

На правах рукописи

ПЕРЕПЛЕТИНА

Татьяна Андреевна

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО
ГЕПАТИТА С В РАЗВИТИИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ
ЭНДОМЕТРИЯ**

14.01.04 – Внутренние болезни

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Екатеринбург–2018

Работа выполнена на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург

Научные руководители:

доктор медицинских наук

ЛИСОВСКАЯ Татьяна Валентиновна

доктор медицинских наук

МАЛЬГИНА Галина Борисовна

Официальные оппоненты:

ЧЕСНОКОВ Евгений Викторович – доктор медицинских наук, профессор, председатель правления ассоциации «Тюменское региональное медицинское общество», вице-президент союза «Национальная Медицинская Палата»

КОЛОМИЕЦ Лариса Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая отделением гинекологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» научно-исследовательского института онкологии.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Защита состоится «__»_____2018 года в _____ часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 208.102.02 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке им. В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, и на сайте университета: www.usma.ru, а с текстом автореферата – на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: vak3ed.gov.ru

Автореферат разослан «__»_____2018 года

Ученый секретарь

диссертационного совета Д208.102.02

доктор медицинских наук, профессор



Гришина Ирина Федоровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Медико-социальное значение хронического гепатита С (ХГС) обусловлено не только сохраняющейся высокой заболеваемостью (38,1 человек на 100 тысяч населения в России на конец 2016 года), но и зафиксированной за последнее время тенденцией к росту числа женщин, впервые инфицированных гемоконтактными инфекциями, 70,0% из которых составляют пациентки репродуктивного возраста (Трифонов Г.Ф. и др., 2014г.; Чуланов В.П., 2016г.; Mohd Hanafiah K. et.al., 2013г.). По некоторым данным (Huang P. et.al., 2015г.; Sobrino-Vegas P. et.al. 2014г.) на сегодняшний день заболеваемость вирусным гепатитом С у женщин превысила показатели среди мужского населения.

Наиболее трудоемким, но крайне важным аспектом изучения хронического гепатита С у лиц репродуктивного возраста являются вопросы, касающиеся внепеченочных проявлений заболевания, частота которых по некоторым данным составляет от 40,0 до 74,0%, а их решение требует расширения диагностических алгоритмов. В связи с чем проблема изучения ХГС уже давно вышла за рамки гепатологии (Cacoub P. et.al., 2016г.; Gill K. et.al., 2016г.; Soriano V. et.al., 2016г.; Viganò M. et.al., 2015г.).

Параллельно за последнее десятилетие отмечен прирост заболеваемости гиперпластическими процессами в эндометрии (ГПЭ) на 50,0%, преимущественно у женщин репродуктивного возраста до 29 лет (Лысенко О.В., 2014г.). Гормональные нарушения у пациенток с ХГС в виде гиперэстрогемии, связанные с нарушением барьерной функции печени (Burra P., 2013г.), в этой связи вполне могли быть расценены как патогенетический фактор развития и рецидивирования заболеваний эндометрия.

В последние годы обсуждается возможность репликации вирусов гепатитов В и С в ткани эндометрия и ооцитах, несмотря на известные защитные свойства фолликулярной жидкости (Cobo A. et al., 2012 г.). При этом обращают внимание результаты исследований, свидетельствующие о роли различной вирусной инфекции в развитии воспалительных процессов эндометрия, которые в свою очередь потенцируют развитие ГПЭ посредством повышения пролиферативной активности эндометрия (Лысенко О.В., 2014г.; Шешукова Н.А. и др., 2012 г.). Однако, в литературе до настоящего времени не представлены результаты углубленных клинических исследований о возможности репликации вируса гепатита С в ткани эндометрии и рассмотрения ГПЭ как внепеченочного проявления ХГС.

Учитывая отсутствие данных о роли гормонального дисбаланса как проявления печеночной недостаточности при ХГС на развитие ГПЭ; противоречивые данные о возможной репликации вируса в ткани эндометрия как

внепеченочном проявлении ХГС и факторе, поддерживающем рецидивирование пролиферативных процессов в эндометрии, - попытка доказать этиопатогенетическую роль ХГС в развитии ГПЭ имела очевидную научно-практическую перспективу.

Научная гипотеза исследования: ХГС у женщин репродуктивного возраста, сопровождающийся гормональным дисбалансом и внепеченочной репликацией вируса, является основой для неконтролируемой пролиферации ткани эндометрия.

Протокол диссертационного исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества» г. Екатеринбурга (протокол заседания ЛЭК от 07 апреля 2014 г.).

Цель исследования: оценить этиопатогенетическое значение хронического гепатита С в развитии гиперпластических процессов в эндометрии на основе анализа клинико-лабораторных и вирусологических параметров ХГС и морфологических признаков ГПЭ.

Задачи исследования:

1. Определить структуру внепеченочных проявлений ХГС у женщин репродуктивного возраста на основе клинико-лабораторных параметров.
2. Охарактеризовать корреляционные связи между клинико-лабораторными параметрами ХГС и наличием ГПЭ.
3. Изучить молекулярно-диагностическим методом (количественной ПЦР) с использованием отечественного набора реагентов «АмплиСенс HCV-монитор-FL» возможность внепеченочной репликации вируса гепатита С в ткани эндометрия.
4. Определить корреляционные связи между вирусологическими параметрами ХГС и морфологическими показателями эндометрия.

Научная новизна

Впервые определены особенности внепеченочных проявлений ХГС у пациенток репродуктивного возраста и доказана этиопатогенетическая роль гепатита С, сопровождающегося дисбалансом половых гормонов, в развитии ГПЭ у данной категории пациенток.

Впервые доказана возможность репликации вируса гепатита С на клетках эндометрия и ее значение в развитии пролиферативных процессов в данной ткани, которые могут рассматриваться как внепеченочные проявления ХГС.

Научно-практическая значимость

Оптимизирован стандарт обследования молодых женщин с ХГС: наряду с исследованием биохимической активности, уровня виремии, рекомендован вирусологический анализ ткани эндометрия, УЗИ органов малого таза и

диагностическая гистероскопия с последующим гистологическим исследованием ткани эндометрия;

Апробирована и внедрена в клиническую практику отечественная тест-система «АмплиСенс HCV/HBV/HIV-FL» для внутритканевой ПЦР диагностики вируса гепатита С.

Обосновано применение противовирусной терапии у женщин репродуктивного возраста с минимальной или недетектируемой вирусемией, но при наличии вирусной нагрузки в ткани эндометрия.

Положения, выносимые на защиту

1. В структуре клинико-лабораторных параметров у пациенток репродуктивного возраста с ХГС значительное место занимают внепеченочные синдромы.

2. ХГС у женщин репродуктивного возраста, характеризуется наличием гиперпластических процессов в эндометрии, которые можно рассматривать как следствие нарушений функций печени и непосредственного триггерного воздействия ВГС на ткань эндометрия

3. Структурные изменения эндометрия у пациенток репродуктивного возраста с ХГС, коррелирующие с уровнем вирусной нагрузки в ткани эндометрия, характеризуются выраженными пролиферативными изменениями в ткани.

Личный вклад автора

Основная идея, методология исследования, дизайн разработан автором лично. Набор пациентов проводился диссертантом на терапевтическом консультативном приеме в ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург. Все инструментальные, морфометрические и иммуногистохимические исследования эндометрия у пациенток с ХГС, а также их интерпретация проведены совместно с автором. Интерпретация клинико-лабораторных и вирусологических параметров ХГС, формирование базы данных, статистическая обработка и анализ полученных результатов исследования, написание и оформление рукописи диссертации проведены лично соискателем.

