

На правах рукописи

Бастрикова Рада Шариповна

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

14. 00. 05. – внутренние болезни

Автореферат диссертации  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2006

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

Кустова Ника Ивановна

доктор медицинских наук,  
профессор

Шапошник Игорь Иосифович

Ведущая организация

ГОУ ВПО «Ижевская  
государственная медицинская  
академия»

Защита диссертации состоится «\_\_\_» ноября 2006 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д.208.102.02 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.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2006 года.

Ученый секретарь диссертационного совета:  
доктор медицинских наук, профессор

Е.Д.Рожественская

## Актуальность проблемы

Анализ научно-исследовательских публикаций последних лет свидетельствует о сохраняющемся интересе к проблеме вирусных поражений печени в связи с их широким распространением, высоким процентом формирования хронических форм и возможностью трансформации в цирроз и рак печени [Онищенко Г.Г.,2003, Серов В.В., Апросина З.Г. и соавт.,2002, Chiba T.et al.,1996]. Особенно это касается HCV-инфекции, которая выявлена в мире, по меньшей мере, у 350 млн. человек, что составляет 3% популяции [Онищенко Г.Г.,2002, Шахгильдян И.В.,2002, Климова Е.А. и соавт.,2003].

При этом острые и хронические формы вирусного гепатита С у большинства больных протекают либо малосимптомно, либо бессимптомно [Blum H.E.,2005], часто с нормальными значениями трансаминаз [Wason B.R.,2004, Herve S.et al.,2001, Jacobson I.M. et al.,2004].

Кроме того, несмотря на использование всех современных методов индикации известных на сегодняшний день вирусов гепатита, доля криптогенного гепатита остается достаточно большой, достигая 10-25% [Czaja A.J.et al.,1993, Соловьева Т.С., Смирнов О.А.,2006].

В то же время остается неясной роль вирусов семейства Herpesviridae, обладающих весомым гепатотропным потенциалом, в механизмах формирования диффузных поражений печени, в том числе и вызываемых HBV и HCV.

С одной стороны, известна широкая распространенность герпесвирусов в человеческой популяции, их высокая выявляемость в сыворотке крови у больных парентеральными гепатитами [Ющук Н.Д., Климова Е.А. и соавт.,1999 ,Лобзин Ю.В.,2000], с другой стороны, доказана возможность этих вирусов вызывать иммунодефицитные состояния благодаря способности длительное время персистировать в организме человека

[Гранитов В.М.,2001, Рахманова А.Г., Неверов В.А., Пригожина В.К.,2001, Глинских Н.П. и соавт.,2001].

Описаны острые формы вирусных гепатитов, вызванных вирусами герпеса [Maier K.-P.,2004, Sherlock S., Dooley J.,2002]. Имеются единичные клинические наблюдения, которые пытаются доказать возможность формирования хронического гепатита, вызванного вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) [Волчкова Е.В. и соавт.,2005]. Однако в эксперименте на кроликах модель острого вирусного гепатита, вызванного вирусом простого герпеса (ВПГ), получить не удалось [Терешко А.Б. и соавт.,1999]. Экспериментальная модель ХВГ, обусловленного ВПГ, представлена только в работе А.Б.Терешко и соавторов (1999).

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

### **Цель исследования**

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

### **Задачи**

1. Изучить клинико-лабораторные и морфологические изменения у больных ХВГ-С в зависимости от количественного состава маркеров герпесвирусных инфекций.

2. Оценить изменения в клинико-лабораторных проявлениях и патогистологическом субстрате у больных ХВГ-С с маркерами ВПГ в зависимости от присоединения маркеров ЦМВ и ВЭБ.
3. Уточнить характеристику изменений в клинико-лабораторных показателях у больных ХВГ-С в зависимости от стадии инфекционного процесса, обусловленного герпесвирусами.
4. Установить особенности в клиническом течении и лабораторных проявлениях ХВГ-С в зависимости от степени пролиферации желчных протоков и выраженности фиброза в печени.

### **Научная новизна**

Впервые проведено комплексное исследование по выявлению маркеров гепатотропных вирусов семейства Herpesviridae у больных ХВГ, вызванного HCV.

Получены новые данные о различиях в клинических проявлениях у больных ХВГ-С при сочетании с маркерами моно- и микст-герпесных инфекций.

Впервые показано значение ряда морфометрических показателей (соотношение площадей стромы и паренхимы, величина площади сечения портального тракта, количество желчных протоков в портальном тракте) в оценке стадии инфекционного процесса, обусловленного герпесвирусами, у больных ХВГ-С при сопутствующем течении герпесвирусных инфекций.

### **Практическая значимость**

Обоснована целесообразность применения при ХВГ-С ПЦР-теста с определением геномного материала ВПГ, ЦМВ и ВЭБ в сыворотке крови.

