

НА ПРАВАХ РУКОПИСИ

САВЧЕНКО ИГОРЬ ВАЛЕРЬЕВИЧ

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДОВ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ
ГЕПАТИТОВ**

14.00.05 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

ТОМСК-2004

Работа выполнена в Сибирском государственном медицинском университете

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Белобородова Эльвира Ивановна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Заслуженный деятель науки РФ

Тепляков Александр Трофимович

доктор медицинских наук, профессор

Зеневич Михаил Викентьевич

Ведущая организация: Новосибирская государственная медицинская академия

Защита диссертации состоится «__»_____ 2004 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 в Сибирском государственном медицинском университете (634050, г. Томск, Московский тракт, 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (г.Томск, пр. Ленина, 107)

Автореферат разослан «__»_____ 2003 г.

Ученый секретарь диссертационного совета:

доктор медицинских наук, профессор

Тюкалова Л.И.

Актуальность проблемы. По данным всемирной организации здравоохранения, более 1/3 населения мира уже инфицированы различными формами хронических вирусных гепатитов и сейчас 5% из них, то есть более 350 миллионов человек, являются носителями этой инфекции. Парентеральные вирусные гепатиты остаются серьезной проблемой России (Онищенко Г.Г., Шахгильдян И. В., 1997).

Кроме ярко выраженных клинических форм заболевания ВГВ и ВГС происходит накопление скрытых источников HBV и HCV инфекции, так называемых «носителей» ВГ и хронических форм заболевания. Количество вновь выявленных «носителей» HBV и HCV-инфекции значительно превышает число больных с острыми манифестными формами. (Коршунова Г.С., 1999). Следует отметить, что показатели заболеваемости в Северном и Центральном районах существенно отличаются от Западно- и Восточно-Сибирского. В 1999 году показатели заболеваемости вирусными гепатитами В и С в Северном районе были 19.2 и 5.5, а в Западно-Сибирском – 68.7 и 17.1 на 100 тысяч населения. (Коршунова Г. С., 1999).

Ежегодно от вирусных гепатитов, умирают около 2 миллионов человек, из них 100 тысяч – от молниеносной формы, еще 500 тысяч – в течение острой инфекции, около 700 тысяч от цирроза печени и его осложнений и 300 тысяч – от карциномы печени (Koff R., 1996).

О важности и актуальности проблемы говорит сохранение значительной частоты неблагоприятных исходов этого заболевания при довольно скромных успехах их терапии (у 50-70% больных острой HCV – инфекцией и 5-8% пациентов с HBV происходит формирование хронических форм с развитием в дальнейшем у части этих больных цирроза и рака печени).

Своевременный прогноз течения и исхода вирусных гепатитов позволяет выбрать наиболее эффективную тактику лечебных мероприятий. Большое количество инфицированных вирусами гепатитов В и С, рост заболеваемости, быстрое развитие цирроза и рака печени, ведущее к утрате трудоспособности и высокой смертности пациентов преимущественно молодого возраста делают проблему прогноза исходов хронических вирусных гепатитов актуальной задачей, стоящей перед современной медициной. Большинство исследований посвящено изучению характера возбудителей заболевания, их генотипов и мутантов, генетических факторов восприимчивости человека к вирусным инфекциям, выявлению серологических, морфологических и биохимических прогностических критериев. Установлено, что клинические варианты, тяжесть заболевания,

прогноз во многом зависят от иммунного ответа на внедрившийся вирус (Богач В.В.,1997; Бурлакова Е.Б.1982).

В настоящее время при изучении многих патологических состояний значительное внимание уделяется структурно-функциональным изменениям клеточных мембран, в частности свободнорадикальному окислению (Коршунова Г.С,1999; Онищенко Г.Г., Шахгильдян И.В,1997) . При ВГ мембранодеструкция как патологическое явление реализуется в первую очередь через процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) клеточных мембран гепатоцитов, обуславливая механизм их цитолиза и некроза (Векслер Х.М.,1980; Владимиров Ю.А.,1987). Выраженность и продолжительность процессов ПОЛ в организме во многом определяют клиническую тяжесть, особенности течения и исходы ВГ (Деречинская Е.Л., 1988).

Наконец, с открытием новых маркеров появилась возможность изучения процессов перекисного окисления липидов *in vivo* и изучается роль нарушения метаболизма липидов как важного звена патогенеза заболевания, возможно обуславливающего вариант развития инфекционного процесса.

Многообразие клинических вариантов хронических вирусных гепатитов даже в пределах одного типа, широкий спектр генетической гетерогенности вирусов, различная степень иммуногенности приводят к тому, что в современной гепатологии отдельно взятые критерии не являются надежными.

В доступной литературе отсутствуют данные о единых системных критериях оценки прогноза исходов хронических вирусных гепатитов, поэтому очевидна актуальность темы исследования, поскольку затрагивается проблема всестороннего комплексного подхода к прогнозированию исходов, включающего не только общепринятые морфологические аспекты, но и ряд критериев: клинических, биохимических, серологических. Отсутствуют работы, в которых отражались корреляции между структурными и функциональными изменениями в ткани печени и их динамика в ответ на лечение.

Цель исследования: изучить состояние перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты в комплексе с клиническими, морфологическими, биохимическими показателями у больных хроническими вирусными гепатитами В, С, В+С и на основании сравнительного анализа полученных данных установить значение их взаимосвязей для прогнозирования исходов заболевания.

Задачи исследования:

1. Исследовать состояние процессов перекисного окисления липидов, системы антиперекисной защиты и механизмы их нарушения у больных различными этиологическими вариантами ХВГ, провести анализ особенностей изменений процессов перекисного окисления липидов и системы антиперекисной защиты в зависимости от активности и степени хронизации процесса.
2. Исследовать состояние фосфолипазного механизма повреждения липидов у больных хроническим вирусным гепатитом.
3. Установить корреляционные взаимосвязи между показателями иммунитета, метаболизма липидов и морфологическими параметрами при различных этиологических вариантах ХВГ.
4. Дать характеристику показателей иммунной системы, неспецифической резистентности при ХГ-В, ХГ-С и микстгепатите. Изучить иммунологические аспекты прогнозирования исходов у больных хроническими вирусными гепатитами.
5. Изучить морфологические критерии, состав клеточного инфильтрата в биоптатах и их прогностическую значимость у больных хроническими вирусными гепатитами.
6. Изучить влияние этиотропного лечения у пациентов разных групп на показатели, используемые для оценки риска развития исходов хронических гепатитов и провести сравнительную оценку их прогностической значимости.

Научная новизна работы. Впервые проведено комплексное обследование больных хроническими вирусными гепатитами «В», «С», «В+С», в котором использованы морфологическое исследование биоптатов печени, определение уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови, определение уровня перекисного и ферментативного повреждения липидов, состояние системы антиоксидантной защиты в сыворотке и биоптатах печени, серологическое исследование, включая полимеразную цепную реакцию. Впервые оценено влияние лечения на динамику исследуемых показателей, выявлены взаимосвязи между ними и оценена их прогностическая значимость.