Апробация работы

По материалам работы опубликовано 8 научных трудов, из них 4 статьи - в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для опубликования результатов диссертационных исследований: 2 статьи – в журналах, представленных на сайтах РИНЦ и 2 статьи - в журналах, представленных на международных сайтах Scopus и Web of Science.

Основные положения диссертации доложены на ежегодной конференции «Гастроклуб» 2014г, 2015г., г. Екатеринбург; на Общероссийской конференции с

международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству». 2-3 декабря 2014г., г. Санкт-Петербург; на VIII Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии», 5–8 сентября 2015г., г. Сочи; на VIII конференции с международным участием «Перинатальная медицина: новые технологии и междисциплинарные подходы» 14-15 октября 2016г., г. Екатеринбург; на Четвертом Уральском медицинском форуме «Здоровая семья – здоровая Россия» 24 ноября 2016г., г. Екатеринбург; на дискуссионном клубе гастроэнтерологов «Хронический гепатит и репродуктивное здоровье» 12 декабря 2016г., г. Екатеринбург; на Международной конференции «Неклассическое ЭКО: пути решения», секция «Инфектология и ВРТ» 17-18 февраля 2017г., г. Екатеринбург; на дискуссионном клубе гастроэнтерологов «Болезни печени и современные проблемы акушерства и гинекологии» 20 апреля 2017г., г. Екатеринбург; на 34-й Межрегиональной научно-практической конференции Российского научного медицинского общества терапевтов 22-23 июня 2017 г., г. Махачкала.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практику работы поликлиники для взрослых АО Центр семейной медицины, г. Екатеринбург и консультативно–диагностическое отделение ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург

Материалы диссертационной работы используются в лекциях и практических занятиях по теме «Терапевтические проблемы в акушерстве и гинекологии» при последипломном обучении терапевтов и акушеров-гинекологов ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения РФ г. Екатеринбург.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 141-й странице, иллюстрирована 18-ю рисунками, в том числе 7-ю фотографиями с изображением данных обзорного морфологического и иммуногистохимического исследования эндометрия, 41-й таблицей, 2-мя клиническими примерами. Список литературы содержит 215 источников, из них 76 отечественных и 139 зарубежных. Состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы исследования», двух глав с изложением результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн исследования. Исследование было проведено в два этапа.

1-й этап: открытое сравнительное исследование клинических, лабораторных и инструментальных параметров у 107-ми пациенток репродуктивного возраста с ХГС. У всех женщин биохимическая активность не превышала референсных значений, соответствующих минимальной степени активности (до трехкратного увеличения нормальных показаний трансаминаз). В связи с чем пациентки были разделены на две группы по уровню виремии: 1-ая группа (58 человек) – пациентки с ХГС и минимальной виремией (менее 10^3 коп/мл), 2-ая группа (49 человека) – больные ХГС и умеренной виремией (10^3 - 10^5 коп/мл). На данном этапе наряду с анализом клинико-вирусологических параметров ХГС, дополнительно было проведено сравнительное ультразвуковое исследование органов малого таза (107 человек) и гистероскопическая диагностика заболеваний эндометрия (80 человек). Данный этап завершен проведением корреляционного анализа клинико-лабораторных параметров ХГС с фактом развития ГПЭ.

На 2-м этапе проведено сравнительное морфологическое и иммуногистохимическое исследование ткани эндометрия методом «случай - контроль». Группы для данного этапа были сформированы по результатам гистероскопии: 1-ая группа – больные ХГС с минимальной виремией и ГПЭ (28 человек), 2-ая группа – больные ХГС с умеренной виремией и ГПЭ (32 человека) и контрольная группа - женщины без ХГС с ГПЭ (60 человек). Второй этап завершен проведением корреляционного анализа клинико-лабораторных и вирусологических параметров ХГС с морфологическими признаками ГПЭ. Рис.1

Критерии включения в исследование:

- Возраст: 18-45 лет;
- Верифицированный диагноз ХГС;
- Окончание ПВТ не ранее 6-ти месяцев до вступления в протокол исследования
- Наличие информированного согласия на проведение исследования и использование биологического материала в медицинских и научных целях;

Критерии исключения из исследования:

- Возраст: < 18 лет и > 45 лет;
- Высокая активность ХГС, являющаяся противопоказанием для проведения гистероскопии
- Гепатиты другой этиологии
- ВИЧ;
- Злокачественные новообразования любой этиологии;
- Тяжелая сопутствующая соматическая патология (функциональная недостаточность 2-3 ст.);

- Получение ПВТ и КОК-терапии на момент исследования;
- Активная наркомания;
- Беременность;
- Наличие урогенитальной инфекции в стадии активного воспаления;
- Отказ от подписания информированного согласия на исследование и использование биологического материала в медицинских и научных целях.

