

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.36-002-07

**КРАСАВЦЕВ**  
**Евгений Львович**

**ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С**  
**(ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ, ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЕ)**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни

Минск 2013

Работа выполнена в УО «Гомельский государственный медицинский университет»

**Научный консультант:** **Жаворонок Сергей Владимирович,**  
доктор медицинских наук, профессор, первый проректор УО «Белорусский государственный медицинский университет»

**Официальные оппоненты:** **Еремин Владимир Федорович,**  
доктор медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией ГУ «Республиканский научно-практический центр микробиологии и эпидемиологии»

**Сачек Марина Михайловна,**  
доктор медицинских наук, профессор, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения»

**Романова Оксана Николаевна,**  
доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»

**Оппонирующая организация:** ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Защита состоится 23 декабря 2013 г. в 14.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.04 при УО «Белорусский государственный медицинский университет», 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, ауд. № 10, E-mail alinadronina@mail.ru, тел.+375 17272 5548.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «\_\_\_» ноября 2013 г.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций  
кандидат медицинских наук, доцент



А.М. Дронова



## ВВЕДЕНИЕ

В Республике Беларусь, как и во всем мире, серьёзной проблемой здравоохранения остаётся распространённость парентеральных вирусных гепатитов (В,С,D) [Жмуровская Л.С., 2002; Ключарева А.А., 1998; Жаворонок С.В., 1998]. Заболеваемость острым гепатитом В и гепатитом С (ВГС) характеризуется стабилизацией, хотя нельзя не отметить возрастающую частоту хронических гепатитов (16,8 и 22,2 и 29,1 на 100 тыс. населения в 2001 и 2002, 2012 гг. соответственно) [Цыбин А.К. и др., 2004]. Исследования, проведенные в некоторых регионах Беларуси, показали, что в основном (до 77%) это хронический гепатит вирусной этиологии [Калинин А.Л., Жаворонок С.В., 2000; Ключарева А.А., 1998]. Вирусный гепатит С занимает лидирующее место среди гепатотропных инфекций в развитых странах, где инфицировано 1–2% населения [World Health Organization. Hepatitis C – global prevalence, 2002]. Хроническая инфекция с длительной персистенцией HCV – одна из наиболее частых причин развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. С 2001 года начали регистрироваться смертельные исходы от терминальных стадий вирусных гепатитов: цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, обусловленных вирусами парентеральных гепатитов (доклады главных специалистов Министерства РБ по инфекционным болезням и детским инфекциям 2000–2002 гг.) [Ключарева А.А. и др., 2003]. Высок и экономический эффект, наносимый конечными формами заболеваний, связанный с формированием инвалидности [Майер К.-П., 2004; Силивончик Н.Н., 2000; Соринсон С.Н., 1997; Учайкин В.Ф. и др., 2003]. Проблема вирусных гепатитов перерастает из медицинской в общегосударственную, эти инфекции приобретают катастрофический характер и представляют реальную угрозу для здоровья нации.

В последние годы получены многочисленные и разноречивые данные об естественном течении гепатита С, факторах, способствующих прогрессированию заболевания [Абдукадырова М.А., 2002; Блюм Х.Е., 2005; Карпов С.Ю., Крель П.Е., 2005; Майер К.-П., 2001]. Разрабатываются новые методы диагностики, лечения ВГС. Однако остаются проблемы, как в трактовке полученных диагностических критериев, так и в их применении для прогнозирования заболевания и оценки эффективности терапии. Окончательно не решена и проблема лечения различных форм HCV-инфекции. До сих пор остаётся спорным вопрос, касающийся сроков начала терапии HCV, доз и длительности лечения, правомерности лечения больных в латентной фазе HCV-инфекции с нормальным уровнем трансаминаз [Соринсон С.Н., 1999; Цыркунов В.М., 2003; Крель П.Е. и

др., 2003; Семенешо Т.А., 2005; Сюткин В.Е., Каленикова Е.И., 2005; Shaki A.O. et al, 2002; Davis J.L., 2003; Mangi A. et al., 2001; Fried M.W., 2002; Hoofnagle J.H., 2002].

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Связь работы с крупными научными программами, темами**

Диссертация выполнена на базе кафедры инфекционных болезней Гомельского государственного медицинского университета (зав. кафедрой – канд. мед. наук, доцент Е.Л. Красавцев). Исследования выполнялись в Центральной научно-исследовательской лаборатории Гомельского государственного медицинского университета в рамках темы НИР «Исследование патогенетических механизмов соматических заболеваний инфекционной природы и разработка новых методов диагностики и лечения» (№ ГР 20031602 от 01.07.2003 г.), а также темы НИР «Разработать и организовать производство диагностических иммуноферментных наборов: конфирматорный тест HBsAg, ИФА набор для выявления HBsAg с чувствительностью 0,1 нг/мл и ИФА набор для определения спектра антител к вирусу гепатита С» в рамках ГНТП 02.06 «Инфекции и медицинские биотехнологии» (№ ГР 20032896 от 29.09.2003 г.).

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого Совета Гомельского государственного медицинского института, протокол № 3 от 21 ноября 2001 года.

### **Цель и задачи исследования**

**Цель:** разработать, обосновать и внедрить новые прогностические критерии эффективности интерферонотерапии больных хроническим гепатитом С на основании выявления иммунологического-морфологических особенностей пациентов и выбор наиболее эффективных схем лечения хронического гепатита С.

### **Задачи:**

1. Изучить структуру лиц, состоящих на учете в КИЗах поликлиник по поводу хронических вирусных поражений печени и выявления маркеров парентеральных вирусных гепатитов, клиническую характеристику госпитализированных больных различными формами HCV-инфекции.
2. Определить распространенность различных спектров антител к антигенам вируса гепатита С у больных хроническим гепатитом С.
3. Изучить содержание цитокинов в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С с различными индексами гистологической активности и склероза, с различным спектром антител к вирусу гепатита С.

4. Определить клинико-диагностическое значение антител к условно-патогенной флоре у больных хроническим гепатитом С.

5. Изучить сопутствующие изменения желчевыводящих путей и поджелудочной железы при хроническом гепатите С (по данным сонографического исследования).

6. Исследовать распространенность и выраженность гистологических изменений печени у больных хроническим гепатитом С различного пола, возраста, с различной биохимической активностью, провести сравнительный анализ результатов биопсии и УЗ диагностики при хронических вирусных гепатитах С.

7. Разработать, обосновать и внедрить прогностические критерии для повышения эффективности интерферонотерапии хронического гепатита С у больных с различными морфологическими изменениями в печени, спектрами антител к антигенам вируса гепатита С, содержанием цитокинов в сыворотке крови, оценить результаты лечения больных хроническим гепатитом С при использовании различных схем интерферонотерапии, отдаленные результаты лечения препаратами интерферонов.

**Объект и предмет исследования.** Объектом исследования были лица, состоящие на учете в КИЗах поликлиник по поводу хронических вирусных поражений печени и выявления маркеров парентеральных вирусных гепатитов, госпитализированные больные с различными формами HCV-инфекции.

Предмет исследования – клинико-биохимические, иммунологические, морфологические и сонографические показатели у больных различными формами HCV-инфекцией.

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

1. Прогностическими факторами эффективности интерферонотерапии у больных ХГС являются анти-HCV IgM и анти-NS5. Анти-HCV IgM и анти-NS5 могут использоваться для отбора больных на терапию препаратами ИФН.

2. Высокий уровень ИЛ-1 $\alpha$  перед началом терапии препаратами интерферонов позволяет прогнозировать ранний и устойчивый или длительный вирусологический ответ у лиц с ХГС с не 1b генотипом HCV, а высокий уровень ИЛ-4 прогнозирует ранний и первичный вирусологический ответ у лиц с ХГС с не 1b генотипом HCV.

3. Определение антител к условно-патогенной флоре рекомендуется использовать в алгоритме диагностики сопутствующей патологии бактериальной этиологии при проведении скрининга у больных хроническим гепатитом С, что позволяет тщательнее выявлять эту патологию у лиц с высокими титрами антител, проводить своевременное её лечение, что

приведет к нормализации показателей биохимической активности ХГС и позволит избежать необоснованного назначения интерферонотерапии. При нарастании активности патологического процесса в печени у больных ХГС и пациентов с циррозом печени чаще выявляется различная патология желчевыводящих путей и поджелудочной железы, что следует учитывать при назначении лечения препаратами интерферонов (ИФН).