Предложено сделать более информативной диагностику поражений печени гепатотропными вирусами в плане оценки стадии инфекционного процесса фоновых герпесвирусных инфекций с возможностью

динамического наблюдения за течением основного заболевания, вызванного HCV.

Полученные данные в сочетании с результатами морфометрического исследования позволяют осуществлять более раннюю диагностику хронических вирусных поражений печени до стадии цирротической трансформации, что будет способствовать замедлению прогрессирования патологического процесса при учете своевременных и адекватно проводимых лечебных мероприятий.

### **Внедрение результатов исследования**

Предложенные методы обследования больных хроническим гепатитом С внедрены в практику городского гастроэнтерологического центра ГКБ №40 г.Екатеринбурга.

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

### **Апробация работы**

Основные положения содержания диссертации доложены на итоговых научно-практических конференциях НОМУС УГМА (2005, 2006), общепольничной конференции МУ «ГКБ №40» (Екатеринбург, 2004), X и XI Российской конференции «Гепатология сегодня» (Москва, 2005, 2006), V съезде НОГР (Москва, 2005).

По теме диссертации в печати опубликовано 10 работ, в том числе 4 – в центральной печати.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Клинические особенности течения ХВГ-С в сочетании с комбинацией маркеров вирусов семейства *Herpesviridae* позволяют предположительно разграничить сопутствующие моно- и микст-герпесные инфекции.
2. Течение ХВГ-С характеризуется более манифестными проявлениями у пациентов с маркерами микст-герпесвирусных инфекций в отличие от пациентов с маркерами моно-герпесвирусных инфекций.
3. Использование морфометрических показателей пролиферации желчных протоков в портальном тракте и выраженности фиброза (отношение стромы/ паренхима, площадь поперечного сечения портального тракта) дает возможность уточнить стадию инфекционного процесса, обусловленного герпесвирусами, у больных ХВГ-С, протекающего с маркерами возбудителей герпесвирусных инфекций.
4. Выраженность фиброза у больных ХВГ, вызванным HCV, существенно более значима в активной субклинической стадии течения герпетических инфекций.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 141 странице компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, двух глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 93 отечественных и 97 иностранных авторов. Иллюстрирована 41 таблицей, 3 фотографиями, 2 выписками из историй болезни.

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

### **Материалы и методы исследования**

Обследовано 102 пациента с ХВГ-С, находившихся на госпитализации в ГКБ №40 г. Екатеринбурга (гл. врач – д.м.н. Ф.И.Бадаев).

Критериями включения при формировании группы исследования были:

- наличие ХВГ-С, подтвержденного иммунологическими, биохимическими, морфологическими методами;
- отсутствие клинических проявлений герпесвирусных инфекций;
- информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись:

- сопутствующая инфекция, вызываемая вирусами гепатитов В, D;
- наличие системных проявлений ХВГ-С (криоглобулинемия, системный васкулит с пурпурой, сенсорная полинейропатия, синдром Рейно, мембранозный гломерулонефрит, синдром Шегрена, поздняя кожная порфирия);
- наличие цирроза печени;
- наличие таких сопутствующих заболеваний как:
  - злокачественные и доброкачественные новообразования органов брюшной полости,
  - заболевания сердца, сопровождающиеся стойкими нарушениями гемодинамики,



- хронические заболевания органов дыхания (хронический обструктивный бронхит, бронхиальная астма и др.) с выраженной дыхательной недостаточностью и гипоксией,

- ожирение III, IV степени;

• беременность и лактация у женщин.

В 1-ю серию исследования вошли больные ХВГ-С с наличием антител к антигенным детерминантам герпесвирусов вне зависимости от стадии инфекционного процесса, обусловленного герпесвирусами.

Исследованные 102 человека представлены двумя группами больных:

- 1 группа – 38 больных ХВГ-С с маркерами моно-герпесной инфекции (37,3%): 35 человек с антителами к ВПГ (92,1%), 1 человек с антителами к ВЭБ (2,6%), 2 человека с антителами к ЦМВ (5,3%);

- 2 группа – 64 больных ХВГ-С с маркерами микст-герпесной инфекции (62,7%): 38 человек с антителами к ВПГ и ЦМВ (59,4%), 2 человека с антителами к ЦМВ и ВЭБ (3,1%), 24 человека с антителами к ВПГ, ЦМВ и ВЭБ (37,5%).

Во 2-ю серию исследования вошли больные ХВГ-С только с маркерами ВПГ в зависимости от наличия/ отсутствия маркеров двух других вирусов семейства *Herpesviridae* (ЦМВ, ВЭБ), но также вне зависимости от стадии инфекционного процесса, обусловленного герпесвирусами.