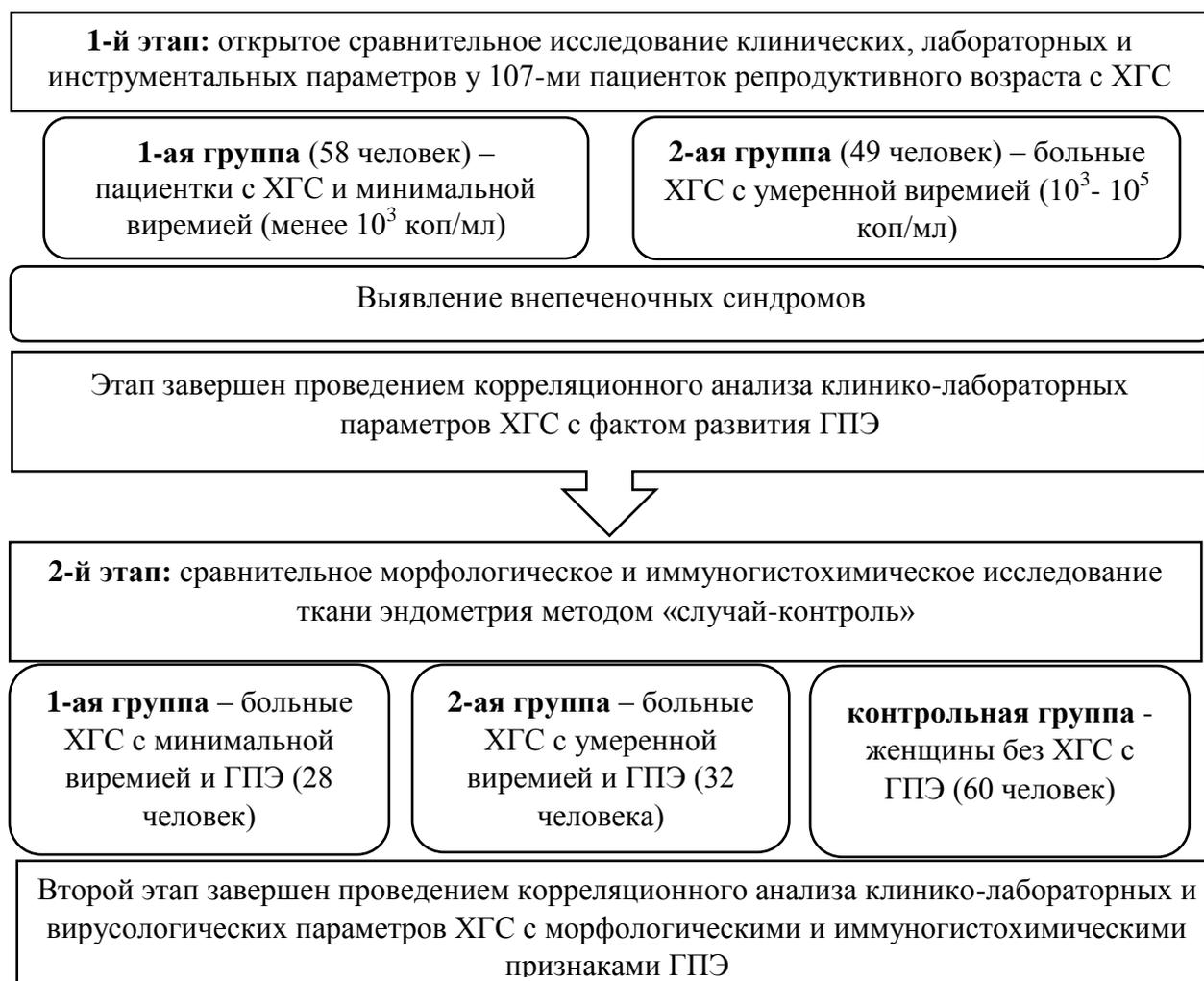


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Материалы и методы.

Характеристика групп исследования. Медиана возраста пациенток с ХГС 1-ой и 2-ой группы на первом этапе исследования составила: 35,0 (31,0÷38,0) лет и 33,0 (29,25÷36,0) лет соответственно, $p>0,05$. На втором этапе исследования медиана возраста пациенток также достоверно не отличались: 36,0 (34,0÷38,2) лет – в 1-й группе, 34,5 (34,5 ÷ 36,2) лет – во 2-й группе, 34,0 (30,0 ÷ 38,0) лет – в контрольной группе, $p>0,05$. Среди исследуемых женщин с ХГС преобладали жительницы города (86,9%), с высшим образованием (64,5%), состоящие в зарегистрированном браке (69,1%). При этом, удельный вес данной категории

женщин не отличался в группах сравнения, $p > 0,05$. Продолжительность ХГС к началу исследования у женщин 1-й группы составила 4,5 (2,0÷9,0) лет, для 2-й группы – 3,0 (1,0÷6,0) лет, без достоверных отличий, $p > 0,05$.

Клинико-лабораторные методы исследования хронического гепатита С. У всех пациенток с ХГС (107 чел.) были изучены анамнестические и данные объективного обследования. В регистрационную карту внесены следующие анамнестические сведения: паспортные данные, жалобы, анамнез ХГС, включая проведение ПВТ, трудовая биография (наличие высшего или среднего специального образования, указание места работы, должности), семейное положение, данные эпидемиологического и гинекологического анамнеза (особенности и характер менструальной функции: характер, болезненность, объем менструальной кровопотери, течение и исход каждой беременности, их осложнения, наличие и время обнаружения различной гинекологической патологии, ее динамики, проанализирован характер, особенности, длительность и эффективность проводившегося раннее лечения), перенесенные заболевания, вредные привычки (злоупотребление алкоголем, употребление внутривенных наркотиков), операции, гемотрансфузии. Из данных объективного обследования в регистрационную карту включены: цвет кожного покрова, ИМТ, окружность талии, лимфатические узлы (размеры, локализация), наличие отеков, степень увеличения щитовидной железы, частота сердечных сокращений, систолическое и диастолическое артериальное давление, размеры печени по Курлову, размеры селезенки, а также данные исследования сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, пищеварения, почек и репродуктивных органов.

Всем пациенткам с ХГС проводились следующие клинико-лабораторные исследования: ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови (билирубин, АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП, общий белок, альбумин, гамма-глобулин, сахар, холестерин, мочевины, сывороточное железо), система гемостаза (АЧТВ, фибриноген, ПТИ, протромбин по Квику, МНО), гормоны эстрадиол на 3-5 день и 10-18 день менструального цикла, прогестерон – на 10-18 день менструального цикла, ТТГ, АТ-ТПО.

Методы вирусологического исследования хронического гепатита С: ИФА для выявления антител класса IgG и IgM в сыворотке крови на наличие антител к вирусу гепатита С и дополнительно – к вирусу гепатита В и ВИЧ (для исключения данных пациентов из исследования); количественная ПЦР-диагностика уровня виремии и генотипа вируса гепатита С; у 35-ти пациенток дополнительно проводилось выявление и количественное определение РНК ВГС в клинических образцах ткани эндометрия методом ПЦР с детекцией в режиме «реального времени» с использованием набора реагентов производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия.

Ультразвуковые и инструментальные методы исследования эндометрия у пациенток с хроническим гепатитом С. Наряду с клиническим осмотром всем пациенткам (107 человек) с целью выявления и определения характера заболеваний органов малого таза проводился ультразвуковой скрининг трансвагинальным датчиком на 10-18 день менструального цикла; 43-м пациенткам с ранее обнаруженной ГПЭ при УЗИ и 37-ми женщинам, страдающих бесплодием, без наличия ГПЭ по данным УЗИ дополнительно проведена диагностическая гистероскопия.

Методы морфологического исследования эндометрия у пациенток с хроническим гепатитом С. Наряду с обзорным морфологическим анализом эндометрия, проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование парафиновых срезов. Для оценки рецептивности эндометрия исследовалась экспрессия рецепторов к эстрадиолу – альфа (ER- α) и рецепторов к прогестерону (PR); с целью уточнения степени и характера пролиферативных процессов в эндометрии изучался ядерный белок Ki-67, отражающий количество митотически активных клеток и являющийся информативным критерием их пролиферативной активности.

Методы математической статистики. Для статистического анализа данных и построения графиков использовали пакеты прикладных программ Microsoft Office 2012 и SPSS for Windows v.22.0. Качественные признаки описывали простым указанием количества пациентов и доли (в процентах) для каждой категории, которые сравнивались между собой с помощью критерия «Хи-квадрат» с поправкой Йетса и точного критерия Фишера. Все количественные признаки тестировались на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Полученные непараметрические признаки описаны в виде медианы и границ межквартильного интервала – Me (25%÷75%). Для сравнительного анализа количественных признаков использовали критерий Манна-Уитни. Для всех сравнений ошибка первого рода устанавливалась равной 0,05. Для анализа зависимостей между выборками были определены коэффициенты ранговой корреляции Спирмана (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ жалоб у исследуемых пациенток выявил их превалирование со стороны органов пищеварения и репродуктивной системы. Так, жалобы со стороны органов пищеварения предъявляли 51,7% больных ХГС с минимальной виремией и 81,6% - пациенток с ХГС и умеренной виремией с достоверным преобладанием, $p=0,001$. У 97,2% пациенток с ХГС общей группы были отмечены различные «гинекологические» жалобы, без достоверных отличий в группах исследования: 94,8% - у женщин с ХГС и минимальной виремией и 95,9% - у

женщин с ХГС и умеренной виремией, $p > 0,05$. Также 4,7% пациенток предъявляли жалобы со стороны органов сердечно-сосудистой системы, 2,8% - со стороны органов дыхания и 1,9% - со стороны мочевыделительной системы, без достоверных отличий в группах исследования, $p > 0,05$.

Несмотря на обильное количество «гинекологических» жалоб, наличие дисменореи у женщин с ХГС, ГПЭ были верифицированы ранее лишь у 17,2% пациенток 1-й группы и 24,5% - 2-й группы, $p > 0,05$.