4. При морфологическом исследовании биоптатов печени при ХГС имеются половые и возрастные различия, что отражает многообразие этиологических факторов поражения печени. При сравнении результатов ультразвукового и гистологического обследования отмечались отклонения большей выраженности при гистологическом исследовании, что необходимо учитывать при комплексной оценке показаний к назначению терапии препаратами ИФН.

5. Морфологические изменения в биоптате печени могут быть использованы для прогнозирования эффективности интерферонотерапии. У больных с умеренной биохимической активностью регистрировался фиброз с образованием септ и ложных долек, что требует назначения препаратов ИФН у больных с умеренной биохимической активностью.

6. При наличии показаний к проведению интерферонотерапии рекомендуется проведение схемы лечения с применением высоких начальных доз препаратов интерферона (6 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 3 месяцев и затем по 3 млн МЕ 3 раза в неделю также на протяжении 6–12 месяцев) или комбинированной терапией препаратами интерферона с рибавирином (3 млн МЕ 3 раза в неделю на протяжении 6–12 месяцев + рибавирин 800 (1000) мг в сутки в зависимости от веса пациента), так как эффективность схемы лечения с применением высоких начальных доз препаратов интерферона по оценке устойчивого (через 6 месяцев после окончания лечения) или длительного (через 12 месяцев после окончания лечения) вирусологического ответа сопоставима с комбинированной терапией препаратами интерферона с рибавирином, а применение этой схемы экономически более выгодно, но необходимо учитывать, что традиционная оценка раннего ответа (в 3 месяца) не прогнозирует дальнейшую её эффективность (при раннем вирусологическом не-ответе может определяться первичный и устойчивый вирусологический ответ при продолжении терапии).

#### **Личный вклад соискателя**

Настоящая работа является самостоятельным научным исследованием. Автором самостоятельно выполнена патентно-информационная проработка темы. Соискателем определены цели и задачи исследования, выбор методов и объем исследований, проведен весь клинический раздел исследований: наблюдение за больными, оценка эффективности лечения.

Соискателем самостоятельно создана компьютерная база данных, проведен анализ научных данных, их статистическая обработка, сформулированы выводы и практические рекомендации. Графическая обработка полученных данных, иллюстративный материал (таблицы, диаграммы, рисунки, слайды), а также написание диссертации проведены автором самостоятельно.

Автором разработаны и внедрены в учебный процесс и в практическое здравоохранение инструкции по применению, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Большинство публикаций написаны автором лично, среди соавторов – научный консультант, сотрудники лабораторий и кафедр инфекционных болезней и патологической анатомии, врачи Гомельской областной клинической инфекционной больницы, при участии которых проводились исследования, за что автор диссертации выражает им искреннюю благодарность.

В выполнении ряда фрагментов работы, связанных с проведением лабораторных и инструментальных исследований автору оказывали помощь сотрудники иммунологической лаборатории ГОИКБ (зав. лабораторией Голубых Н.М., аспирант кафедры инфекционных болезней ГГМУ Демчило А.П., ассистент кафедры инфекционных болезней ГГМУ Мицюра В.М.). УЗИ органов брюшной полости проводилось в ГОИКБ (врачи – канд. мед. наук Ермолицкий Н.М., Перминова М.Н.). Морфологическое исследование ткани печени с определением степени гистологической активности (гистологический индекс степени активности) и стадии фиброза (по гистологическому индексу стадии хронизации) по Серову В.В. и Севергиной Л.О. осуществлялось в Гомельском областном патологоанатомическом бюро (зав. бюро – д-р мед. наук Голубев О.А., врачи-патологоанатомы Мартемьянова Л.А., Самбук Е.М.).

Участие соавторов в работе отражено в разделе «Материалы и методы» и представлено в опубликованных работах.

### **Апробация результатов диссертации**

Результаты исследования и основные положения диссертации представлены в виде устных докладов, стендовых сообщений, доложены и обсуждены на IV и V съездах врачей-инфекционистов Республики Беларусь (Витебск, 1997; Минск, 2003), X съезде терапевтов Беларуси (Минск, 2001), VI Российском съезде врачей-инфекционистов (Санкт-Петербург, 2003), на научно-практических конференциях сотрудников ГоГМИ (1998), «Актуальные вопросы медицины и новые технологии медицинского образования» (2000), «Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы. 15 лет спустя» (2001), научно-практической конференции с международ-

ным участием «Инфекционные болезни в практике терапевта» (Харьков, 2001), на Республиканской научно-практической конференции «Эпидемиология, диагностика, патогенез, лечение и профилактика инфекционных заболеваний» (Гомель, 2001); на научно-практической конференции, посвященной Дню медицинской науки (Гомель, 2002); на Пятом, Шестом и Восьмом международных симпозиумах гепатологов Беларуси (Гродно, 2002; Минск, 2004; Могилев, 2008); на Республиканской конференции «Медико-социальные проблемы ВИЧ-инфекции, парентеральных вирусных гепатитов и инфекций, передаваемых половым путём» (Минск, 2002), на конференции «Проблемы инфекции в клинической медицине» (Санкт-Петербург, 2002), на конференции «Трансфер технологий в свободных экономических зонах. Тенденции. Теория и практика («Транстех-2002»))» (Гомель, 2002), на Международной научно-практической конференции «Современная терапия больных с инфекционной и паразитарной патологией на догоспитальном и госпитальном этапах, методы профилактики» (Харьков, 2002), на Международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию Гомельской городской больницы скорой медицинской помощи (Гомель, 2003), на научно-практической конференции «Гепатиты в практике терапевта, семейного врача и инфекциониста. Современные методы диагностики и терапии» (Харьков, 2003), Республиканской конференции «Медико-социальные аспекты ВИЧ-инфекции, парентеральных вирусных гепатитов и инфекций, передаваемых половым путём» (Минск, 2003), II Белорусско-Американской научно-практической конференции врачей и 14-й научной сессии Гомельского государственного медицинского университета, посвященных 18-летию Чернобыльской катастрофы (13–15 апреля 2004 г., Гомель), на конференции «Проблемы инфекционной патологии XXI века» (Минск, 2004), 6th Nordic-Baltic Congress on Infectious Diseases (2004, Palanga, Lithuania), на областном обществе инфекционистов (Гомель, 2002, 2003).

#### **Опубликованность результатов**

По материалам диссертации опубликовано 62 печатные работы (23,77 авторских листа), в числе 1 монография (10,42 авторских листа), 27 статей в рецензируемых журналах, в том числе 25 входящих в перечень журналов ВАК Беларуси и 2 ВАК Российской Федерации для публикации материалов кандидатских и докторских диссертаций, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоения ученых званий в Республике Беларусь (6,42 авторских листа), 26 статей в сборниках научных статей, материалах конференций и съездов в Республике Беларусь и странах СНГ, 4 в сборниках в виде тезисов в Республике Беларусь и странах СНГ объемом 5,66 авторских листа. Утвер-

ждены в Министерстве Здравоохранения Республики Беларусь 2 инструкции на метод: (28 декабря 2007 г. № 012-0407 и № 013-0407) «Алгоритм диагностики бактериальных сопутствующих заболеваний у больных хроническим гепатитом С» и «Способ прогноза эффективности интерферонотерапии хронического гепатита С» (объем 1,27 авторских листа).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, клинической характеристики исследуемой группы, шести глав результатов собственных исследований, заключения и выводов, библиографического списка, включающего, список использованных источников (178 русскоязычных и 335 иностранных источников), и список публикаций автора (62 источника), приложений. Работа изложена на 186 страницах машинописного текста, иллюстрирована 59 таблицами и 14 рисунками (31 страница).

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Аналитический обзор литературы**

В аналитическом обзоре литературы представлены: естественное течение хронической HCV-инфекции, иммунитет при разных формах HCV-инфекции, иммунные нарушения при хронической HCV-инфекции, особое внимание уделено лечению различных форм HCV-инфекции.