Практическая значимость работы. С позиций современной мембранологии на основании выявленных нарушений в системе АОЗ дополнена концепция патогенеза хронических вирусных гепатитов, обоснована необходимость коррекции метаболических нарушений в комплексной терапии хронических вирусных

гепатитов. В процессе выполнения работы обосновано и внедрено комплексное обследование больных с изучаемой патологией, включающее клинико-лабораторные исследования с оценкой иммунологических и морфологических параметров, включая количественный анализ состава клеточного инфильтрата, а также определение основных показателей состояния системы антиоксидантной защиты и продуктов перекисного и фосфолипидного пути повреждения липидов. Это позволяет повысить точность прогноза до 95 %, использовать дифференцированный подход к лечению пациентов и снизить частоту неблагоприятных исходов.

На защиту выносятся следующие положения:

1. Содержание как первичных продуктов ПОЛ-диеновых конъюгатов, так и вторичных продуктов ПОЛ-малонового диальдегида у больных хроническим гепатитом в фазе репликации вирусной инфекции, повышается в сыворотке крови однонаправленно с повышением этих показателей в биоптатах печени. Показатели антиоксидантной защиты (активность ферментов супероксиддисмутазы и каталазы) в сыворотке крови достоверно снижаются также однонаправленно с показателями в биоптатах печени. Определение диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, а также активности ферментов каталазы и супероксиддисмутазы в сыворотке крови, может быть использовано для оценки тяжести повреждения печени.
2. У больных всеми типами хронического вирусного гепатита происходит активация не только перекисного, но и фосфолипидного гидролиза липидов с повышением активности фосфолипаз А2 и D. Более выраженные изменения были отмечены при микстгепатите, что говорит о более тяжелом повреждении печени.
3. Активность фермента фосфолипазы А2 и содержание диеновых конъюгатов в сыворотке крови были взаимосвязаны с морфологической активностью хронического гепатита, а активность фосфолипазы D и ферментов супероксиддисмутазы и каталазы имели связь с гистологической стадией хронизации процесса.
4. Морфологический анализ биоптатов печени показал, что при всех типах хронического вирусного гепатита наличие ступенчатых некрозов, полиморфизма ядер гепатоцитов, преобладание в инфильтрате моноцитов, фибробластов и плазмочитов является признаком более быстрого развития фиброза, а затем цирроза печени.

Внедрение в клиническую практику: Методы обследования больных хроническим гепатитом, использованные в работе, а также методы определения перекисного и фосфолипидного повреждения липидов в биоптатах и сыворотке крови с целью диагностики заболеваний печени внедрены в лечебно-диагностический процесс отделения гастроэнтерологии ОКБ г. Томска и в учебный процесс на кафедре терапии ФПК и ППС СибГМУ. По результатам работы получен патент на изобретение №2162336 от 27.01.01, свидетельство на полезную модель №166643 от 27.01.01, оформлено 2 заявки на изобретение №2002116406 от 18.06.02 с положительным решением и №2003119508 от 26.06.03.

Апробация работы. Результаты работы были представлены на 11-ой научно-практической конференции «Достижения современной гастроэнтерологии» (г. Томск, 2003 г.), на 9-ой российской гастроэнтерологической неделе (г. Москва, 2003 г.), на проблемной комиссии по клинической гастроэнтерологии и инфекционным болезням (Томск, 2000 г.), на заседании экспертной комиссии по внутренним болезням СибГМУ (Томск, 2003 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 работ.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, 4-х глав, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя литературы, который включает 123 отечественных и 87 иностранных источников. Диссертация изложена на 140 страницах формата А4, содержит 18 таблиц и 9 иллюстраций.

Общая характеристика больных и методы исследования

В Работу было включено 117 пациентов (90 мужчин и 27 женщин) в возрасте от 16 до 66 лет, средний возраст $30,58 \pm 1,08$ лет с хроническим вирусным гепатитом. По этиологическому признаку больные были разделены следующим образом: больные хроническим гепатитом В – 28 человек, хроническим гепатитом С – 66 человек, хроническим гепатитом В+С – 23 человека. Давность хронического вирусного гепатита была от 1-го года до 12 лет, в среднем составила $3,7 \pm 0,7$ лет. Группы больных ХГВ, ХГС и ХГ В+С были сопоставимы по полу, возрасту и давности заболевания. До момента исследования больные не получали полных курсов стандартной противовирусной терапии препаратами интерферона. У всех больных клинически и анамнестически были исключены злоупотребление алкоголем, прием гепатотоксичных препаратов, воздействие токсических веществ. На учете у нарколога пациенты не состояли, хотя у части из них

в анамнезе были эпизоды внутривенной наркомании не более 3 месяцев, на момент обследования абстиненция была более 6 месяцев. У всех обследованных больных был диагностирован хронический гепатит в репликативной фазе вирусной инфекции. Диагноз устанавливался при наличии клинико-лабораторной симптоматики ХГ (гепатомегалии, спленомегалии, синдромов цитолиза, холестаза и мезенхимально-воспалительного) и персистенции в крови свыше 6 серологических маркеров HBV (HBsAg, HBeAg, анти-HBcor IgM, IgG, анти-HBcor сумм.) и HCV (анти-HCV IgM, IgG, антитела к неструктурным белкам (NS3, NS4, NS5), ДНК HBV и РНК HCV, определяемых методом ПЦР. Морфологическая верификация диагноза путем пункционной биопсии печени проводилась у всех больных.

Клинико-лабораторное обследование пациентов осуществлялось с периодичностью в 3-6 месяцев на протяжении до 1,5 лет. В зависимости от результатов динамического клинико-лабораторного обследования и у части больных повторного морфологического исследования были сформированы 3 клинические группы пациентов.

В первую группу (n=56) были включены пациенты, у которых был хороший ответ на проводимую терапию, в динамике отсутствовали объективные клинические признаки продолжающегося инфекционного процесса, наблюдались стойкая нормализация активности АЛТ, АСТ и ЩФ, уровня билирубина в сыворотке крови, результаты исследования крови на HBsAg и маркеры активной репликации ВГ были отрицательные.

Вторая группа (n=40) была представлена больными хроническим гепатитом с низкой клинико-биохимической активностью процесса, у которых активность АЛТ в период обострения не превышала 60 МЕ/л, а содержание общего билирубина в сыворотке крови - не более 30,0 мкмоль/л. Маркеры репликации вируса – положительные. В клинической картине ведущими были астено-вегетативный и диспепсические синдромы, умеренная гепатомегалия, монотонное, относительно доброкачественное течение.

