishak. Кстати, следует заметить, что абсолютные значения суммарного ИГА и перипортального компонента в рамках системы Ishak были также выше в сравниваемых группах, как и в системе Knodell, но, только, без значимых различий. При этом абсолютные значения перипортального компонента имели тенденцию к достоверности ($p=0,091$).

Особо следует акцентировать доказанный факт преобладания лимфогистиоцитарной инфильтрации септ у больных с генотипом 3а в отличие от группы пациентов с генотипом 1b HCV ($p=0,02$).

При изучении морфологических показателей, оценивающих стадию развития болезни, существенных различий в сравниваемых группах выявить не

удалось, за исключением одной позиции: слабовыраженный фиброз, соответствующий ГИС с оценкой в 1 балл в рамках системы Ishak, который преобладал достоверно чаще у больных ХГС с генотипом 1b ($p=0,046$). Кроме того, справедливость требует отметить, что абсолютные значения ГИС в рамках системы Ishak у пациентов с генотипом 3a в сравнении с генотипом 1b HCV заметно выше, при этом получена фиксированная тенденция к достоверному различию ($p=0,074$).

В то же время использование морфометрических методик позволило выявить особенности формирования склеротических изменений в печени у больных ХГС с изучаемыми генотипами. Так, у больных с генотипом 3a средняя площадь поперечного сечения портального тракта достоверно больше, чем у больных с генотипом 1b ($p=0,033$).

Таким образом, на основании полученных данных можно с определенной долей уверенности сделать вывод о выявленных особенностях в морфологическом субстрате болезни у пациентов молодого возраста, страдающих ХГС с генотипами 1b и 3a, причем количество подобных различий достигает пяти позиций.

Логическим продолжением настоящего обсуждения является переход к сравнительному анализу результатов собственного исследования с опубликованными результатами научных изысканий по вопросу о характеристике морфологических изменений в целом при ХГС, а также при ряде его генотипических форм.

Анализ имеющихся данных, касающихся частоты встречаемости жировой дистрофии и лимфоидных фолликулов у больных ХГС без связи с генотипом вируса, позволяет с определенной долей вероятности высказать предварительный тезис о нарастании частоты встречаемости этих морфологических феноменов по мере длительности патологического процесса. Так, частота встречаемости жировой дистрофии в исследуемой нами группе больных со средним возрастом больных $27,2 \pm 0,45$ лет составляла 25,2%, в то

время как по данным M. Minakari et al. [142] и A. Manuyakorn et al. [204] соответственно 52,2% и 89,5% при среднем возрасте пациентов $37,6 \pm 11,77$ лет и $44,8 \pm 10,4$ лет. Лимфоидные фолликулы зарегистрированы нами у 15,2% больных со средним возрастом пациентов $27,2 \pm 0,45$ лет, а в публикациях [75] и [204] - соответственно у 39,3% и 61,4% больных со средним возрастом соответственно 43 и $44,8 \pm 10,4$ года.

С другой стороны логично представить цепь ряда взаимодействий HCV и особенно его генотипических форм с макроорганизмом с закономерным отображением этой связи в морфологическом субстрате. Получены данные о достоверном увеличении ИГА у пациентов с генотипом 3a HCV в отличие от больных с генотипом 1b, причем за счет достоверного увеличения выраженности порто-перипортальных некрозов в сравниваемых группах, сопоставимых по возрасту, полу и длительности заболевания. Дополнительным доказательством преобладания активности патологического процесса при наличии генотипа 3a HCV явился факт достоверного преобладания лимфогистиоцитарной инфильтрации септ у данных пациентов.

В то же время указанные результаты не соответствуют выводу о достоверном преобладании активности патологического процесса у больных с генотипом 1b в сравнении с генотипом 3a HCV [175]. Однако в цитируемой публикации, несмотря на сопоставимые данные в отношении продолжительности заболевания, пациенты с генотипами 1b и 3a были явно старше (средний возраст соответственно $41,7 \pm 1,5$ и $32,1 \pm 1,5$ лет). Согласно публикации [204] у больных с генотипом 3a HCV достоверно преобладает диффузный тип белковой дистрофии, чего не получено в нашей работе. Однако в указанном источнике больные с генотипами 3a и 1b HCV были значительно старше (средний возраст соответственно $43,9 \pm 10,7$ и $46,2 \pm 9,8$ лет). При этом необходимо отметить, что регистрация этого вида дистрофии существенно выше собственных данных (соответственно 81% и 97,7% в сравнении с 53,6% и 57,4%).

Что касается жировой дистрофии, то в нашем исследовании имело место недостоверное увеличение числа больных с генотипом 3а в сравнении с генотипом 1b HCV. В то же время S.Mihm et al. [75] и A. Manuyakorn et al. [204] получили существенное различие по указанному морфологическому признаку, правда, у пациентов старшего возраста (средний возраст соответственно 43 и $44,8 \pm 10,4$ лет). При этом процент регистрации при сравнении собственных данных с результатом [204] вновь был больше и вырос соответственно с 30,4% и 19,1% до 97,1% и 77,8%.

В отношении же частоты встречаемости лимфоидных фолликулов следует признать, что нами, как в работах [75, 204], не получено достоверных различий по вышеуказанному феномену у больных ХГС с различными генотипами HCV. Однако необходимо акцентировать внимание на увеличении регистрации лимфоидных фолликулов с нарастанием возраста пациентов по мере увеличения предполагаемой длительности заболевания. Так, частота выявления их составляла у больных с генотипами 3а и 1b HCV соответственно 17,9% и 12,8% (средний возраст $27,2 \pm 0,45$ лет) по собственным данным, а в работе [75] - соответственно 42,1% и 39,5% (средний возраст 43 года), в работе [204] - соответственно 62,3% и 60% (средний возраст $44,8 \pm 10,4$ лет). Полученные данные позволяют сделать предположение о схожести аутоиммунных механизмов, предопределяющих динамику течения ХГС у больных с увеличением продолжительности страдания и, следовательно, возраста, независимо от генотипических форм HCV.

Что касается изменений желчных проточков, то здесь наши данные совпадают с результатами выше цитируемых авторов по частоте встречаемости этих изменений вне зависимости от возраста и предполагаемой длительности болезни.

В нашей работе не получено существенных различий в выраженности фиброза у больных с генотипами 1b и 3а, как и в вышеперечисленных источниках, за исключением публикации [175], в которой говорится о

достоверном преобладании фиброза у больных с генотипом 1b в сравнении с другими генотипами HCV. Правда, в этом исследовании возраст больных был, с одной стороны, больше, значение которого для пациентов с генотипами 1b и 3a составляло соответственно $41,7 \pm 1,5$ и $32,1 \pm 1,5$ лет, а с другой стороны - не совсем сопоставим, поскольку разница между указанными показателями составляла $9,6 \pm 0,05$ лет. Одновременно вызывают интерес результаты сравнения абсолютных значений ГИС в нашей работе и в научном изыскании О.П. Дудановой [14], свидетельствующие о нарастании выраженности фиброза по мере увеличения предполагаемого срока течения болезни. Так, величина ГИС у больных с генотипом 3a и 1b HCV (средний возраст $27,2 \pm 0,45$ лет) в собственной работе составляла соответственно $1,48 \pm 0,07$ балла и $1,36 \pm 0,08$ балла, в то время как в публикации [14] соответственно $1,6 \pm 0,5$ балла и $2,1 \pm 0,9$ балла при среднем возрасте пациентов $39,7 \pm 6,5$ лет.

Далее целесообразно остановиться на сравнительной ценности использования примененных нами 3 систем полуколичественного счета (Knodell, Ishak и Chevallier). Результаты проведенного исследования показали, что имеются достоверные различия в активности патологического процесса у больных ХГС с генотипами 1b и 3a по некоторым показателям в системе Knodell (суммарный ИГА, перипортальное воспаление) и в системе Ishak (инфильтрация портальных трактов).

Литературные источники свидетельствуют, что система Knodell в отличие от наших данных не выявляет существенных изменений ни в одном из показателей, отражающих как активность, так и стадийность патологического процесса у больных ХГС с генотипом 1b и 3a HCV [204, 258]. Однако справедливость требует признать, что пациенты в указанных публикациях были явно старше (соответственно 44,5 лет и $44,8 \pm 10,4$ лет) в сравнении с больными в нашем исследовании ($27,2 \pm 0,45$ лет).

Вероятно, имеющиеся расхождения в анализируемых показателях связаны с возрастом больных, который считается независимым фактором, влияющим на

прогрессирование болезни [33]. В силу этого можно высказать предположение, что выраженность некровоспалительных изменений в ткани печени, обусловленное, скорее всего генотипом HCV на начальном этапе болезненного процесса, стирается с течением времени по мере развития и прогрессирования хронического гепатита.

Показатели стадийности течения болезни в нашем исследовании не имели существенной разницы в исследованных группах больных при использовании трех шкал счета, хотя ГИС в системе Ishak имел очевидную тенденцию к достоверности ($p=0,074$), причем за счет достоверного уменьшения числа пациентов с генотипом 3a HCV, имевших ГИС=1 балл ($p=0,046$) и увеличения с тенденцией к достоверному результату количества больных с ГИС=3 балла ($p=0,077$) в отличие от пациентов с генотипом 1b.

Таким образом, результаты проведенного обсуждения дают основание сделать вывод о целесообразности использования в оценке активности патологического процесса системы Knodell и Ishak у больных ХГС с 1b и 3a генотипами HCV с некоторым предпочтением последней шкалы счета у пациентов молодого возраста.

Подходя к завершению анализа собственных результатов и литературных данных, касающихся патогистологических изменений у больных ХГС можно сформулировать несколько положений.

Ряд морфологических признаков, таких как жировая дистрофия, белковая дистрофия, образование лимфоидных фолликулов имеют очевидную тенденцию к нарастанию частоты их встречаемости по мере увеличения возраста и / или продолжительности ХГС, при этом без очевидного влияния генотипов 1b и 3a HCV. Что касается изменений желчных проточков, то как видно из ранее приведенных конкретных данных, не только генотип 1b и 3a HCV, но и возраст с продолжительностью заболевания не влияют напрямую на проявления этого морфологического признака. В то же время активность

патологического процесса более выражена при генотипе 3а HCV и то только у больных ХГС молодого возраста.

С другой стороны, продвинутость морфологической стадии (по оценке ГИС как в рамках системы Desmet, так и Ishak) существенно не различима при генотипах 1b и 3а HCV не только у пациентов молодого, но и более зрелого возраста. Правда, сравнения абсолютных значений ГИС (система Desmet) показала тенденцию к увеличению этих значений в возрастном аспекте.

В то же время ряд морфологических феноменов, оценивающих характер фиброобразования, дают некоторое основание считать, что склеротические изменения в печени у больных ХГС молодого возраста с генотипом 3а HCV все же более выражены, чем с генотипом 1b HCV: средняя площадь поперечного сечения портальных трактов в группе больных с генотипом 3а достоверно больше, а число пациентов с ГИС=1 балл в рамках системы Ishak достоверно меньше, чем в группе сравнения с генотипом 1b HCV.

Пристальный интерес вызывает вопрос о характеристиках клинического течения ХГС при наличии СКГ и, особенно, в зависимости от генотипа HCV. Известно, что криоглобулинемия II типа является специфическим ВПП при HCV-инфекции в отличие от других хронических диффузных заболеваний печени [20].

Частота встречаемости СКГ в нашем исследовании достигает 20,7%, тем самым не выходя за пределы колебаний данного показателя по данным литературы [108, 93, 124, 106]. Однако анализ литературных данных позволяет сделать вывод, что частота встречаемости СКГ имеет закономерную тенденцию к учащению по мере увеличения возраста больных ХГС и длительности заболевания. Так, частота криоглобулинемии в исследуемой нами группе больных со средним возрастом больных $27,2 \pm 0,45$ лет и средней длительностью заболевания $2,81 \pm 0,31$ лет, составляла 21,5%, в то время как по данным А. Zignego [154] и Р. Casoub [124] - соответственно у 32,2% и 46 % больных со

средним возрастом соответственно $60 \pm 7,5$ лет и 46 ± 16 лет и средней длительностью заболевания соответственно $8,4 \pm 5,5$ лет и 29,5 лет.

Особый интерес представлял вопрос о сроке появления СКГ у больных ХГС молодого возраста. Согласно ряду исследований, СКГ формируется в среднем через 10,7-17 лет течения HCV-инфекции [30, 38, 20]. Средний возраст в указанных работах колеблется около 43 лет. В то же время в нашем исследовании СКГ выявлялась уже через $6,03 \pm 0,77$ лет течения ХГС у пациентов со средним возрастом $27,2 \pm 0,45$ лет. При этом следует акцентировать, что указанный срок обнаружения СКГ в 3,3 раза превышал соответствующий временной показатель при ХГС без СКГ ($p < 0,0001$). Представленное доказательство о сроке появления СКГ в целом в группе больных ХГС также подтверждается нашими данными и отдельно в группах больных ХГС с генотипом 1b HCV с СКГ и без таковой ($p < 0,0001$) и с генотипом 3a HCV с СКГ и без СКГ ($p = 0,001$).