Эта серия исследования включала 97 человек, которые распределились в следующие группы:

I группа – 35 больных ХВГ-С с антителами к ВПГ (36%);

II группа – 38 больных ХВГ-С с антителами ВПГ и ЦМВ (39%);

III группа – 24 больных ХВГ-С с антителами ВПГ, ЦМВ и ВЭБ (25%).

В 3-ю серию исследования вошли пациенты только с наличием маркеров герпесвирусных инфекций в зависимости от стадии инфекционного процесса, обусловленного герпесвирусами [Кицак В.Я.,2005, Малашенкова И.К. и соавт.,2003].

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

- группа «А» – 17 больных ХВГ-С (29,8%) в сочетании с герпесвирусной инфекцией на латентной (неактивной) стадии: 4 человека с ВПГ, 2 человека с ЦМВ, 1 человек с ВЭБ, 6 человек с ВПГ+ЦМВ, 2 человека с ЦМВ+ВЭБ, 2 человека с ВПГ+ЦМВ+ВЭБ;

- группа «В» – 40 больных ХВГ-С (70,2%) в сочетании с активной субклинической стадией течения герпесвирусной инфекции: 10 человек с ВПГ, 4 человека с ЦМВ в сочетании с латентной стадией ВПГ, 3 человека с ВПГ+ЦМВ, 5 человек с ВПГ+ЦМВ+ВЭБ, 1 человек с ВПГ в сочетании с латентной стадией ЦМВ, 5 человек с ВПГ в сочетании с латентной стадией ЦМВ+ВЭБ, 1 человек с ВЭБ+ЦМВ в сочетании с латентной стадией ВПГ, 7 человек с ВЭБ в сочетании с латентной стадией ВПГ+ЦМВ, 3 человека с ВПГ+ВЭБ в сочетании с латентной стадией ЦМВ, 1 человек с ВПГ+ЦМВ в сочетании с латентной стадией ВЭБ.

Для установления этиологического диагноза ХВГ-С, исключения ОВГ и ХВГ-В, проводилось выявление маркеров HCV и HBV методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем третьего поколения производства НПО «Диагностические системы» (Н.Новгород); НПО «Вектор» (Новосибирск); ЗАО «Вектор-БЭСТ» (Новосибирск), «Hoffman-La Roch» (Швейцария) и др.

РНК HCV и ДНК HBV в сыворотке крови больных и ткани печени определялись методом ПЦР с использованием наборов фирмы «Литех» (Москва).

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

Верификация диагноза ХВГ-С осуществлялась морфологическим методом. Пункционная биопсия печени проводилась у всех 102 больных с

использованием набора инструментов для чрезкожной биопсии печени, тип ГЕПАФИКС фирмы V.Braun Melsungen AG (Германия).

Для оценки степени активности и стадии болезни подсчитывались соответственно индекс гистологической активности по Knodell [Серов В.В.,1996,1998] и гистологический индекс склероза по V.Desmet и J.Sciota [Desmet V. et al.,1995].

Морфометрическое исследование гепатобиоптатов 35 больных проводилось с использованием 100-точечной окулярной сетки [Автандилов Г.Г.,1984], оценивали средние объемные доли стромы и паренхимы, рассчитывали соотношение стромы и паренхимы, среднюю площадь поперечного сечения портальных трактов, среднее количество желчных протоков в портальном тракте [Пиголкин Ю.И. и соавт.,2002].

Индикация в сыворотке крови ДНК ВПГ и ЦМВ выполнена молекулярно-генетическим методом с помощью диагностических тест-систем «Ампли Сенс» (Москва) на аппарате «Терцик МС-2» чувствительность метода – 10000 г.-экв. в 1мл образца (100 копий).

У части больных осуществлялась детекция ДНК ВЭБ методом ПЦР в лимфоцитах крови и биопсийном материале печени с использованием тест-системы «Эбарпол» №010204 и комплекта реагентов производства НПФ «Литех» НИИ физико-химической медицины Минздрава РФ (Москва). Для разграничения здорового носительства от проявлений инфекционного процесса с активным размножением герпесвирусов использовалась ПЦР-методика с заданной более низкой чувствительностью до 30000 г.-экв. EBV в 1мл образца (300 копий).

Определение специфических JgM и JgG антител к ВПГ и ЦМВ в сыворотке крови сендвич-методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) проводилось с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск) на аппарате «Stat Fax 303+». Определение антител VCA-JgM, EA-JgG к ВЭБ осуществлялось с помощью тест-систем НПО «Диагностические системы» (Н.Новгород).

Для разграничения первичной ВЭБИ и реактивации инфекционного процесса использовался тест на определение avidности JgG антител. Индекс avidности (ИА) специфических JgG антител определяли с помощью тест-системы «ДС-ИФА-анти ВЭБ- VCA-G-avidность» (НПО «Диагностические системы», Н.Новгород). В соответствии с рекомендацией фирмы значение ИА ниже 0,3 рассматривали как указание на первичное инфицирование ВЭБ, которое произошло не ранее 3 месяцев до момента обследования. Значение ИА в пределах 0,3-0,6 означало, что с момента инфицирования прошло 3-6 месяцев. Определение ИА более 0,7 исключало недавнюю первичную инфекцию, по крайней мере, в течение предшествующих 6 месяцев до момента обследования.