Третью группу (n=21) составили больные хроническим гепатитом, у которых заболевание характеризовалось прогрессирующим течением, рецидивирующей желтухой и рядом других клинико-лабораторных признаков активности процесса. Эффект от терапии был кратковременный, неполный или отсутствовал. В крови периодически определялись маркеры репликации. Активность АЛТ превышала 60 МЕ/л, тимоловая проба не снижалась менее 6 S-H. Морфологически – отрицательная динамика в виде усиления фиброза, признаков дисплазии (полиморфизм ядер) гепатоцитов, сохранения активности процесса.

На основании данных субъективного и объективного статуса, подтвержденных лабораторными и инструментальными методами исследования, у больных хроническим гепатитом выделялись следующие клинические синдромы: астеновегетативный, диспепсический, болевой, холестаза, гепатомегалии, которая верифицировалась перкуторно (высота левой доли более 100 мм, правой – более 140мм) и по данным УЗИ (сагиттальный размер левой доли более 70 мм, правой – более 130 мм); спленомегалия также верифицировалась перкуторно и по данным УЗИ (длинник более 120 мм, поперечник более 60 мм).

Общеклинические методы исследования включали в себя: проведение общего анализа крови, общего анализа мочи, рентгенографии органов грудной клетки, ЭКГ. Функциональное состояние печени отражало содержание в сыворотке основных биохимических показателей. Исследование белковосинтетической функции печени заключалось в определении общего белка сыворотки крови, а также белковых фракций. Определялась активность в сыворотке крови АСТ, АЛТ, ЩФ. Синтетическую функцию печени характеризовал протромбиновый индекс и общий фибриноген; для выявления мезенхимально-воспалительного синдрома использовалась тимоловая проба. Определялся уровень общего билирубина и его фракций в сыворотке крови, а также онкомаркер АФП.

Показатели клеточного звена иммунитета определялись следующим образом: Т-лимфоциты – методом розеткообразования с эритроцитами барана (Е-РОК); В-лимфоциты – методом непрямого розеткообразования с эритроцитами барана (ЕАС-РОК); определение фагоцитарной активности нейтрофилов и степени завершенности фагоцитоза (NBT-тест спонтанный и стимулированный).

Серологические маркеры вирусных гепатитов определялись иммуноферментным методом тест-наборами НПО «Диагностические системы» (г. Нижний Новгород) : иммуноглобулины класса М (IgM) к вирусу гепатита А (Вектогеп А-IgM), поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg) в концентрации 2-5 нг/мл, HBeAg и антитела к HBeAg, суммарные антитела к Core-антигену вируса гепатита В (HBcAg), антитела класса IgM к Core-антигену вируса гепатита В (анти-HBc IgM), антитела класса IgG к Core-антигену вируса гепатита В (анти-HBc IgG), антитела к вирусу гепатита дельта, антитела к вирусу гепатита Е (анти-HEV), антитела к антигенам вируса гепатита С (анти-HCV), антитела класса IgM к Core-антигену вируса гепатита С (анти-HCVcore IgM), антитела класса IgG к Core-антигену вируса гепатита С (анти-HCVcore IgG), антитела анти-HCV NS3-4. Верификация этиологии и репликативной фазы развития вируса проводилась методом ПЦР-диагностики наборами НПФ «Литех», г. Москва. ПЦР-диагностика проводилась в г. Томске НПО «Вирион».

В исследовании также использовался метод тонкослойной хроматографии для определения спектра фосфолипидов и нейтральных липидов в биоптате печени (Бертельсон Л.Д., 1992). Разделение проводили на пластинках для ТСХ «Silufol UV 254». Для изучения активности перекисного окисления липидов и антиокислительных ферментов в сыворотке крови и биоптатах печени определяли содержание малонового диальдегида по реакции с тиобарбитуровой кислотой (Каган В.Е., 1986), содержание диеновых конъюгатов (Косухин А.Б., 1987), активность супероксиддисмутазы (Брусов Н.А., 1976) и каталазы (Королюк, 1988). Липолитическую активность в сыворотке и биоптатах оценивали по активности основных фосфолипаз А₂ и D (Брокерхоф Х, 1978)

Биоптаты печени получали методом чрезкожной пункционной биопсии. Забор материала осуществлялся после исключения всех абсолютных и относительных противопоказаний и предварительного общеклинического исследования пациентов с обязательным контролем основных показателей гемостаза. Для получения биоптата использовался одноразовый набор «Нераfix» фирмы «Braun» (ФРГ) с внутренним диаметром от 1,4 до 1,8 мм и длиной иглы 88 мм. Определялись индекс гистологической активности гепатита и степень фиброза. Проводилась качественная и количественная характеристика состояния печеночной ткани. Также проводился подсчет клеточного состава воспалительного инфильтрата.

Результаты исследования и их обсуждение

На основе анализа выраженности процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты нами были обнаружены следующие закономерности: в сыворотке крови достоверно повышалось содержание как первичных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов у больных хроническими вирусными гепатитами В, С, В+С по сравнению с контролем, так и вторичного продукта ПОЛ – малонового диальдегида ($p < 0,05$). Так, содержание диеновых конъюгатов в сыворотке крови при ХГ-В превышало контрольные показатели в 1,4 раза, при ХГ-С – в 1,3, а при ХГ-В+С – в 1,5 раза. Содержание малонового диальдегида в сыворотке было выше нормы на 30%-60% и было наибольшим при ХГ-В+С.

Активность ферментов каталазы и супероксиддисмутазы в сыворотке была достоверно ($p < 0,05$) снижена по сравнению с контролем у пациентов со всеми типами хронического вирусного гепатита ($p < 0,05$), причем активность первого фермента была снижена в 1,3 раза и статистически неразличимо при ХГ-В, ХГ-С и ХГ-В+С, а активность второго – была наиболее снижена при микстгепатите – в 1,4 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

Оценивая те же показатели, но определяемые в биоптате печени, нами было отмечено однонаправленные, но более выраженные изменения, чем в сыворотке крови. Так, продукты ПОЛ (ДК, МДА) также, как и в сыворотке крови, были достоверно повышены у больных всех групп, но содержание диеновых конъюгатов в биоптате печени было достоверно выше при гепатите С чем при гепатите В, а наиболее значимое превышение контрольных показателей (в 2 раза) было достигнуто при микстпатологии – ХГ-В+С ($p < 0,05$). Также отмечено более выраженное, чем в сыворотке крови снижение активности ферментов антиоксидантной защиты: супероксиддисмутазы, преимущественно при микстгепатите (в 2,8 раза) и каталазы – этот фермент был достоверно менее активен в 1,8 раза по сравнению с контролем, но вне зависимости от этиологического варианта хронического гепатита.

Полученные результаты говорят об однонаправленном изменении содержания продуктов ПОЛ – ДК и МДА и активности ферментов антирадикальной защиты в сыворотке крови и в биоптатах печени, а также о наличии более глубокого повреждения гепатоцитов при хроническом гепатите В+С.