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о более раннем времени формирования СКГ у больных ХГС молодого возраста.

Переходя к характеристике клинических проявлений СКГ, необходимо признать, что их спектр у больных ХГС молодого возраста с небольшой продолжительностью заболевания ограничен лишь астеновегетативным синдромом, артралгиями и поражением кожи. При этом частота встречаемости артралгий превышает аналогичный показатель у пациентов ХГС без СКГ (соответственно 17,6% и 11,3%), что вполне соответствует данным литературы [20, 38, 35]. В то же время частота встречаемости артралгий в нашем исследовании у больных с СКГ составила только 17,6%, что в целом ниже, чем в других исследованиях (33-44,7%) [93, 38, 106], однако средний возраст больных в этих исследованиях был значительно выше, чем в нашем (соответственно 60 лет, $43,9 \pm 12,12$ лет и 63,5 лет).

Что же касается астенических проявлений, то в этом случае мы получили противоположный результат: слабость у больных с СКГ зафиксирована лишь в 41,2 % случаев, а у пациентов без СКГ - в 64,5% случаев.

Поражения кожи в виде крапивницы в нашей работе отмечены у 5,9%. Полученные данные соответствуют результатам других исследований, согласно которым поражения кожи выявлялись у 2-21% больных ХГС с СКГ [90, 93, 246].

Кроме того, мы также не смогли в полной мере подтвердить тезис о частом сочетании СКГ у больных ХГС с другими иммунологическими сдвигами: РФ, СРБ, ГАК [35, 38]. Это касается ГАК, которая по нашим данным регистрировалась у больных ХГС с СКГ даже реже, чем у пациентов без СКГ (соответственно 41,2% и 53,2%). Особо следует остановиться на РФ, поскольку увеличение этого показателя у больных с криоглобулинемией в нашем исследовании совпадает с результатами аналогичного исследования, полученного С.Ю. Миловановой [38], несмотря на то, что в ее работе средний возраст пациентов был $43,9 \pm 12,12$ лет.

Переходя к конкретному обсуждению полученных данных в нашем исследовании, следует признать, что достоверных различий в клинической симптоматологии и ряде лабораторно-инструментальных показателей у больных ХГС с СКГ нам выявить не удалось в сравнении с пациентами ХГС без СКГ. Однако у пациентов с СКГ обнаружена достоверно большая частота встречаемости и величина абсолютных значений РФ (соответственно $p=0,05$ и $p=0,02$). При этом следует констатировать, что эта закономерность особенно рельефно проявилась у больных ХГС с генотипом 3a HCV с СКГ и без таковой ($p=0,04$).

Следующим этапом обсуждения является анализ патогистологических изменений в гепатобиоптатах у больных ХГС с СКГ и без таковой. В этом плане не удалось найти какой-либо взаимосвязи между активностью патологического процесса и наличием / отсутствием СКГ у больных ХГС, что

соответствует результатам ряда научных публикаций [38, 119, 124]. Удалось лишь отметить преобладание ИГА (система Knodell) с тенденцией к достоверному результату у больных ХГС с СКГ в сравнении с пациентами без таковой ($p=0,057$). В то же время в исследованиях [38, 124] отмечено существенное увеличение фиброза у больных с криоглобулинемией у пациентов значительно старшего возраста (средний возраст соответственно $43,9 \pm 12,12$ лет и $46,7$ лет) в отличие от наших данных, где средний возраст больных был $27,2 \pm 0,45$ лет. При этом надо отметить некоторое повышение величины ГИС в рамках системы Chevallier у больных ХГС с СКГ ($p=0,091$) в нашем исследовании.

К сожалению, не удалось найти явных различий в клинικο-параклиническом спектре изменений у больных ХГС с СКГ с генотипами 1b и 3a HCV, что обусловлено, по всей вероятности, малым числом наблюдений ($n=7$ и $n=10$ человек). Кстати, и в работах с более значимой выборкой [148, 207] не получено достоверных различий по вышеуказанному феномену у больных ХГС с различными генотипами HCV. Однако ряду исследователей удалось найти связь криоглобулинемии с определенным генотипом, но только у пациентов более старших возрастных групп. Так, в исследовании [101] криоглобулинемия чаще выявлялась при 3a генотипе у больных со средним возрастом - 43 года, в публикации [154] при генотипе 2 со средним возрастом $60 \pm 7,5$ лет.

Что касается больных ХГС без СКГ с генотипами 1b и 3a HCV, то, несмотря на репрезентативность сравниваемых групп больных (соответственно $n=29$ и $n=33$ человека), также не удалось обнаружить значимых различий в клиническом статусе и параклинических показателях, за исключением одного показателя, оценивающего стадию заболевания в рамках системы Ishak. Так, у больных с генотипом 3a величина ГИС достоверно выше, чем у пациентов с генотипом 1b ($p=0,038$).

Таким образом, полученные результаты дают основание полагать, что СКГ развивается у больных ХГС молодого возраста через $6,03 \pm 0,77$ лет. При этом в обсуждаемой группе пациентов с СКГ имеет место гиперпродукция РФ с увеличением частоты встречаемости этого показателя.

Переходя к следующему разделу обсуждения, посвященному анализу ВПП у больных ХГС молодого возраста, необходимо сделать некоторое пояснение. Как свидетельствуют данные литературы, спектр ВПП чрезвычайно широк с охватом 21-29 позиций [60, 20, 8]. Например, СКГ, поражение суставов, почек, щитовидной железы, кожи, иммунная тромбоцитопения и т.д. Даже высказано мнение об отсутствии органа или системы, которые не могли быть вовлечены в патологический процесс при СКГ [25]. В то же время патогенез части этих ВПП обусловлен СКГ (артриты, артралгии, поражение кожи и т.д.) [8]. Поэтому спектр клинических проявлений СКГ также очень широк, куда входят артралгии, поражения кожи, почек, мышц, легких, выявление РФ, снижение ГАК и т. д. [20]. Исходя из этого, анализ таких проявлений СКГ как слабость, артралгии, уровень РФ и ГАК у больных ХГС молодого возраста мы разобрали в разделе, посвященном оценке течения ХГС у пациентов молодого возраста с наличием СКГ.

В данном разделе будет развернуто обсуждение стигматов ВПП вне рамок СКГ. Так, поражение кожи в виде крапивницы и папулезно-эритематозных высыпаний отмечено у 5,5% больных, что отражает распространенность изменений кожи у больных ХГС, диапазон которых составляет 3,5-7% [93, 122].

Суставной синдром в виде артралгий обнаружен у 11,9% больных ХГС при среднем возрасте $27,2 \pm 0,45$ лет. Практически аналогичный результат (13,3%) представлен в работе Н.В.Бушуевой и др. [35], в сопоставимой группе пациентов по возрасту и продолжительности болезни. В то же время в публикациях Т.М. Игнатовой [20], Р.Сасoub et al. [124] и YH. Lee et al. [106] – соответственно у 19% и 35% больных со средним возрастом соответственно 46 ± 16 лет и 56,9 лет. Таким, образом, создается впечатление о явной

тенденции, указывающей на учащение суставных проявлений с увеличением возраста пациентов с ХГС. Логичным следствием является вопрос о возможной роли генотипа HCV в таком проявлении суставного синдрома, как артралгии. Однако, как было указано выше, не удалось найти явных различий в частоте артралгий у пациентов с генотипами 1b и 3a HCV в исследованных нами группах сравнения, что соответствует данным [100], несмотря на более высокий возраст больных (47,8 лет) в указанной публикации.

Что касается тромбоцитопении, то это ВПП в нашем исследовании выявлено у 15,6% больных со средним возрастом $27,2 \pm 0,45$ лет. При сравнении частоты встречаемости указанного показателя в научных изысканиях оказалось, что тромбоцитопения по данным [20] выявлялась у 11,8% больных со средним возрастом 43 года, а по данным [93] - у 31,6% пациентов со средним возрастом 60 лет. В свою очередь очередной анализ данных о возможной взаимозависимости между тромбоцитопенией и генотипом HCV не выявил существенных различий в частоте регистрации тромбоцитопении у больных ХГС молодого возраста в зависимости от генотипа HCV. Подобный вывод сформулирован и в работе [82], где даже пациенты были явно старше в сравнении с исследованной нами группой больных (соответственно $57,1 \pm 12,6$ лет и $27,2 \pm 0,45$ лет). Представленные данные позволяют говорить о нечетко прослеживаемой тенденции учащения частоты тромбоцитопении с увеличением возраста пациентов с ХГС.

Логичным завершением оценки ВПП при ХГС является вовлечение щитовидной железы. Одним из наиболее важных методов, характеризующих наличие патологических изменений в ней считается определение гормонов СТ4 и ТТГ, а также АТ-ТГ, АТ-ТПО. Так, АТ-ТГ и АТ-ТПО в нашем исследовании выявлялись соответственно в 1,3% и 7,9% при среднем возрасте $27,2 \pm 0,45$ лет, а в исследовании [124] соответственно в 2% и 5% при среднем возрасте 46,7 лет. Суммарная частота выявления антител к щитовидной железе в нашем исследовании составила 10% при среднем возрасте пациентов $27,2 \pm 0,45$ лет, а в

исследовании [252], [20], [93] и [35] соответственно у 11%, 14,5%, 14,7% и 22,4% больных со средним возрастом соответственно 54 года, 43года, $50,16 \pm 16,08$ лет и мужчины-30,5 лет, женщины-37,5 лет.

Сравнение вышеприведенных данных дает основание сделать вывод, что частота встречаемости изменений тироспецифических показателей напрямую не зависит от возраста пациентов ХГС. Вероятным объяснением механизма вовлечения щитовидной железы в патологический процесс при ХГС могут служить результаты исследования, согласно которому предуготовленность поражения щитовидной железы обусловлена наличием достоверно увеличенного содержания антител к микросомам печени и почек первого типа [252]. При этом следует согласиться с мнением о том, что изолированное повышение тироспецифических антител даже с характерными для аутоиммунного тиреоидита сонографическими изменениями не может расцениваться при отсутствии манифестного или субклинического нарушения функции щитовидной железы как аутоиммунный тиреоидит [35]. Что касается возможной взаимосвязи между поражением щитовидной железы и генотипом HCV, то как было уже показано в начале этой главы, нам не удалось получить репрезентативных данных по изменению тиреоидного статуса у больных с генотипами 1b и 3a HCV. В этом плане наши данные перекликаются с результатами исследования [35] в сопоставимых с нами группах пациентов, не нашедших различий в тиреоидном статусе от соотношения генотипов HCV. Однако, следует указать работу [229], в которой удалось доказать взаимосвязь между содержанием антител к щитовидной железе и набором генотипов в виде микст-генотипа 1b+2b HCV.

Таким образом, оценивая раздел по характеру ВПП у больных ХГС молодого возраста необходимо сделать следующий вывод. Частота встречаемости таких ВПП, как СКГ, суставной синдром, в меньшей степени тромбоцитопения и поражение щитовидной железы имеют достаточно выраженную тенденцию к росту по мере увеличения возраста пациентов, что в

определенной мере связано, по всей видимости, с продолжительностью заболевания хронической HCV-инфекцией. Тем более что при использовании регрессионного анализа в работе [35] выявлена отчетливая зависимость частоты развития ВПП хронической HCV-инфекции от продолжительности страдания.

В то же время спектр и частота встречаемости ВПП у пациентов молодого возраста с небольшим сроком продолжительности болезни не столь велик с охватом 5 позиций (СКГ, артралгии, поражение щитовидной железы, кожи, тромбоцитопения). Возможно, при большем сроке продолжительности болезни значимо возрастет роль таких неиммунных механизмов, как нарушение микроциркуляции и гипоксия клеток печени [215], а при дальнейшем прогрессировании поражения печени развернутся в полной мере аутоиммунные процессы с формированием органоспецифических антител.

В плане возможного объяснения причин возникновения ВПП чрезвычайный интерес представляет гипотеза межмолекулярной генерализации K.Choudhuri [179] и его последователей V. Panoutsakopoulou [76] и J. L. Croxford [105], которая предполагает возможность запуска различными вирусами механизма молекулярной мимикрии с вовлечением множества гомологичных и собственных пептидов на интрамолекулярные и межмолекулярные аутоантигены и формированием механизма «генерализации эпитопов», что позволяет обойти регулирующие механизмы и полноценные этапы первичного иммунного ответа [194]. В свою очередь распространение эпитопов представляет основу для превращения аутоагрессии к нескольким эпитопам в развернутую агрессию с более широким охватом множества эпитопов [194, 273]. Решающее значение в развитии ВПП имеет лимфотропность HCV с преимущественной репликацией в В-лимфоцитах и синтезом различных антител, в том числе и криоглобулинов [20].