При **объективном осмотре** лишь у 3-х человек (6,1%) из группы ХГС с умеренной виремией кожный покров был субиктеричный. Геморрагический синдром в виде кровоточивости десен был выявлен у 2% пациенток с ХГС. У 6,9% пациенток 1-й группы и у 10,2% - 2-й группы выявлялась 1 степень увеличения щитовидной железы, без достоверных отличий, $p > 0,05$. Следует также отметить увеличение ИМТ в обеих группах сравнения: 25,9 (21,2÷29,2) кг/м² – в 1-й группе и 25,2 (21,6÷30,7) кг/м² – во 2-й группе исследования, $p > 0,05$. Данный факт, очевидно, соответствует патогенетическим особенностям ХГС, проявляющимся наличием сопутствующего стеатоза и стеатогепатита даже при минимальной биохимической активности.

По данным анализа жалоб, анамнеза и объективного осмотра внепеченочные синдромы наблюдались в 85,9% случаев. И если некоторые из них (хронический панкреатит, аутоиммунной тиреоидит, хронический гломерулонефрит) ранее в литературе были описаны как внепеченочные проявления (Щукина В.В., 2016г.; Casoub P. et.al., 2016г.), то патологические симптомы со стороны репродуктивных органов (69,1%) в том числе ГПЭ, как правило трактовались как сопутствующие гинекологические заболевания. Рис.2.

При анализе **лабораторных параметров** у исследуемых пациенток репродуктивного возраста с хроническим гепатитом С в ОАК было выявлено незначительное снижение гемоглобина при умеренной виремии, с достоверным отличием от пациенток с ХГС и минимальной виремией: 118,0 (112,0÷123,0) г/л и 133,0 (126,0÷144,0) г/л соответственно, $p = 0,013$. Остальные показатели не выходили за пределы референсных. Однако, во 2-й группе наблюдался более высокий уровень лейкоцитов с достоверным отличием по сравнению с 1-й группой: 8,0 (6,4÷8,7)×10⁹/л, и 6,3 (5,2÷8)×10⁹/л соответственно, $p = 0,013$; и более низкие показатели тромбоцитов: 225,0 (190,5÷271,0)×10⁹/л и 179,0 (150,0÷208,0)×10⁹/л соответственно, $p = 0,001$.

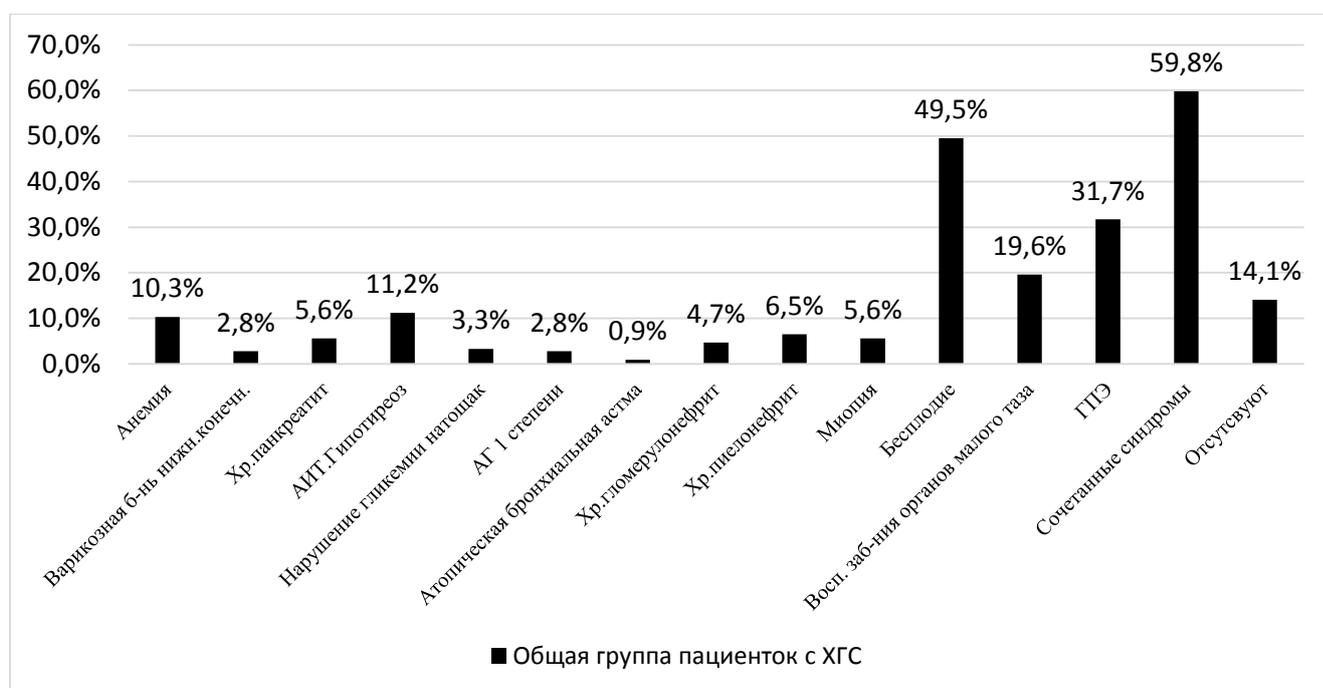


Рисунок 2 – Внепеченочные синдромы у исследуемых пациенток с ХГС.

В общем анализе мочи все показатели в обеих группах сравнения были нормальными и достоверно не отличались, $p > 0,05$.

В биохимическом анализе крови у больных ХГС с умеренной виремией было выявлено незначительное повышение АСТ до 45,0 (26,25÷67,47) Е/л и АЛТ до 50,9 (24,97÷79,5) Е/л, с достоверным отличием от показателей у пациенток с ХГС и минимальной виремией, которые не выходили за пределы референсных: 25,8 (16,0÷30,0) Е/л и 21,1 (12,4÷38,3) Е/л соответственно, $p < 0,05$. Табл.1. Повышение ГГТП отмечалось в обеих группах: 56,0 (32,0÷86,0) Е/л – в группе с минимальной виремией и 98,0 (45,0÷136,0) Е/л – в группе с умеренной виремией, с достоверным отличием, $p = 0,026$. Также, значимые отличия ($p = 0,001$) между группами исследования наблюдались по уровню щелочной фосфатазы, которая составляла: 77,0 (67,0÷86,75) Е/л – в 1-й группе и 120,0 (86,0÷236,0) Е/л – во 2-й группе, показатели которой, однако, не выходили за пределы референсных значений. Табл.1. Данные результаты подтверждают тенденцию к развитию внутрипеченочного холестаза у пациенток с ХГС, прогрессирующую с увеличением виремии. Уровень общего белка не выходил за пределы референсных значений и достоверно не отличался в группах исследования: 73,0 (69,1÷79,2) г/л – у пациенток с ХГС и минимальной виремией и 72,4 (68,0÷76,1) г/л – у пациенток с ХГС и умеренной виремией, $p > 0,05$. При этом, у больных ХГС с умеренной виремией было выявлено снижение альбумина (34,7 (31,7÷37,2) г/л) и повышение гамма-глобулина (13,9 (11,6÷15,9) г/л), что и характерно для нарушения белково-синтетической функции печени при ХГС. Табл.1.