Известно, что перекисный и фосфолипазный механизмы повреждения липидов тесно взаимосвязаны. Окисленные фосфолипиды легче подвергаются гидролизу фосфолипазами, а фосфолипазы, в свою очередь, нарушая целостность мембран, делают липиды более доступными для свободнорадикального окисления (Г.Д.Мирова, Н.Н.Романова, Л.М.Абросимова, 1990). Поэтому для более полной оценки степени метаболических нарушений в печени у обследованных больных проводилось исследование активности и основных фосфолипаз: А2 и D. Отмечено достоверное повышение активности фосфолипазы А2 сыворотки у больных хроническими вирусными гепатитами В, С, В+С по сравнению с показателями контрольной группы ($p < 0,05$), причем при микстгепатите отмечалось максимальное повышение активности – в 3 раза, тогда когда при гепатитах В и С отмечалось двукратное повышение. Обнаружено также повышение активности фосфолипазы D у больных хроническим гепатитом В+С в 2 раза по сравнению с контролем ($p < 0,05$), а изменения активности данного фермента при гепатитах В и С оказались статистически не значимыми ($p > 0,05$).

В биоптатах печени происходят параллельные, но более выраженные изменения. Отмечено статистически значимое повышение активности как фосфолипазы А2, так и фосфолипазы D у больных ХГВ, ХГС и ХГВ+С. Более выраженные изменения фосфолипаз выявлены при микстгепатите (увеличение в 4,5 раза). Эти данные подтверждают предположение о более глубоком метаболи-

ческом сдвиге, затрагивающем все механизмы повреждения липидов именно при микстгепатите.

Выявленные изменения активности ферментных систем у больных хроническими вирусными гепатитами не могут не привести к изменению состава липидов гепатоцитов, что подтверждено данными тонкослойной хроматографии. В составе нейтральных липидов у всех обследованных больных наблюдалось достоверное снижение относительного содержания холестерина (преимущественно при ХГ-В – более чем в 2 раза) и триацилглицеридов (наибольшее – при ХГ-В+С – в 2 раза).

В составе фосфолипидов отмечены следующие изменения. Содержание сфингомиелина не изменялось при всех типах ХВГ. Повышение лизофосфолипидов и снижение фосфатидилхолина отмечено во всех группах по сравнению с контролем ($p < 0,05$), причем изменения триацилглицеридов (ТАГ) (снижение) и лизофосфолипидов (ЛФЛ) (повышение) были наибольшими при ХГ-В+С (соответственно в 1,9 и 3,75 раз).

Между группами больных с ХГВ и ХГС содержание ТАГ и ЛФЛ достоверно не различалось: содержание ТАГ было снижено в 1,5 раза, а ЛФЛ – повышено в 3 раза. Снижение содержания холестерина было наибольшим при ХГВ (в 2,4 раза), а при ХГС и ХГ В+С – менее выражено (менее чем в 2 раза). Содержание фосфатидилхолина было максимально снижено в гепатоцитах больных ХГС и ХГ В+С – в 1,55 раза, а у больных ХГВ – в 1,35 раза.

Изменения липидного состава мембран гепатоцитов при вирусных гепатитах, возможно, вызваны смещением метаболических превращений липидов на новый патологический уровень и, без сомнения, отражаются на функционировании клеток. Понижение вязкости мембраны вследствие уменьшения накопления холестерина в ней уменьшает устойчивость гепатоцитов к действию вируса. Фосфатидилхолин изменяет плотность поверхностного заряда мембраны, поэтому снижение его содержания уменьшает чувствительность клеток печени к лизису. Нами выявлено, что наиболее выраженные изменения ферментных систем наблюдаются в сыворотке крови и биоптате печени больных гепатитом С, а со стороны состава нейтральных липидов и фосфолипидов также отмечается снижение содержания основных компонентов при ХГ В+С и микст-инфекции.

Выявленный дисбаланс в системе ПОЛ – АОЗ и в составе липидов может быть ответственным за прогрессирование заболевания, развитие цирроза печени, а также появление такого грозного осложнения, как малигнизация. Отмечено, что первично и наиболее выражено изменяются изучаемые показатели в гепатоци-

тах по сравнению с сывороткой крови, поэтому для изучения корреляционных взаимосвязей с иммунологическими и морфологическими показателями в дальнейшем использовались данные изучения метаболических сдвигов именно в биоптате печени. Однако изменения в тканях и в крови носят однонаправленный характер, что позволяет более широко использовать анализ показателей метаболизма липидов в сыворотке крови больных ХГ в практической работе и проводить исследования при динамическом контроле за больными.

Для оценки функционального состояния нейтрофильных лейкоцитов был использован спонтанный и стимулированный NBT-тесты, позволяющие выявить наличие метаболических изменений, возникающих в полинуклеарных лейкоцитах при различных патологических состояниях. Показатели активности спонтанного NBT-теста в исследованных группах не имели между собой статистически достоверных различий, а с учетом 95%-ой вероятности индивидуальные показатели в генеральной совокупности и при различных этиологических вариантах ХВГ находились в близких по своим значениям интервалах. Анализ стимулированного NBT-теста обнаружил умеренное снижение функционального потенциала повышения активности нейтрофилов у больных хроническими вирусными гепатитами, более низкий показатель отмечен при ХГС ($p < 0,05$). Анализ субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови показал, что достоверного изменения относительного содержания зрелых Т- и В-лимфоцитов в периферической крови в процессе исследования не выявлено. Колебания показателей были в пределах нормы, однако для всех этиологических вариантов ХВГ в различной степени характерна Т-клеточная иммунодепрессия. Уменьшение доли субпопуляции теофиллинрезистентных лимфоцитов (Т – хелперов) наиболее существенно происходило при ХГВ. По этой причине индекс иммунорегуляции при ХГ-С и ХГ-В+С достоверно превышал аналогичный показатель у больных ХГ-В. В отличие от ХГ-В, при ХГ-С и ХГ-В+С формировался более выраженный В-лимфоцитарный иммунный ответ. Вместе с тем можно заключить, что для изучения особенностей иммунного ответа при различных этиологических вариантах ХВГ сравнительный анализ средних числовых значений параметров имеет ограниченные возможности ввиду широких пределов колебаний индивидуальных показателей.

Увеличенное содержание иммуноглобулинов, образующихся в ретикулоэндотелиальной системе, как отражение мезенхимальной реакции на воспалительный процесс при хронических гепатитах достоверно ($p < 0,05$) определено в группе больных ХГ-В (IgG, IgA) и ХГ-В+С (IgG). Во всех группах был повышен уровень ЦИК с наибольшими значениями в группе пациентов с ХГВ.