### **Материалы и методы исследования**

#### ***Общая характеристика больных***

Для выполнения поставленных задач в течение 2000–2005 гг. в поликлиниках г. Гомеля, Гомельской областной клинической инфекционной больнице (ГОИКБ) проведен анализ карт диспансерного наблюдения, историй болезни, обследование и наблюдение больных хроническими диффузными заболеваниями печени. Количественная характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Больные хроническими диффузными заболеваниями печени

№	Группа больных	Количество обследованных больных
1	Больные, наблюдаемые в КИЗах поликлиник	2137
2	Больные, госпитализированные в ГОИКБ	482

Все лица, состоящие на диспансерном учёте в поликлиниках г. Гомеля по поводу выявления маркеров парентеральных вирусных гепатитов и

хронических вирусных поражений печени, наблюдались и обследовались в соответствии с приказом МЗ РБ № 66 «О мерах по снижению заболеваемости вирусными гепатитами в Республике Беларусь».

Диагноз ХГС формулировался в соответствии с классификацией хронических гепатитов, рекомендованной Международным конгрессом гастроэнтерологов (Лос-Анджелес, 1994) и подтверждался у всех больных обнаружением в сыворотке крови антител к HCV (анти-HCV суммарные) при отсутствии маркеров вирусных гепатитов А, В и D, а также ВИЧ.

Диагноз у 263 больных был подтвержден обнаружением в сыворотке крови РНК HCV методом полимеразной цепной реакции. Генотип вируса определялся у 176 человек, при этом генотип 1b – у 95 больных, 3a – у 71 больного, 2a – у 2 и у 8 пациентов наблюдалось сочетание нескольких генотипов вируса. Пункционная биопсия печени и морфологическое исследование биоптатов проведена 100 пациентам.

### **Структура больных хроническими вирусными поражениями печени и лиц с выявленными маркерами парентеральных вирусных гепатитов, состоящих на диспансерном учете**

В кабинетах инфекционных заболеваний поликлиник по поводу хронических вирусных поражений печени и выявления маркеров парентеральных вирусных гепатитом наблюдаются в основном лица с различными формами HCV-инфекции (52,3%), трудоспособного возраста мужского пола. Причём существенную часть (25%) при постановке на учёт составили лица, выявленные при донорстве, что подтверждает значимость обследования этой группы лиц (наиболее массовые обследования проводятся именно среди лиц, сдающих кровь и плазму, и поэтому эти лица при выявлении маркеров вирусных гепатитов и составляют самую большую группу наблюдающихся в КИЗах). Наркоманов было лишь 2,3%. Возможно, необходимо введение элементов диспансерного наблюдения больных хроническими вирусными поражениями печени и лиц, с выявленными маркерами парентеральных вирусных гепатитом (биохимический анализ крови, кровь на маркеры вирусных гепатитов, при возможности УЗИ брюшной полости) при освидетельствовании этих лиц в наркодиспансерах и пенитенциарной системе. Большую часть наблюдавшихся составили «здоровые» люди с выявленными маркерами парентеральных вирусных гепатитов (aHCV – 28,8% и HBsAg – 25,9%), что также затрудняет регулярность и полноту диспансерного наблюдения и обследования этих лиц, так как они не видят смысла в дальнейшем обследовании при отсутствии прогрессирования заболевания и лечения.

## **Структура госпитализированных больных различными формами HCV-инфекции**

Среди госпитализированных больных ГС преобладали пациенты с минимальной активностью гепатита (27,3%), мужчины (67,8%). Молодые люди (до 20 лет) преобладали в группе больных с нормальной активностью АЛТ (52,4%), наибольшее число лиц старше 60 лет было среди больных циррозом печени (23,2%). Впервые антиHCV наиболее часто выявлялись у пациентов с высокой (51,6%) и минимальной активностью (42,3%) ГС. Более 5 лет антиHCV обнаруживались у больных с сформировавшимся циррозом печени (20,2%), что подтверждает необходимость диспансерного наблюдения за лицами с антиHCV с целью своевременной диагностики прогрессирования заболевания. Следует отметить, что у больных циррозом печени достоверно чаще, чем в других группах, регистрировались различные парентеральные вмешательства (59,6%) и злоупотребление алкоголем (22,2%).

## **Клиническая характеристика госпитализированных больных различными формами HCV-инфекции**

Во всех группах больные предъявляли разнообразные жалобы, в основном диспепсического и астеновегетативного характера. Наиболее часто это были жалобы на слабость (чаще больные циррозом печени – 71,7%, более редко больные с гепатитом с нормальной биохимической активностью – 19,0%), тяжесть и/или боли в правом подреберье (чаще пациенты с гепатитом умеренной активности – 63,6%, реже лица с гепатитом с нормальной активностью АЛТ – 41,7%). Тошнота, рвота чаще регистрировались среди больных циррозом печени (27,3%), реже у больных с гепатитом с нормальной активностью АЛТ (9,5%). Снижение аппетита выявлялось у 38,7% среди пациентов с высокой активностью гепатита и у 3,6% пациентов с гепатитом с нормальной активностью АЛТ.

При биохимическом исследовании крови гипербилирубинемия регистрировалась у 77,4% больных с высокой активностью гепатита, у 70,4% – пациентов с циррозом печени, у 46,6% – с умеренной активностью гепатита, у 32,9% – с минимальной активностью, у 29,8% – с гепатитом с нормальной активностью АЛТ. У большинства больных также обнаруживалось повышение тимоловой пробы: наиболее часто у больных циррозом печени (82,8%), всех реже – у больных гепатитом с нормальной активностью АЛТ (25%).

При проведении УЗИ во всех группах, кроме больных циррозом печени, выявлялась нормальная сонографическая картина у некоторых пациентов: от 33,3% среди лиц с гепатитом с нормальной биохимической активностью до 3,4% у больных гепатитом умеренной активности. Неко-

торым пациентам была проведена сцинтиграфия печени, по результатам которой также отмечались разнообразные изменения во всех группах – от нормальной картины до перехода в цирроз (у пациента с гепатитом высокой активности). 140 больным определялась РНК HCV методом ПЦР – единичные отрицательные результаты были среди пациентов умеренной и высокой активностью гепатита (по 2).

Разнообразная сопутствующая патология регистрировалась у многих больных во всех группах. Наиболее часто это были поражения желчевыводящих путей, так среди больных циррозом печени хронические холециститы по данным УЗИ были выявлены у 21,2%, а желчнокаменная болезнь у 10,1% ( $p=0,0217$ , при сравнении с больными минимальной активности). Также часто хронический холецистит выявлялся у больных умеренной (25%) и высокой (21%) активностью, а среди пациентов с минимальной активностью гепатита – у 14,5%. Желчнокаменная болезнь определялась у 4,5% больных с умеренной активностью гепатита и у 3,4% – с минимальной активностью. Следует отметить, что у больных циррозом печени у 16,2% ( $p=0,004$ , при сравнении с больными минимальной активности) выявлялся пиелонефрит, в других группах значительно реже.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### **Спектр антител к разным антигенам вируса гепатита С у больных хроническим гепатитом С**

Обследовано 176 больных ХГС (110 мужчин и 66 женщин), находившихся на стационарном лечении. Сыворотки крови этих больных исследовались методом ИФА на определение спектра антител к четырем белкам HCV (Core, NS3, NS4, NS5). У 142 больных также определялись антитела к HCV класса IgM (анти-HCV IgM).