У 9 больных проводилось выделение ВПГ и ЦМВ на культуре тканей с использованием следующих клеточных культур: ФЭЧ – первично-трипсинизированные клетки фибробластов эмбриона человека, ЛЭЧ – диплоидная линия клеток легкого эмбриона человека, Vero – перевиваемая линия клеток почки зеленой мартышки. Материалом для выделения вируса служили биоптаты печени больных ХВГ-С. Для выявления антигенов указанных вирусов использовалась реакция прямой иммунофлуоресценции по методу Кунса [Исаков В.А., Борисова В.В., Исаков Д.В., 1999].

Молекулярно-генетические и иммуно-диагностические методы, направленные на изучение специфического гуморального противовирусного иммунного ответа организма были проведены на базе УрНИИДВиИ (директор – д.м.н., профессор Н.В.Кунгуров) к.м.н. Н.К.Левчик, к.м.н. Е.А.Чигвинцевой и АМЦ ГОУ ВПО УГМА «Семья и здоровое поколение» (директор – д.м.н., профессор С.Н.Козлова).

Консультативная помощь в интерпретации данных морфологических и вирусологических исследований осуществлялась соответственно с.н.с. морфологического отдела ЦНИЛ УГМА (зав.- профессор В.В.Базарный) к.м.н. Н.Б.Крохиной и зав. лабораторией Екатеринбургского НИИВИ (директор – д.м.н., профессор Н.П.Глинских) к.б.н. А.П.Порываевой.

Результаты проведенных исследований отражены в соответствующих совместных публикациях.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета Statistica 6.0 для Windows 98 [Боровиков В.П.,2001] на компьютере Pentium III 700 MHz. Для описания данных вычислялись средние значения величин ( $M$ ), выборочные стандартные отклонения ( $\sigma$ ), стандартные ошибки средних ( $m$ ). Для оценки статистической значимости различий двух выборок использовались непараметрические критерии: Манна-Уитни и Хи-квадрат [Glants S.,1999, Боровиков В.П.,2001]. Для поиска корреляционной зависимости применялись методы корреляционного анализа с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена [Glants S.,1999, Боровиков В.П.,2001]. Проверка соответствия сравниваемых данных нормальному распределению производилась с помощью встроенных графических функций программы статистического анализа Statistica 6.0.

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

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Исследуемая группа больных представлена в основном мужчинами (79,4%) в возрасте до 30 лет (71,6%; в среднем  $27,6 \pm 0,56$  года) с длительностью заболевания до 5 лет (76,4%; в среднем  $3,1 \pm 0,3$  года). Преобладающим фактором риска было парентеральное введение наркотических средств (в том числе в сочетании с оперативным вмешательством) в 59,7% случаев при длительности их применения до 3 лет (53,9%; в среднем  $3,1 \pm 0,38$  года). Прием алкоголя в допустимых дозах отмечен у 67,6% пациентов с вариацией длительности приема от 1 до 5 лет, составляя в среднем  $2,4 \pm 0,26$  года.

Анализ клинической симптоматики показал, что у подавляющего большинства больных преобладали астено-вегетативный и диспепсический синдромы (соответственно 70,3% и 70,9%). Более чем у половины пациентов

имелись жалобы на боли в области правого подреберья. Увеличение размеров печени и ее плотность отмечены соответственно у 84,1% и 23,8%, а увеличение размеров селезенки – у 38,6% больных.

Повышенные значения активности сывороточных трансаминаз зафиксированы у 71,6%, тимоловой пробы – у 32,9%, ГГТП – у 16% пациентов.

Вирусологически фаза реактивации ХВГ-С [Соринсон С.Н.,1998] установлена у 100% пациентов (НСV-РНК – у 72,7% и/или аНСV-JgM – у 23,5%, аНСV – у 100%).

Морфологически у всех больных верифицирован ХВГ с преобладанием слабой степени активности (48,9%) и слабой выраженности фиброза (59%).

Анализ полученных данных выявил наличие противовирусных антител класса JgG к вирусам семейства Herpesviridae у всех 102 больных ХВГ-С.

Кроме того, следует акцентировать, что в исследуемой группе 62,7% больных имели маркеры микст-герпесвирусных инфекций и лишь 37,3% больных – маркеры моно-герпесвирусной инфекции. Причем абсолютное большинство в обеих группах занимают маркеры ВПГ (соответственно 96,9% и 92,1%). В целом маркеры ВПГ и ЦМВ выделены среди 102 больных ХВГ-С соответственно в 95,1% и 64,7% случаев.