Таким образом, для всех этиологических вариантов ХВГ в различной степени характерны изменения иммунитета. Однако полученные нами данные позволяют утверждать об отличиях иммунного ответа при гепатите-микст, хронических HBV и HCV-моноинфекциях и, следовательно, имеющихся различиях в иммунопатогенезах этих форм вирусных гепатитов.

Следует ожидать, что на основании тщательного анализа иммунного статуса, возможно выявить прогностические факторы. Статистическая обработка позволила установить несколько таковых. При исследовании у больных 3 клинической группы иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов было установлено достоверное снижение относительного и абсолютного содержания в крови теофиллинчувствительных розеток (Е-РОК-тфч) по сравнению с 1 группой (на 24,6%; $P < 0,05$). Относительное содержание теофиллинрезистентных Т-лимфоцитов (Е-РОК-тфр) не изменялось, что приводило к увеличению индекса иммунорегуляции до $4,53 \pm 0,29$ по сравнению с $3,06 \pm 0,31$ в 1 группе ($P < 0,05$). Во второй группе индекс иммунорегуляции занимал промежуточное значение ($3,52 \pm 0,30$). Между группами имелось достоверное различие и по содержанию ЦИК и IgG ($P < 0,05$), которые также можно воспринимать как факторы повышенного риска развития таких неблагоприятных исходов хронического вирусного гепатита как цирроз и, возможно, рак печени.

Результаты иммунологического исследования, проводимые в динамике на фоне лечения, отражают еще большие различия между группами больных по изучаемым параметрам. Так индекс иммунорегуляции и уровень IgG в 1 группе приблизился к нормальным показателям, тогда как во 2 и 3 группах положительных сдвигов не наблюдалось. Представленные результаты позволяют заключить о том, что выявленный дисбаланс в субпопуляционном составе зрелых иммунокомпетентных клеток периферической крови больных хроническими вирусными гепатитами, сопровождающийся нарушениями их функциональной активности и их динамика могут играть важную роль в предопределении течения и исходов заболевания.

Изучение корреляционных связей между показателями процессов ПОЛ, ферментативного гидролиза липидов, системы АОЗ, определяемых в биоптате печени, и иммунологическими показателями выявило следующее: развитие ХГ приводит к формированию отсутствующих в контроле сильных и средних связей. Взаимосвязи между показателями исследуемых систем при рассматриваемых этиологических вариантах хронических вирусных гепатитов неоднозначны, хотя имеются некоторые общие тенденции, а количество корреляционных связей и их состав различны.

При ХГВ характерно наличие взаимосвязей умеренной и высокой степени силы. Были выявлены следующие особенности: при ХГ-В устанавливалась прямая зависимость между показателем содержания МДА в гепатоцитах с одним из компонентов неспецифической резистентности организма - палочкоядерными нейтрофилами ($R=0,718$). Параллельно МДА отрицательно коррелировал с абсолютным содержанием Е-РОК-тфч ($R= -0,640$), что свидетельствовало об усилении чрезмерной липопероксидации при угнетении Т-супрессорного звена иммунитета вследствие нарастания цитотоксического эффекта лимфоцитов. Наблюдалась отрицательная взаимосвязь диеновых конъюгатов с NBT-тестом ($R= -0,638$). Последний в свою очередь был положительно связан с показателем активности СОД ($R=0,740$), что подтвердило патогенетическую взаимосвязь между фагоцитозом, при которой происходила активация гексозомонофосфатного цикла с усиленной генерацией H_2O_2 , супероксидного радикала и активностью СОД;

Ряд умеренных взаимосвязей устанавливался у больных ХГВ между Т- и В-звеньями иммунного ответа и показателем активности каталазы. При этом фиксировались как положительные (с относительным содержанием Т-лимфоцитов, уровнями IgM и IgG), так и отрицательные связи (с относительным и абсолютным содержанием В-лимфоцитов); уровень содержания IgM положительно коррелировал с показателем содержания МДА в гепатоцитах ($R=0,451$), что доказывало наличие прямой зависимости между активацией иммунологических показателей и механизмом деструкции клеточных биомембран;

При ХГ-С также имелись особенности взаимодействия изучаемых показателей. Корреляционные связи были слабее. Обнаружено, что содержание вторичного продукта ПОЛ – малонового диальдегида взаимосвязано с абсолютным и относительным содержанием В-лимфоцитов ($R= -0,598$). Связь показателя фагоцитоза – NBT-теста с содержанием диеновых конъюгатов, была также отрицательной, но слабее, чем при ХГВ ($R= -0,347$). Наличие прямой корреляционной связи между активностью фосфолипазы A2 с содержанием IgM и индексом иммунорегуляции доказывает, что при ХГ-С имеются различной направленности зависимости между активацией иммунологических процессов с механизмами дестабилизации клеточных мембран; показатель относительного содержания моноцитов в крови положительно коррелировал с показателем активности каталазы в гепатоцитах ($R=0,425$). Показатель активности СОД был положительно связан с показателем относительного содержания сегментоядерных нейтрофилов ($R=0,450$) и отрицательно - с показателем процентного содержания общего пула лимфоцитов ($R= -0,465$);

Микст-форма хронического гепатита также характеризуется, прежде всего, отсутствием сильных корреляционных связей. Так, в этой группе наиболее высокая корреляция наблюдалась между показателями содержания МДА в гепатоцитах и IgG в сыворотке крови больных ($R=0,571$) и имела положительную направленность. Данное наблюдение доказывает наличие взаимосвязи активации гуморального звена иммунитета с усилением чрезмерной липопероксидации клеточных мембран. Кроме того, в отличие от моноинфекции ХГВ, где была зарегистрирована корреляция между показателем содержания МДА и уровнем IgM, в данном случае наблюдалась прямая взаимосвязь МДА с IgG уже при первичном обследовании, что могло, на наш взгляд, свидетельствовать о более высокой степени хронизации процесса в группе с микстгепатитом. Уровень содержания IgG в сыворотке крови отрицательно коррелировал с одним из ферментов антирадикальной защиты – СОД ($R= -0,564$) – ферментом, лимитирующим скорость реакций и определяющим эффективность работы АПЗ в целом. Активность ферментов АПЗ, преимущественно каталазы, в биоптате имела отрицательную связь с относительным содержанием эозинофилов в крови ($R= -0,568$). В наших наблюдениях достоверная корреляционная связь с показателем процентного содержания эозинофилов определялась лишь при сочетанной микст-форме хронического гепатита, что свидетельствовало об усилении аутоиммунного компонента при сочетанном воздействии двух вирусов.

Анализ взаимоотношений между изучаемыми показателями, несмотря на отсутствие выраженных специфических изменений, характеризующих каждую из исследуемых групп, свидетельствовал о менее сбалансированных приспособительных реакциях организма при ХГ-С и гепатите-микст.