У больных ХГС в возрасте до 20 лет реже обнаруживались анти-NS4 (91,7%) и анти-NS5 (37,5%), причем различия по частоте выявления анти-NS5 были статистически значимы ( $p<0,05$ ) по сравнению с другими возрастными группами (20–40 лет, 40–60 лет, 60 и старше), что может свидетельствовать о недавнем заражении. Значимые различия в частоте выявления анти-NS5 и анти-HCV IgM в зависимости от пола и возраста отсутствовали ( $p>0,05$ ). Уровни АЛТ были выше у лиц с наличием анти-NS5 ( $0,57\pm 0,08$  мккат/л) и анти-HCV IgM ( $0,61\pm 0,08$  мккат/л), чем при их отсутствии ( $0,49\pm 0,08$  мккат/л,  $p=0,09$  и  $0,48\pm 0,13$  мккат/л,  $p=0,001$  соответственно). Статистически значимо чаще антитела ко всем исследуемым антигенам HCV выявлялись у больных с умеренной активностью ХГС, чем у пациентов с нормальной активностью АЛТ и минимальной

активностью ХГС. Реже этот спектр антител встречался у больных циррозом печени, обусловленным HCV-инфекцией, чем у лиц с умеренной активностью АЛТ. Статистически значимых отличий в распространенности спектра антител, при котором отсутствовали анти-HCV IgM и определялись антитела к остальным исследуемым антигенам HCV в обследованных группах больных HCV-инфекцией не было зарегистрировано, но наиболее часто этот профиль антител определялся у пациентов с нормальной активностью АЛТ и минимальной активностью ХГС. Отсутствие анти-NS5 при положительных результатах обследования на антитела к другим антигенам HCV статистически значимо чаще было зарегистрировано среди пациентов с минимальной, высокой активностью ХГС и циррозом печени и этот спектр антител статистически значимо реже встречался у больных с умеренной активностью ХГС при сравнении с пациентами с минимальной активностью ХГС. Спектр антител, в котором одновременно отсутствовали HCV IgM и анти-NS5 при обнаружении антител к другим антигенам HCV, статистически значимо реже регистрировался у больных с умеренной и высокой активностью ХГС и циррозом печени обусловленным HCV-инфекцией. Другие профили антител встречались в единичных случаях.

#### **Показатели цитокиновой регуляции у больных хроническим гепатитом С с различным спектром антител к вирусу гепатита С**

Исследовалось содержание цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4 в сыворотках крови 85 больных хроническим гепатитом С. Всего из 85 обследованных сывороток в 82 образцах (96,5%) были выявлены антитела к core-протеину (анти-core), в 84 образцах (98,8%) – антитела к NS3 (анти-NS3), в 81 образцах (95,3%) – антитела к NS4 (анти-NS4), в 48 образцах (56,5%) – антитела к NS5 (анти-NS5). Анти-HCV IgM выявлялись у 48 больных (56,5%). Результаты исследования (учитывая отсутствие нормального распределения уровней цитокинов, при статистическом анализе был использован непараметрический критерий Манна-Уитни) у больных ХГС в зависимости от выявления (антиHCV IgM +) или отсутствия (антиHCV IgM -) представлены в таблице 2.

У пациентов ХГС как с обнаруженными антиHCV IgM, так и с их отсутствием уровни ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  были выше, чем у доноров, но статистическая значимость была лишь при исследовании ИЛ-1 $\beta$  ( $p < 0,001$ ). У пациентов с выявленными антиNS5 уровень ИЛ-1 $\beta$  был статистически значимо выше, чем у больных ХГС, у которых эти антитела не регистрировались. Также несколько выше было содержание и ФНО- $\alpha$ . у пациентов с антиNS5 HCV.

Таблица 2 – Уровни цитокинов в сыворотке при ХГС в зависимости от выявления антиНСV IgM

Цитокин	Доноры n=10 (Me, МКИ)	Больные ХГС с антиНСV IgM + n=43 (Me, МКИ)	Больные ХГС с антиНСV IgM – n=35 (Me, МКИ)
ИЛ-2, пг/мл	20,6 15,3–24,4	22,82 12,42–50,68	27,01 17,17–61,85
ИЛ-4, пг/мл	19,55 15,3–51,6	16,2 13,5–70,7	30,83 16,72–81,61
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	3,2 0–20,1	98,3* 42,28–177,46	177,09* 56,08–332,93
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	46,365 43,5–50,1	53,95 45,62–67,09	54,57 43,73–72,8

Примечание – статистически значимые различия между группами доноров и больных ХГС с антиНСV IgM+ и антиНСV IgM отмечены \* ( $p < 0,05$ ).

Сравнение уровня цитокинов у пациентов ХГС с отдельным обнаружением этих антител и с их отсутствием показало разнонаправленные изменения. В связи с этим нами проведено изучение уровня цитокинов у больных ХГС, у которых одновременно регистрировались антиНСV IgM и антиNS5 HCV или эти антитела отсутствовали (таблица 3).

Таблица 3 – Уровни цитокинов в сыворотке при ХГС в зависимости от сочетанного выявления антиНСV Ig M и антиNS5 HCV

Цитокин	Доноры n=10 (Me, МКИ)	Больные ХГС с антиНСV IgM + и антиNS5 HCV + n=21, (Me, МКИ)	Больные ХГС с антиНСV IgM – и антиNS5 HCV – n=12, (Me, МКИ)
ИЛ-2, пг/мл	20,6 15,3–24,4	26,36 18,35–50,57	21,19 17,04–49,35
ИЛ-4, пг/мл	19,55 15,3–51,6	20,25 14,35–81,93	31,49 24,83–61,05
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	3,2 0–20,1	96,04 28,9–141,28 $p=0,00867$	275,25 194,14–349,43
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	46,365 43,5–50,1	56,01 43,8–63,19 $p=0,036$	62,76 46,48–80,02

Примечание – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между группами больных ХГС с антиНСV IgM+ и антиNS5 HCV+ и антиНСV IgM– и антиNS5 HCV– отмечены уровнем  $p$ .

У больных ХГС как с одновременным обнаружением антиНСV IgM и антиNS5 HCV, так и с их отсутствием статистически значимо выше, чем у доноров, было содержание ИЛ-1 $\beta$  ( $p < 0,001$ ).

У пациентов с отсутствием этих антител статистически значимо выше был уровень в сыворотке крови ФНО- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ). Необходимо отметить, что у больных с выявленными антиHCV IgM и антиNS5 HCV статистически значимо ниже был уровень ИЛ-1 $\beta$ , чем у пациентов, у которых эти антитела не были обнаружены.

Также содержание всех исследованных цитокинов в этих группах было выше, чем у доноров (статистически значимо для ИЛ-1 $\beta$  в обеих группах -  $p < 0,001$  и ФНО- $\alpha$  у пациентов с отсутствием антиNS5 –  $p < 0,05$ ).

#### **Содержание цитокинов в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С с различными гистологическими индексами степени активности и стадии хронизации**

Исследовалось содержание цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4 в сыворотках крови 42 больных хроническим гепатитом С. Всем больным проводилась прижизненная биопсия печени с последующим определением гистологического индекса степени активности (ГИСА) и гистологического индекса стадии хронизации (ГИСХ). По результатам морфологического исследования у 30 пациентов была слабая гистологическая активность и у 12 умеренная, у 5 больных ХГС признаков склероза не было обнаружено, у 27 он был слабым, у 7 – умеренным, у 2 – тяжёлым и у одного выявлялся цирроз.

Результаты определения уровня цитокинов сыворотки в зависимости от гистологической активности и степени склероза представлены в таблицах 4 и 5.

Таблица 4 – Уровни цитокинов в сыворотке при ХГС в зависимости от гистологической активности

Цитокин	Доноры n=10 (Ме, МКИ)	Слабая активность, n=30 (Ме, МКИ)	Умеренная активность, n=12 (Ме, МКИ)
ИЛ-2, пг/мл	20,6 15,3–24,4	22,37 12,19–60,66	23,54 16,11–31,01
ИЛ-4, пг/мл	19,55 15,3–51,6	15,95 12,83–31,71	28,29 13,68–160,73
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	3,2 0–20,1	59,23 31,62–148,77 ( $p=0,000733$ )	200,96 62,41–547,18 ( $p=0,000772$ )
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	46,365 43,5–50,1	51,37 43,8–69,33	54,83 21,66–145,34

Примечание – статистически значимы различия ( $p < 0,05$ ) между группами доноров и больных ХГС различной гистологической активности отмечены уровнем  $p$ .