Во всяком случае, в последние годы опубликованы данные о перераспределении HCV между различными средами организма, в том числе и

субпопуляциями Т и В-лимфоцитов при длительном течении заболевания, что создает основу для реализации ВПП хронической HCV-инфекции [35].

При изучении взаимоотношений генотипов 1b и 3a HCV и ВПП хронической HCV-инфекции в данном исследовании не удалось получить существенных различий, как и в ряде других изысканий. При этом имеются публикации, где подобная связь выявлена, правда, с другими генотипами HCV, в частности 2ac [274]. В связи с этим логично вытекает вывод о целесообразности продолжения исследовательской работы по указанной теме с различными генотипами HCV с привлечением больших контингентов пациентов с ХГС.

Итак, результаты проведенного нами исследования позволили обнаружить статистически значимые различия в клинко-параклинических показателях у больных ХГС молодого возраста с генотипами 1b и 3a. Это стало основанием для формирования основных положений выдвигаемой нами концепции, с позиций которой можно было бы объяснить происхождение клинических вариантов течения ХГС. Концепция разработана на основании как полученных нами результатов, так и материалов отечественной и иностранной литературы.

Генотип HCV оказывает существенное влияние на формирование и течение болезненного процесса при хронической HCV-инфекции, находящегося под воздействием такого независимого фактора, определяющего прогрессирование заболевания, как молодой возраст пациентов в момент инфицирования. При этом наибольшую активность в указанном аспекте проявляет генотип 3a HCV в отсутствии большинства известных факторов, влияющих на темп прогрессирования хронической HCV-инфекции.

В последующем включаются неимунные механизмы, ведущие к ускорению движения маховика стереотипных системных аутоиммунных реакций, обусловленных перераспределением HCV между средами организма и субпопуляций Т- и В-лимфоцитов с одновременным формированием различных ВПП. Это ведет к стиранию влияния генотипов 1b и 3a HCV на

характер клинического течения хронической HCV-инфекции, проявляющейся криоглобулинемическим синдромом.

Предложенная концепция способствует более глубокому пониманию вопросов патогенеза ХГС и, в итоге, более раннему распознаванию заболевания, а значит оптимизации исходов рассматриваемой болезни.

ВЫВОДЫ

1. Клинические и лабораторно-инструментальные проявления у больных хроническим гепатитом С молодого возраста с генотипом 1b характеризуются достоверно чаще наблюдаемыми диспептическими расстройствами, объективными признаками поражения поджелудочной железы, повышенными значениями ГГТП, ЦИК, снижением гемолитической активности комплемента и слабой степенью фиброза в рамках системы Ishak.
2. Клинико-параклинические переменные у больных хроническим гепатитом С молодого возраста с генотипом 3a включают статистически значимые увеличение размера и площади селезенки, повышение содержания в сыворотке крови РФ, увеличение размеров левой доли печени, повышение линейной скорости кровотока в селезеночной артерии, более выраженную активность воспалительного процесса по суммарному ИГА за счет перипортального компонента в рамках системы Knodell, клеточную инфильтрацию портальных трактов в рамках системы Ishak, септ и большую выраженность фиброза.
3. Внепеченочные проявления (СКГ, поражение суставов, кожи, нарушение функции щитовидной железы и тромбоцитопения) у больных ХГС молодого возраста с генотипами 1b и 3a HCV регистрируются в 37,6 % случаев, среди которых наиболее часто встречается СКГ (20,7%). При этом длительность болезни у пациентов ХГС молодого возраста с наличием СКГ достоверно больше ($6,03 \pm 0,77$ лет) в сравнении с таковой у больных ХГС без СКГ.
4. Выявленный у больных молодого возраста с хроническим гепатитом С криоглобулинемический синдром характеризуется прежде всего астеническими расстройствами (41,2%), артралгиями (17,6%) и крапивницей (5,9%), а также значимым увеличением частоты встречаемости и содержания РФ в сыворотке крови. При этом гиперпродукция РФ достоверно чаще имеет место у пациентов с генотипом 3a HCV.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Для профилактики формирования криоглобулинемического синдрома у больных ХГС молодого возраста показано определение генотипа HCV, РФ, ГАК и выявление криоглобулинов.
2. С целью замедления темпов прогрессирования заболевания и перехода его в цирроз печени необходимо обращать особое внимание при динамическом наблюдении на больных молодого возраста с выявленной криоглобулинемией и значениями ИГА более 6 баллов по шкале Knodell.
3. При однократной регистрации изменений в параметрах функции щитовидной железы у молодых пациентов ХГС рекомендуется повторное гормональное исследование и назначение консультации эндокринолога.
4. Полученные в ходе исследования данные, касающиеся клинико-параклинических особенностей ХГС у лиц молодого возраста с генотипами 1b и 3a могут быть использованы в дальнейшей разработке указанной тематики в контексте расширения возможностей распознавания хронических вирусных поражений печени в виде выявления других вариантов клинического течения ХГС, вызванного другими генотипами HCV.
5. Результаты исследования могут быть использованы для совершенствования педагогического процесса при рассмотрении вопросов диагностики ХГС с различными генотипами и назначения адекватных схем лечения с целью эрадикации HCV.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Аруин Л.И. Морфологическая классификация хронического гепатита / Л.И.Аруин // Архив патологии .- 1995 .- Т.57,№3 .- С.3-6.
2. Балаян М.С. Энциклопедический словарь - вирусные гепатиты / М.С.Балаян, М.И.Михайлов .- М.: Амипресс,1999 .- 304 с.
3. Белозеров Е.С. Вирусный гепатит / Е.С. Белозеров, Е.А. Иоанниди.- М.:АПП»Джангар», 2004 .- 160 с.
4. Бондаренко А. Л. Неблагоприятные прогностические иммунологические и иммуногенетические факторы формирования цирроза печени у больных хроническим гепатитом С / А.Л.Бондаренко, С.В.Барамзина // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии .- 2004 .- № 4 .- С.54-59.
5. Вирусная нагрузка и тяжесть заболевания гепатитом С: есть ли связь?/ Е.И. Лакина, О.В. Масалова, А.А. Абдулмеджидова [и др.] // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы .- 2001.- № 3 .- С.18-20.
6. Вишневская Т.В. Маркеры вируса гепатита С в клетках и в сыворотке крови больных острым и хроническим гепатитом С: дис. ...канд. биол. наук: 03.00.03 / Вишневская Татьяна Викторовна; ГУ НИИ вирусол. им.Д.И. Ивановского РАМН .- Москва,2006 .- 135 с.
7. Влияние гетерогенности аминокислотной последовательности на иммунореактивность комплекса антигенных эпитопов, локализованного в пределах 1192-1456 аминокислот белка NS3 вируса гепатита С / Т.И.Уланова, В.Ф.Пузырев, А.Н.Бурков [и др.] // Вопросы вирусологии .- 2006 .- № 1 .- С. 28-30.
8. Внепеченочные проявления хронических диффузных заболеваний печени / З.Г.Апросина, Т.Н. Лопаткина, Э.З. Бурневич [и др.] // Практическая гепатология / Под ред. Н.А. Мухина .- М.: ЗАО «АПД», 2004 .- С.162 -167.

9. Гематологические синдромы у больных хроническим гепатитом С / Е.А.Лукина, Е. П.Сысоева., С. А Луговская [и др.] // Терапевтический арх .- 2000 .- №7 .- С.60-62.
10. Гордовская Н.Б. Варианты поражения почек при HCV-инфекции / Н.Б. Гордовская // Гепатологический форум .- 2005 .- №3 .- С.13-15.
11. Груздев М.П. Значение кристаллооптических свойств биосред в диагностике и оценке эффективности лечения заболеваний гепатопанкреатической зоны: дис. ...д-ра мед. наук: 14.00.05 / Груздев Михаил Павлович; Уральская гос. мед. акад.- Екатеринбург, 2000 .- 250 с.
12. Гусев Д.А. Хронический гепатит С: течение, прогноз и лечение больных в военно-медицинских учреждениях: дис. ...д-ра. мед. наук: 14.00.10 / Гусев Денис Александрович; Военно - мед. акад. им.С.М. Кирова .- СПб., 2006 .- 334с.
13. Диагностические возможности методов неинвазивной оценки фиброза при диффузных заболеваниях печени / И.Ю.Пирогова, С.А.Пышкин, Е.В.Ефремов [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии .- 2009 .- № 4 .- С.48 -54.
14. Дуданова О.П. Клинико- диагностические особенности и прогноз эффективности терапии различных фенотипических и генотипических форм хронических гепатитов В, С и микст-гепатитов: дис. ...д-ра мед. наук: 14.00.05 / Дуданова Ольга Петровна; Петрозаводский гос. ун-т .- СПб., 2006 .- 322 с.
15. Ершов Ф.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Ф.И. Ершов, О.И. Киселев .- М.:ГЭОТАР-Медиа,2005 .- 368 с.
16. Закономерности распространения вируса гепатита С и его генотипов в России и странах СНГ / Д.К.Львов, Е.И.Самохвалов, С.Миширо [и др.] // Вопр. вирусологии .- 1997 .- №4 .- С.157-161.
17. Значение морфологических исследований в диагностике и лечении парентеральных вирусных гепатитов / К.В.Жданов, Ю.В. Лобзин, Д.А. Гусев [и др.] // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы .- 2003 .- № 2 .- С.11-16.

18. Знойко О.О. Клинико-патогенетические особенности естественного течения вирусного гепатита С и оптимизация лабораторно-диагностических критериев исходов заболевания: автореф. дис. ...д-ра мед. наук: 14.00.10 / Знойко Ольга Олеговна; Московский гос. мед-стом.ун-т .- Москва, 2008 .- 44 с.
19. Ивашкин В.Т. Особенности иммунного ответа у больных хроническим вирусным гепатитом С / В.Т.Ивашкин, С.Н. Мамаева, Е.А.Лукина // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии .- 2001.- №3.- С.24-30.
20. Игнатова Т.М. Хронический гепатит С / Т.М. Игнатова // Практическая гепатология / Под ред. Н.А.Мухина .- М.: ЗАО «АПД», 2004 .- С.78 -95.
21. Изменение показателей гуморального и клеточного иммунитета у пациентов с хроническим гепатитом С различной степени тяжести /О.В.Масалова, А.Г.Абдулмеджидова, К.В.Моргунов [и др.] // Вопр. вирусологии .- 2003 .- №3 .- С.15-19.
22. Исаков В.А. Хронический вирусный гепатит С с нормальным уровнем аминотрансфераз: лечить или же не лечить? / В.А.Исаков // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание .- 2008 .- Т.1, №1.- С.20-23.
23. Клинико-иммунологические особенности течения хронического вирусного гепатита С при HCV-моноинфекции и HCV+HIVкоинфекции /Д.К. Баширова, О.М. Романенко, И.М. Хаертынова [и др.] // Казанский медицинский журнал .- 2005 .- Т.86 .- № 2 .- С.142-149.
24. Клинико-патогенетическое значение определения РНК и антигена вируса гепатита С в ткани печени, сыворотке и мононуклеарных клетках периферической крови больных хроническим гепатитом С / Н.В.Бушуева, П.Е.Крель, Е.И.Исаева [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии .- 2003 .- Т.13,№ 2 .- С.42-50.
25. Козловская Л.В. Криоглобулинемия / Л.В.Козловская, С.Ю. Милованова, С.В.Тэгай // Гепатологический форум .- 2005 .- Т.3 .- С.2-7.
26. Комиссаров С.Н. Сравнительная клинико-лабораторная и морфолгическая характеристика хронических гепатитов С и В с учетом

регенераторной способности печени: дис. ...канд. мед. наук: 14.00.10 / Комиссаров Сергей Николаевич; СПб. гос. мед. акад. им. И.И.Мечникова.- СПб.,2008 .- 199с.

27. Курамшин Д.Х. Иммунотропные свойства возбудителя вирусного гепатита С / Д.Х.Курамшин, С.В.Сенников, В.А.Козлов // Журн. микробиологии .- 2004 .- №2 .- С.110-114.

28. Ларина Е.А. Изменения портальной и центральной гемодинамики у больных хроническими диффузными заболеваниями печени по данным сонографии / Е.А. Ларина, Т.Н.Постникова, С.В.Бердников // Тезисы докладов II съезда кардиологов Уральского федерального округа .- Екатеринбург,2007.- С.238-244.

29. Логинов А.С. Хронические гепатиты и циррозы печени / А.С.Логинов, Ю.В. Блок .- М.: Медицина,1987 .- 272с.

30. Лопаткина Т.Н. Хронический гепатит С: внепеченочные проявления, особенности клинического течения, диагностика / Т.Н. Лопаткина // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы .- 2000 .- №2 .- С.5-6.

31. Львов Д.К. Новые и вновь возникающие вирусные инфекции / Д.К.Львов // Вопросы вирусологии .- 2000 .- №4 .- С.4-7.