Вместе с тем, совершенно ясно, что межсистемные взаимоотношения не ограничиваются представленными выше корреляционными связями. Еще большее количество коррелируемых признаков было бы зафиксировано при анализе слабых корреляционных связей ($R<0,3$). Таким образом, функционирование гомеостатических систем происходит при тесном взаимодействии многих составляющих их компонентов, тем самым определяя степень устойчивости организма к повреждающему воздействию различных болезнетворных факторов, в том числе вирусов гепатита. Полученные данные также подтверждают необходимость коррекции нарушений метаболизма липидов в комплексном лечении хронических вирусных гепатитов и возможности использования показателей ПОЛ и АПЗ для оценки тяжести течения заболевания, разработки методов прогнозирования и дифференцированной терапии.

В исследовании выявлены особенности содержания онкомаркера АПФ: довольно часто в крови обследованных пациентов выявлялось повышение содержания АФП выше нормы у 53,7% больных ХГ-В, у 58,1% больных ХГ-С, и у больных ХГ-В+С – в 64,2% случаев. Имелись различия и в среднем уровне АФП у больных различными этиологическими вариантами хронических вирусных гепатитов. Получены достоверные доказательства повышенного среднего содержания АФП при всех этиологических вариантах хронического гепатита, особенно при ХГ-В+С, где выявлены наиболее значительные изменения (повышение в 2 раза), подтверждающие тяжелые нарушения архитектоники печени под действием двух вирусов.

В последующем было проведено изучение взаимосвязей уровня АФП с другими изучаемыми показателями с позиций течения хронического вирусного гепатита, а также проанализирован его вклад в дифференцировку клинических групп, что может отражать его прогностическую роль. Корреляционный анализ уровня АФП показал наличие его взаимосвязи со стадией хронизации ($R=0,714$), что свидетельствует о прогрессировании нарушения межклеточных взаимодействий при нарастании тяжести фиброза в печени. При гепатите С и В+С – отмечена прямая связь средней силы с количеством ступенчатых некрозов ($R=0,431$). Во всех группах имелись связи средней силы уровня АФП с количеством плазмоцитов и моноцитов в портальных трактах. Установлено, что чем больше определялось полиморфноядерных гепатоцитов, тем выше было содержание АФП ($R=0,482$).

Выявлено, что нарушения клеточно-матриксных взаимодействий неоднозначны при разных этиологических вариантах хронического гепатита. Наиболее выраженные изменения межклеточных взаимодействий наблюдаются при ХГ-С и микстгепатите, что обуславливает более высокую вероятность развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Частота изучаемых гистологических критериев распределилась следующим образом: у больных ХГВ достоверно чаще ($p<0,05$) встречались признаки гидрорической дистрофии, чем у больных ХГ-С и ХГ-В+С, а явления жировой дистрофии гепатоцитов и лимфоидные фолликулы в портальных трактах и интралобулярно – у пациентов с ХГ-С.

У больных микст-гепатитом чаще встречались ступенчатые некрозы, чем у больных из групп с моноинфекциями. Пикноз ядер гепатоцитов также наблюдался чаще в группе с микст-гепатитом, что может говорить о более частой гибели гепатоцитов путем апоптоза при совместном повреждении двумя вирусами. Группа больных с ХГ-В характеризовалась более частыми моноцеллюляр-

ными интралобулярными некрозами. Порто-центральные фиброзные септы являлись более частой находкой у больных с ХГ-В+С, а перипортальный и портальный фиброз был достоверно чаще в группе больных с ХГ-В.

Более тяжелый характер фиброза в группе ХГ-В+С, несмотря на то, что группы сопоставимы по давности заболевания, возрасту, полу, активности гепатита, вероятно, связан с более тяжелым повреждением вследствие одновременного синергичного воздействия двух вирусов.

Имелись различия в составе клеточного инфильтрата. Так, в группе больных микст-гепатитом отмечались достоверно значимые отличия содержания эозинофилов, фибробластов и плазматических клеток, тогда как группы больных ХГ-В и ХГ-С были статистически неразличимы по относительному составу инфильтрата. Моноцитарная инфильтрация, тесно связанная с развитием цирротических изменений в печени, также более выражена в группе ХГ-В+С, однако при использовании данных статистических методик сравнения достоверность различий оказалась незначимой ($p > 0,05$).

Для оценки роли состояния иммунного ответа и выраженности сдвигов в процессах перекисного и ферментативного повреждения липидов в повреждении печени нами было проведено изучение корреляционных взаимосвязей указанных показателей с морфологическими критериями.

Отмечена корреляционная связь продуктов ПОЛ, АОЗ и фосфолипаз с активностью и стадией хронизации процесса у больных всеми этиологическими вариантами хронического гепатита. Наиболее сильные взаимосвязи активности гепатита отмечены с содержанием диеновых конъюгатов и активностью фосфолипазы А2. Активность ферментов АОЗ, фосфолипазы D имела более сильную корреляцию с гистологической стадией хронизации процесса, чем с активностью, что подтверждает важную роль метаболических нарушений в предопределении течения и исходов гепатита.

При ХГВ корреляция активности фосфолипазы А2 с количеством гепатоцитов с пикнотизированными ядрами (явлениями апоптоза гепатоцитов) ($R = 0,531$) и стадией хронизации процесса ($R = 0,662$) может говорить о связи данных ферментов с выработкой цитокинов и их регуляторной функции, влияющей на течение заболевания. Индекс иммунорегуляции (Т-хелперы/Т-супрессоры) коррелировал с количеством мостовидных некрозов ($R = 0,467$) и выраженностью синдрома цитолиза ($R = 0,403$), что доказывало наличие прямой зависимости между активацией иммунологических показателей и механизмом деструкции клеточных биомембран.

При ХГС зависимость активации иммунологических процессов и механизмов дестабилизации клеточных мембран отражается морфологически в виде корреляции ступенчатых некрозов с активностью фермента фосфолипазы А₂, продукты которого оказывают хемотаксический эффект на моноциты и активацию Т-лимфоцитов, а также активацию митогенного эффекта у макрофагов. Установлена взаимосвязь активности СОД с выраженностью жировой дистрофии ($R = -0,662$), а активность каталазы отрицательно коррелирует ($R = -0,554$) с выраженностью перипортального фиброза в биоптате.

При микстгепатите установлено, что явления полиморфизма ядер гепатоцитов, как признаки дисплазии, отрицательно коррелируют с активностью каталазы ($R = -0,531$), а наиболее прогностически неблагоприятные мультилобулярные некрозы имеют умеренной силы связь ($R = 0,537$) с активностью фосфолипазы А₂, что, вероятно, объясняется снижением устойчивости к лизису гепатоцитов с измененным под действием фосфолипазы и прооксидантных факторов составом липидов в мембранах.

Нами обнаружен еще ряд взаимосвязей, включающих клеточный состав инфильтрата портальных трактов. Так, стадия хронизации имеет прямую взаимосвязь с относительным содержанием моноцитов ($R = 0,461$), фибробластов ($R = 0,512$) и плазмоцитов ($R = 0,428$) и обратную – с количеством малых лимфоцитов ($R = -0,436$) и количеством эозинофилов ($R = -0,518$) в портальном тракте.