Таблица 5 – Уровни цитокинов в сыворотке при ХГС в зависимости от степени склероза

Цитокин	Доноры n=10 (Me, МКИ)	Склероз отсутствует, n=5 (Me, МКИ)	Слабый, n=27 (Me, МКИ)	Умеренный, n=7 (Me, МКИ)	Тяжелый n=2 (Me, МКИ)
ИЛ-2, пг/мл	20,6 15,3–24,4	12,19 10,04–43,14	22,6 14,13–50,47	17,24 15,52–112,43	58,12 55,57–60,66 (p=0,031694)
ИЛ-4, пг/мл	19,55 15,3–51,6	13,5 13,02–16,21	15,9 13,34–31,71	81,93 12,6–389,94	51,10 20,57–81,62
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	3,2 0–20,1	19,24 5,24–77,15	64,43 39,97–153,63 (p=0,000472)	202,83 55,2–4328,67 (p=0,0003417)	367,82 148,77–586,87 (p=0,031694)
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	46,365 43,5–50,1	53,17 0,00–62,88	49,57 43,52–67,88	60,47 43,52–125,23	100,94 73,76–128,11 (p=0,0317)

Примечание – статистически значимые различия (p<0,05) между группами доноров и больных ХГС с различной степенью склероза отмечены уровнем p.

У больных ХГС отмечается увеличение уровня исследованных цитокинов сыворотки при сравнении с донорами (статистически значимо при исследовании ИЛ-1 $\beta$ ) и их содержание возрастало с увеличением гистологической активности.

Уровень ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке у больных с умеренной активностью ХГС был статистически значимо выше, чем у больных с минимальной активностью, что отражает активность процесса воспаления в печеночной ткани.

У больных с признаками склероза в биоптате печени уровни исследованных цитокинов в сыворотке также были выше, чем у доноров. Статистически значимые отличия от доноров отмечались у пациентов с различной степенью склероза при определении ИЛ-1 $\beta$  и у больных с тяжелой степенью склероза также и при исследовании уровней ИЛ-2 и ФНО- $\alpha$ , что свидетельствует о выраженности процессов фиброгенеза в ткани печени.

Статистически значимо выше были уровни ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-4 у больных с умеренным склерозом при сравнении с пациентами, у которых определялся слабый склероз. У пациентов с выявленными антиNS5 и одновременным определением антиHCV IgM и антиNS5 HCV уровень ИЛ-1 $\beta$  был статистически значимо выше, чем у больных ХГС, у которых эти антитела не регистрировались, что отражает активность процесса воспаления в печеночной ткани и свидетельствует об активации процессов фиброгенеза.

## Клинико-диагностическое значение определения антител к условно-патогенной флоре у больных хроническим гепатитом С

Нами определялись антитела к некоторым представителям условно-патогенной флоры (клебсиелле, протее, эшерихии, синегнойной палочке) у 201 донора и у 79 больных хроническими формами гепатита С в реакции пассивной гемагглютинации с использованием коммерческих эритроцитарных диагностикумов производства НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова. Сравнялась частота обнаружения высоких (более или равных 1:80) титров антител. Для определения диагностического значения высоких титров антител к условно-патогенной флоре и выявления роли в патогенезе при хроническом гепатите С условно-патогенной флоры сравнивались некоторые клинико-лабораторные показатели у больных с высокими титрами антител (1 группа) и с низкими (менее 1:80) или с их отсутствием (2 группа). Результаты выявления высоких титров антител у доноров и больных хроническими формами гепатита С представлены в таблице 6.

Статистически значимо чаще ( $p=0,02$ ) среди больных первой группы встречалась умеренная (54,8%) и высокая активность (16,1%) процесса в печени, чем у больных второй группы (33,3% и 8,5% соответственно).

Сопутствующая патология бактериальной и вирусной этиологии в сравниваемых группах также чаще обнаруживалась у больных первой группы. В первой группе у 16 из 31 (51,6%), во второй у 23 из 48 (47,9%).

Таблица 6 – Распространенность высоких титров антител к условно-патогенной флоре

Группа	К протее	К клебсиелле	К эшерихии	К синегнойной палочке
Доноры, n=201	5,47±1,6%	19,37±2,79%	30,34±3,24%	4,04±1,39%
Больные хроническим гепатитом С, n=79	26,6±4,96%*	31,6±5,23%*	44,3±5,59%*	22,8±4,72%*
p	< 0,001	0,02	0,027	< 0,001

Примечание – статистически значимые отличия между группами отмечены уровнем p.

Статистически значимо чаще ( $p=0,032$ ) регистрировался хронический холецистит у пациентов первой группы. Необходимо отметить, что больные, злоупотребляющие алкоголем (3 человека), встречались только в первой группе. Несколько чаще в этой группе регистрировались лица, вводившие парентерально наркотические вещества (18,5%, во второй группе – 11,5%) Также только в этой группе были больные с фурункулезом (2 больных), простатитом (1 больной), сахарным диабетом (1 больной).

При сравнении некоторых клинических и лабораторных признаков статистически значимые различия ( $p=0,015$ ) выявлены лишь по частоте встречаемости лейкоцитоза у больных первой группы (45,2% в первой группе и 18,8% во второй).

### **Сопутствующие изменения желчевыводящих путей и поджелудочной железы при хроническом гепатите С (по данным сонографического исследования)**

Нами были проанализированы частота сонографических изменений желчевыводящих путей и поджелудочной железы у 152 больных хроническими формами гепатита С (ХГС, HCV-инфекции) разного возраста и пола при различной биохимической активности процесса в печени и стадии заболевания. С увеличением возраста частота обнаружения различных изменений в желчевыводящих путях и поджелудочной железе возрастала как среди женщин, так и мужчин. Причем статистически значимо чаще у мужчин старше 40 лет чаще по сравнению с мужчинами 21-40 лет выявлялись деформации желчного пузыря (30,8% и 7,9% соответственно,  $p=0,02$ ), диффузные изменения поджелудочной железы (38,5% и 7,9%,  $p=0,01$ ) и её уплотнение (38,5% и 2,7%,  $p=0,0004$ ). Следует отметить, что в возрасте старше 40 лет частота регистрации хронического холецистита по данным УЗИ была примерно равной.

Статистически значимо чаще хронические холециститы регистрировались у пациентов с умеренной активностью ХГС (41,4%,  $p=0,021$ ) и циррозом печени (29,6%,  $p=0,0024$ ) при сравнении с больными минимальной активностью ХГС (4,3%), диффузные изменения поджелудочной железы у больных циррозом печени (22,2%,  $p=0,0104$ ) при сравнении с больными с нормальной активностью АЛТ (3,3%).

### **Морфологические изменения печени при хроническом гепатите С**

Распространенность и выраженность морфологических изменений в биоптатах печени, используемых для полуколичественной оценки степени активности и стадии заболевания по В.В. Серову и Л.О. Севергиной, сравнивалась у 100 больных ХГС различного пола, возраста, биохимической активности. Среди этих больных были 28 женщин и 72 мужчин. Средний возраст больных составил  $32\pm 1,06$  лет.

Наиболее часто встречающимися признаками были гидропическая или жировая дистрофия (99%) и воспалительный инфильтрат в портальных трактах (87%). Всех реже были зарегистрированы перипортальные перисинусоидальные некрозы вплоть до мостовидных (3%) и внутридольковые фокальные некрозы в большинстве долек (5%).

Наиболее часто встречались минимальные проявления фиброза: фиброз большинства портальных трактов, их расширение (17%) и фиброз

большинства портальных трактов с их расширением и сегментарный перипортальный фиброз (21%). Фиброз с образованием септ и ложных долек был обнаружен лишь у 4 больных, а наиболее тяжелые проявления фиброза (количество баллов >16, расцениваемое как цирроз) только у 2 пациентов.

