

Р.Ш. Бастрикова, М.П. Груздев, Н.Б. Крохина

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С У БОЛЬНЫХ С МАРКЕРАМИ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Уральская государственная медицинская академия

Актуальность проблемы вирусных поражений печени, вызываемых вирусами гепатита В, С, D, определяется их широким распространением, ростом заболеваемости, высоким процентом формирования хронических форм и возможностью трансформации в цирроз и рак печени. Так, по данным ВОЗ, около 2 млрд. людей в мире перенесли в прошлом вирусные гепатиты или остались инфицированными [12].

Что касается ХВГ-С, то в предстоящие 10-20 лет ожидается увеличение числа больных циррозом печени в мире на 60, гепатокарциномой – на 68, больных с печеночной декомпенсацией – на 280%, в связи с чем смертность от заболеваний печени возрастет в 2 раза [5].

Несмотря на использование всех современных методов индикации известных на сегодняшний день вирусов гепатита, доля криптогенного гепатита остается достаточно большой, достигая 10-25% [13].

В связи с вышеизложенным внимание ряда исследователей в последние годы привлекают вирусы семейства *Herpesviridae*, обладающие высоким гепатотропным потенциалом.

Известна их широкая распространенность в человеческой популяции, высокая выявляемость в сыворотке крови у больных парентеральными гепатитами [10]. Описано около 100 представителей этого семейства, 8 из них вызывают заболевания человека: вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов; вирус ветряной оспы; опоясывающего герпеса; вирус Эпштейн-Барр; цитомегаловирус; вирусы герпеса человека 6-го, 7-го, 8-го типов [2,6,10].

У больных с различными клиническими формами герпесвирусных инфекций достаточно часто отмечаются функциональные нарушения печени как следствие либо первичного поражения печени, либо составной части генерализованного системного заболевания, либо реакции печени на поражение другого органа [3].

Описаны острые формы вирусных гепатитов, вызванных вирусами герпеса [4,7,9]. Однако в эксперименте на кроликах модель ОВГ, вызванного ВПГ, получить не удалось [8]. Экспериментальных доказательств этиологической роли герпесвирусов в инициации ХВГ в доступной литературе найти не удалось. Экспериментальная модель ХВГ, обусловленного ВПГ, представлена только в работе А.Б. Терешко и соавторов, опубликованной в 1999 г. [8]. Имеются единичные клинические наблюдения, которые пытаются доказать возможность формирования хронического гепатита при ВЭБ-инфекции [1].

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

русов (ВПГ, ВЭБ, ЦМВ), что и явилось целью настоящего исследования.

Материалы и методы исследования. Обследовано подверглось 88 пациентов с ХВГ-С, находившихся на госпитализации в городской клинической больнице № 40 г. Екатеринбурга. Из них 17 (19,3%) женщин и 71 (80,7%) мужчина. Средний возраст мужчин составил 26,8±5,4 года (19-40 лет), женщин – 29,5±6,5 лет (20-39 лет). Давность инфицирования составила 3,1±3,0 года (0,5-10 лет). При изучении факторов риска инфицирования HCV отмечено, что внутривенное введение наркотических средств встречалось чаще, чем оперативное вмешательство и стоматологический путь заражения (52,7, 21,5 и 11,3% соответственно).

Иммунологические исследования проводились в лаборатории УрНИИДВИИ (к.м.н. Н.К. Левчик, Е.А. Чигвинцева) и АМЦ «Семья и здоровое поколение» УГМА (зав. проф. С.Н. Козлова), морфологическое исследование проводилось в ЦНИЛ УГМА.

Клинический диагноз ХВГ-С устанавливался на основании обнаружения маркеров ХВГ-С (АНСВ, АНСВ JgM, АНСВ сог, АНСВ NS 3-5) методом ИФА и РНК HCV методом ПЦР с учетом клинико-эпидемиологических, биохимических и морфологических данных. Исключение HBV-инфекции осуществлялось исследованием маркеров ХВГ-В (HBs Ag, ANBs Ag, HBe Ag, ANBe Ag, ANBсог JgM, ANBсог суммарн.) методом ИФА и ДНК HBV в сыворотке крови методом ПЦР.