32. Маевская М.В. «Есть ли безопасная» доза алкоголя для больных гепатитом С / М.В.Маевская // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии .- 2005 .- №4 .- С.2-5.

33. Маевская М.В. Хронический вирусный гепатит / М.В.Маевская, В.Б. Золотаревский // Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей / Под ред.академика РАМН В.Т.Ивашкина .- М.,2005 .- С.115-164.

34. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита: практическое руководство / К.- П. Майер; пер. с нем. М.И.Сикачевой .- М.:ГЭОТАР-МЕД,2004 .- 720 с.

35. Маркеры вируса гепатита С в ткани печени, сыворотке и мононуклеарных клетках периферической крови больных хроническим гепатитом С и внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции / Н.В.Бушуева, П.Е.

- Крель, Е.И. Исаева [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии .- 2005 .- Т.15,№ 2 .- С.73-81.
36. Медико-экономические стандарты II-V уровень (терапия) / Департамент здравоохранения администрации Свердловской области .- Екатеринбург,1995 .- 384 с.
37. Методические указания по применению унифицированных клинических лабораторных методов исследований / Первый МОЛГМИ; под ред. В.В.Меньшикова .- М.,1977 .- С.27-29.
38. Милованова С.Ю. Характеристика хронического гепатита С, протекающего с криоглобулинемией: дис...канд. мед. наук: 14.00.05 / Милованова Светлана Юрьевна; Московская мед. акад. им. И.М.Сеченова .- Москва,2005 .- 110 с.
39. Михайлов М.И. Лабораторная диагностика гепатита С (серологические маркеры и методы их выявления) / М.И. Михайлов // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы .- 2002 .- № 2 .- С.4-9.
40. Мухин Н.А. Криоглобулинемический нефрит, ассоциированный с хронической инфекцией вируса гепатита С / Н.А.Мухин, Л.В.Козловская, Е.Ю.Малышко // Терапевтический арх .- 2000 .- №6 .- С.5-9.
41. Наборы серии «РеалБест» для диагностики вирусных патогенов методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени / М.К. Иванов, В.Д. Порываев, А.В.Трухина [и др.] // Новости «Вектор-Бест»,2008 .- №4 .- С.16-19.
42. Некрасова Т.П. Полуколичественная морфологическая оценка активности воспаления и выраженности фиброза при хронических заболеваниях печени / Т.П.Некрасова // Клиническая гепатология .- 2005 .- Т.2, №2 .- С.42-45.
43. Никитин В.Ю. Иммунопатогенез и иммунологические критерии прогрессирования хронического вирусного гепатита С: дис...д-ра мед. наук: 14.00.36, 14.00.46 / Никитин Владимир Юрьевич; Военно - мед. акад. им. С.М. Кирова.- СПб.,2007 .- 318 с.
44. Ногаллер А.М. Хронические гепатиты и циррозы печени / А.М.Ногаллер, К.Ю.Юлдашев .- Ташкент: Медицина,1997 .- 279 с.

45. Онищенко Г.Г. Распространение вирусных гепатитов как угроза национальной безопасности / Г.Г. Онищенко, Л.А. Дементьева// Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии .- 2003 .- №4 .- С.93-99.
46. Осканова Р. С. Особенности клиники и диагностики хронического гепатита С у больных неходжкинскими В-клеточными лимфомами: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.05 / Осканова Резида Суламбековна; Рос. гос. мед. ун-т .- М,2007 .- 27с.
47. Особенности течения HCV-инфекции и генотип вируса гепатита С/ О.Л.Соболевская, И.А.Отмахова, Е.А. Михайлова [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии: приложение № 29, материалы XII Российской конференции «Гепатология сегодня» .- 2007 .- С.41.
48. Плюснин С.В. Сравнительная характеристика эффективности и стоимости лечения хронического гепатита С отечественным и зарубежным интерфероном / С.В.Плюснин, В.И.Васенко, А.И.Хазанов // Клинические аспекты авиационной медицины .- М.: ГВМУ МО РФ, 7 ЦВКАГ, 2002 .- С.257-259.
49. Подымова С.Д. Болезни печени: руководство для врачей / С.Д.Подымова .- М.: Медицина,1993 .- 554 с.
50. Поражение больших слюнных желез у больных хроническим гепатитом С / Е.В.Эсауленко, Ю.Н.Штапров, Т.В.Кудрявцева [и др.] // Мир вирусных гепатитов .- 2007 .- №1.- С. 8-13.
51. Радченко В.Г. Основы клинической гепатологии / В.Г.Радченко, А.В. Шабров, Е.Н. Зиновьева // Спб.:Диалект, 2005 .- 864 с.
52. Раевнева Т. Г. Нарушения внутripеченочной гемодинамики при острых и хронических гепатитах, выявляемые с помощью ультразвуковой доплерометрии / Т. Г. Раевнева // Новости лучевой диагностики .- 2000 .- № 2 .- С.29-31.
53. Рамазанов Ш.Р. Показатели метаболизма железа и системы цитокинов у больных хроническим гепатитом С: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.05 /

Рамазанов Шамиль Рамазанович; Дагестанская гос. мед. акад .- Махачкала, 2009 .- 20с.

54. Распределение генотипов вируса гепатита С на территории Приморского края / Л.Ф.Скляр, В.А.Иванис, А.Ф. Попов [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал .- 2005 .- № 2 .- С.72-74.

55. Резникова Л.С. Комплемент и его значение в иммунологических реакциях / Л.С.Резникова.- М.:Медицина,1967 .- 272 с.

56. Результаты клинико-лабораторных исследований при различных генотипах хронического гепатита С / Е.Я.Глазкова, Л.Л.Попова, Е.А. Мельникова [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии: приложение № 30, материалы 13 Российской Гастроэнтерологической Недели .- 2007 .- С.76.

57. Романова Е.Б. Клинико-иммунологические и иммуногенетические аспекты фиброгенеза печени при хроническом гепатите С: автореф. дис...д-ра мед. наук: 14.00.10 / Романова Елена Борисовна; Ростовский гос. мед. ун-т .- М, 2008 .- 39с.

58. Руководство по геронтологии / Под. ред. акад. РАМН В.Н. Шабалина .- М.: «Цитадель-трейд», 2005 .- 800 с.

59. Серов В.В. Сравнительная морфологическая характеристика хронических вирусных гепатитов В и С / В.В. Серов // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии .- 1999 .- Т.9, № 1.- С.36-40.

60. Серов В.В. Хронический вирусный гепатит / В.В.Серов, З.Г.Апросина .- М.:Медицина, 2002 .- 384 с.

61. Современная эпидемиологическая характеристика гепатита С в Российской Федерации и пути совершенствования профилактики этой инфекции / И.В.Шахгильдян, О.Н.Ершова, С.Н.Кузин [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии: приложение № 29, материалы XII Российской конференции «Гепатология сегодня» .- 2007 .- С.46.

62. Современная эпидемиологическая характеристика HCV- инфекции (на примере крупного промышленного центра Северо - Запада России - города Череповца) / О.Н.Ершова, Т.В.Коленова, И.В.Шахгильдян [и др.] // Мир вирусных гепатитов .- 2006 .- № 3.- С.9-15.
63. Факторы вируса и хозяина в развитии и прогрессировании хронических вирусных гепатитов В и С / В.В.Серов, Н.В.Бушуева, Т.М.Игнатова [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии .- 2006 .- № 4 .- С.12-23.
64. Цыганко Е.В. Распределение генотипов вируса гепатита С в Екатеринбурге: динамика эпидемиологического процесса / Е.В. Цыганко, С.Ю. Ковалев // Молекулярная диагностика -2007: тез. докл. 4 Всероссийск. науч .- практ. конф .- Москва,2007 .- Т.1.- С.279-283.
65. Цыкина М.Н. Спектр генотипов вируса гепатита С, циркулирующих на территории Тамбовской области / М.Н.Цыкина, М.Н.Севостьянова // Мир вирусных гепатитов .- 2007 .- №2 .- С.2-7.
66. Шахгильдян И.В. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) / И.В.Шахгильдян, М.И.Михайлов, Г.Г. Онищенко . - М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003 .- 384 с.
67. Шипов О.Ю.Диагностика портальной гипертензии при ультразвуковой ангиографии печени: дис. ...канд. мед. наук: 14.00.19 / Шипов Олег Юрьевич; Мед. центр Управления делами Президента РФ .- М, 2002 .- 110с.
68. Эллиниди В.Н. Практическая иммуногистоцитохимия: методические рекомендации / В.Н.Эллиниди, Н.В. Аникеева, Н.А. Максимова .- СПб.: ВЦЭРМ МЧС России, 2002 .- 36 с.
69. A case-control study of risk factors for hepatitis C infection in patients with unexplained routes of infection / M.Karmochkine, F.Carrat, O.Dos Santos [et al.] // J Viral Hepat .- 2006 .- Vol.13, №11.- P.775-782.

70. A clinical and virological study of hepatitis C virus-related cryoglobulinemia in Germany / SM.Weiner, T.Berg, H.Berthold [et al.] // J Hepatol .- 1998 .- Vol.29, № 3 .- P.375 -384.
71. A histological semiquantitative scoring system for evaluation of hepatic fibrosis in needle liver biopsy specimens: comparison with morphometric studies / M.Chevallier, S.Guerret, P.Chossegros [et al.] // Hepatology .- 1994 .- Vol. 20, №2 .- P.349-355.
72. Agnello V. The etiology and pathophysiology of mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection / V.Agnello // Springer Semin Immunopathol .- 1997 .- Vol.19, №1 .- P.111-129.
73. Ali A.A. Oral lichen planus in relation to transaminase levels and hepatitis C virus / A.A. Ali, C.S. Suresh //J Oral Pathol Med .- 2007 .- Vol.36, №10 .- P.604-608.
74. Alter HJ. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome / HJ.Alter, LB.Seeff // Semin Liver Dis .- 2000 .- Vol.20, №1 .- P.17-35.
75. Analysis of histopathological manifestations of chronic hepatitis C virus infection with respect to virus genotype / S. Mihm, A.Fayyazi, H.Hartmann [et al.] // Hepatology .- 1997 .- Vol. 25, №3 .- P.735-739.
76. Analysis of the relationship between viral infection and autoimmune disease / V.Panoutsakopoulou, ME.Sanchirico, KM.Huster [et al.] // Immunity .-2001 .- Vol.15, №1 .- P.137-147.
77. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in hepatitis C virus associated rheumatological manifestations and Sjogren's syndrome / D.Sene, P.Ghillani-Dalbin, N.Limal [et al.] // Ann Rheum Dis .- 2006 .- Vol.65, №3 .- P.394- 397.
78. Anzola M. Hepatocellular carcinoma: role of hepatitis B and hepatitis C viruses proteins in hepatocarcinogenesis /M.Anzola // J Viral Hepat .- 2004 .- Vol.11 .-P. 383-393.
79. Arthritis in patients with chronic hepatitis C virus infection / J.Rivera, A.Garcia-Monforte, A.Pineda [et al.] // J Rheumatol .-1999 .- Vol.26 .- P.420- 424.

80. Association between hepatitis C virus infection and oral lichen planus in Israeli patients / N.Yarom, N. Dagon, E.Shinar [et al.] // *Isr Med Assoc J* .-2007 .- Vol.9, №5 .- P.370-372.
81. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection / AL.Mason, JY.Lau, N.Hoang [et al.] // *Hepatology* .- 1999 .- Vol. 29,№ 2 .- P.328-333.
82. Autoimmune thrombocytopenia related to chronic hepatitis C virus infection / AJ.de Almeida, M.Campos-de-Magalhaes, CL.Antonietti [et al.] // *Hematology* .- 2009 .- Vol.14, № 1 .- P.49-58.
83. Barth H. Hepatitis C virus entry: Molecular biology and clinical implications / H.Barth, TJ.Liang, TF.Baumert // *Hepatology* .- 2006 .- Vol.44, №3 .- P.527-535.
84. Bowden D.S. Chronic hepatitis C virus infection: genotyping and its clinical role / D.S.Bowden, M.D.Berzsenyi // *Future Microbiol* .- 2006 .- Vol.1, №1 .- P. 103-112.
85. Brass V. Molecular virology of hepatitis C virus (HCV): 2006 update / V.Brass, D.Moradpour, HE.Blum // *Int J Med Sci* .-2006 .- Vol.3, №2 .- P.29-34.
86. Brunt EM. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond / EM.Brunt // *Hepatology* .-2000 .- Vol.31, №1 .- P.241-246.
87. Characterization of full-length hepatitis C virus genotype 4 sequences / J. Timm, M.Neukamm, T.Kuntzen [et al.] // *J Viral Hepat* .-2007 .- Vol.14, №5 .- P.330-337.
88. Chen S. L. The natural history of hepatitis C virus (HCV) Infection / S. L.Chen, T.R.Morgan // *Int J Med Sci* .- 2006 .- Vol. 3 .- P.47-52.
89. Chevaliez S. Hepatitis C virus: Virology, diagnosis and management of antiviral therapy / S.Chevaliez, JM.Pawlotsky // *World J Gastroenterol* .-2007 .- Vol.13, №17.- P.2461-2466.
90. Chronic hepatitis C and skin diseases: a review / M.S.Daoud, L.E.Gibson, S.Daoud [et al.] // *Mayo Clin Proc* .-1995 .- Vol.70, №6 .- P.559-564.

91. Chronic hepatitis C and type II diabetes mellitus: a prospective cross-sectional study / CO.Zein, C.Levy, A.Basu [et al.] // Am J Gastroenterol .- 2005 .- Vol.100, №1 .- P. 48-55.
92. Chronic hepatitis C virus infection: is there a correlation between HCV genotypes and the level of viremia? / D.Delic, Z.Nesic, J.Simonovic [et al.] // Med Pregl .- 2006 .- Vol.59, №5-6 .- P.230-234.
93. Chronic hepatitis C virus infection: prevalence of extrahepatic manifestations and association with cryoglobulinemia in Bulgarian patients / DV.Stefanova-Petrova, AH.Tzvetanska, EJ.Naumova [et al.] // World J Gastroenterol .-2007 .- Vol.65 .- P.6518-6528.
94. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging / V.J. Desmet, M. Gerber, J.H. Hoofungle [et al.] // Hepatology .-1994 .-Vol.19, №6 .- P. 1513-1520.
95. Clinical significance of portal lymphoid aggregates/follicles in Chinese patients with chronic hepatitis C / JC.Luo, SJ.Hwang, CR.Lai [et al.] // Am J Gastroenterol .- 1999 .- Vol. 94, №4 .- P.1006-1011.
96. Clinical spectrum of cryoglobulinaemic neuropathy / F.Gemignani, F.Brindani, S.Alfieri [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry .-2005 .- Vol.76, №10 .- P.1410 - 1414.
97. Clinical, virologic and pathologic significance of elevated serum gamma-glutamyltranspeptidase in patients with chronic hepatitis C / SJ.Hwang, JC.Luo, CR.Lai [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei) .- 2000 .- Vol. 63, №7 .- P.527-535.
98. Clinicopathological analysis and therapy in hepatitis C virus-associated nephropathy / A.Komatsuda, H.Imai, H.Wakui [et al.] // Intern Med .- 1996 .- Vol.35, № 7 .- P.529-533.
99. Cohen P. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus / P.Cohen // Presse Med .- 2000 .- Vol. 29, № 4 .- P.209-214.

100. Comparative study of hepatitis C virus genotypes 1 and 3 in Salvador, Bahia / L.Codes, L.Freitas, R.Santos-Jesus [et al.] // *Braz J Infect Dis* .- 2003 .- Vol.7 .- P.409-417.
101. Comparative study of patients with chronic hepatitis C virus infection due to genotypes 1 and 3 referred for treatment in southeast Brazil [Электронный ресурс] / AG.Vigani, MH. Pavan, R.Tozzo [et al.] // *BMC Infect Dis* .- 2008 .- Vol.8 .- P.164.-
Режим доступа: [http:// www.biomedcentral.com/1471-2334/8/164/pre](http://www.biomedcentral.com/1471-2334/8/164/pre).
102. Consensus Proposals for a Unified System of Nomenclature of Hepatitis C Virus Genotypes / P.Simmonds, J.Bukh, C.Combet [et al.] // *Hepatology* .- 2005.- Vol.42 .- P.962-973.
103. Cormier M. The role of hepatitis C support groups / M. Cormier // *Gastroenterol Nurs* .- 2005 .- Vol. 28, Suppl.3 .- P.S4-S9.
104. Cornberg M. New approaches and therapeutic modalities for the treatment of patients with chronic hepatitis C / M.Cornberg, MP.Manns // *Ann Hepatol* .- 2005 .- Vol.4, №3 .- P.144-150.
105. Croxford J.L. Epitope spreading and molecular mimicry as triggers of autoimmunity in the Theiler's virus-induced demyelinating disease model of multiple sclerosis / J.L.Croxford, J.K.Olson, S.D. Miller // *Autoimmun Rev* .- 2002 .- Vol.1, №5 .- P.251-260.
106. Cryoglobulinaemia and rheumatic manifestations in patients with hepatitis C virus infection / YH.Lee, JD.Ji, JE.Yeon [et al.] // *Ann Rheum Dis* .-1998 .- Vol.57 .- P.728 -731.
107. Cryoglobulinaemia associated with hepatitis C virus: influence of HCV genotypes, HCV-RNA viraemia and HIV coinfection / M. Ramos-Casals, X. Forns, P. Brito-Zeron [et al.] // *J Viral Hepat* .- 2007 .- Vol.14, №10 .- P.736-742.
108. Cryoglobulinaemia in hepatitis C-positive patients in Iran / MB.Owlia, R.Sami, M.Akhondi [et al.] // *Singapore Med J* .- 2007 .- Vol.48 .- P.1136 -1139.
109. D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection: Cryoglobulinemic glomerulonephritis / G.D'Amico // *Kidney Int* .- 1998 .- Vol.54 .- P.650-671.

110. De Cock L. Serotyping and genotyping of hepatitis C virus in Belgium / L.De Cock, R.Vranckx // *Infection* .-2003 .- Vol.31, №2 .- P.92-97.
111. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection / R.Thimme, D.Oldach, KM.Chang [et al.] // *J Exp Med* .- 2001.- Vol.194, №10 .- P.1395-1406.
112. Dev A. Ethnic and cultural determinants influence risk assessment for hepatitis C acquisition / A. Dev, V.Sundararajan, W.Sievert // *J Gastroenterol Hepatol* .- 2004 .- Vol.19, № 7 .- C.792-798.
113. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C / DB.Strader, T.Wright, DL.Thomas [et al.] // *Hepatology* .- 2004 .- Vol.39, №4 .- P.1147-1171.
114. Dienhart P.W. Management of Hepatitis C Virus in Patients with Porphyria Cutanea Tarda / P.W.Dienhart, R.K. Sterling // *Cur Hepat Rep* .- 2005.- Vol.4 .- P.104-111.
115. Diversity and origin of hepatitis C virus infection among unpaid blood donors in the Netherlands / TJ.van de Laar, MH.Koppelman, AK.van der Bij [et al.] // *Transfusion* .- 2006 .- Vol. 46, №10 .- P.1719-1728.
116. Does the clinical outcome of hepatitis C infection vary with the infecting hepatitis C virus type? / M.J.Sweeting, D.De Angelis, L.J.Brant [et al.] // *J Viral Hepat* .- 2007 .- Vol.14, №3 .- P. 213-220.
117. Epidemiology of hepatitis C virus infection / S.Bellentani, L.Miglioli, G.Bedogni [et al.] // *Minerva Gastroenterol Dietol* .- 2005 .- Vol.51, №1 .- P.15-29.
118. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population / ME.Allison, T.Wreghitt, CR.Palmer [et al.] // *J Hepatol* .- 1994 .- Vol.21, № 6 .- P.1135-1139.
119. Expansion of peripheral blood CD5+ B cells is associated with mild disease in chronic hepatitis C virus infection / MP.Curry, L.Golden-Mason, N.Nolan [et al.] // *J Hepatol* .- 2000 .- Vol.32, №1 .- P.121-125.

120. Expression of endocrine autoantibodies in chronic hepatitis C, before and after interferon-alpha therapy / G.Murdolo, D.Francisci, F.Forini [et al.] // J Endocrinol Invest .- 2002 .- Vol.25 .- P.938 -946.
121. Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C and hepatitis C virus serotypes / JM.Pawlotsky, F.Roudot-Thoraval, P.Simmonds [et al.] // Ann Intern Med .- 1995.- Vol.122, №3 .- P.169-173.
122. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients / P.Cacoub, C.Renou, E.Rosenthal [et al.] // Medicine .- 2000 .- Vol.79 .- P.47-56.
123. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection / A.Galossi, R.Guarisco, L.Bellis [et al.] // J Gastrointestin Liver Dis .- 2007 .- Vol.16, №1.- P.65-73.
124. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C / P.Cacoub, T.Poynard, P.Ghillani [et al.] // Arthritis Rheum .- 1999 .- Vol. 42 .- P.2204-2212.
125. Extrahepatic manifestations of hepatitis C among United States male veterans / HB.El-Serag, H.Hampel, C.Yeh [et al.] // Hepatology .- 2002 .- Vol.36, № 6 .- P.1439-1445.
126. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection: a general overview and guidelines for clinical approach / AL.Zignego, C.Ferri, SA.Pileri [et al.] // Dig Liver Dis .- 2007 .- Vol. 39 .- P.2-17.
127. Failure to find an association between hepatitis C virus and thyroid autoimmunity / RA.Metcalf, G.Ball, G.Kudesia [et al.] // Thyroid .- 1997 .- Vol.7, №3 .- P.421-424.
128. Fallon M.B. Intrahepatic cholestasis / M.B.Fallon, J.M.Anderson, J.L.Boyer // Diseases of liver / L.Schiff, E.R.Schiff, eds.-Philadelphia: J.B.Lippincott comp.,1993.-P.343-361.
129. Fatigue in patients with chronic hepatitis C / T.Poynard, P.Cacoub, V.Ratziau [et al.] // J Viral Hepat .-2002 .- Vol.9, №4 .- P.295-303.

130. Fibrosis progression in initially mild chronic hepatitis C / S. Boccatto, R. Pistis, F. Noventa [et al.] // J Viral Hepat .-2006 .- Vol.13, № 5 .- P.297-302.
131. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis / RG.Knodell, KG. Ishak, WC.Black [et al.] // Hepatology .- 1981 .- Vol.1.- P.431-435.
132. Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetesmellitus and chronic hepatitis C virus infection / S.Caronia, K.Taylor, L. Pagliaro [et al.] // Hepatology .- 1999 .- Vol.30, № 4 .- P.1059-1063.
133. Genotype distribution and molecular epidemiology of hepatitis C virus in blood donors from southeast France / JF.Cantaloube, P.Gallian, H.Attoui [et al.] // J Clin Microbiol .- 2005 .- Vol.43, №8 .- P. 3624-3629.
134. Glomerular disease associated with hepatitis C virus infection in native kidneys / C.Pouteil-Noble, H.Maiza, F.Dijoud [et al.] // Nephrol Dial Transplant .-2000 .- Vol.15, Suppl 8 .- P.28-33.
135. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases / ZD.Goodman // J Hepatol .- 2007 .-Vol. 47, №4 .- P.598-607.
136. Gray and color Doppler ultrasonography in differentiation between chronic viral hepatitis and compensated early stage cirrhosis / P.Iliopoulos, M. Vlychou, V.Margaritis [et al.] // J Gastrointestin Liver Dis .-2007 .- Vol.16, №3 .- P.279-286.
137. Hadziyannis SJ. Nonhepatic manifestations and combined diseases in HCV infection / SJ. Hadziyannis // Dig Dis Sci .- 1996 .- Vol.41.- Suppl12 .- P.63S-74S.
138. HCV and diabetes mellitus: evidence for a negative association / A.Mangia, G.Schiavone, G.Lezzi [et al.] // Am J Gastroenterol .- 1998.- Vol.93, №12 .- P.2363-2367.
139. HCV infection and extrahepatic manifestations / R.Nocente, M.Ceccanti, G. Bertazzoni [et al.] // Hepatogastroenterology .- 2003 .- Vol.50 .- P.1149 -1154.
140. HCV infection and oral lichen planus: a weak association when HCV is endemic / G.Campisi, S.Fedele, L.Lo Russo [et al.] // J Viral Hepat .- 2004 .- Vol.11, №5 .- P.465-470.

141. Hepatic iron, liver steatosis and viral genotypes in patients with chronic hepatitis C / G.Sebastiani, A.Vario, A.Ferrari [et al.] // J Viral Hepat .- 2006 .- Vol.13, №3 .- P.199-205.
142. Hepatic steatosis in Iranian patients with chronic hepatitis C / M.Minakari, FK. Sameni, HM. Shalmani [et al.] // Med Princ Pract .- 2008 .- Vol.17, №2 .- P.126-130.
143. Hepatitis C and renal disease: an update / CM.Meyers, LB.Seeff, CO.Stehman-Breen [et al.] // Am J Kidney Dis .- 2003 .- Vol.42 .- P.631-657.
144. Hepatitis C and steatosis: a reappraisal / A.Lonardo, P.Loria, L.E. Adinolfi [et al.] // J Viral Hepat .- 2006 .- Vol.13, № 2 .- P.73-80.
145. Hepatitis C - associated mixed cryoglobulinaemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation / D.Saadoun, DA.Landau, LH.Calabrese [et al.] // Rheumatology (Oxford) .- 2007 .- Vol.46 .- P.1234- 1242.
146. Hepatitis C infection in Alaska Natives with persistently normal, persistently elevated or fluctuating alanine aminotransferase levels / M.G. Bruce, D. Bruden, B.J. McMahon [et al.] // Liver Int .- 2006 .- Vol.26 .- P.643-649.
147. Hepatitis C virus - NS3P in relation to p53, p21waf, mdm2, p21-ras and c-erbB2 in hepatocarcinogenesis / AA.Bahnassi, AR.Zekri, S.El-Houssini [et al.] // J Gastroenterol Hepatol .- 2005 .- Vol.20, №11.- P.1731-1740.
148. Hepatitis C virus and its genotypes in patients suffering from chronic hepatitis C with or without a cryoglobulinemia-related syndrome / M.Willems, L.Sheng, T. Roskams [et al.] // J Med Virol .- 1994 .- Vol.44, № 3 .- P.266 -271.
149. Hepatitis C virus and the lung implications for therapy / J.Moorman, M. Saad, S. Kosseifi [et al.] // Chest .- 2005 .- Vol.128 .- P.2882-2892.
150. Hepatitis C virus-associated oral lichen planus: is the geographical heterogeneity related to HLA-DR6? / M.Carrozzo, F.Brancatello, E.Dametto [et al.] // J Oral Pathol Med .- 2005.- Vol.34 .- P.204-208.

151. Hepatitis C virus carriers with persistently normal ALT levels: biological peculiarities and update of the natural history of liver disease at 10 years / M.Persico, S.Perrotta, E Persico [et al.] // J Viral Hepat .- 2006 .- Vol.13, №5 .- P.290-296.
152. Hepatitis C virus chronic infection and oral lichen planus: an Italian case-control study / G.Michele, L.Carlo, MC.Mario [et al.] // Eur J Gastroenterol Hepatol .- 2007.- Vol.19, №80 .- P.647-652.
153. Hepatitis C virus genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a seventeen-year prospective cohort study / S.Bruno , A.Crosignani , P.Maisonneuve [et al.] // Hepatology .- 2007 .- Vol.46, №5.- P.1350-1356.
154. Hepatitis C virus genotype analysis in patients with type II mixed cryoglobulinemia / AL.Zignego, C.Ferri, C.Giannini [et al.] // Ann Intern Med.-1996 .- Vol.124, №1 .- Pt1 .- P.31-34.
155. Hepatitis C virus genotype in patients with essential mixed cryoglobulinaemia / RA.Sinico, ML.Ribero, A.Fornasieri et al et al // Q J Med .- 1995 .- Vol.88 .- P. 805-810.
156. Hepatitis C virus genotypes and the development of hepatocellular carcinoma / D.Stankovic-Djordjevic, N.Djordjevic, G.Tasic [et al.] // J Dig Dis .- 2007 .- Vol.8, №1 .- P.42-47.
157. Hepatitis C virus genotypes: distribution and clinical significance in patients with cirrhosis type C seen at tertiary referral centres in Europe / G.Fattovich, M.L. Ribero, M.Pantalena [et al.] // J Viral Hepat .- 2001.- Vol.8, №3 .- P.206-216.
158. Hepatitis C virus genotypes distribution and transmission risk factors in Luxembourg from 1991 to 2006 / F.Roman, K.Hawotte, D.Struck [et al.] // World J Gastroenterol .- 2008 .- Vol.14, №8 .- P.1237-1243.
159. Hepatitis C virus genotypes in Serbia and Montenegro: The prevalence and clinical significance / N.Svrtlih, D.Delic. J.Simonovic [et al.] // World J Gastroenterol .- 2007.- Vol.13, №3 .- P.355-360.

160. Hepatitis C virus genotypes in the United States: epidemiology, pathogenicity and response to interferon therapy / NN. Zein, J.Rakela, EL.Krawitt [et al.] // *Ann Intern Med* .- 1996 .- Vol.125, №8 .- P.634-639.
161. Hepatitis C virus in patients with porphyria cutanea tarda: relationship to HCV-genotypes / D.Rivanera, D.Lilli, D.Griso [et al.]// *New Microbiol* .- 1998 .- Vol.21, №4 .- P.329-334.
162. Hepatitis C virus infection and the development of type 2 diabetes in a community-based longitudinal study / C-S.Wang, S-T.Wang, W-J.Yao [et al.] // *Am J Epidemiol* .- 2007 .- Vol.166, №2 .- P.196-203.
163. Hepatitis C virus infection in Lebanese patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma / Z.Salem, N.Nuwaiyri-Salti, F.Ramlawi [et al.] // *Eur J Epidemiol* .- 2003 .- Vol. 18, № 3 .- P. 251-253.
164. Hepatitis C virus infection, cryoglobulinaemia and beyond / D.Sansonno, A.Carbone, V.De.Re [et al.] // *Rheumatology (Oxford)* .- 2007 .- Vol.46 .- P. 572-578.
165. Hepatitis C virus may infect extrahepatic tissues in patients with hepatitis C / FM.Yan, AS.Chen, F.Hao [et al.] // *World J Gastroenterol* .- 2000 .- Vol.6 .- P.805-811.
166. Hepatitis C Virus type 1b (II) infection in France and Italy / JB. Noursbaum, S.Pol, B.Nalpas [et al.] // *Ann Intern Med* .- 1995 .- Vol.122, №3 .- P.161-168.
167. Hepatitis C virus variants from Jakarta, Indonesia classifiable into novel genotypes in the second (2e and 2f), tenth (10a) and eleventh (11a) genetic groups / H.Tokita, H.Okamoto, H.Iizuka [et al.] // *J Gen Virol* .- 1996 .-Vol. 77, Pt 2 .- P. 293-301.
168. Hepatitis C virus variants from Thailand classifiable into five novel genotypes in the sixth (6b), seventh (7c, 7d) and ninth (9b, 9c) major genetic groups / H.Tokita, H.Okamoto, P.Luengrojanakul [et al.] // *J Gen Virol* .- 1995 .- Vol.76, Pt 9 .- P. 2329-2335.

169. Hepatitis C virus: routes of infection and genotypes in a cohort of anti-HCV-positive french blood donors / M.H. Elghouzzi, F.Bouchardeau, J.Pillonel [et al.] // *Vox Sanguinis* .- 2000 .- Vol.79, № 3 .- P.138-144.
170. Herrine SK. Management of patients with chronic hepatitis C infection / SK.Herrine , S.Rossi, VJ.Navarro // *Clin Exp Med* .- 2006 .- Vol.6, №1 .- P.20-26.
171. High prevalence of serum cryoglobulins in multitransfused hemophilic patients with chronic hepatitis C / E.Santagostino, M.Colombo, D.Cultraro [et al.] // *Blood* .- 1998 .- Vol.92 .- P.516- 519.
172. High prevalence of thyroid autoantibodies in a prospective series of patients with chronic hepatitis C before interferon therapy / A.Tran, JF.Quaranta, S. Benzaken [et al.] // *Hepatology* .- 1993 .- Vol.18, № 2 .- P.253 -257.
173. High rate of spontaneous clearance of acute hepatitis C virus genotype 3 infection. / M.Lehmann, MF.Meyer, M.Monazahian [et al.] // *J. Med. Virol* .-2004 .- Vol.73, № 3.- P.387-391.
174. Histological grading and staging of chronic hepatitis / K.Ishak, A.Baptista, L.Bianchi [et al.] // *J Hepatol* .- 1995 .- Vol.22 .- P.696-699.
175. Histopathology of chronic hepatitis C in relation to virus genotype / D. Delic, Z.Nesic, M.Prostran [et al.] // *Vojnosanit Pregl* .- 2006 .- Vol.-63, №9 .- P.819-825.
176. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C / JH.Hoofnagle // *Hepatology* .- 2002 .- Vol. 36, № 5B .- P.s21-s29.
177. Hoofnagle JH. Hepatitis C: the clinical spectrum of disease / JH.Hoofnagle // *Hepatology* .- 1997.- Vol.26, №3,Suppl 1.- P.15S-20S.
178. Idiopathic pulmonary fibrosis and high prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus / T.Ueda, K.Ohta, N.Suzuki [et al.] // *Am Rev Respir Dis* .- 1992 .- Vol.146 .- P.266-268.
179. Immunological cross-reactivity to multiple autoantigens in patients with liver kidney microsomal type I autoimmune hepatitis / K.Choudhuri, GV.Gregorio, G. Mieli-Vergani [et al.] // *Hepatology* .- 1998 .- Vol.28, №5 .- P.1177-1181.
180. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a

prospective case-control study / JM.Pawlotsky, M.Ben Yahia, C.Andre [et al.] // *Hepatology* .- 1994 .- Vol.19 .- P.841-848.

181. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection / TE.Wiley, M.McCarthy, L.Breidi [et al.] // *Hepatology* .- 1998 .- Vol.28, №3.- P.805-809.

182. Incidence and Characteristics of Non-Hodgkin Lymphomas in a Multicenter Case File of Patients With Hepatitis C Virus–Related Symptomatic Mixed Cryoglobulinemias / G.Monti, P.Pioltelli, F.Saccardo [et al.] // *Arch Intern Med* .- 2005 .- Vol.165 .- P.101-105.

183. Increased levels of gammaGT suggest the presence of bile duct lesions in patients with chronic hepatitis C: absence of influence of HCV genotype, HCV-RNA serum levels, and HGV infection on this histological damage / E.Giannini, F.Botta, A.Fasoli [et al.] // *Dig Dis Sci* .- 2001.- Vol.46, №3 .- P.524-529.

184. Independent expression of serological markers of thyroid autoimmunity and hepatitis virus C infection in the general population: results of a community-based study in north-western Sardinia / A.Loviselli, A.Oppo, F.Velluzzi [et al.] // *J Endocrinol Invest* .- 1999 .- Vol.22, №9 .- P.660-665.

185. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. / L.Fartoux, A.Poujol-Robert, J.Guechot [et al.] // *Gut* .-2005 .- Vol.54, №7 .- P.1003-1008.

186. Interaction between the HCV NS3 protein and the host TBK1 protein leads to inhibition of cellular antiviral responses / M.Otsuka, N.Kato, M.Moriyama [et al.] // *Hepatology* .- 2005 .- Vol.41, №5 .- P.1004-1012.

187. Interobserver study of liver histopathology using the Ishak score in patients with chronic hepatitis C virus infection / J.Westin, LM. Lagging, R.Wejstal [et al.] // *Liver* .- 1999 .-Vol.19, №3 .- P.183-187.

188. Intracellular expression of the proliferative marker Ki-67 and viral proteins (NS3, NS5A and C) in chronic, long lasting hepatitis C virus (HCV) infection/

- A.Kasprzak, A.Adamek, W.Biczysko [et al.] // *Folia Histochem Cytobiol* .-2007 .- Vol.45, №4 .- P.357-366.
189. Intracellular localization of NS3 and C proteins in chronic hepatitis C / A.Kasprzak, J.Seidel, W.Biczysko [et al.] // *Liver International* .- 2005 .- Vol.25, №4 .- P.896-903.
190. Intra-observer and inter-observer variation in the histopathological assessment of chronic viral hepatitis / RD.Goldin, JG.Goldin, AD.Burt [et al.] // *J Hepatol* .- 1996 .- Vol.25 .- P.649-654.
191. Intra-observer and inter-observer variations in liver biopsies in patients with chronic hepatitis C / French METAVIR Cooperative Study Group // *Hepatology* .- 1994.- Vol. 20 .- P.15-20.
192. Is hepatitis C virus a risk factor for thyroid autoimmunity? / A.Floreani, C.Betterle, I.Carderi [et al.] // *J Viral Hepat* .- 2006 .- Vol.13, № 4 .- P.272-277.
193. Is serum alanine transaminase level a reliable marker of histological disease in chronic hepatitis C infection? / FM. Sanai, A. Benmoussa, H.Al-Hussaini [et al.] // *Liver Int* .- 2008.- Vol.28, №7 .- P.1011-1018.
194. James J A. B-cell epitope spreading in autoimmunity / J A.James, JB.Harley // *Immunol Rev* .- 1998 .- Vol 164, №1 .- P.185-200.
195. Kamal S. Hepatitis C genotype 4: What we know and what we don't yet know / S.Kamal, I.Nasser // *Hepatology* .- 2008 .- Vol.47 .- P.1371-1383.
196. Kanazawa H. Accelerated decline of lung function in COPD patients with chronic hepatitis C virus infection: a preliminary study based on small numbers of patients / H.Kanazawa, K.Hirata, J.Yoshikawa // *Chest* .- 2003 .- Vol.123 .- P.596-599.
197. Keelan CG. The liver biopsy in viral hepatitis C / CG.Keelan, D.Sanabria // *P R Health Sci J* .-2004 .- Vol.23, Suppl.2 .- P.29-34.
198. Kwiatkowski C.F. The association between knowledge of hepatitis C virus status and risk behaviors in injection drug users / C.F. Kwiatkowski, K.F. Corsi, R.E. Booth // *Addiction* .- 2002 .- Vol.97 .- P.1289-1294.

199. Lamprecht P. Cryoglobulinemic vasculitis / P.Lamprecht, A.Gause, WL. Gross // *Arthritis Rheum* .- 1999 .- Vol.42, №12 .- P.2507-2516.
200. Lauer G.M. Hepatitis C virus infection / G.M.Lauer, B.D. Walker// *N Engl J Med* .- 2001.- Vol.345, №1.- P.41-52.
201. Lichen planus and hepatitis C virus: a multicentre study of patients with oral lesions and a systematic review / M.Lodi, A.Giuliani, A.Majorana [et al.] // *Br J Dermatol* .- 2004 .- Vol.151, №6 .- P.1172-1181.
202. Liver fibrosis is not associated with steatosis but with necroinflammation in French patients with chronic hepatitis C / T.Asselah, N.Boyer, MC.Guimont [et al.] // *Gut* .- 2003.- Vol.52, №11.- P.1638-1643.
203. Manganelli P. Hepatitis C virus and pulmonary fibrosis / P.Manganelli, F.Salaffi, A.Pesci // *Recenti Prog Med* .- 2002 .- Vol.93, №5 .- P.322-326.
204. Manuyakorn A. Pathologically different features and fibrosis scores in chronic hepatitis C genotypes 3 and 1/ A.Manuyakorn, T.Tanwandee, K.Atisook // *J Med Assoc Thai* .- 2007 .- Vol.90, №6 .- P.1123-1128.
205. Marcellin P. Fibrosis and disease progression in hepatitis C / P.Marcellin, T.Asselah, N.Boyer // *Hepatology* .- 2002 .- Vol.36, №5 .- Suppl 1.- S47-56.
206. Mixed cryoglobulinaemia and chronic hepatitis C virus infection: the rheumatic manifestations / N.Leone, R.Pellicano, I.Ariata Maiocco [et al.] // *J Med Virol* .- 2002 .- Vol.66, № 2 .- P.200-203.
207. Mixed cryoglobulinaemia in patients with chronic hepatitis C infection: prevalence, significance and relationship with different viral genotypes / JP. Horcajada, M.Garcia-Bengoechea, G.Cilla [et al.] // *Ann Med* .- 1999 .- Vol.31, № 5.- P.352 -358.
208. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients / C.Ferri, M.Sebastiani, D.Giuggioli [et al.] // *Semin Arthritis Rheum* .- 2004 .- Vol.33 .- P.355-374.

209. Modulation of p53 transcription regulatory activity and post-translational modification by hepatitis C virus core protein / CF.Kao, SY.Chen, JY.Chen [et al.] // *Oncogene* .- 2004 .- Vol.23 .- P.2472-2483.
210. Molecular epidemiology of hepatitis C among drug users in Flanders, Belgium: association of genotype with clinical parameters and with sex- and drug-related risk behaviours / C.Mathei, E.Wollants, J.Verbeeck [et al.] // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* .- 2005 .- Vol.24, №8 .- P.514-522.
211. Mother to child transmission of hepatitis C virus: rate of infection and risk factors / V.Syriopoulou, G.Nikolopoulou, G.L.Daikos [et al.] // *Scand J Infect Dis* .- 2005 .- Vol.37, №5 .- P.350- 353.
212. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel statement: management of hepatitis C / *Hepatology* .- 1997 .- Vol.26, Suppl1.- P.2S-10S.
213. Non-Hodgkin's Lymphoma and Hepatitis C Virus Infection / A.M.Brind, J.P.Watson, A.Burt [et al.] // *Leukemia and Lymphoma* .- 1996 .- Vol.21, №1-2 .- P.127-130.
214. Occult hepatitis C virus infection in patients in whom the etiology of persistently abnormal results of liver function tests is unknown / I.Castillo, M. Pardo, J.Bartolome [et al.] // *J Infect.dis* .- 2004 .- Vol.189 .- P.7-14.
215. Oxidative stress in the absence of inflammation in a mouse model for hepatitis C virus-associated hepatocarcinogenesis / K.Moriya, K.Nakagawa, T. Santa [et al.] // *Cancer Res* .- 2001.- Vol.61, №11.- P.4365-4370.
216. Pathological evolution of hepatitis C virus-"Healthy carriers" / R.Sobesky, P.Lebray, B.Nalpas [et al.] // *World J Gastroenterol* .- 2008 .- Vol.28, №14 .- P.3861-3865.
217. Peginterferon-alpha 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose / SJ.Hadziyannis, HJ. Sette, TR.Morgan [et al.] // *Ann Intern Med* .- 2004.- Vol.140, №5 .- P.346-355.

218. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection / MW.Fried, ML.Shiffman, KR.Reddy [et al.] // N Engl J Med .- 2002 .- Vol.26, № 347 .- P.975-982.
219. Pieters PC. Evaluation of the portal venous system: complementary roles of invasive and noninvasive imaging strategies / PC.Pieters, WJ.Miller, JH.DeMeo // Radiographics .-1997 .- Vol.17, №4 .- P.879-895.
220. Pinzani M. Evolution of liver fibrosis: from hepatitis to cirrhosis / M.Pinzani // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол .- 2002 .- № 5.- С.4-9.
221. Porphyrin metabolism in hepatitis C infection / FM.O'Reilly, C.Darby, J. Fogarty [et al.] // Photodermatol Photoimmunol Photomed .- 1996 .- Vol.12 .- P.31-33.
222. Possibility of dynamic control over portal pressure in chronic hepatitis using Doppler ultrasonography / I.G.Pashchenko, V.E.Kulikov, M.A.Vize-Khripunova [et al.] // Klin Med (Mosk) .-2006 .- Vol.84, №1.- P.38-41.
223. Poynard T. Age and platelet count: a simple index for predicting the presence of histological lesions in patients with antibodies to hepatitis C virus / T. Poynard, P.Bedossa // J Viral Hepat .- 1997.- Vol. 4, №3 .- P.199-208.
224. Poynard T. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups / T.Poynard, P.Bedossa, P.Opolon // Lancet .- 1997 .- Vol.349 .- P.825-832.
225. Predicting progressive hepatic fibrosis stage on subsequent liver biopsy in chronic hepatitis C virus infection / J.D.Collier, T.Woodall, D.G.D.Wight [et al.] // J Viral Hepat .- 2005 .- Vol.12, №1.- P.74-80.
226. Predictive factors for the severity of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C and moderate alcohol consumption. / R.Vadan, L.Gheorghe, G. Becheanu [et al.] // Rom J Gastroenterol .-2003 .- Vol.12, №3 .- P.183-187.
227. Prevalence and characteristics of peripheral neuropathy in hepatitis C virus population / L.Santoro, F.Manganelli, C.Briani [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry .- 2006 .- Vol.77, №5 .- P.626 - 629.

228. Prevalence and characteristics of Sjögren's syndrome or Sicca syndrome in chronic hepatitis C virus infection: a prospective study / V.Loustaud-Ratti, A.Riche, E.Liozon [et al.] // J Rheumatol .- 2001 .- Vol.28, №10 .- P.2245-2251.
229. Prevalence and significance of thyroid autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: a prospective controlled study / MJ.Huang, SL.Tsai, BY.Huang [et al.] // Clin Endocrinol (Oxf) .- 1999 .- Vol.50, №4 .- P.503-509.
230. Prevalence of diabetes mellitus in patients with end-stage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol, or cholestatic disease / NN.Zein, AS.Abdulkarim, RH. Wiesner [et al.] // J Hepatol .- 2000 .- Vol.32, №2 .-P.209-217.
231. Prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda: systematic review and meta-analysis / JP.Gisbert, L.Garcia-Buey, JM.Pajares [et al.] // J Hepatol .- 2003 .- Vol.39, №4 .- P.620-627.
232. Prevalence of hepatitis C virus in patients with lichen planus of the oral cavity and chronic liver disease / JA.Del Olmo, I.Pascual, JV.Bagan [et al.] // Eur J Oral Sci .- 2000 .- Vol.108.- P.378-382.
233. Progression of liver fibrosis among injection drug users with chronic hepatitis C / LE.Wilson, M.Torbenson, J.Astemborski [et al.] // Hepatology .- 2006 .- Vol.43, №4 .- P.788-795.
234. Pulmonary alterations in patients with chronic HCV infection / A. Erturk, AN.Tokgonul, N.Capan [et al.] // Dig Liver Dis .- 2006 .- Vol.38, №9 .- P.673-676.
235. Quiros-Roldan E. Anti-hepatitic C virus antibodies hidden in circulating antibody / antigen aggregates in HCV-RNA positive patients / E.Quiros-Roldan, G.Piedrola, MC.Maroto // Microbios .- 2000 .- Vol.103.- P.59-64.
236. Rahnama Z. The relationship between lichen planus and hepatitis C in dermatology outpatients in Kerman, Iran / Z.Rahnama, I.Esfandiarpour, S. Farajzadeh // Int J Dermatol. – 2005 .- Vol.44, №9 .- P.746-748.
237. Ramos-Casals M. Prevalence and clinical significance of hepatitis C virus infection insystemic autoimmune diseases / M.Ramos-Casals, J.Font, M.Ingelmo // Med Clin (Barcelona) .- 2001 .- Vol.116 .- P.701-709.

238. Relationship between genotypes of hepatitis C virus and histopathological manifestations in chronic hepatitis C patients / LE. Adinolfi, R.Utili, A.Andreana [et al.] // Eur J Gastroenterol Hepatol .- 2000 .- Vol.12, №3 .- P.299-304.
239. Reyes GR. The nonstructural NS5A protein of hepatitis C virus: an expanding, multifunctional role in enhancing hepatitis C virus pathogenesis / GR. Reyes // J Biomed Sci .- 2002 .- Vol.9 .- P.187-197.
240. Rheumatologic manifestations of chronic hepatitis C infection / C.Lormeau, G.Falgarone, D.Roulot [et al.] // Joint Bone Spine .- 2006 .- Vol.73, № 6 .- P.633-638.
241. Role of γ -glutamyl transferase activity in patients with chronic hepatitis C virus infection / IS.Silva, ML.Ferraz, RM.Perez [et al.] // J Gastroenterol Hepatol .- 2004.- Vol.19, №3 .- P.314-318.
242. Role of polymerase chain reaction and liver biopsy in the evaluation of patients with asymptomatic transaminitis: Implications in diagnostic approach / K. Madan, Y.Batra, SK.Panda [et al.] // J Gastroenterol Hepatol .- 2004 .- Vol.19, №11 .- P.1291-1299.
243. Scheuer PJ.Classification of viral hepatitis: a need for reassessment / PJ. Scheuer // J Hepatol .- 1991.- Vol.13 .- P.372-374.
244. Sialadenitis histologically resembling Sjogren syndrome in mice transgenic for hepatitis C virus envelope genes / K.Koike, K.Moriya, K.Ishibashi [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA .- 1997 .- Vol.94 .- P.233-236.
245. Simple method of circulating immune complex detection in human sera by polyethylene glycol precipitation / V.Haskova, J.Kaslik, I.Riha [et al.] // Z Immunitatsforsch Immunobiol .- 1978 .- Vol.154, №4 .- P.399-406.
246. Skin diseases and hepatitis virus C infection / M.Poljacki, Z.Gajinov, M.Ivkov [et al.] // Med Pregl .- 2000 .- Vol.53 .- P.141-145.
247. Sonography of diffuse liver disease / H.Tchelepi, PW.Ralls, R.Radin [et al.] // J Ultrasound Med .- 2002.- Vol.21, №9 .- P.1023-1032.

248. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease / K.G.Tolman, V.Fonseca, A.Dalpiaz [et al.] // *Diabetes Care* .- 2007 .- Vol.30, №3 .- P.734-743.
249. Stehman-Breen C. Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis / C. Stehman-Breen, RJ.Johnson // *Adv Intern Med* .- 1998 .- Vol.43 .- P.79-97.
250. Strong association of hepatitis C virus (HCV) infection and thrombocytopenia: implications from a survey of a community with hyperendemic HCV infection / CS.Wang, WJ.Yao, ST.Wang [et al.] // *Clin Infect Dis* .- 2004 .- Vol.39 .- P.790 -796.
251. Surveillance for newly acquired hepatitis C in Australia / MC.Robotin, J.Copland, G.Tallis [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol* .- 2004.- Vol.19, №3 .- P.283-288.
252. Susceptibility to thyroid disorders in hepatitis C / L.Muratori, DP.Bogdanos, P.Muratori [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol* .- 2005 .- Vol.3, №6 .- P.595-603.
253. Sustained virological response correlates with reduction in the incidence of glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis C virus infection / R.Simo, A.Lecube, J.Genesca [et al.] // *Diabetes Care* .- 2006 .- 29, №11 .- P.2462-2466.
254. Tervaert JW. Cryoglobulinemia type II is not associated with hepatitis C infection: the Dutch experience / JW.Tervaert, P.van Paassen, J.Damoiseaux // *Ann. N. Y. Acad. Sci* .- 2007 .- Vol.1107.- P.251-258.
255. The burden of hepatitis C in England / M.J.Sweeting, D.De Angelis, L.J. Brant [et al.] // *J Viral Hepat* .- 2007.- Vol.14 .- P.570-576.
256. The genotype of the hepatitis C virus in patients with HCV-related B cell non-Hodgkin's lymphoma/ F.Silvestri, G.Barillari, R.Fanin [et al.] // *Leukemia* .- 1997 .- Vol.11, №12 .- P.2157-2161.
257. The intraportal lymphoid nodule and its environment in chronic active hepatitis C: an immunohistochemical study / J.F.Mosnier, C.Degott, P.Marcellin [et al.] // *Hepatology* .- 1993.- Vol.17, №3 .- P.366-371.
258. The relationship to genotype in chronic HCV infection / J.C.Booth, G.R.Foster, T.Levine [et al.] // *Liver* .- 1997 .- Vol.17, №3 .- P.144-151.

259. The role of hepatitis C virus infection in glomerulopathy / T.Muramatsu, K.Hora, S.Ako [et al.] // Hepatol Res.-2000 .- Vol.18, №3 .- P.190-202.
260. The unexpected discovery of a focus of hepatitis C virus genotype 5 in a Syrian province // N.Antaki, M.Haddad, K.Kebbewar [et al.] // Epidemiol Infect .-2009 .- Vol.137 .- P.79-85.
261. Theise ND. Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach / ND.Theise // Modern Pathology .- 2007 .- Vol 20 .- S3-S14.
262. Therapeutic management of extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection / M.Ramos-Casals, O.Trejo, M.Garcia-Carrasco [et al.] // Rheumatology (Oxford) .- 2003 .- Vol.42 .- P.818-828.
263. Thrombocytopenia associated with hepatitis C viral infection / T.Nagamine, T.Ohtuka, K.Takehara [et al.] // J Hepatol .- 1996 .- Vol.24, № 2 .- P.135-140.
264. Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon-alpha therapy / M.Marazuela, L.Garcia-Buey, B.Gonzalez-Fernandez [et al.] // Clin Endocrinol (Oxf) .- 1996 .- Vol.44, №6 .- P.635-642.
265. Thyroid disorders during interferon alpha therapy in 625 patients with chronic hepatitis C: a prospective cohort study / N.Kabbaj, MM.Guedira, H.El Atmani [et al.] // Ann Endocrinol(Paris) .- 2006 .- Vol.67 .- P.343-347.
266. Thyroid disorders in chronic hepatitis C virus infection / A. Antonelli, C.Ferri, P.Fallahi [et al.] // Thyroid .- 2006 .- Vol.16, №6 .- P.563-572.
267. Tini GM. Hepatitis C infection with false negative serology in a patient with mixed cryoglobulinemic vasculitis / GM.Tini, V.Wüscher, R.Jeker // Dtsch Med Wochenschr .- 2007 .- Vol.132 .- P.616-618.
268. Treatment of hepatitis C virus infection in patients of northern India / S.Hazari, SK. Panda, SD.Gupta [et al.] // J Gastroenterol Hepatol .- 2004 .- Vol.19, №9 .- P.1058-1065.
269. Type 2 diabetes in hepatitis C-related mixed cryoglobulinaemia patients / A.Antonelli, C.Ferri, P.Fallahi [et al.] // Rheumatology (Oxford) .- 2004 .- Vol.43, №2 .- P.238-240.

270. Update in Hepatitis C virus associated extrahepatic manifestations / D.Sene, D.Saadoun, N.Limal [et al.] // Rev Med Interne .- 2007 .- Vol.28 .- P.388-393.
271. Usefulness of the serum KL-6 assay in patients with hepatitis C virus/ Y. Arase, K.Ikeda, F.Suzuki [et al.] // Intervirology .- 2005 .- Vol.48, № 6 .- P.400-404.
272. Value of Doppler sonography in assessing the progression of chronic viral hepatitis and in the diagnosis and grading of cirrhosis / A.Haktanir, BS.Cihan, C. Celenk [et al.] // J Ultrasound Med .- 2005 .- Vol.24, №3 .- P.311-321.
273. Vanderlugt CL. Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy / CL.Vanderlugt, SD.Miller // Nat Rev Immunol .- 2002 .- Vol.2, №2 .- P.85-95.
274. Viral genotype and HLA class II alleles influence on extra-hepatic manifestations of chronic HCV infection / C.Giannitti, G.Morozzi, S.D'Alfonso [et al.] // Reumatismo .-2008 .- Vol.60, №3 .- P.192-198.
275. Whole stimulated salivary flow in patients with chronic hepatitis C virus infection / MC.Ferreiro, MH.Prieto, SB.Rodriguez [et al.] // J Oral Pathol Med .- 2002 .- Vol.31, №2 .- P.117-120.
276. Zignego AL. Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders: an overview / AL.Zignego, C.Giannini, C.Ferri // World J Gastroenterol .- 2007 .- Vol.13 .- P.2467-2478.

ПРИЛОЖЕНИЕ

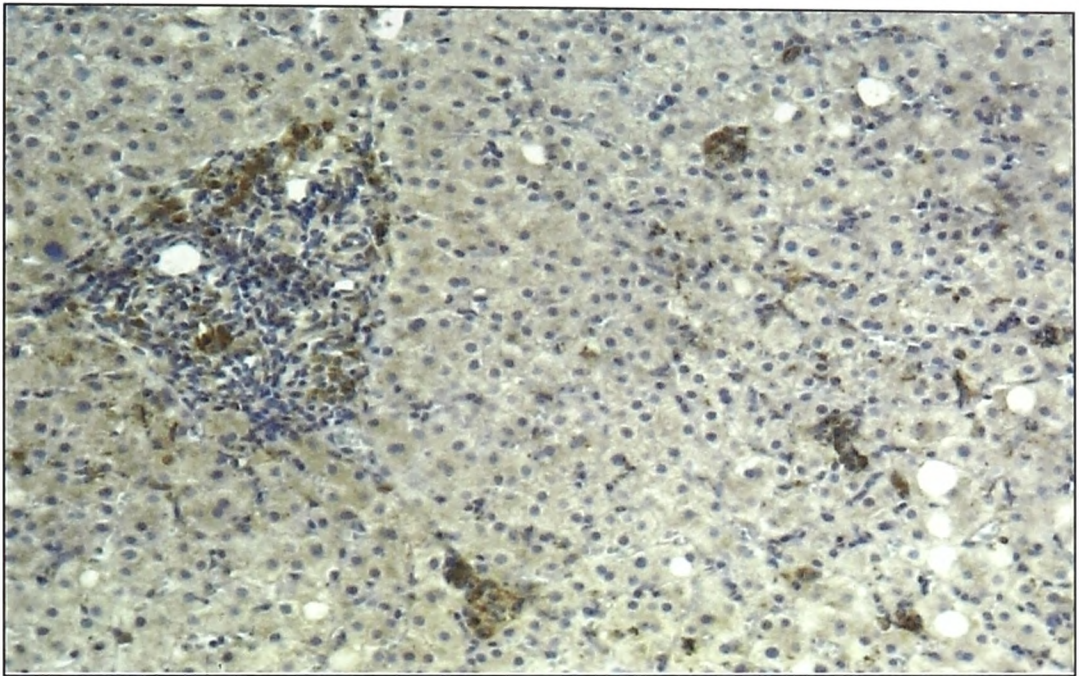


Рис.1. Хронический гепатит С. Экспрессия NS3-антигена HCV в гепатоцитах, эпителии междольковых желчных проточков, макрофагах портальной и внутридольковой стромы. Иммунопероксидазный метод. Ув.х 200.

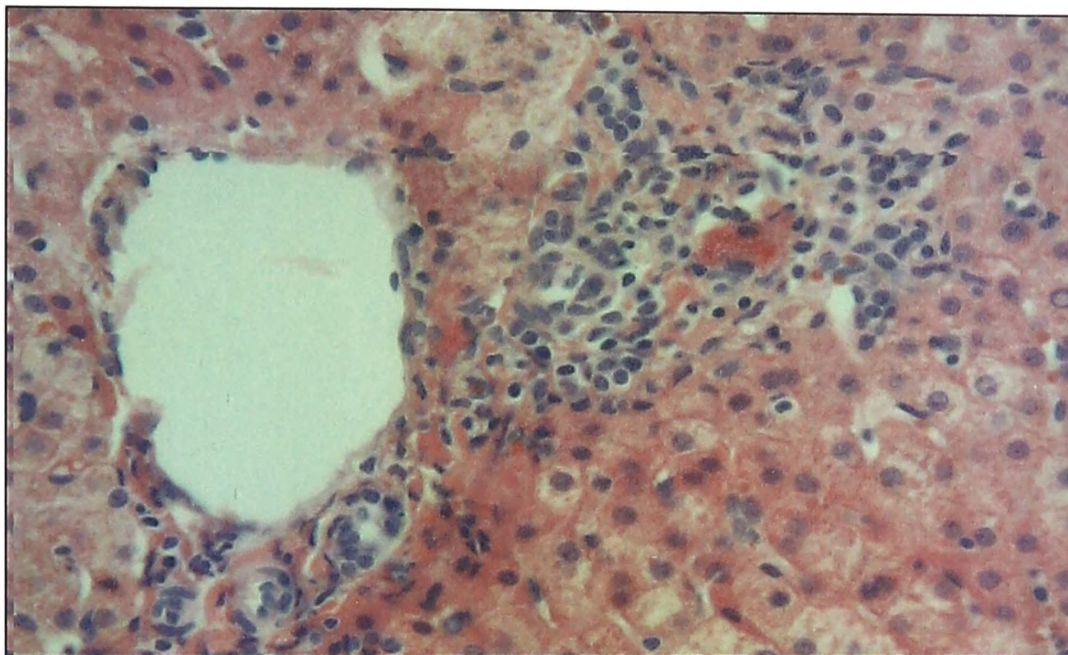


Рис.2. Хронический гепатит С, генотип 1b HCV. Прлиферация внутрипеченочных желчных проточков в портальном тракте и перипортальной зоне. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.х 400.

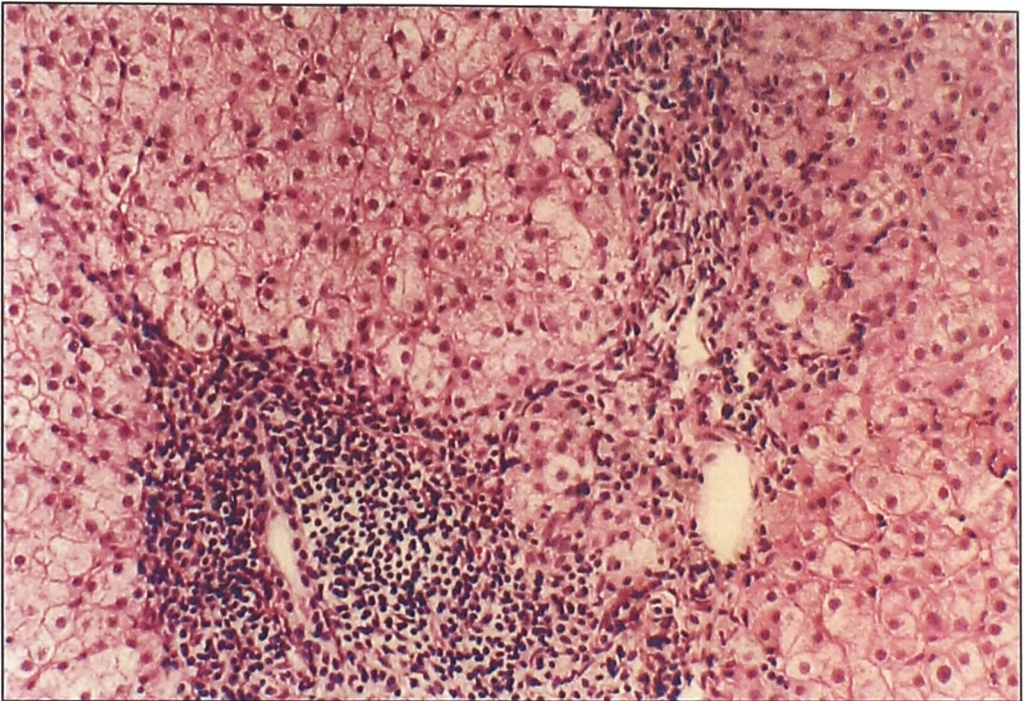


Рис.3. Хронический гепатит С, генотип 3а HCV. Лимфогистиоцитарная инфильтрация портального тракта с формированием лимфоидного фолликула, перипортальные и внутридольковые некрозы, активация синусоидальных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.х 200.