При сравнении ГИСА статистически значимых различий между мужчинами и женщинами не было зарегистрировано. Статистически значимо ( $p < 0,05$ ) чаще у мужчин регистрировались проявления баллонной дистрофии (63,9% у мужчин и 21,4% у женщин). У женщин статистически значимо ( $p < 0,05$ ) чаще обнаруживались лимфоидные фолликулы в портальных трактах и (или) внутри долек (46,4% у женщин и 21,4% у мужчин), деструкция, пролиферация желчных протоков (67,9% у женщин и 43,1% у мужчин). При сравнении ГИСА, статистически значимых различий между больными различного возраста не было зарегистрировано. У больных ХГС старше 40 лет ГИСХ ( $6,86 \pm 1,46$  балла) был статистически значимо ( $p < 0,05$ ) выше, чем у пациентов до 20 лет ( $1,67 \pm 0,56$  балла). ГИСА у больных с минимальной активностью составил  $12,63 \pm 1,85$  балла, а у пациентов с умеренной активностью –  $18,15 \pm 1,02$  балла. Только у пациентов с хроническим гепатитом С с умеренной активностью встречалась баллонная дистрофия (23,5%). У пациентов с умеренной активностью хронического гепатита С статистически значимо более выраженной была только воспалительная инфильтрация портальных трактов ( $3,72 \pm 0,18$  балла у больных с умеренной активностью и  $2,43 \pm 0,37$  балла – с минимальной,  $p < 0,05$ ). У больных ХГС старше 40 лет ГИСХ ( $6,86 \pm 1,46$  балла) был статистически значимо ( $p < 0,05$ ) выше, чем у пациентов до 20 лет ( $1,67 \pm 0,56$  балла).

При сравнении частоты обнаружения и выраженности различных проявлений фиброза у мужчин и женщин статистически значимых отличий не было выявлено. Цирроз по данным исследования биоптатов был поставлен 5 (6,9%) мужчинам и 2 (7,1%) женщинам. У больных ХГС старше 40 лет ГИСХ ( $6,86 \pm 1,46$  балла) был статистически значимо ( $p < 0,05$ ) выше, чем у пациентов до 20 лет ( $1,67 \pm 0,56$  балла). Цирроз по данным исследования биоптатов был поставлен 2 больным (3,23%) 21–40 лет и 3 (15,8%) – старше 40 лет ( $p < 0,05$ ). ГИСХ у больных с минимальной активностью оценивался в  $2,4 \pm 0,93$  балла и  $5,12 \pm 0,75$  балла у лиц с умеренной активностью ХГС. При сравнении морфологических изменений, используемых для полуколичественной оценки стадии заболевания, только у больных с умеренной активностью регистрировался фиброз с образованием септ и ложных долек (19,1%). Цирроз печени по результатам исследования биоптатов был только у больных с умеренной активностью ХГС (7 больных, 10,3%).

## **ЛЕЧЕНИЕ ПРЕПАРАТАМИ ИНТЕРФЕРОНОВ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С**

### **Анализ эффективности лечения хронического гепатита С у больных с различной биохимической активностью**

Эффективность лечения прослеживалась у 138 больных ХГС, которые получали различные схемы терапии препаратами ИФН (комбинированную с рибавирином, высокодозную, монотерапию). Больные с 1b генотипом HCV и с неизвестным генотипом получали лечение в течение года, с другими генотипами HCV – в течение 6 месяцев. Среди этих больных было 96 мужчин и 42 женщины, средний возраст составлял  $31,19 \pm 1,05$  лет. У 40 больных был 1b генотип, у 30 – другие генотипы (2a,3a) HCV, у остальных генотип вируса гепатита С не определялся. У больных с умеренной активностью АЛТ ранний вирусологический ответ регистрировался у 7 (58,3%), что статистически значимо чаще ( $p=0,0407$ ), чем у пациентов с нормальной активностью АЛТ (0%).

### **Эффективность лечения хронического гепатита С у больных с различными морфологическими изменениями в печени**

Нами проведено сравнение эффективности терапии препаратами ИФН (применялись различные схемы лечения – как монотерапия в разных режимах, так и комбинированная с препаратами рибавирином, из-за разнообразия схем лечения оценка их эффективности у больных с различными гистологическими изменениями не проводилась) у 88 больных ХГС, которым была проведена пункционная биопсия печени с последующим морфологическим исследованием биоптатов. Среди этих пациентов было 55 мужчин и 33 женщины в возрасте от 14 до 62 лет (средний возраст  $31,27 \pm 1,1$  лет).

Первичный биохимический ответ (БО) был у 68,8% пациентов с умеренной гистологической активностью с 1b генотипом HCV, что статистически значимо чаще, чем у больных со слабой активностью ( $p=0,0342$ ,  $\chi^2=4,49$ ). Первичный вирусологический ответ (ВО) у этих же больных был у 71,4%, что статистически значимо чаще, чем у больных со слабой активностью ( $p=0,0455$ ,  $\chi^2=4,00$ ). Статистически значимых отличий в эффективности интерферонотерапии у больных ХГС с другими генотипами HCV с различной гистологической активностью в разные сроки лечения выявлено не было.

Ранний вирусологический ответ у больных с тяжелым фиброзом или циррозом зарегистрирован был у 44,4%, а биохимический – у 25%, что статистически значимо реже, чем у больных с умеренным фиброзом ( $p=0,0367$ , точный критерий Фишера). Ни у одного из них не было устой-

чивого или длительного вирусологического ответа что статистически значимо реже, чем у больных с отсутствием фиброза ( $p=0,0238$ , точный критерий Фишера) и умеренным фиброзом ( $p=0,0204$ , точный критерий Фишера). Статистически значимых отличий в эффективности интерферонотерапии у больных ХГС с 1b генотипом и с другими генотипами HCV с различными степенями фиброза в разные сроки лечения выявлено не было.

При сравнении по степени фиброза среди больных с устойчивым или длительным вирусологическим ответом и с его отсутствием пациенты с тяжелым фиброзом были только среди неответивших (8 больных,  $24,2\pm 7,5\%$ ),  $p=0,0268$ ,  $\chi^2=4,91$ ). Но среди ответивших на лечения исчезновением РНК HCV после лечения было больше пациентов с умеренным фиброзом ( $35,3\pm 11,6,3\%$ ), чем у неответивших ( $15,2\pm 6,25\%$ ).

### **Эффективность интерферонотерапии больных ХГС при различных схемах лечения**

Проведено сравнение эффективности разных схем применения препаратов интерферонов при лечении ХГС (по 3 млн МЕ 3 раза в неделю – первая группа и при использовании высоких начальных доз – 6 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 3 месяцев и затем по 3 млн МЕ 3 раза в неделю – вторая группа). В третью группу вошли больные, получившие комбинированную терапию препаратов интерферона с рибавирином или его аналогами. Больные с 1 в генотипом HCV и с неизвестным генотипом получали лечение в течение года, с другими генотипами HCV – в течение 6 месяцев.

Так как неблагоприятным прогностическим фактором, влияющим на результат противовирусной терапии является 1b генотип HCV, нами проведено сравнение эффективности различных схем интерферонотерапии у больным ХГС с 1b генотипом и другими генотипами HCV отдельно (таблицы 7 и 8).

Ранний вирусологический ответ наблюдался статистически значимо чаще при применении высоких начальных доз, чем при лечении препаратами интерферона в стандартном режиме у больных как с 1b генотипом HCV, так и с другими генотипами HCV. Однако необходимо отметить, что как первичный, так и устойчивый или длительный вирусологический ответ встречался чаще при применении высоких начальных доз и при лечении препаратами интерферона и рибавирином, чем при применении интерферонотерапии в стандартном режиме у больных с другими генотипами HCV, а при лечении препаратами интерферонов больных с 1b генотипом HCV устойчивый или длительный вирусологический ответ не был зарегистрирован ни у одного больного, в то время как при высокодозном

начале и комбинированной терапии этот ответ встречался с примерно одинаковой частотой.

Таблица 7 – Эффективность интерферонотерапии больных ХГС с 1b генотипом HCV при различных схемах лечения

Ответ на интерферонотерапию		Группа больных		
		Первая, n=14	Вторая, n=16	Третья, n=18
Ранний	ВО, %	18,2±12,2 n=11	87,5±8,5* ** n=16	55,6±12,1* n=18
	БО, %	66,7±16,7 n=9	30,0±15,3 n=10	69,2±13,3 n=13
Первичный	ВО, %	12,5±12,5 n=8	73,3±11,8* ** n=15	27,8±10,9 n=18
	БО, %	33,3±16,7 n=9	60,0±16,3 n=10	69,2±13,3 n=13
Устойчивый или длительный	ВО, %	0 n=14	18,75±10,1 n=16	22,2±10,1 n=18
	БО, %	28,6±7,8. n=7	12,5±12,5 n=8	25,0±25,0 n=4

Примечание – \* различия статистически значимы ( $p < 0,05$ , точный критерий Фишера) при сравнении с первой группой, \*\* различия статистически значимы ( $p < 0,05$ , точный критерий Фишера) при сравнении с третьей группой.