Присутствие в образце крови ДНК вирусов группы герпеса (ВПГ, ЦМВ, ВЭБ) устанавливали с помощью ПЦР. Определение специфических JgM и JgG антител к ВПГ и ЦМВ в сыворотке крови методом ИФА проводили с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Определение антител JgM и EA-JgG (антитела к раннему антигену) к ВЭБ осуществляли с помощью тест-систем НПО «Диагностические системы» (Н.Новгород).

В зависимости от этиологии герпесвирусной инфекции больные ХВГ-С распределились следующим образом:

- 1-ая группа – 30 человек с ВПГ (34,1%);
- 2-ая группа – 34 человека с ВПГ и ЦМВ (38,6%);
- 3-я группа – 24 человека с ВПГ, ЦМВ и ВЭБ (27,3%).

Клинические проявления герпесвирусных инфекций у обследованных не выявлены.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета STATISTICA 6.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ проведенного исследования показал, что астено-вегетативные проявления чаще отмечались у больных 2-ой и 3-ей групп в сравнении с 1-ой группой (соответственно 79,4, 79,2 против 56,6%), не достигая при этом достоверного разграничения. В то же время астения в качестве ведущей жалобы достоверно чаще регистрировалась во 2-ой группе пациентов по сравнению с 1-ой группой (соответственно 64,7 против 30% случаев, $p=0,0069$) и в 3-ей группе пациентов по сравнению с 1-ой (соответственно 58,3 против 30% случаев, $p=0,04$). Следует подчеркнуть, что выраженная степень астении, которая фиксировалась пациен-

тами уже в утренние часы, также чаще выявлялась у больных 2-ой группы, чем у пациентов 1-ой группы (50 против 16,6% соответственно, $p=0,0074$) и 3-ей группы (50 против 20,8% соответственно, $p=0,03$) (табл.1).

Что касается диспепсического синдрома, то он присутствовал у пациентов всех 3-х групп примерно в равных соотношениях (54,2-70,6%).

Однако различные проявления диспепсического симптомокомплекса отличались у больных изучаемых групп. Так, рвота достоверно чаще выявляется в 3-ей группе пациентов по сравнению с 1-ой группой (12,5 и 2,9% соответственно, $p=0,05$), снижение аппетита достоверно чаще обнаруживается во 2-ой группе пациентов по сравнению с 1-ой группой (41,2 и 16,7% соответственно, $p=0,04$), неоформленный стул достоверно чаще выявляется во 2-ой группе пациентов по

сравнению с 3-ей группой (44,1 и 16,7% соответственно, $p=0,03$).

Необходимо отметить, что болевой синдром достоверно чаще регистрировался у больных ХВГ-С в сочетании с маркерами ВПГ по сравнению с пациентами 3-ей группы (соответственно 80 против 45,8%, $p=0,01$).

Одновременно следует подчеркнуть значение феномена миоартралгий, который чаще встречался у больных ХВГ-С в сочетании с ВПГ и ЦМВ, достигая при этом достоверных величин при сравнении с больными 1-ой группы (соответственно 41,1 против 10%, $p=0,0067$) и 3-ей группы (соответственно 41,1 против 0%, $p=0,0007$).

При сравнении таких объективных признаков, как гепатомегалия и спленомегалия не удалось выявить каких-либо значимых различий в частоте встречаемости у больных исследуемых групп.