С целью оценки информативности изучаемых показателей клиники, системы ПОЛ-АОЗ, морфологических и иммунологических показателей в прогнозировании возможного формирования неблагоприятных исходов хронических форм ВГ и оценке активности процесса проведен дискриминантный анализ. Заметное влияние на формирование неблагоприятных исходов оказывало наличие в анамнезе приема внутривенных наркотических веществ ($F = 2,44$, $p < 0,05$). Из 21 больных хроническим гепатитом 3 группы 19 (90,47%) употребляли внутривенно наркотические препараты, в то время как из 56 реконвалесцентов, у которых признаки активности процесса отсутствовали, на парентеральное введение наркотиков указывали 23 пациента (40,3%). Выраженность какого-либо из клинических синдромов в выделенных группах по данным дискриминантного анализа не позволяет использовать их в качестве прогностического фактора. Они более применимы в качестве критерия оценки активности процесса.

Клинические признаки, известные как факторы, определяющие плохой ответ на интерферонотерапию наряду с участием во многих корреляционных связях, верифицированы нами и как прогностические признаки высокого риска разви-

тия цирроза и рака печени. Это пожилой возраст (старше 50 лет) ($F=2,62$, $p<0,05$), большая давность заболевания (более 5 лет) ($F=2,36$, $p<0,05$). Мужской пол как неблагоприятный прогностический критерий имел менее важное значение ($F=1,45$, $p<0,05$).

Содержание малонового диальдегида в сыворотке крови пациентов трех клинических групп статистически отличалось менее значимо ($F=1,57$, $p<0,05$), чем содержание диеновых конъюгатов ($F=3,34$, $p<0,05$). Показатели дискриминантного анализа выявили наибольшую прогностическую значимость изменения активности супероксиддисмутаза и фосфолипазы А2 ($F=3,31$, $p<0,05$; $F=3,19$, $p<0,05$ соответственно). Различие групп по активности каталазы было менее значимо, а по активности фосфолипазы D – не достоверно. Как отмечено выше, между метаболическими и иммунологическими показателями имеется тесная патогенетическая связь, подтвержденная данными корреляционного анализа. Из этого следует ожидать, что прогностическая значимость иммунологических прогностических критериев также окажется достаточно высока. Статистический анализ выявил следующие закономерности. При сравнении у больных 1 и 3 групп иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов было установлено достоверное различие относительного и абсолютного содержания в крови теофиллинчувствительных розеток (Е-РОК-тфч) ($F=4,95$, $p<0,05$). Так как относительное содержание теофиллинрезистентных Т-лимфоцитов (Е-РОК-тфр) достоверно не различается в 1, 2 и 3 клинических группах, то различие индекса иммунорегуляции имеет приблизительно то же значение.

Между группами имелось достоверное различие по содержанию ЦИК ($F=3,84$, $p<0,05$) и IgG ($F=4,19$, $p<0,05$), которые также можно воспринимать как факторы повышенного риска развития таких исходов хронического вирусного гепатита как цирроз и рак печени.

Многими авторами, полагающими, что имеется высокая частота инфицирования вирусами с различными генотипами, в последнее время отмечается относительно невысокое значение идентификации генотипа вируса HCV и отводится более важная роль количественному определению виремии (Серов В.В., 1996; Соринсон С.Н., 1996). В нашем исследовании показан умеренный вклад в дифференцировку прогностических групп как генотипа 1b так и высокой виремии как неблагоприятных прогностических факторов ($F=2,34$, $p<0,05$; $F=3,16$, $p<0,05$ соответственно).

Несомненна роль АФП как раннего маркера риска развития гепатоцеллюлярной карциномы и цирроза печени. Нашим исследованием подтверждена его высокая роль в прогностическом плане на основании выявленных корреляцион-

ных связей и данных дискриминантного анализа ($F=4,73$, $p<0,05$). У всех больных 3 группы отмечалось стойкое повышение АФП с момента первичного осмотра. У части пациентов 2 группы и единично в 1 группе отмечалось повышение уровня АФП в начальном периоде курации, но в динамике на фоне этиотропной противовирусной терапии содержание АФП нормализовалось, что подтверждает возможность использования данного показателя для динамической оценки межклеточных взаимодействий гепатоцитов.

Что касается гистологических критериев, то среди ряда параметров как прогностически неблагоприятные можно постулировать явления ступенчатых некрозов гепатоцитов ($F=2,96$, $p<0,05$), признаки дисплазии гепатоцитов (полиморфизм ядер) ($F=3,72$, $p<0,05$) и сочетание гидропической и жировой дистрофии ($F=3,31$, $p<0,05$). Важным диагностическим и прогностическим методом является количественная оценка воспалительного инфильтрата портальных трактов. Так, данные статистической обработки показали наибольший вклад в дифференцировку 1 и 3 групп таких показателей, как относительное содержание в инфильтрате фибробластов ($F=4,27$, $p<0,05$), моноцитов ($F=3,87$, $p<0,05$) и плазмоцитов ($F=3,64$, $p<0,05$)

Итак, при помощи статистических методов были выявлены наиболее неблагоприятные прогностические факторы. Нами определено, что ни один из описанных критериев не может обеспечить достаточной точности прогноза. Для достижения требуемой точности необходимо наличие как минимум 6 из 14 представленных неблагоприятных прогностических факторов. При этом точность прогноза высокого риска развития цирроза и рака печени составляет не менее 95%.

Таким образом, абсолютных критериев, дифференцирующих высокий и низкий риск неблагоприятных исходов на раннем этапе, выявить не удалось. Ни один из клиничко-anamnestических признаков в отдельности не обладает достаточной прогностической значимостью. Тем не менее, в определении повышенного риска развития цирроза и рака печени может оказать помощь оценка совокупности признаков, характеризующих состояние различных систем пациента. При этом вероятность правильного прогноза достаточно высока.

Результаты наших исследований о роли механизмов деструкции липидов клеточных мембран во взаимосвязи с биохимическими, иммунными процессами и морфологическими показателями при хроническом гепатите В, хроническом гепатите С и их микст-форме могут быть использованы для дальнейшего изучения патогенеза ХВГ, совершенствования методов диагностики, прогнозиро-

вания, оптимизации лечения и профилактики прогрессирующего течения заболевания.