Таблица 8 – Эффективность интерферонотерапии больных ХГС с другими генотипами HCV при различных схемах лечения

Ответ на интерферонотерапию		Группа больных		
		Первая группа, n=11	Вторая группа, n=20	Третья группа, n=17
Ранний	ВО, %	60,0±16,3 n=10	95,0±5,0* n=20	84,6±10,4 n=13
	БО, %	80,0±20,0 n=5	75,0±16,4 n=8	100 n=10
Первичный	ВО, %	50,0±22,4 n=6	85,0±8,2 n=20	85,7±9,7 n=14
	БО, %	100 n=4	88,9±11,1 n=9	80,0±13,3 n=10
Устойчивый или длительный	ВО, %	36,4±15,2 n=11	50,0±12,9 n=16	58,8±12,3 n=17
	БО, %	50,0±50,0 n=2	50,0±50,0 n=2	80,0±20,0 n=5

Примечание – \* различия статистически значимы ( $p < 0,05$ , точный критерий Фишера) при сравнении с первой группой.

## **Оценка вирусологического ответа после терапии препаратами интерферонов хронического гепатита С**

После окончания терапии препаратами интерферонов наблюдалось 183 пациентов (64 женщины и 119 мужчин) в возрасте от 3 до 62 лет. Комбинированную терапию с рибавирином получали 57 пациентов. Высокие начальные дозы (6 млн. МЕ препаратов ИФН) назначались 79 больному, остальные (47) получали стандартную схему лечения ИФН (по 3 млн МЕ 3 раза в неделю) Больных с 1b генотипом HCV среди этих пациентов было 73, с другими генотипами – 44. 66 пациентам генотип HCV не был определен. Устойчивый или длительный вирусологический ответ был зарегистрирован у 44 больных (24%).

Среди больных с 1b генотипом HCV устойчивый или длительный вирусологический ответ был лишь у 7 человек из 73 (9,6%). Все эти больные были мужчинами. Средний возраст их составил  $34,6 \pm 3,8$  лет, до 20 лет среди них был лишь один пациент ( $14,3 \pm 14,3\%$ ), а свыше 40 лет – 3 ( $42,0 \pm 20,2\%$ ). 6 ( $85,7 \pm 14,3\%$ ) больных получили лечение в течение 12 месяцев и 1 – 6 месяцев. Устойчивый или длительный вирусологический ответ не наблюдался у 66 больных с 1b генотипом HCV. Мужчин среди них было 48 ( $72,7 \pm 5,5\%$ ), женщин 18 ( $27,3 \pm 5,5\%$ ). Средний возраст составил  $33,7 \pm 1,8$  лет, больных до 20 лет было 12 ( $18,2 \pm 4,8\%$ ), старше 40 лет – 23 ( $34,8 \pm 5,9\%$ ). В течение 12 месяцев лечение получали 25 ( $37,9 \pm 6,0\%$ ) пациентов, что статистически значимо реже ( $p=0,0404$ ,  $\chi^2=4,2$ ), чем в группе больных с устойчивым или длительным вирусологическим ответом, в течение 6 месяцев – 31 ( $47,0 \pm 6,1\%$ ). У 23 пациентов наблюдался ранний вирусологический ответ, а у 12 – первичный вирусологический ответ.

Среди больных с другими генотипами HCV устойчивый или длительный вирусологический ответ был у 17 человек из 44 (38,6%). Среди них мужчин было 8 ( $43,7 \pm 12,4\%$ ), женщин – 9 ( $56,3 \pm 12,4\%$ ). Средний возраст их составил  $29,6 \pm 2,3$  лет, до 20 лет среди них было два пациента ( $11,8 \pm 8,1\%$ ), а свыше 40 лет – 4 ( $23,5 \pm 10,6\%$ ). 14 ( $82,4 \pm 9,5\%$ ) больных получили лечение в течение 12 месяцев и 3 ( $17,6 \pm 9,5\%$ ) – 6 месяцев. Устойчивый или длительный вирусологический ответ не наблюдался у 27 больных с другими генотипами HCV. Мужчин среди них было 20 ( $74,1 \pm 8,6\%$ ), женщин 7 ( $25,9 \pm 8,6\%$ ). Средний возраст составил  $30,3 \pm 2,1$  лет, больных до 20 лет было 3 ( $11,1 \pm 6,2\%$ ), старше 40 лет – 4 ( $14,8 \pm 7,0\%$ ). В течение 12 месяцев лечение получали 10 ( $37,0 \pm 9,5\%$ ) пациентов, в течение 6 месяцев – 9 ( $33,3 \pm 9,2\%$ ).

Устойчивый или длительный вирусологический ответ после лечения препаратами интерферонов наблюдался как у больных с отрицательными результатами выявления РНК HCV на фоне лечения, так и с положитель-

ными. Отрицательные результаты при обнаружении РНК HCV во время лечения не всегда соответствовали устойчивому или длительному вирусологическому ответу после окончания лечения. К устойчивому или длительному вирусологическому ответу достоверно чаще приводили 12-месячные курсы терапии (в  $40,2 \pm 5,1\%$  случаев,  $p=0,0001$ ,  $\chi^2=15,58$ ), чем 6-месячные ( $11,1 \pm 4,0\%$ ). Чаще устойчивый или длительный вирусологический ответ наблюдался у женщин ( $37,3 \pm 6,3\%$ , у мужчин –  $18,5 \pm 3,6\%$ ,  $p=0,0062$ ,  $\chi^2=7,49$ ).

### **Прогностические факторы эффективности интерферонотерапии хронического гепатита С**

Иммунологическое исследование 24 больных ХГС тестами I уровня проводилось спустя 3–12 месяцев от начала терапии препаратами ИФН. Исследование включало в себя определение абсолютного и относительного количества лимфоцитов, Т-лимфоцитов, их активной популяции, теofilлинрезистентных (ТФР), теofilлинчувствительных (ТФЧ) лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса (ТФР/ТФЧ), «нулевых» лимфоцитов, В-лимфоцитов методом розеткообразования. Кроме того, исследовались показатели фагоцитоза (фагоцитарный индекс и фагоцитарное число). По ответу на интерферонотерапию больные были разделены на 2 группы: вирусологический или биохимический ответ («ответ»,  $n=12$ ) и отсутствие вирусологического и биохимического ответа («не ответ»,  $n=12$ ). В группе ответивших на терапию уровень лейкоцитов выше ( $5,87 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$ ) при более низком относительном лимфоцитозе ( $37,33 \pm 3,12\%$ ) по сравнению с не ответившими ( $4,47 \pm 0,41 \times 10^9/\text{л}$  и  $48,08 \pm 1,9\%$ ,  $p < 0,05$ ). Имеются значимое ( $p < 0,05$ ) повышение Т-лимфоцитов ( $60,58 \pm 1,62\%$ ) и ТФЧ-Т-лимфоцитов ( $22,92 \pm 2,73\%$ ) в группе ответивших (у не ответивших –  $56,17 \pm 1,31\%$  и  $15,33 \pm 2,5$ ), некоторое повышение активных Т-лимфоцитов. Низкие уровни лейкоцитов, относительного содержания Т-лимфоцитов и ТФЧ-Т-лимфоцитов могут являться прогностическими признаками отсутствия ответа на терапию.

Для выявления возможной связи между обнаружением специфических антител и исходом интерферонотерапии ретроспективно проанализирована частота выявления антител анти- NS5 и анти-HCV IgM до начала интерферонотерапии в зависимости от ВО (отрицательный результат РНК HCV методом ПЦР) к завершению курса лечения. Сыворотки крови 77 больных ХГС, получивших препараты интерферона, исследовались методом ИФА на определение антител к белку NS5 HCV (анти-NS5) и антител к HCV класса IgM (анти-HCV IgM). Среди них было 43 пациентов с 1b генотипом вируса и 34 – с другими генотипами HCV (2a, 3a, 3b).