Для выявления особенностей в клиническом течении и лабораторно-инструментальных показателях ХВГ-С с различными комбинациями маркеров вирусов ВПГ, ЦМВ и ВЭБ был проведен анализ клинически манифестных форм в исследуемых группах.

Так, при ХВГ-С в ассоциации с маркерами микст-герпесной инфекции достоверно чаще обнаруживались следующие субъективные проявления: астено-вегетативный синдром в целом ( $p = 0,004$ ), астения в качестве ведущей жалобы ( $p = 0,007$ ) и симптом астении «с утра» ( $p = 0,02$ ); ряд признаков диспепсии (рвота,  $p = 0,05$  и снижение аппетита,  $p = 0,007$ ); артралгии ( $p = 0,03$ ) (табл.1).

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

Проявления	Маркеры моно-герпесной инфекции n=38	Маркеры микст-герпесной инфекции n=64	P
Жалобы астено-вегетативного характера	50	79	P = 0,004*
Астения в качестве ведущей жалобы	26,5	62,9	P = 0,0007*
Астения с утренних часов	14,7	37,1	P = 0,0241*
Рвота	2,9	12,9	P = 0,05*
Снижение аппетита	14,7	38,7	P = 0,0072*
Артралгии	8,8	24,2	P = 0,0357*

*\*Статистически достоверное отличие*

Анализ изменения биохимических показателей выявил достоверно большую частоту повышения тимоловой пробы ( $p = 0,02$ ) у больных ХВГ-С, имеющих маркеры микст-герпесной инфекции (40,3%), в сравнении с больными ХВГ-С, имеющих маркеры моно-герпесвирусной инфекции (20%).

Кроме того, в указанных выше группах прослеживалась тенденция к превалированию выраженности фиброза при ХВГ-С в сочетании с маркерами микст-группы герпесвирусных инфекций, которая достигла достоверности при ГИС, равном 3 балла ( $p=0,05$ ) (табл. 2) и абсолютных значениях этого показателя (соответственно  $1,48 \pm 0,09$  против  $1,32 \pm 0,10$ ,  $p=0,05$ ).

К тому же, в присутствии маркеров микст-герпесов достоверно чаще регистрировались сочетание гидропической и жировой дистрофии ( $p=0,02$ ) (табл.2) и увеличение площади поперечного сечения портальных трактов (соответственно  $66328,9 \pm 2254,3$  мкм<sup>2</sup> против  $35243,3 \pm 1762,2$  мкм<sup>2</sup>,  $p=0,0001$ ).

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

Показатель	Маркеры моно-герпесной инфекции n=38	Маркеры микст-герпесной инфекции n=64	P
Сочетание жировой и гидропической дистрофии	14,2	31,6	P = 0,0285*
«Цепочки» лимфоцитов в синусоидах	15,7	25,3	P = 0,2365
ГИС (баллы)			
1	66,7	54,8	P = 0,2508
2	30,3	40,3	P = 0,1640
3	3,0	12,9	P = 0,05*

\*Статистически достоверное отличие

Таким образом, полученные данные дают основание для утверждения о большей манифестированности течения ХВГ-С, ассоциированного с маркерами микст-герпесвирусов, в отличие от группы больных ХВГ-С в комбинации с маркерами моно-герпесных инфекций.

Анализ клинических проявлений внутри сравниваемых групп выявил ряд закономерностей.

Так, у больных ХВГ-С с двойным набором маркеров герпесвирусов (ВПГ+ЦМВ) в сравнении с группой больных ХВГ-С, имеющих лишь маркеры ВПГ, достоверно чаще обнаруживались жалобы астено-вегетативного характера: астено-вегетативный синдром в целом ( $p = 0,012$ ) и варианты его проявлений (астения в качестве ведущей жалобы,  $p = 0,0011$ ; симптом «астении с утра»,  $p = 0,0049$ ).



Следует подчеркнуть значение феномена артралгий, который так же достоверно чаще встречался у больных ХВГ-С в сочетании с маркерами ВПГ+ЦМВ ( $p = 0,0031$ ).

Среди эхо-семиотических признаков заслуживает внимания достоверное увеличение кососагиттального размера левой доли печени у больных ХВГ-С с наличием маркеров ВПГ+ЦМВ в сравнении с больными ХВГ-С с маркерами только лишь ВПГ (соответственно 38,2% против 13,3%,  $p = 0,02$ ).

При исследовании морфологических признаков выявлено достоверно более частое обнаружение сочетания гидропической и жировой дистрофии ( $p = 0,0043$ ) и «цепочек» лимфоцитов в синусоидах ( $p = 0,0458$ ) при ХВГ-С в сочетании с двойным набором маркеров герпесвирусов.

Такая же закономерность прослежена и при исследовании морфометрических показателей – при ХВГ-С с маркерами ВПГ+ЦМВ достоверно чаще зарегистрированы увеличение средней площади поперечного сечения портального тракта ( $p = 0,0001$ ) и увеличение среднего количества желчных протоков в портальном тракте ( $p = 0,003$ ).

В то же время в группе больных ХВГ-С с тройным набором маркеров герпесвирусов (ВПГ+ЦМВ+ВЭБ) в сравнении с больными ХВГ-С, ассоциированным с ВПГ, достоверно чаще выявлялись астено-вегетативный синдром в целом ( $p = 0,029$ ) и астения в качестве ведущей жалобы ( $p = 0,0171$ ).

Особо следует подчеркнуть значение изменений морфологических и морфометрических показателей у больных ХВГ-С с маркерами ВПГ+ЦМВ+ВЭБ.

Так, при ХВГ-С с тройным набором маркеров герпесвирусов в сравнении с ХВГ-С с маркерами ВПГ обнаружено достоверно более частое увеличение абсолютных значений ГИС (соответственно  $1,73 \pm 0,14$  против  $1,33 \pm 0,11$ ,  $p = 0,03$ ), выраженная степень фиброза (соответственно 13,6% против 2,2%,  $p = 0,0486$ ), увеличение средней площади поперечного сечения

портальных трактов (соответственно  $64870,1 \pm 2057,4$  мкм<sup>2</sup> против  $35243,3 \pm 1762,2$  мкм<sup>2</sup>,  $p = 0,0005$ ) и повышение среднего количества желчных протоков в портальном тракте (соответственно  $3,256 \pm 0,127$  против  $2,617 \pm 0,251$ ,  $p = 0,0333$ ).

Кроме того, у больных ХВГ-С, ассоциированном с маркерами ВПГ+ЦМВ+ВЭБ, в сравнении с больными ХВГ-С в сочетании с маркерами ВПГ достоверно реже выявлялись такие клиничко-лабораторные признаки, как: боль в правом подреберье ( $p = 0,0192$ ); повышенные значения ГГТП ( $p = 0,041$ ); слабая степень фиброза ( $p = 0,05$ ).

В группе больных ХВГ-С, ассоциированном с ВПГ+ЦМВ, в сравнении с больными ХВГ-С с тройным набором маркеров (ВПГ+ЦМВ+ВЭБ) достоверно чаще фиксировались симптомы астении «с утра» ( $p = 0,0393$ ); неоформленный характер стула ( $p = 0,05$ ); артралгии ( $p = 0,0034$ ); увеличение сонографического размера левой доли печени ( $p = 0,0126$ ); повышенные значения ГГТП ( $p = 0,0183$ ); сочетание гидропической и жировой дистрофии ( $p = 0,0131$ ); «цепочки» лимфоцитов в синусоидах ( $p = 0,0209$ ).

В то же время патогистологические показатели, свидетельствующие о выраженности фиброза (абсолютные значения ГИС) и пролиферации желчных протоков, достоверно чаще (соответственно  $p=0,047$  и  $p=0,003$ ) обнаруживались при ХВГ-С, ассоциированном с ВПГ+ЦМВ+ВЭБ.

Таким образом, анализ полученных данных свидетельствует, что выраженность клинической симптоматики наиболее отчетливо представлена у больных ХВГ-С в ассоциации с двойной комбинацией маркеров герпесвирусной инфекции (ВПГ+ЦМВ), в то время как частота встречаемости основных клиничко-лабораторных признаков у больных ХВГ-С с тройным набором маркеров герпесвирусных инфекций (ВПГ+ЦМВ+ВЭБ) и с маркером ВПГ примерно одинакова. Однако, морфологические изменения в печени, свидетельствующие о выраженности фиброза и пролиферации желчных протоков, оказались максимально выраженными у больных ХВГ-С в сочетании с тройным набором маркеров герпесвирусов.

При сравнении результатов исследования клинических характеристик течения ХВГ-С в зависимости от стадии инфекционного процесса, определяемого изучаемыми герпесвирусами, выявлен ряд закономерностей.

Так, активная субклиническая стадия герпесвирусных инфекций обнаружена у 70,2% больных ХВГ-С. При этом частота встречаемости большинства рассмотренных ранее клинико-лабораторных признаков не достигает существенного различия у больных ХВГ-С с латентной и с активной субклинической стадиями герпесвирусных инфекций.

Наиболее значимыми оказались изменения патологического процесса в морфологическом субстрате у больных сравниваемых групп. Так, при патогистологическом и морфометрическом исследовании гепатобиоптатов у больных ХВГ-С с активной субклинической стадией герпесвирусных инфекций в отличие от латентной стадии достоверно реже регистрировалась минимальная степень активности ХВГ ( $p=0,001$ ), но достоверно чаще выявлялась слабая степень активности ХВГ ( $p=0,0207$ ) с сохранением указанной тенденции и при выраженной степени активности ( $p=0,14$ ) (табл.3). При этом абсолютные значения ИГА в вышеназванных группах сравнения достигало существенного различия ( $7,10 \pm 0,53$  против  $5,29 \pm 0,93$ ,  $p=0,0409$ ).