Выводы

1. При хроническом вирусном гепатите любого типа отмечается повышение продуктов ПОЛ – малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, а также снижение антиоксидантной защиты в виде снижения активности супероксиддисмутазы и каталазы более выраженное в биоптатах печени, чем в сыворотке крови. Однонаправленность полученных изменений позволяет широко использовать определение продуктов в ПОЛ и активности антиоксидантной защиты в сыворотке крови как важного этапа в комплексном обследовании больных хроническим вирусным гепатитом.
2. При хроническом вирусном гепатите любого типа происходит активация фосфолипазного повреждения липидов, что выражается в повышении активности ферментов фосфолипазы А2 и D в сыворотке крови и биоптатах печени.
3. Активность фермента фосфолипазы А2 и повышение содержания вторичных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов были взаимосвязаны с морфологической активностью хронического вирусного гепатита, а повышение активности фосфолипазы D и снижение активности антиоксидантной защиты - супероксиддисмутазы и каталазы имели связь с гистологической стадией хронизации процесса.
4. При хроническом гепатите В, С и В+С отмечалось снижение иммунорегуляторного индекса Т-хелперы/Т-супрессоры, а также понижение значений спонтанного и стимулированного NBT – тестов при повышении содержания ЦИК. При хроническом гепатите С и В+С формировался более выраженный В-лимфоцитарный иммунный ответ. Благоприятными прогностическими критериями эффективности противовирусной терапии препаратами интерферона являются отсутствие исходных признаков иммунодефицита (снижение индекса иммунорегуляции и NBT-теста) и нормализация показателей системы иммунитета через 3-6 месяцев лечения.
5. У больных хроническим гепатитом с прогрессирующим, резистентным к терапии течением в биоптатах отмечено более высокая частота ступенчатых некрозов, сочетание жировой и гидропической дистрофии, а в относительном клеточном составе инфильтрата – более высокое содержание моноцитов, фибробластов и плазмоцитов.

6. Для осуществления оценки риска развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы необходимо проведение комплексного клинико-лабораторного исследования с оценкой иммунологических и морфологических параметров, включая количественный анализ состава клеточного инфильтрата, определения уровня альфафетопротеина в сыворотке крови, а также основных показателей системы антиоксидантной защиты (активности каталазы и супероксиддисмутазы), продуктов ПОЛ (малонового диальдегида и диеновых конъюгатов) и активности фосфолипаз A2 и D в сыворотке крови, что позволяет повысить точность прогноза до 95 %.

Практические рекомендации

1. Использовать в клинической практике динамическое исследование процессов липопероксидации, ферментативного гидролиза липидов и системы антиоксидантной защиты в сыворотке крови больных хроническими вирусными гепатитами, необходимое для определения рисков неблагоприятных исходов.
2. При морфологическом исследовании биоптатов печени оценивать наличие таких неблагоприятных прогностических факторов, как наличие ступенчатых некрозов, сочетание жировой и гидропической дистрофии и высокое содержание моноцитов, фибробластов и плазмоцитов в клеточном составе инфильтрата.
3. Учитывая наличие тесной взаимосвязи между морфологическими, иммунологическими и метаболическими показателями в патогенезе хронического гепатита, необходимо дифференцировать пациентов по степени риска развития цирроза и рака печени на основании комплексной оценки указанных показателей.

Список печатных работ

1. Взаимосвязь метаболических, иммунологических и морфологических показателей у больных хроническими вирусными гепатитами // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии.-2003.-№16-17.-С.20-22. Соавт. Белобородова Э.И., Белобородова Е.В, Кищук И.П.
2. Особенности перекисного окисления липидов у больных хроническими вирусными гепатитами // Бюллетень Сибирской медицины. Научно-практический журнал. Томск. СибГМУ.-2003.-Т№2.-С.35-37. Соавт. Белобородова Э.И., Нагайцев. А.В.
3. Особенности функционально-морфологического состояния печени при хроническом гепатите В в сочетании с описторхозом // Сибирский журнал гаст-

- роэнтерологии и гепатологии.-2002.-№14.-С.15-16.Соавт Белобородова Э.И., Рачковский М.И.
4. Применение ламивудина при хроническом гепатите В // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.-2002.- №5.- Материалы 8-ой гастроэнтерологической недели. Москва.2002 г Соавт. Белобородова Э.И., Шаловой А.А.
 5. Течение хронического вирусного гепатита В при сочетании с хроническим описторхозом. // Материалы 4-го Российского научного форума «Гастроэнтерология Санкт-Петербурга». Научно-практический журнал. – 2002г.-№2-3. Соавт Белобородова Э.И., Рачковский М.И.
 6. Характеристика показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при хронических вирусных гепатитах.// Материалы 3-ей Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции. Красноярск.-2003. С 142-145. Соавт. Белобородова Э.И., Нагайцев А.В., Шаловой А.А.
 7. Особенности функционального и морфологического состояния печени при хроническом вирусном гепатите В+С в сочетании с хроническим описторхозом.// Актуальные проблемы медицинской биологии. Сборник научных работ, посвященный 65-летию открытия кафедры биологии в Сибирском государственном медицинском университете. Томск.-2002.-С.18-20. Соавт Белобородова Э.И., Рачковский М.И.
 8. Оценка перекисного окисления липидов больных хроническими вирусными гепатитами.// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.-2003.- №5.-С. 82 Материалы 9-ой гастроэнтерологической недели. Москва.2003 г. Соавт. Белобородова Э.И., Белобородова Е.В., Дунаева Л.Е., Бурковская В.А.
 9. Подана заявка на «Способ диагностики хронического гепатита В+С на фоне хронического описторхоза». №2002116406 от 18.06.02. Получено положительное решение. Соавт. Белобородова Э.И., Белобородова Е.В., Рачковский М.И.
 10. Подана заявка на «Способ оценки риска развития цирроза печени при хронических вирусных гепатитах». №2003119508 от 26.06.03. Получена приоритетная справка. Соавт. Белобородова Э.И., Белобородова Е.В.
 11. Получено свидетельство на полезную модель «Пункционная игла» №166643 // Бюлл.№3 от 27.01.2001 Соавт. Черевко М.А., Окунев В.В.
 12. Получен патент «Способ реабилитации больных хроническим описторхозом после дегельминтиации» №2162336 // Бюлл.№3.от 27.01.2001 Соавт. Калюжина М.И.,Павленко О.А., Калюжин О.В.

Список сокращений

АСТ – аспаратаминотрансфераза

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АОЗ – антиоксидантная защита

АФП – альфа-фетопротеин

ГГТП – гаммаглутамилтранспептидаза

ДК – диеновые конъюгаты

ИГА – индекс гистологической активности

КАТ - каталаза

МДА – малоновый диальдегид

ОВГ – острый вирусный гепатит

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ПТИ – протромбиновый индекс

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СОД - супероксиддисмутаза

ФЛ А2 – фосфолипаза А2

ФЛ D – фосфолипаза D

ЛФЛ – лизофосфолипиды

ТАГ – триацилглицериды

ХВГ – хронический вирусный гепатит

ХГ-В – хронический гепатит В

ХГ-С – хронический гепатит С

ХГ-В+С – хронический гепатит В+С

ХЗП – хронические заболевания печени

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы