

ВЕДЕНСКАЯ
Светлана Сергеевна

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

14. 00. 05 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург - 2009

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Груздев Михаил Павлович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор

Шардин Станислав Андреевич

доктор медицинских наук

Думан Вячеслав Львович

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита диссертации состоится «12» ноября 2009 года в 10:00 часов на заседании Совета по защите докторских диссертаций Д208.102.02, созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА

Росздрава по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, 17, а с авторефератом - на сайте академии: www.usma.ru

Автореферат разослан «5» октября 2009 года.

Ученый Секретарь
Совета по защите докторских диссертаций,
доктор медицинских наук, профессор



Гришина И.Ф.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

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. По данным Всемирной Организации Здравоохранения глобальная распространенность гепатита С (ГС) оценивается в среднем как 3% (Bellentani S. et al., 2005; Keelan CG. et al., 2004). Что касается России, то болезненность ГС не выходит за пределы указанной цифры (Онищенко Г.Г. с соавт., 2003; Шахгильдян И.В. с соавт., 2007). Поскольку HCV-инфекция имеет преимущественно скрытое течение, истинная заболеваемость, вероятно, значительно выше (Шахгильдян И.В. с соавт., 2003). Кроме того, сложившаяся во всем мире неблагоприятная эпидемическая ситуация характеризуется неуклонным ростом заболеваемости хроническим гепатитом С (ХГС) во всех возрастных группах, в том числе и в России (Онищенко Г.Г. с соавт., 2003; Шахгильдян И.В. с соавт., 2003, 2007).

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 (Бондаренко А.Л. с соавт., 2004; Цыкина М.Н. с соавт., 2007; Brass V. et al., 2006) с возможным увеличением их к 2015 году в 2 раза (Sweeting M.J. et al., 2007). 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 (Ершова О.Н. с соавт., 2006).

Среди возбудителей гепатитов вирус HCV характеризуется особенно большим генетическим разнообразием (Bowden D.S. et al., 2006; Hoofnagle JH., 2002). Сравнение молекулярной вариабельности изолятов, выявляемых в разных популяционных

группах в различных регионах мира используется для нужд эпидемиологического надзора (Скляр Л.Ф. с соавт., 2005). Кроме того, определение генотипа HCV используется для выбора наилучшей схемы лечения (Дуданова О.П., 2006).

Результаты имеющихся исследований вероятного влияния генотипических особенностей HCV на клиническое течение хронической HCV-инфекции разноречивы. Если одни специалисты не признают такой связи (Серов В.В. с соавт., 2006; Bowden D.S. et al., 2006; Zein NN. et al., 1996; Poynard T. et al., 1997), то другие авторы напрямую связывают эти явления (Дуданова О.П., 2006; Скляр Л.Ф. с соавт., 2005; Viganì AG. et al., 2008; Svirtlih N. et al., 2007), в частности высокий процент хронизации и развитие гепатоцеллюлярной карциномы у больных ХГС с генотипом 1b HCV (Bruno S. et al., 2007; Stankovic-Djordjevic D. et al., 2007).

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 (Скляр Л.Ф. с соавт., 2005), то другие обнаруживают ее, в частности с генотипом 2ac (Giannitti C. et al., 2008).

Кроме того, имеются исследования, в которых не обнаружено никакой сопряженности между патологическими изменениями в гепатобиоптатах у больных ХГС и генотипом HCV (Manuyakorn A. et al., 2007). В других же научных изысканиях найдены определенные различия у пациентов с изучаемой патологией в зависимости от генотипа HCV (Delic D. et al., 2006).

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

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

Задачи исследования

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 исследования

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 работы

Описанные особенности клинико-параклинических проявлений позволили уточнить значение и место генотипа HCV в формировании различных вариантов клинического течения хронического гепатита у пациентов 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 внепеченочных проявлений 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.

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 фиброобразования 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.

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).

Публикации

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

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» и 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).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Обследовано 109 пациентов ХГС, находившихся на госпитализации в ГКБ №40 г. Екатеринбурга (гл. врач - А.И. Степанов), которые представлены 3 группами больных:

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

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).

Диагноз ХГС верифицирован определением содержания вирусной РНК в ПЦР с использованием тест-системы «АмплиСенс HCV-240/ВКО-440» (ЦНИИ Эпидемиологии МЗ РФ, Москва).

Для количественного определения РНК вируса использован набор реагентов «ОТ-ГЕПАТОГЕН-С количественный» (ЗАО НПФ «ДНК-Технология», Москва). Вышеуказанное исследование выполнялось в МЦ «Гармония» (зав. лабораторией - к.м.н. Е.С. Ворошилина).

Генотипирование проводилось с помощью наборов «АмплиСенс HCV-Генотип» (ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ, Москва) с возможностью идентификации генотипов 1a, 1b, 2 и 3a HCV.

С целью выявления изменений в иммунном статусе при хронической HCV-инфекции проводились иммунологические исследования, которые включали полуколичественное определение С-реактивного белка, 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 (1967). Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке определяли по методу V. Haskova et al. (1978). Качественное определение криоглобулинов проводилось в капиллярах после инкубации при температуре +4°С в течение 4 дней.

Для оценки функционально-иммунологического состояния щитовидной железы в сыворотке крови определяли количественное содержание свободного тироксина (СТ4), тиреотропного гормона, антител к тиреоглобулину и антител к тиреоидной пероксидазе 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.

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

Допплерографическое исследование печеночного кровотока проводили на аппарате «Siemens Sonoline Antares» (Германия). В режиме цветового доплеровского картирования определялись: диаметр, линейная (ЛСК) и объемная скорость кровотока по воротной, селезеночной и верхней брыжеечной венам, верхней брыжеечной, общей печеночной и селезеночной артериям (СА), а также пульсационный индекс и индекс резистентности кровотока по артериям.

Верификация диагноза ХГС осуществлялась морфологическим методом. Пункционная биопсия печени проводилась у всех 109 больных с использованием набора инструментов для чрескожной биопсии печени, тип ГЕПАФИКС фирмы V.Braun Melsungen AG (Германия). Для сравнительной оценки степени активности патологического процесса с подсчетом индекса гистологической активности (ИГА) использовались системы R.G. Knodell et al. (1981), K.G. Ishak et al. (1995) и стадии развития болезни - системы V. Desmet et al. (1994), K.G. Ishak et al. (1995), M. Chevallier et al. (1994).

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.

Иммуногистохимическое исследование на содержание NS3-антигена HCV выполнялось в парафиновых препаратах печени с использованием соответствующих моноклональных антител Novocastra (Великобритания) в лаборатории морфологии Института иммунологии и физиологии УрО РАН (директор - академик РАН и РАМН, д.м.н., профессор В.А. Черешнев). Оценку иммуногистохимической реакции на NS3-антиген в гепатоцитах проводили с использованием количественной оценки по формуле McCarthy et al. (1985):

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

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.

Результаты проведенных исследований отражены в соответствующих совместных публикациях.

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 $p \leq 0,05$.

Результаты собственного исследования и их обсуждение

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%, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) - у 32,1%, щелочной фосфатазы - 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 иммуногистохимическим методом у 71,7% больных.

Анализ полученных данных показал, что у всех 109 человек удалось типировать образцы РНК HCV, в том числе и в пробах с низкой вирусной нагрузкой (1балл).

Распределение генотипов HCV в нашем исследовании оказалось следующим (рис.1).

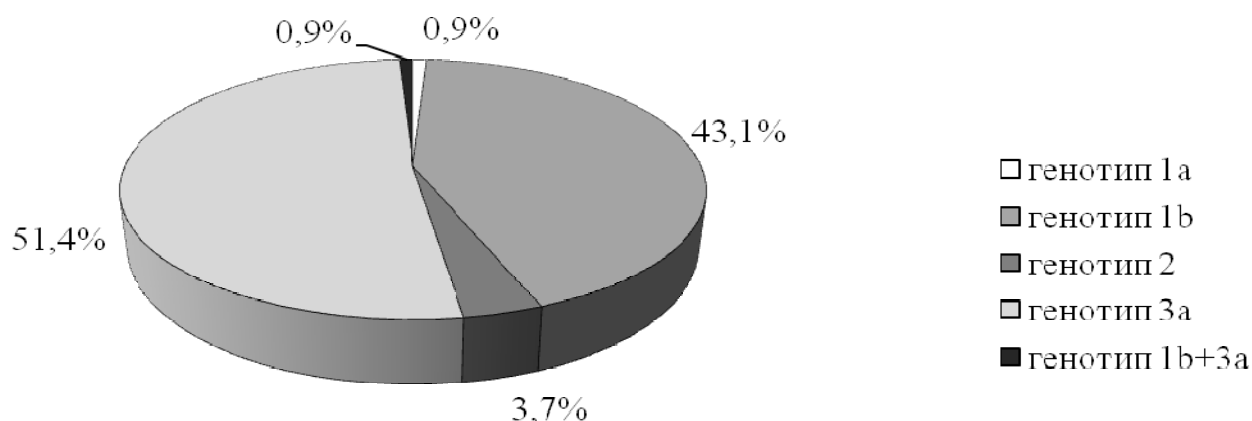


Рис. 1. Распределение генотипов HCV

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

В нашем исследовании репрезентативными оказались группы больных ХГС, имеющих генотипы 1b и 3a 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 индексу массы тела ($p=0,738$).

Для выявления особенностей в клиническом течении и лабораторно-инструментальных показателях был проведен анализ манифестных форм у 103 больных ХГС с генотипами 1b и 3a.

При сравнении результатов исследования клинических проявлений ХГС в зависимости от генотипа HCV выявлен ряд особенностей (табл.1).

Таблица 1

Частота встречаемости субъективных и объективных проявлений у больных ХГС

в зависимости от генотипа вируса

Проявления	Больные ХГС		P
	с генотипом 1b n= 47	с генотипом 3a n=56	
Рвота	8,5%	0%	0,04 *
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*
Спленомегалия	12,8%	32,1%	0,03*

Примечание. Здесь и далее достоверность различий

(* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$).

Так у больных ХГС с генотипом 1b при сравнении с пациентами с генотипом 3a среди субъективных и объективных проявлений достоверно чаще обнаруживались: рвота ($p=0,04$), симптомы поражения поджелудочной железы: Гротта-1, Гротта-3, точка Мейо-Робсона (соответственно $p=0,04$; $p=0,05$; $p=0,036$) в то время, как увеличение селезенки достоверно чаще выявлялось у больных с генотипом 3a по сравнению с больными, имеющими генотип 1b ($p=0,03$).

Анализ изменения лабораторных данных выявил достоверно большую частоту повышения ГГТП ($p=0,035$), ЦИК ($p=0,04$) и снижение ГАК ($p=0,047$) у больных ХГС с генотипом 1b HCV. В то же время увеличение содержания РФ в сыворотке крови достоверно чаще ($p=0,036$) отмечалось у больных с генотипом 3a HCV в сравнении с пациентами, имевшими генотип 1b HCV (табл. 2).

Таблица 2

**Лабораторные показатели у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса
(%; $M \pm m$)**

Переменные	Больные ХГС		P
	с генотипом 1b n= 47	с генотипом 3a n=56	
Повышение ГГТП	44,7%	25,9%	0,035*
Повышение ЦИК	77,8%	55,8%	0,040 *
ГАК (Ед)	39,89±0,70	42,20±0,87	0,047*
РФ (МЕ/мл)	12,67±5,91	37,09±9,22	0,036*

Среди сонографических признаков при сравнении двух групп больных заслуживает внимания достоверное увеличение размеров селезенки ($p=0,001$), частота встречаемости спленомегалии ($p=0,002$), увеличение кососагиттального размера левой доли печени ($p=0,05$) у больных ХГС с генотипом 3a при сравнении с пациентами с генотипом 1b (табл.3).

Частота сонографических признаков патологических изменений печени, селезенки у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса (%; M±m)

Сонографические признаки	Больные ХГС		P
	с генотипом 1b n= 47	с генотипом 3a n=56	
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**
Увеличение печени:	61,7%	62,5%	1,000
•правой доли	53,2%	42,9%	0,327
•левой доли	29,8%	48,2%	0,05 *

Такая же закономерность прослежена и при исследовании особенностей гемодинамики в системе портального кровообращения - у больных ХГС с генотипом 3a зарегистрировано статистически значимое увеличение ЛСК в СА (соответственно 70,48±2,98 см/с против 61,95±4,51 см/с, p=0,05).

При исследовании морфологических признаков с использованием трех систем полуколичественного счета (Knodell, Ishak и Chevallier) у больных ХГС с генотипом 3a, 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 портальный компонент воспаления в виде инфильтрации портальных трактов (p=0,05) в рамках системы Ishak (табл. 4).

Особо следует акцентировать доказанный факт преобладания лимфогистиоцитарной инфильтрации септ (p=0,02) у больных с генотипом 3a (16,1%) в отличие от группы пациентов с генотипом 1b HCV (2,1%).

При изучении морфологических показателей, оценивающих стадию развития болезни, существенных различий в сравниваемых группах выявить не удалось, за исключением одной позиции: слабовыраженный фиброз, соответствующий

гистологическому индексу склероза (ГИС) с оценкой в 1 балл в рамках системы Ishak, который преобладал достоверно чаще у больных ХГС с генотипом 1b ($p=0,046$).

Таблица 4

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

Показатель	Больные ХГС		P
	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	1,94±0,29	2,86±0,29	0,03*
• внутридольковая дегенерация и фокальные некрозы гепатоцитов	1,94±0,15	2,16±0,12	0,244
• инфильтрация портальных трактов	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)	2,06±0,15	2,39±0,15	0,091
• сливающийся некроз	0,55±0,14	0,88±0,17	0,221
• очаговый (пятнистый) некроз, апоптоз и очаговая инфильтрация	1,62±0,15	1,61±0,14	0,912
• инфильтрация портальных трактов	2,34±0,15	2,70±0,12	0,05*

Использование морфометрических методик позволило выявить особенности формирования склеротических изменений в печени у больных ХГС с изучаемыми генотипами. Так, у больных с генотипом 3a HCV средняя площадь поперечного

сечения портального тракта достоверно больше, чем у больных с генотипом 1b HCV (соответственно $50482,5 \pm 5611,3$ мкм² и $34352,5 \pm 4787,3$ мкм², $p=0,033$).

Таким образом, анализ полученных данных свидетельствует, что выраженность клинической симптоматики наиболее отчетливо представлена у больных ХГС с генотипом 1b HCV, в то время как частота встречаемости основных параклинических признаков оказалась максимально выраженной у больных ХГС с генотипом 3a HCV.

Что касается ВПП у больных ХГС молодого возраста с генотипами 1b и 3a HCV, в нашем исследовании они зарегистрированы в 37,6 % (СКГ, поражение суставов, кожи, нарушение функции щитовидной железы, тромбоцитопения), причем наиболее часто формируется СКГ (20,7%). При изучении взаимоотношений генотипов 1b и 3a HCV и ВПП хронической HCV-инфекции существенных различий выявить не удалось.

Весьма пристальный интерес вызывал вопрос о характеристиках клинического течения ХГС при наличии СКГ и, особенно, в зависимости от генотипа HCV. 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 указанный срок обнаружения СКГ в 3,3 раза превышал соответствующий временной показатель при ХГС без СКГ ($p < 0,0001$).

При анализе клинической симптоматики и ряда лабораторно-инструментальных показателей не удалось выявить достоверных различий у больных ХГС с СКГ в сравнении с пациентами ХГС без таковой. Однако у пациентов с СКГ обнаружена достоверно большая частота встречаемости (соответственно 41,2% против 17,7%, $p=0,05$) и величина абсолютных значений РФ (соответственно $56,47 \pm 17,60$ МЕ/мл против $17,60 \pm 5,26$ МЕ/мл, $p=0,02$). При этом такая закономерность особенно рельефно проявилась у больных ХГС с генотипом 3a HCV с / без СКГ ($p=0,04$).

Анализ патогистологических изменений в гепатобиоптатах у больных ХГС с криоглобулинемией и без криоглобулинемии не выявил какой-либо взаимосвязи между активностью патологического процесса и наличием / отсутствием СКГ. Удалось лишь отметить преобладание ИГА (система Knodell) с тенденцией к достоверному результату у больных ХГС с СКГ в сравнении с пациентами без таковой ($p=0,057$).

Что касается характеристик клинического течения ХГС при наличии СКГ в зависимости от генотипа HCV, не удалось найти явных различий в клинико-параклиническом спектре изменений у больных ХГС с СКГ с генотипами 1b и 3a HCV, что обусловлено, по всей вероятности, малым числом наблюдений.

Таким образом, проведенное многоплановое исследование с наличием выявленных различий в характере клинического течения у больных ХГС молодого возраста с генотипами 1b и 3a HCV в соответствии с нашей концепцией дает основание считать, что генотип HCV оказывает существенное влияние на формирование и течение болезненного процесса при хронической HCV-инфекции, во всяком случае, на начальных этапах этого страдания в рамках действия такого независимого фактора, определяющего прогрессирование заболевания, как 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.

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 ЛСК 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 бо́льшую выраженность фиброза.

3. Внепеченочные проявления (СКГ, поражение суставов и кожи, нарушения 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 с ХГС молодого возраста и 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.

Итак, в результате проведенного изыскания цель исследования достигнута, задачи выполнены, выводы сформулированы.

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 ХГС 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

ходе выявления 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.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

В изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. Веденская С.С. Клинико-диагностические особенности различных генотипических форм хронического гепатита С / С.С. Веденская, М.П. Груздев // Уральский медицинский журнал .- 2008 .- № 6(46) .- С.7-9.

2. Веденская С.С. Морфологическая характеристика разных генотипических вариантов хронического гепатита С у больных молодого возраста / С.С. Веденская, Н.Б. Крохина, М.П. Груздев // Вестник Уральской медицинской академической науки .- 2009 .- №1.- С.57-61.

3. Веденская С.С. Характеристика патоморфологических изменений печени у больных хроническим вирусным гепатитом С молодого возраста с различными генотипами HCV / С.С. Веденская, Н.Б. Крохина, М.П. Груздев // Уральский медицинский журнал .- 2009 .- № 4(58) .- С.61-65.

4. Крохина Н.Б. Оптимизация морфолого-диагностических критериев активности и стадийности хронического вирусного гепатита С, обусловленного различными генотипами HCV / Н.Б. Крохина, М.П.Груздев, С.С.Веденская // Морфологические ведомости .- 2009 .- №1-2 .- С.129-132.

В других изданиях

5. Определение экспрессии NS3-антигена в ткани печени иммуногистохимическим методом при различных генотипах хронической HCV-инфекции / С.С. Веденская, М.П. Груздев, Н.Б.Крохина [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии,

колопроктологии. Материалы 14 Российской Гастроэнтерологической Недели 6-8 октября 2008г .- Москва.- 2008 .- №5 .- Том XVIII .- Приложение №32 .- С.81.

6. Особенности клинических проявлений и гистологических изменений у больных хроническим гепатитом С в зависимости от генотипа инфекта / С.С. Веденская, С.В. Одинец, С.Н. Каминская [и др.] // Современные алгоритмы диагностики и стандарты лечения в клинической медицине: материалы Всероссийской научно - практической конференции с международным участием. Москва, 5 декабря, 2008 г .- М., 2008 .- С.223-225.

7. Особенности течения хронической HCV-инфекции и генотип вируса гепатита С / С.С. Веденская, М.П. Груздев, Е.С. Ворошила [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Материалы 13 Российской конференции «Гепатология сегодня» 17-19 марта 2008г.-Москва.- 2008.- №1.- Том XVIII.- Приложение №31.- С.23.

8. Удилов В.С. Эффективность комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С препаратами IFN- α 2b - ЛАЙФФЕРОН[®] и рибавирин / В.С. Удилов, С.С. Веденская, М.П. Груздев // Фармация и общественное здоровье: материалы конференции. Екатеринбург, 19 февраля 2008 г.- Екатеринбург, 2008 .- С.302-304.

9. Особенности внепеченочных проявлений у больных хроническим гепатитом С молодого возраста с генотипами 1b и 3a / С.С. Веденская, М.П. Груздев, Т.И. Северина [и др.] // Вестник УГМА .- Екатеринбург, 2009.- Вып. 17.- С.87-90.

10. Тутунина М.М. Показатели печеночного кровотока у больных различными генотипическими формами хронического вирусного гепатита С (ХВГ-С) с минимальной и слабовыраженной активностью / М.М. Тутунина, С.С. Веденская, М.П. Груздев [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Материалы 14 Российской конференции «Гепатология сегодня» 16-18 марта 2009г.- Москва.-2009.- №1.- Том XIX.- Приложение № 33.- С.49.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВПП** - внепеченочные проявления
- ГАК** - гемолитическая активность комплемента
- ГГТП** - гамма-глутамилтранспептидаза
- ГИС** - гистологический индекс склероза
- ГС** - гепатит С
- ИГА** - индекс гистологической активности
- ИГХС** - иммуногистохимический счет
- ЛСК** - линейная скорость кровотока
- РФ** - ревматоидный фактор
- СА** - селезеночная артерия
- СКГ** - смешанная криоглобулинемия
- ХГС** - хронический гепатит С
- ЦИК** - циркулирующие иммунные комплексы
- HBV** (hepatitis B virus) - вирус гепатита В
- HCV** (hepatitis C virus) - вирус гепатита С
- NS3**- антиген неструктурной области вируса гепатита С

ВЕДЕНСКАЯ СВЕТЛАНА СЕРГЕЕВНА

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

14. 00. 05. – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии
ГОУ ВПО УГМА Росздрава от 18.09.2009.