Таблица 1 – Биохимические показатели у исследуемых пациенток репродуктивного возраста с ХГС, Ме (25÷75)

Показатель	1-группа (n=58 человек)	2-группа (n=49 человек)	Общая группа больных ХГС (n=107 человек)	Достоверность различий, p
	1	2	3	
Билирубин общий, мкмоль/л	12,6 (9,2÷15,8)	10,9 (7,6÷18,0)	11,8 (8,3÷15,9)	p_{1,2}=0,001 p _{1,3} >0,05 p _{2,3} >0,05
АСТ, Е/л	25,8 (16,0÷30,0)	45,0 (26,2÷67,5)	27,4 (19,7÷52,0)	p_{1,2}=0,001 p_{1,3}=0,018 p_{2,3}=0,030
АЛТ, Е/л	21,1 (12,4÷38,3)	50,9 (24,9÷79,5)	33,0 (18,0÷64,4)	p_{1,2}=0,001 p_{1,3}=0,012 p_{2,3}=0,022
Щелочная фосфатаза, Е/л	77,0 (67,0÷86,7)	120,0 (86,0÷236,0)	86,0 (70,5÷124,0)	p_{1,2}=0,001 p_{1,3}=0,031 p_{2,3}>0,05
ГГТП, Е/л	56,0 (32,0÷86,0)	98,0 (45,0÷136,0)	70,0 (39,0÷124,0)	p_{1,2}=0,026 p _{1,3} >0,05 p _{2,3} >0,05
Общий белок, г/л	73,0 (69,1÷79,2)	72,4 (68,0÷76,1)	72,9 (68,3÷77,0)	p>0,05
Альбумин, г/л	41,0 (36,0÷42,0)	34,7 (31,7÷37,2)	36,0 (34,0÷42,0)	p>0,05
Гамма-глобулин, г/л	10,6 (9,3÷11,7)	13,9 (11,6÷15,9)	11,9 (10,3÷14,4)	p>0,05
Мочевина, ммоль/л	3,9 (3,4÷4,6)	3,9 (3,2÷4,7)	3,9 (3,3÷4,6)	p>0,05
Сахар, ммоль/л	5,0 (4,7÷5,4)	5,0 (4,7÷5,4)	5,0 (4,7÷5,4)	p>0,05
Холестерин, ммоль/л	5,2 (4,6÷5,9)	5,1 (4,4÷5,8)	5,2 (4,4÷5,8)	p>0,05
Сывороточное железо, мкмоль/л	25,0 (12,0÷25,0)	17,5 (12,0÷28,0)	20,0 (12,0÷28,0)	p>0,05

Принимая во внимание ранее описанную возможность изменения тиреоидного комплекса у пациенток с ХГС были изучены показатели ТТГ, АТ-ТПО, которые, однако, не выявили отличий от референсных значений. Так, медиана уровня тиреотропного гормона составила: 2,32 (1,61÷3,2) мЕ/л - в группе ХГС с минимальной виремией и 1,81 (1,16÷2,86) мЕ/л – в группе ХГС с умеренной виремией, без достоверных отличий, p>0,05. Медиана уровня АТ-ТПО была: 17,33 (2,11÷28,5) мЕ/мл - в группе ХГС с минимальной виремией и 31,0

(6,1÷51,0) мЕ/мл – в группе ХГС с умеренной виремией, но также без достоверных отличий, $p>0,05$. Тем не менее, у 34,6% пациенток с ХГС и умеренной виремией наблюдалось превышение АТ-ТПО, что свидетельствовало о возможном внепеченочном поражении щитовидной железы у данных женщин.

Учитывая выявленную диспротеинемию со снижением уровня альбуминов, обеспечивающих связь с гормонами в крови, а также известную роль гиперэстрогемии и гипопрогестеронемии в развитии ГПЭ, было проведено исследование данных гормонов. Результаты данного анализа продемонстрировали повышение эстрадиола в лютеиновую фазу у пациенток с ХГС и минимальной виремией, и в большей степени, – у пациенток с ХГС и умеренной виремией: 246,0 (227,0÷282,0) и 367,0 (197,0÷459,5) нмоль/л соответственно, $p=0,010$. Табл.2. Результаты исследования гормонального профиля у пациенток репродуктивного возраста с ХГС подтверждали нарушение барьерной и белково-синтетической функции печени, нарастающей по мере увеличения виремии и проявляющейся гиперэстрогемией.

Таблица 2 – Показатели эстрадиола и прогестерона у исследуемых пациенток репродуктивного возраста с ХГС, Ме (25÷75).

Показатель	1-группа (n=58 человек)	2-группа (n=49 человек)	Общая группа больных ХГС (n=107 человек)	Достоверность различий, p
	1	2	3	
Эстрадиол на 3–5 день менструального цикла, нмоль/л	83,6 (39,4÷149,0)	35,0 (32,2÷53,4)	46,0 (35,0÷121,2)	$p>0,05$
Эстрадиол на 10–18 день менструального цикла, нмоль/л	246,0 (227,0÷282,0)	367,0 (197,0÷459,5)	270,5 (225,7÷398,2)	$p_{1,2}=0,010$ $p_{1,3}>0,05$ $p_{2,3}=0,042$
Прогестерон, нмоль/л	14,2 (12,1÷14,1)	14,7 (10,7÷17,2)	14,5 (12,7÷15,2)	$p>0,05$

При вирусологическом обследовании пациенток с ХГС репродуктивного возраста методом ПЦР определялся уровень виремии ХГС, который составил 101,5 (100,0÷170,0) коп/мл для 1-й группы и 100000,0 (17500,0÷180000,0) коп/мл – для 2-й группы с достоверным отличием, $p=0,001$. При генотипировании было выявлено преобладание женщин репродуктивного возраста с 3а генотипом: 22,4% в 1-й группе и 49% - во 2-й группе (табл.3), который наиболее характерен для возрастной группы 15-35 лет и является вторым по распространенности в Уральском Федеральном округе и составляет 48% (Пименов Н.Н. и др., 2012г.).

Таблица 3 – Генотипы вируса гепатита С у исследуемых пациенток репродуктивного возраста.

Генотип	1-группа (n=18 человек)	2-группа (n=33 человека)	Общая группа больных ХГС (n=51 человек)	Достоверность, p
1b	22,2%	6,1%	11,8%	$p>0,05$
2	0	3,0%	2,0%	$p>0,05$
3а	77,8%	72,7%	76,5%	$p>0,05$
3ab	0	15,2%	9,8%	$p>0,05$

Выявленные при ультразвуковом скрининге особенности заболеваний эндометрия у женщин репродуктивного возраста с ХГС диктовали необходимость более глубокого изучения структурных изменений эндометрия, в связи с чем и была проведена **диагностическая гистероскопия** у 80-ти пациенток с ХГС на 10-18 день менструального цикла. Различные изменения в эндометрии по данным диагностической гистероскопии были выявлены у 74-х человек (92,5%) из 80-ти пациенток общей группы с ХГС. В структуре заболеваний эндометрия преобладали гиперпластические процессы (60 чел., 75,0%), что на 40,9% больше, чем было выявлено при ультразвуковом исследовании.

В структуре ГПЭ по данным гистероскопии у 56,7% (34 чел.) была отмечена железистая гиперплазия, у 43,3% (26 чел.) – полипы эндометрия. В 10,0% случаев (6 чел.) ГПЭ сочетались с аденомиозом, в 13,5% случаев (8 чел.) – с хроническим эндометритом. Как и при ультразвуковом скрининге, аденоматозная гиперплазия верифицирована не была. Следует подчеркнуть, что также, как и при ультразвуковом исследовании, по данным гистероскопии ГПЭ превалировали у больных ХГС с умеренной виремией: 60,9% и 94,1% соответственно, $p=0,014$. То есть, по данным гистероскопии гиперпластические процессы в эндометрии были верифицированы даже в тех случаях, в которых это не было сделано по данным ультразвукового скрининга. Рис.3.

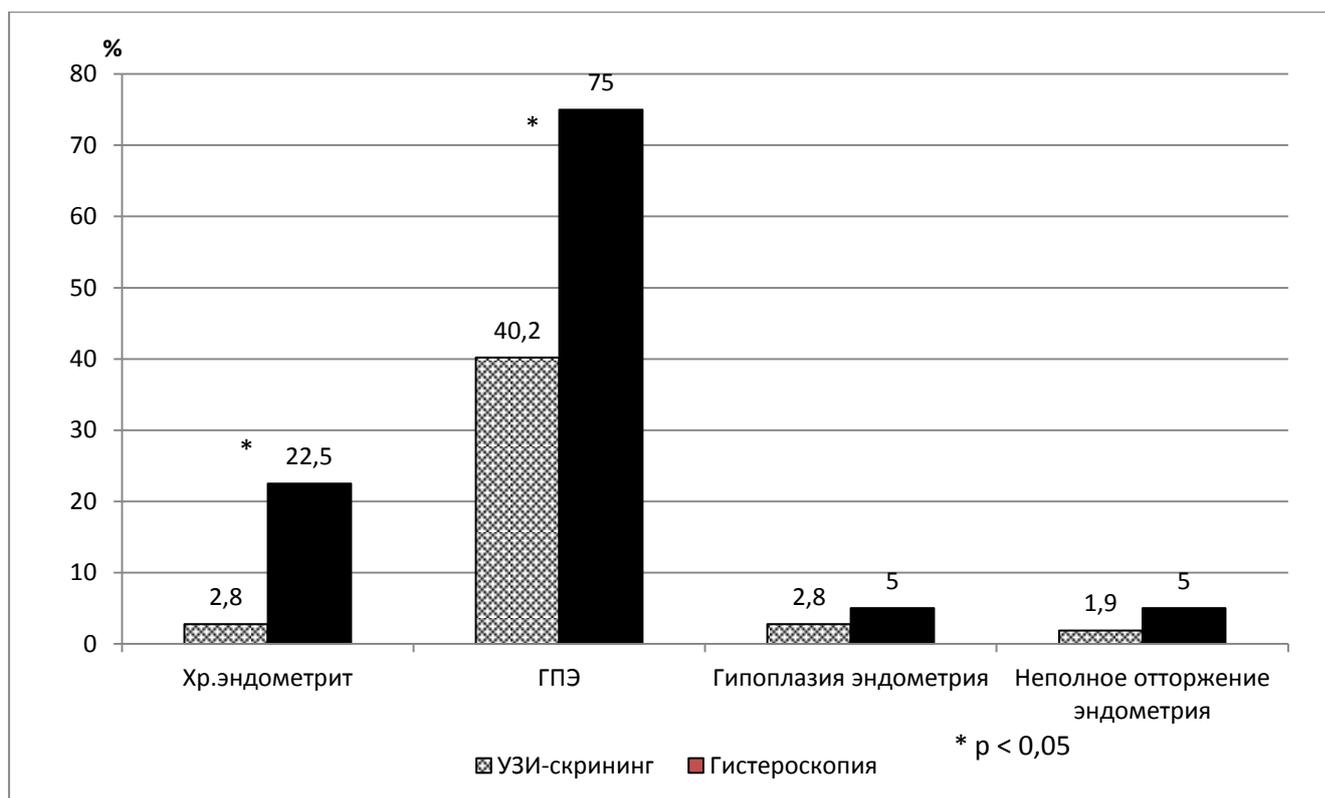


Рисунок. 3 – Структура заболеваний эндометрия у пациенток репродуктивного возраста с ХГС, Ме (25÷75).

Учитывая способность вируса гепатита С являться триггером пролиферативных процессов в различных тканях (Гордовская Н.Б. и др., 2013г.), у 35-ти пациенток из 60-ти с ХГС и ранее выявленной ГПЭ при гистероскопии параллельно с уровнем виремии методом ПЦР **определялась вирусная нагрузка в ткани эндометрия**. По результатам ПЦР-исследования ткани эндометрия у 42,9% пациенток (15 человек из 35 человек) обнаружен геном вируса гепатита С. Медиана вирусной нагрузки в эндометрии составила 1271,0 (601,0÷9179,0) коп/мл. Несмотря на ожидаемую низкую вирусную нагрузку в ткани эндометрия по сравнению с виремией, у 3-х пациенток из 35-ти (8,7%) была обнаружена детектируемая вирусная нагрузка при отрицательной виремии (5,8%) или уровень тканевой репликации ВГС был выше по сравнению с уровнем виремии (2,9%), что исключало контаминацию вирусом из менструальной крови и доказывало возможность его репликации в тканевом депо эндометрия.

Для выявления клиничко-патогенетического значения ХГС в развитии гиперпластических процессов в эндометрии проведен **корреляционный анализ между клиничко-лабораторными параметрами ХГС и фактом развития ГПЭ**. В общей группе пациенток с ХГС выявлена достоверная слабая положительная корреляционная связь между уровнем АСТ, АЛТ и наличием ГПЭ: $r=0,267$, $p=0,036$ и $r=0,271$, $p=0,033$ соответственно, а также между уровнем вирусной

нагрузки в крови и фактом наличия гиперпластических процессов в эндометрии ($r=0,325$, $p=0,004$). При корреляционном анализе была выявлена тесная достоверная положительная связь между уровнем вирусной нагрузки в крови и эндометрии и уровнем эстрогенемии ($r=0,873$, $r=0,798$, $p<0,05$).

Обзорное морфологическое исследование срезов эндометрия выявило что морфологическая картина эндометрия у 46,7% пациенток с ХГС (28 чел. из 60-ти чел.), взятого на 15-18 день менструального цикла, не соответствовала ранней стадии фазы секреции: отсутствовали характерная для данной фазы извилистость, расширение просвета и субнуклеарная вакуолизация призматического эпителия желез; отмечались митозы в эпителии желез. Данная гистологическая картина эндометрия была характерна для поздней стадии фазы пролиферации, что свидетельствовало об увеличении продолжительности пролиферативной фазы цикла. Особенностью выявленных изменений эндометрия у пациенток репродуктивного возраста с ХГС была его очаговость (100%). По данным обзорного морфологического исследования в 32,1% и 43,7% случаев в 1-й и 2-й группе соответственно была выявлена очаговая простая железистая гиперплазия эндометрия с наличием крупных и кистозно расширенных желез, что достоверно отличалось от группы контроля (женщин с ГПЭ без ХГС): 25,0%, $p=0,036$ и $p=0,028$ соответственно. Полипы эндометрия различной структуры были выявлены всего у 22-х женщин с ХГС (36,7%). При этом отмечено наличие фиброзного компонента в строме полипов и выраженный фиброз стенок артерий ножек полипов, что свидетельствовало о длительном их существовании. Количество пациенток с сочетанием пролиферативных процессов и воспалением (18,3% в общей группе с ХГС), нарастало по мере увеличения виремии: 14,2% в 1-й группе и 21,9% - во второй группе соответственно, $p=0,036$.

При иммуногистохимическом исследовании парафиновых срезов было обращено внимание на уровень экспрессии рецепторов как ER α , так и PR, которые преобладали в железах эндометрия, что и характерно для пролиферативных заболеваний эндометрия (Арутюнян Н.А. и др., 2015 г.). Так, параметр ER α /PR составил в 1-й группе – 0,39 в строме и 0,87 в железах, $p=0,032$; во 2-й группе – 0,65 в строме и 0,91 в железах, $p=0,028$. Данный факт, очевидно, свидетельствует об изменениях в рецепторном аппарате эндометрия, приводящих к уменьшению восприимчивости к экзогенному гормональному воздействию. При анализе иммуногистохимических показателей маркера Ki-67, свидетельствующего о степени пролиферативных процессов в эндометрии, выявлено, что повышенная его экспрессия преобладала в эпителии желез, а не в строме; причем экспрессия нарастала при увеличении виремии: 24,4 (13,0÷48,0) – в 1-й группе; 53,0 (7,0÷80,0) – во 2-й группе; 18,2 (12,0÷28,0) – в контрольной группе, $p<0,05$. Рис.5.

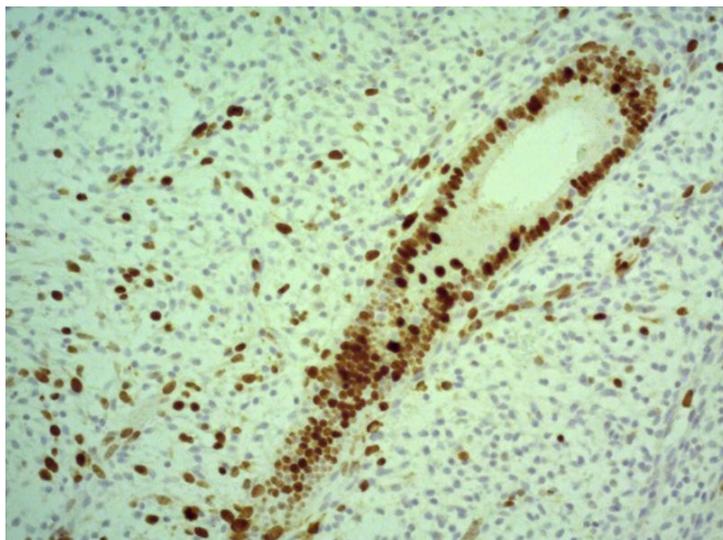


Рисунок 4. Пациентка Л. 36 лет с ХГС и умеренной вирусемией. 16-й день менструального цикла. ИГХ верификация маркера Ki-67, ув. x 200. Интенсивное окрашивание в эпителии желез, в строме - небольшое количество клеток с митотической активностью

У пациенток репродуктивного возраста с ХГС для подтверждения этиопатогенетической роли ХГС в развитии гиперпластических процессов в эндометрии был дополнительно проведен **корреляционный анализ между клиничко-лабораторными, в том числе вирусологическими, показателями ХГС и морфологическими параметрами эндометрия**. Выявлена достоверная положительная корреляционная зависимость между продолжительностью ХГС и фактом развития гиперпластических процессов в эндометрии в 1-й и во 2-й группах исследования, $r=0,420$ и $r=0,091$, $p=0,021$ и $p=0,034$ соответственно.

При корреляционном анализе между клиничко-лабораторными параметрами ХГС и характером гиперпластических процессов в эндометрии по данным морфологического исследования была выявлена достоверная положительная корреляционная связь между продолжительностью ХГС и наличием железистой ГПЭ в 1-й группе ($r=0,585$, $p=0,028$); достоверная положительная корреляционная связь между уровнем АСТ и наличием полипов в эндометрии у пациенток 1-й группы ($r=0,250$, $p=0,007$) и между уровнем АЛТ и наличием железистой гиперплазии - во 2-й группе ($r=0,196$, $p=0,003$). При корреляционном анализе вирусологических параметров ХГС и характером гиперпластических процессов в эндометрии по данным морфологического исследования выявлена достоверная положительная корреляционная связь между вирусной нагрузкой в сыворотке крови и наличием полипов в эндометрии у пациенток 1-й группы ($r=0,007$, $p=0,012$), а также между вирусной нагрузкой как в крови, так и в эндометрии, и

наличием железистой ГПЭ - во 2-й группе ($r=0,617$, $p=0,010$ и $r=0,003$, $p=0,006$ соответственно).

При корреляционном анализе вирусологических параметров ХГС и иммуногистохимических маркеров была выявлена достоверная связь вирусной нагрузки в эндометрии с маркером пролиферации Ki-67 в железах эндометрия: $r = 0,106$, $p=0,046$ - в 1-й группе и $r = 0,049$, $p=0,006$ – во 2-й группе исследования.

В целом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии достоверных корреляций между основными клинико-лабораторными и вирусологическими параметрами ХГС и фактом наличия ГПЭ. У женщин репродуктивного возраста с ХГС чаще, чем в общей популяции, обнаруживаются «гинекологические» жалобы, заболевания органов малого таза с преобладанием ГПЭ, что обуславливает необходимость включения в диагностический стандарт ультразвукового и гистероскопического исследования. Для пациенток репродуктивного возраста с ХГС характерна гиперэстрогемия, которая возрастает по мере увеличения виремии. Выявленная у пациенток репродуктивного возраста с ХГС гиперэстрогемия, а также доказанная детектируемая вирусная нагрузка в ткани эндометрия у данной категории женщин свидетельствует о влиянии вируса гепатита С на развитие пролиферативных процессов в эндометрии, что дает основание рассматривать ГПЭ как внепеченочное проявление заболевания. Рисунок. 5.

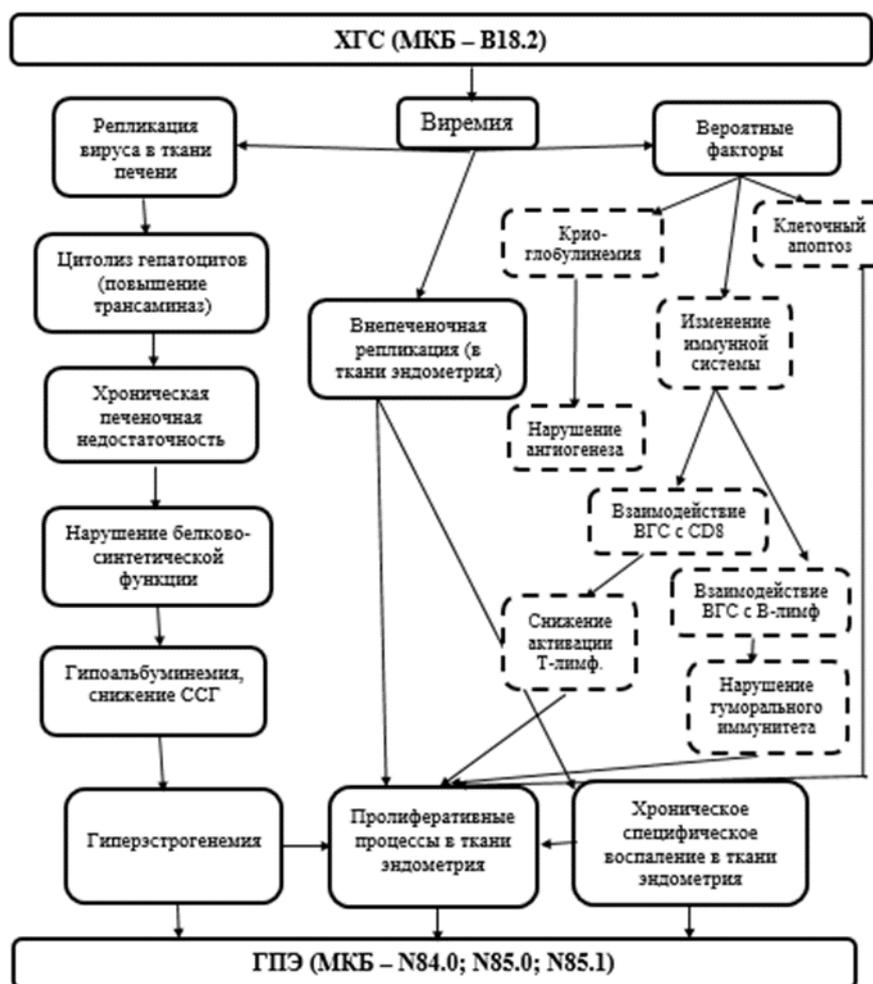


Рисунок 5 - Этиопатогенетическая роль ХГС в развитии ГПЭ.