Таблица 3

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

Показатель	Латентная n=17	Активная субклиническая n=40	P
ИГА (баллы)			
1 – 3	47	9,5	P = 0,001*
4 – 9	35,4	65	P = 0,0207*
10 – 12	11,8	10,5	P = 0,9099
13 – 18	5,8	15	P = 0,1464

ГИС (баллы)			
1	76,4	48	P = 0,05*
2	17,6	39,5	P = 0,05*
3	6	12,5	P = 0,2537

\*Статистически достоверное отличие

Одновременно у больных ХВГ-С с активной субклинической стадией герпесвирусных инфекций в отличие от латентной стадии достоверно реже регистрировалась слабая степень фиброза ( $p=0,05$ ), но достоверно чаще – умеренная степень фиброза ( $p=0,05$ ) (табл.3) и повышенные значения абсолютной величины ГИС ( $1,63 \pm 0,12$  против  $1,29 \pm 0,14$ ,  $p=0,0443$ ).

Кроме того, особо следует подчеркнуть существенное превышение значений всех морфометрических показателей (отношение строма/паренхима, средняя площадь поперечного сечения портального тракта, среднее количество желчных протоков в портальном тракте) у больных ХВГ-С с активной субклинической стадией герпесвирусных инфекций в сравнении с группой больных ХВГ-С с латентной стадией течения герпесвирусной инфекции (соответственно  $p=0,0257$ ;  $p=0,0174$ ;  $p=0,0205$ ) (табл.4).

Таблица 4

**Характеристика морфометрических показателей у больных ХВГ-С в зависимости от стадии герпетических инфекций**

Признак	Латентная n=13	Активная субклиническая n=22	P
Отношение площадей строма/ паренхима	$0,08 \pm 0,014$	$0,12 \pm 0,013$	P = 0,0257*
Средняя площадь поперечного сечения портального тракта, мкм <sup>2</sup>	$39606,9 \pm 5972,2$	$59533,9 \pm 5979,7$	P = 0,0174*
Среднее количество			

желчных протоков в портальном тракте	2,510± 0,142	2,870± 0,099	P = 0,0205*
---	--------------	--------------	-------------

*\*Статистически достоверное отличие*

Таким образом, анализ полученных данных свидетельствует, что у больных ХВГ-С с активной субклинической стадией герпесвирусных инфекций в отличие от больных ХВГ-С с латентной стадией течения герпесвирусной инфекции имеет место бóльшая продвинутость морфологических изменений в печени в виде более значимых отклонений в показателях активности патологического процесса, прогрессировании фиброза и выраженности пролиферации желчных протоков.

Полученные данные дают возможность предполагать участие ВПГ, ЦМВ и ВЭБ в патогенезе ХВГ, вызванном HCV в качестве ко-факторов,отягощающих и ускоряющих течение основного патологического процесса, особенно в виде их двойной или тройной комбинаций.

Результаты представленных исследований в практической мере поддерживают тезис о бóльшей выраженности хронизации смешанных инфекций, вызванных вирусами парентеральных гепатитов и их сочетания с возбудителями других инфекций в сравнении с моноинфекциями [Асратян А.А. и соавт.,2003].

### **Выводы**

1. У всех больных ХВГ-С выявлены маркеры ГВИ, причем у 37,3% пациентов – маркеры моногерпесной и у 62,7% – маркеры микст-герпесной инфекции. Наиболее часто обнаружены маркеры ВПГ и ЦМВ (соответственно в 95,1% и 64,7% случаев).
2. У больных ХВГ-С в сочетании с маркерами микст-герпесвирусной инфекции в отличие от больных ХВГ-С с маркерами моногерпесвирусной инфекции выделен ряд клинико-лабораторных

особенностей: достоверно чаще регистрировались проявления астено-вегетативного ( $p=0,004$ ), диспепсического (рвота,  $p=0,05$ ; сниженный аппетит,  $p=0,007$ ) синдромов, артралгии ( $p=0,0357$ ), повышенные значения тимоловой пробы ( $p=0,0234$ ), увеличение сонографического размера левой доли печени ( $p=0,05$ ).