Таблица 1

Частота проявлений субъективной и объективной симптоматики у больных ХВГ-С в зависимости от типа герпесвируса (%)

Проявления	ВПГ n=30	ВПГ+ЦМВ n=34	ВПГ+ЦМВ+ВЭБ n=24	P
	1	2	3	
Жалобы астено-вегетативного характера	56,6	79,4	79,2	P1-2 = 0,06 P1-3 = 0,09 P2-3 = 1,000
В том числе: астения в качестве ведущей жалобы	30	64,7	58,3	P1-2 = 0,0069* P1-3 = 0,04* P2-3 = 0,59
Астения с утренних часов	16,6	50	20,8	P1-2 = 0,0074* P1-3 = 0,70 P2-3 = 0,03*
Тошнота	13,3	14,7	20,8	P1-2 = 0,81 P1-3 = 0,43 P2-3 = 0,48
Рвота	0	2,9	12,5	P1-2 = 0,34 P1-3 = 0,05* P2-3 = 0,18
Изжога	33,3	14,7	25	P1-2 = 0,09 P1-3 = 0,52 P2-3 = 0,34
Снижение аппетита	16,7	41,2	33,3	P1-2 = 0,04* P1-3 = 0,17 P2-3 = 0,53
Неоформленный стул	30	44,1	16,7	P1-2 = 0,25 P1-3 = 0,23 P2-3 = 0,03*
Боль в правом подреберье	80	67,6	45,8	P1-2 = 0,24 P1-3 = 0,01* P2-3 = 0,10
Миоартралгии	10	41,1	0	P1-2 = 0,0067* P1-3 = 0,11 P2-3 = 0,0007*
Увеличение печени	76,7	85,3	91,7	P1-2 = 0,41 P1-3 = 0,14 P2-3 = 0,42
Увеличение селезенки	43,3	50	58,3	P1-2 = 0,57 P1-3 = 0,27 P2-3 = 0,55

Примечание - *Статистически достоверное отличие

Таблица 2

Частота патологических изменений биохимических показателей крови у больных ХВГ-С при сочетании с герпесвирусами (%)

Показатель	ВПГ n=30	ВПГ+ЦМВ n=34	ВПГ+ЦМВ+ВЭБ n=24	P
	1	2	3	
Повышение АЛТ	76,7	88,2	79,2	P1-2 = 0,21 P1-3 = 0,79 P2-3 = 0,35
Повышение щелочной фосфатазы	10	14,7	8,3	P1-2 = 0,55 P1-3 = 0,80 P2-3 = 0,42
Повышение ГГТП	30	41,2	12,5	P1-2 = 0,36 P1-3 = 0,11 P2-3 = 0,02*
Повышение тимоловой пробы	20	44,1	33,3	P1-2 = 0,04* P1-3 = 0,28 P2-3 = 0,40

Примечание *Статистически достоверное отличие

Таблица 3

Абсолютные значения ГИС у больных ХВГ-С при различных сочетаниях с герпесвируной инфекцией (M±m, баллы)

ВПГ n=30	ВПГ+ЦМВ n=34	ВПГ+ЦМВ+ВЭБ n=24	P
1	2	3	
1,36 ± 0,11	1,29 ± 0,13	1,70 ± 0,14	P1-2 = 0,68 P1-3 = 0,05* P2-3 = 0,03*

Примечание *Статистически достоверное отличие

Повышение уровня ГГТП чаще регистрировалось у больных 1-ой и 2-ой групп (соответственно 30 и 41,2%), чем у больных 3-ей группы (12,5%). Причем достоверность достигалась при сравнении ГГТП у больных 2-ой и 3-ей групп (41,2 и 12,5% соответственно, p=0,02).

В то же время повышение содержания тимоловой пробы явно чаще выявлялось у больных 2-ой и 3-ей групп (44,1 и 33,3% соответственно). При этом достигалась степень достоверности при сравнении данного показателя у пациентов 1-ой и 2-ой групп (20 против 44,1% соответственно, p=0,04) (табл.2).

Среди эхо-семиотических признаков заслуживает внимания достоверное увеличение косо-сагиттального размера левой доли печени у больных ХВГ-С с наличием маркеров ВПГ- и ЦМВ-инфекций по сравнению с больными 1-ой группы (38,2 против 13,3% соответственно, p=0,02) и с больными 3-ей группы (38,2 против 8,3% соответственно, p=0,01).

При исследовании морфологических признаков не удалось найти каких-либо явных различий в оценке активности патологических процессов, определяемых по ИГА. Однако при оценке стадии болезненного процесса выявлено достоверное увеличение значения гистологического индекса склероза (ГИС) у больных ХВГ-С с тройным набором герпесвирусов как по сравнению с больными 1-ой группы (соответственно 1,70±0,14 против 1,36±0,11, p=0,05), так и по сравнению с больными 2-ой группы (соответственно 1,70±0,14 против 1,29±0,13, p=0,03) (табл.3).

Выводы

Полученные данные позволяют сделать вывод, что такие представители семейства Herpesviridae, как ВПГ, ЦМВ, ВЭБ играют определенную роль в формировании клинических проявлений у больных ХВГ, вызванного HCV. При этом установлено, что сочетание присутствия маркеров герпесвирусов инфекций (ВПГ+ЦМВ, ВПГ+ЦМВ+ВЭБ) определяет более манифестное клиническое течение ХВГ-С, чем присутствие маркеров только лишь ВПГ, что может быть использовано в скрининг-диагностике данного заболевания. Кроме того, наличие тройного набора маркеров изучаемых герпесвирусов способствует активизации склеротического процесса в печеночной ткани при ХВГ-С.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хронический вирусный гепатит, вызванный вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) [Текст] / Е.В. Волчкова, К.Т. Умбетова, Н.Ю. Прошин, В.П. Чуланов, Н.А. Прохорова // Гепатология сегодня: тез. докл. X Росс. конф. – Москва, 2005. – С.8.
2. Гранитов В.М. Герпесвирусная инфекция [Текст] / В.М. Гранитов. – М.: Медицинская книга, Н.Новгород: Издательство НГМА, 2001. – 88с.
3. Комарова Д.В. Морфологическая диагностика инфекционных поражений печени: практич. рук. [Текст] / Д.В. Комарова, В.А. Цинзерлинг. – СПб: Сотис, 1999. – 245с.
4. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита: практич. рук. [Текст] / К.-П. Майер; пер. с нем.;

- под ред. А.А. Шептулина. – Изд-е 2-е перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 720с.
5. Онищенко Г.Г. Ситуация и меры борьбы с вирусными гепатитами в Российской Федерации [Текст] / Г.Г. Онищенко // Медицинская кафедра. – 2002. – № 2. – С.18-22.
 6. Рахманова А.Г. Инфекционные болезни: руководство для врачей общей практики [Текст] / А.Г. Рахманова, В.А. Неверов, В.К. Пригожина. – Изд-е 2-е, перераб. и доп. – СПб: Питер, 2001. – 576с. (Серия «Спутник врача»).
 7. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты [Текст] / С.Н. Соринсон. – Изд-е 2-е перераб. и доп. – СПб: Изд-во «Теза», 1998. – 315с.
 8. Моделирование и характеристика поражений печени при герпетической инфекции [Текст] / А.Б. Терешко, А.Г. Коломиец, М.А. Гриц, Г.П. Дубойская // Вопросы вирусологии. – 1999.- № 3. – С.120-124.
 9. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей: практ. рук. [Текст] / Шерлок Ш., Дули Дж.; пер. с англ.; под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 864с.
 10. Распространенность маркеров герпесвирусных инфекций у больных парентеральными гепатитами [Текст] / Н.Д. Ющук, Е.А. Климова, М.М. Гаджикулиева, Г.Н. Кареткина, Е.Н. Ильина, А.Е. Гушин, В.М. Говорун, М.В. Соколова, И.Я. Елисеева, Д.С. Чешик, Н.А. Малышев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1999. – Т.9, № 5. – С.36-41.
 11. Герпесвирусные инфекции [Текст] / Н.П. Глинских, Т.С. Некрасова, А.П. Порываева, И.В. Устьянцев. – Екатеринбург: Изд-во АМБ, 2001. – 64с.
 12. The nature and prognosis of severe cryptogenic chronic active hepatitis [Text] / A.J. Czaja, H.A. Carpenter, P.J. Sautrach et al. // Gastroenterology. – 1993. – Vol.104. – P.1755-1761.
 13. Ghendon J.Z. World health organization strategy for control of hepatitis B [Text] / J.Z. Ghendon; Ed. E. Kurstak Control of virus disease. – N.-J.: Marcell Dekker Inc. – 1993. – P.141-164.

Т.В. Никонова, Н.Н. Корякова,
И.Е. Валамина, С.В. Казанцева, Т.В. Бушуева

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МЕЗАНГИОПРОЛИФЕРАТИВНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

Уральская государственная медицинская академия

В настоящее время известно, что мезангиопролиферативный гломерулонефрит (МЗГ) является наиболее распространенным вариантом хронического гломерулонефрита (ХГН). Клиническое течение его, как правило, благоприятно. Так, по данным Тареевой И.Е. и др. [2], десятилетняя выживаемость (до наступления терминальной хронической почечной недостаточности) составляет 81%. Однако в ряде случаев наблюдается тяжелое течение данного варианта ХГН с развитием нефротического синдрома.

Возможность комплексного морфологического исследования нефробиоптатов с использованием световой микроскопии и иммуногистохимических методов позволила выявить неоднородность иммуногистохимической структуры МЗГ, что, очевидно, во многом определяет клиническую картину заболевания. Так, IgA МЗГ (Ig A – нефропатия), проявляется в большинстве случаев изолированным мочевым синдромом. По данным реестра биопсированных больных, данный вариант ХГН встречается в различных странах в 8-12% [3,4,6].

Учитывая клинико-морфологическую неоднородность мезангиопролиферативного гломерулонефрита, представляется интересным изучение особенностей иммунопатогенеза МЗГ.

Целью исследования является изучение цитокинового профиля МЗГ у больных с различными уровнями протеинурии и функциональным состоянием почек.

Материалы и методы

Нами обследовано 14 пациентов с МЗГ. Всем выполнена нефробиопсия с исследованием биоптата с помощью световой микроскопии (окраска гематоксилином и эозином, конго красным, импрегнирование серебром по Джонсону, становление Pas-реакции), проводилось иммуногистохимическое исследование с использованием моноклональных антител IgA, IgM, IgG, комплемента C3, C1q (фирмы Dako Cytomation) и визуализационной системы для проведения пероксидазно-антипероксидазной (ПАП) методики. Всем больным устанавливали содержание следующих цитокинов в сыворотке крови: интерлейкина-1β (ИЛ-1β), фактора некроза опухоли α (ФНОα). Для определения уровня цитокинов использовали иммуноферментные системы ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург. Также определялся цитокиновый профиль в сыворотке крови здоровых доноров.

Функциональное состояние почек оценивалось по максимальному удельному весу мочи в пробе Зимницкого и по уровню креатинина сыворотки крови. Уровень креатинина сыворотки крови определялся унифицированным методом по цветной реакции Яффе (метод Поппера).

Уровень протеинурии определялся количественным методом по помутнению, образуемому при добавлении сульфосалициловой кислоты.

В исследовании участвовали 9 мужчин (64%) и 5 женщин (36%). Средний возраст пациентов составлял 36,9±9 лет. Средняя продолжительность заболевания – 5,7 лет.

Обработка данных осуществлялась с помощью пакета программ Statgraphics for Windows, предназначенного для проведения статистических вычислений.

Результаты исследования и их обсуждение. При исследовании цитокинового профиля (ИЛ-1β и ФНОα) у пациентов с МЗГ с различным уровнем протеинурии и функциональным состоянием почек были выявлены следующие закономерности, представленные в табл.1. Как видно из табл.1, у больных с МЗГ при сравнении с контрольной группой отмечалось повышение уровня ИЛ-1β (p>0,05) и достоверное повышение уровня ФНОα.

В табл. 2 представлены сравнительные результаты уровней цитокинов в группах пациентов с различными уровнями протеинурии.