⬡ - факторы, не изучавшиеся в процессе настоящего исследования

ВЫВОДЫ

1. В структуре клинических проявлений у пациенток репродуктивного возраста с ХГС в 80,4% случаев отмечаются внепеченочные синдромы, среди которых преобладают патологические симптомы со стороны репродуктивных органов (79,1%)

2. У 46,7% пациенток репродуктивного возраста с ХГС определяется гиперэстрогемия, которая нарастает по мере увеличения уровня виремии: с 246,0 (227,0÷282,0) пмоль/л – при минимальной виремии до 367,0 (197,0÷459,5) пмоль/л – при умеренной виремии, $p = 0,010$.

3. У пациенток репродуктивного возраста с ХГС отмечается достоверная корреляционная связь между показателями трансаминаз (АСТ, АЛТ), виремией и наличием ГПЭ ($r = 0,497$, $r = 0,873$, $r = 0,235$, $p < 0,05$), которые определяются в 75,0% случаев.

4. У пациенток с ХГС в 42,9% имеется детектируемая вирусная нагрузка в ткани эндометрия (1271,0 (601,0÷9179,0) коп/мл), из них у 13,3% - при

отрицательной виремии и у 6,7% - при более высоком уровне тканевой репликации ВГС по сравнению с уровнем виремии, что исключает контаминацию вирусом из менструальной крови.

5. По данным морфологического и иммуногистохимического исследований у всех пациенток репродуктивного возраста с ХГС (100%) имеются очаговые изменения эндометрия и повышение экспрессии маркера пролиферации Ki-67: 24,4 (13,0÷48,0) – у пациенток с ХГС и минимальной виремией и 53,0 (7,0÷80,0) – у пациенток с ХГС и умеренной виремией, которое коррелирует с вирусной нагрузкой в эндометрии ($r = 0,417$, $p = 0,010$ и $r = 0,049$, $p = 0,006$, соответственно).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Ведение пациенток репродуктивного возраста с ХГС целесообразно проводить совместно с акушером-гинекологом.
2. В комплекс обследования пациенток репродуктивного возраста с ХГС рекомендовано включение дополнительного анализа уровня половых гормонов в крови.
3. Для успешного лечения ХГС у женщин репродуктивного возраста обоснована противовирусная терапия даже при минимальной или не детектируемой виремии, но при наличии вирусной нагрузки в ткани эндометрия.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи:

Лисовская Т.В. Гиперпластические заболевания эндометрия у женщин, больных хроническим гепатитом С: внепеченочные проявления или результат гормональных нарушений на фоне гепатоцеллюлярной недостаточности? / Т.В. Лисовская, Г.Б. Мальгина, Т.А. Переплетина и др. // **Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии (БД: РИНЦ. ИФ РИНЦ 0,726)**, 2015. №2.– С.36-41

Lisovskaya T.V. Pathology of the endometrium in women with chronic hepatitis C and HIV infection as a cause of unsuccessful in vitro fertilization attempts / T.V. Lisovskaya, G.B. Mal'gina, T.A. Perepletina et.al. // **Gynecological Endocrinology (БД: РИНЦ, Scopus, Pubmed, Medline. IF JCR 1,4)** 2015.-Vol.31. – P.18-21.

Lisovskaya T.V. Morphological Characteristics of Endometrium In Patients of Reproductive Age with Viral Hepatitis Type C / T.V. Lisovskaya, G.B. Mal'gina, T.A. Perepletina et.al. // **Gynecological Endocrinology (БД: РИНЦ, Scopus, Pubmed, Medline. IF JCR 1,4)**, 2016.-Vol.32. – P.41-44.

Лисовская Т.В. Рецидивирующие гиперпластические процессы в эндометрии у пациентки с хроническим гепатитом С. Клинический случай / Т.В.

Лисовская, Г.Б. Мальгина, Т.А. Переплетина и др. // **Акушерство и гинекология (БД: РИНЦ. ИФ РИНЦ 0,67).**-2016.-№12.-С.148-152

Тезисы докладов:

Переплетина Т.А. Гинекологическая патология у пациенток с вирусным гепатитом С / Т.А. Переплетина, Т.В. Лисовская, Г.Б. Мальгина и др // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Нерешенные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» посвященная 100-летию со дня рождения Малышевой Р.А., г. Екатеринбург, 14-15.10.2014 г. – С.70-73.

Переплетина Т.А. Репродуктивное здоровье женщин с хроническим гепатитом С / Т.А. Переплетина, Т.В. Лисовская, Г.Б. Мальгина и др // Тезисы Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству». г. Санкт-Петербург, 2-3 декабря 2014г. г. – С.90.

Переплетина Т.А. Ультразвуковая и гистероскопическая характеристика болезней эндометрия у женщин репродуктивного возраста с хроническим гепатитом С / Т.А. Переплетина, Т.В. Лисовская, Г.Б. Мальгина и др // Тезисы VIII Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии», г. Сочи, 5–8 сентября 2015 года. – С.72-73.

Переплетина Т.А. Анализ клинико-лабораторных параметров у женщин репродуктивного возраста с хроническим гепатитом С / Т.А. Переплетина, Т.В. Лисовская, Г.Б. Мальгина // Сборник тезисов 34-й Межрегиональной научно-практической конференции Российского научного медицинского общества терапевтов, г. Махачкала, 22-23 июня 2017 г.- С.55-56.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АТ-ТПО	антитела к тиреопептидазе
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
ВГС	вирус гепатита С
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	всемирная организация здравоохранения
ВРТ	вспомогательные репродуктивные технологии
ГГТП	гамма-глутамилтранспептидаза
ГПЭ	гиперпластические процессы в эндометрии
ИГХ	иммуногистохимический
ИМТ	индекс массы тела
ИФА	иммуноферментный анализ
МНО	международное нормализованное отношение
ОАК	общий анализ крови
ОАМ	общий анализ мочи
ПВТ	противовирусная терапия
ПТИ	протромбиновый индекс
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РНК	рибонуклеиновая кислота
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
ТТГ	тиреотропный гормон
УЗИ	ультразвуковое исследование
ХГС	хронический гепатит С
ЩФ	щелочная фосфатаза
ЭКО	экстракорпоральное оплодотворение
ER α (estrogen receptor alpha)	эстрогеновые рецепторы альфа
Ki-67	антиген идентифицированное моноклональное антитело Ki-67
PR (progesterone receptor)	прогестероновый рецептор

ПЕРЕПЛЕТИНА

Татьяна Андреевна

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА
С В РАЗВИТИИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ

14.01.04 – Внутренние болезни

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета Д208.102.02

ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России от 09 января 2018 г.

Подписано в печать 09.01.2018 г. Формат 60x84 1/16. Усл. печ. л 1,0.

Тираж 100 экз. Заказ №1123. Отпечатано в типографии «Полиграфическое бюро»