3. Выраженная степень фиброза достоверно чаще ( $p=0,05$ ) выявлена в группе больных ХВГ-С в сочетании с маркерами микст-герпесвирусных инфекций.
4. Величина ГИС достоверно выше ( $p=0,05$ ) у больных ХВГ-С в сочетании с маркерами возбудителей микст-группы герпесвирусных инфекций, особенно в активной субклинической стадии инфекционного процесса ( $p=0,0443$ ).
5. Морфометрические показатели пролиферации желчных протоков в портальном тракте ( $p=0,0205$ ) и выраженность фиброза (отношение строма/ паренхима,  $p=0,0257$ ; средняя площадь поперечного сечения портального тракта,  $p=0,0174$ ) достоверно выше у больных ХВГ-С на фоне активной субклинической стадии герпесвирусной инфекции.

### **Практические рекомендации**

1. Молекулярно-генетические и иммунологические методы исследования сыворотки крови у больных ХВГ-С, включающие определение ДНК ВПГ, ЦМВ и ВЭБ методом ПЦР, противовирусных антител к антигенным детерминантам указанных вирусов рекомендуется использовать для диагностики соответствующей герпесвирусной инфекции или их комбинаций в качестве фоновой патологии и уточнения стадии инфекционного процесса герпесвирусов.
2. Динамическое наблюдение и диспансеризация больных ХВГ-С с маркерами репликации вирусов семейства Herpesviridae с учетом значений ГИС позволит принять адекватный комплекс

диагностических и лечебно-коррекционных мероприятий для предупреждения прогрессирования заболевания и возможного перехода в стадию цирротической трансформации органа.

### **Список работ по теме диссертации**

1. К характеристике клинического течения хронического вирусного гепатита С у больных с маркерами герпесвирусных инфекций / Р.Ш.Бастрикова, М.П.Груздев // Госпитальный вестник.- 2005.- №3 (8).- С.35-39.
2. Клинико-морфологическое сопоставление у больных хроническим гепатитом С (ХГС) при ассоциации HCV с маркерами герпесвирусов / Р.Ш.Бастрикова, М.П.Груздев, Н.Б.Крохина, Е.А.Чигвинцева, Н.К.Левчик // Приложение №27 РЖГГК. Материалы 11 Российской конференции «Гепатология сегодня» 27-29 марта 2006г.- Москва.- 2006.- №1.- Том XVI.- С.43.
3. Характеристика клинического течения хронического вирусного гепатита С (ХВГ-С) у больных с маркерами вируса простого герпеса (ВПГ) и цитомегаловируса (ЦМВ) / Р.Ш.Бастрикова, М.П.Груздев, Н.Б.Крохина, Т.А.Сырнева // Приложение №24 РЖГГК. Материалы 10 Российской конференции «Гепатология сегодня» 28-30 марта 2005г.- Москва.- 2005.- №1.- Том XV.- С.4.
4. Клинико-морфологические особенности течения хронического вирусного гепатита С у больных с маркерами герпесвирусных инфекций / Р.Ш.Бастрикова, М.П.Груздев, Н.Б.Крохина // Вестник Уральской Медицинской Академической Науки.- 2006.- №1.- С.18-23.
5. Особенности течения хронического вирусного гепатита С у больных с маркерами герпесвирусных инфекций / Р.Ш.Бастрикова, М.П.Груздев, Т.В.Берсенева, Н.Б.Крохина // Сборник научных трудов сотрудников МУ «ГКБ №40».- Екатеринбург.- 2005.- С.15-20.

6. Характеристика клинического течения хронического вирусного гепатита С у больных с маркерами герпесвирусных инфекций / Р.Ш.Бастрикова, М.П.Груздев, Н.Б.Крохина // XII Российский конгресс «Человек и лекарство». Тезисы докладов.- Москва, 18-22 апреля, 2005.- С.58-59.
7. Характеристика клинического течения хронического вирусного гепатита С у больных с маркерами вируса простого герпеса и цитомегаловируса / Р.Ш.Бастрикова, М.П.Груздев, Н.Б.Крохина, Т.А.Сырнева // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Материалы 60-й научной конференции молодых ученых и студентов УГМА.- Екатеринбург, 2005.- С.36
8. Анализ клинических и морфологических особенностей течения хронического гепатита С у больных с маркерами герпесвирусных инфекций / Р.Ш.Бастрикова, М.П.Груздев, Н.Б.Крохина, А.П.Порываева // Уральский Медицинский Журнал.- 2006.- №3 (22).- С.11-17.
9. Морфологическая характеристика гепатобиоптатов у больных хроническим вирусным гепатитом С при различных сочетаниях с маркерами герпесвирусных инфекций / Р.Ш.Бастрикова, К.Ю.Русских, М.Ю.Гаврилова // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Материалы 60-й научной конференции молодых ученых и студентов УГМА.- Екатеринбург, 2006.- С.150-152.
10. Характеристика клинического течения хронического вирусного гепатита С у больных с маркерами герпесвирусных инфекций / Р.Ш.Бастрикова, М.П.Груздев, Н.Б.Крохина // Вестник УГМА, Екатеринбург.- 2006.- Выпуск 15.- С.87-90.