У больных ХГС с устойчивым или длительным вирусологическим ответом реже выявлялись анти-NS5 ( $p=0,0157$ , точный критерий Фишера), чем у больных, у которых РНК HCV продолжала определяться, а у больных с обнаруженными анти-HCV IgM чаще наблюдался как ранний, так и первичный и устойчивый или длительный вирусологический ответ ( $p>0,05$ ). Антитела к NS5 HCV могут использоваться как прогностические факторы эффективности интерферонотерапии. Нами также проведено сравнение обнаружения анти-NS5 и анти-HCV IgM до начала интерферонотерапии в зависимости от вирусологического ответа у больных ХГС с 1b генотипом и другими генотипами HCV. У больных ХГС с 1b генотипом с устойчивым или длительным вирусологическим ответом несколько реже выявлялись анти-NS5 ( $p>0,05$ ), а у больных с обнаруженными анти-HCV IgM чаще наблюдался как ранний ( $\chi^2=4,17$ ;  $p=0,042$ ), так и первичный и устойчивый или длительный вирусологический ответ ( $p>0,05$ ). Следует отметить, что анти-NS5 у больных ХГС с не 1b генотипом реже выявлялись у лиц с устойчивым или длительным вирусологическим ответом ( $p>0,05$ ).

Для оценки прогностической значимости уровней цитокинов в сыворотке крови больных ХГС перед началом интерферонотерапии ретроспективно оценивались уровни цитокинов у лиц, впоследствии ответивших, либо не ответивших на курс терапии  $\alpha$ -ИФН. Содержание цитокинов ИФН- $\gamma$ , ИЛ-4, ИЛ-1 $\alpha$ , ФНО- $\alpha$  определялось до начала лечения в сыворотках крови у 38 больных ХГС, у которых ранний вирусологический ответ был известен, и у 34 пациентов с известным устойчивым или длительным вирусологическим ответом. При проведении ROC-анализа показано значение уровней ИЛ-1  $\alpha$ , ИЛ-4 и ФНО- $\alpha$  для прогнозирования вирусологического ответа в группе больных ХГС с не 1b генотипом HCV. Так, для ИЛ-1  $\alpha$  при точке разделения  $\leq 57,76$  пг/мл можно прогнозировать отсутствие эффективности лечения через 3 месяца от начала терапии (чувствительность 100%, специфичность 57,1%,  $p=0,0447$ ), и при оценке устойчивого или длительного ответа (чувствительность 100%, специфичность 71,4%,  $p=0,0079$ ). Терапия препаратами интерферонов будет неэффективна при прогнозировании раннего ответа при точке разделения  $\leq 0,56$  пг/мл (чувствительность 80%, специфичность 93,7%,  $p=0,0049$ ), и первичного ответа при точке разделения  $\leq 15,58$  пг/мл (чувствительность 80%, специфичность 84,6%,  $p=0,0116$ ) при исследовании содержания ИЛ-4. При прогнозировании раннего ответа имеет значение и уровень ФНО- $\alpha$  (точка разделения  $\leq 4,2$  пг/мл, чувствительность 80%, специфичность 68,7%,  $p=0,0453$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. У большинства обследованных больных ХГС одновременно выявлялись антитела к core, NS3 и NS4-белкам ( $92,0 \pm 2,04\%$ ). Различия в обнаружении антител к белкам HCV у мужчин и женщин были статистически недостоверны. Статистически значимо чаще антитела ко всем исследуемым антигенам HCV выявлялись у больных с умеренной биохимической активностью ХГС ( $43,5 \pm 6,5\%$ ), чем у пациентов с нормальной активностью АЛТ ( $10,7 \pm 5,5\%$ ) и минимальной биохимической активностью ХГС ( $21,7 \pm 4,9\%$ ,  $p < 0,05$ ). Спектр антител, в котором одновременно отсутствовали анти-HCV IgM и анти-NS5 при обнаружении антител к другим антигенам HCV, статистически значимо реже регистрировался у больных с умеренной ( $2,2 \pm 1,9\%$ ) и высокой биохимической активностью ХГС ( $0\%$ ) и циррозом печени обусловленным HCV-инфекцией ( $0\%$ ,  $p < 0,05$ ), чем у лиц с нормальной активностью АЛТ ( $50 \pm 8,98\%$ ) [1, 12, 21, 39, 42, 50].

2. У больных ХГС с устойчивым или длительным вирусологическим ответом реже выявлялись анти-NS5 ( $33,3\%$ ,  $p = 0,012$ ), ранний вирусологический ответ на курс интерферонотерапии у больных ХГС с 1b генотипом HCV значимо чаще ассоциировался с обнаружением анти-HCV IgM ( $64,7\%$ ,  $p = 0,042$ ). Анти-HCV IgM и анти-NS5 могут использоваться в качестве прогностических факторов эффективности интерферонотерапии у больных ХГС и для отбора больных на терапию препаратами ИФН.

У больных ХГС в возрасте до 20 лет статистически значимо реже обнаруживались анти-NS5 ( $37,5 \pm 5,75\%$ ) по сравнению с другими возрастными группами ( $p < 0,05$ ). Во всех группах с наличием биохимической активности и циррозом печени у больных ХГС частота выявления анти-HCV IgM была статистически значимо выше, чем у пациентов с нормальной активностью АЛТ ( $17,9 \pm 6,89\%$ ,  $p < 0,05$ ). Уровни АЛТ были выше у лиц с наличием анти-HCV IgM ( $0,57 \pm 0,08$  мккат/л) и анти-HCV IgM ( $0,61 \pm 0,08$  мккат/л), чем при их отсутствии ( $0,49 \pm 0,08$  и  $0,48 \pm 0,13$  мккат/л соответственно,  $p = 0,09$  и  $p = 0,001$ ) [1, 2, 24, 26, 42, 48, 50, 52, 60].

3. Более высокие уровни ( $p = 0,039$ ) провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\alpha$  (Ме  $95,94$  пг/мл) в группе больных ХГС с не 1b генотипом HCV ответивших на терапию через 6 месяцев и более после окончания лечения, чем у не ответивших (Ме  $21,11$  пг/мл), свидетельствуют о значении активации макрофагов вследствие персистенции в организме HCV у этих больных перед началом лечения. У лиц с ХГС с не 1b генотипом HCV с ранним вирусологическим ответом отмечалось более высокое содержание ИЛ-4 (Ме  $26,26$  пг/мл,  $p = 0,026$ ), чем у не ответивших в эти сроки лечения

(Me 0,25 пг/мл), что указывает на значение системного Т-хелперного 2 ответа в начале терапии препаратами ИФН у этих больных. При проведении ROC-анализа показано значение уровней ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-4 и ФНО- $\alpha$  для прогнозирования вирусологического ответа в группе больных ХГС с не 1b генотипом HCV. Так, для ИЛ-1  $\alpha$  при точке разделения  $\leq 57,76$  пг/мл можно прогнозировать отсутствие эффективности лечения через 3 месяца от начала терапии (чувствительность 100%, специфичность 57,1%,  $p=0,0447$ ), и при оценке устойчивого или длительного ответа (чувствительность 100%, специфичность 71,4%,  $p=0,0079$ ). Терапия препаратами интерферонов будет неэффективна при прогнозировании раннего ответа при точке разделения  $\leq 0,56$  пг/мл (чувствительность 80%, специфичность 93,7%,  $p=0,0049$ ), и первичного ответа при точке разделения  $\leq 15,58$  пг/мл (чувствительность 80%, специфичность 84,6%,  $p=0,0116$ ) при исследовании содержания ИЛ-4. При прогнозировании раннего ответа имеет значение и уровень ФНО- $\alpha$  (точка разделения  $\leq 4,2$  пг/мл, чувствительность 80%, специфичность 68,7%,  $p=0,0453$ ) [1, 26, 28, 61, 62].

4. Содержание провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ ), противовоспалительного ИЛ-4 и ИЛ-2 в сыворотке крови было выше у больных ХГС, чем в группе здоровых лиц и возрастало с увеличением гистологической активности. Уровень ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке у больных с умеренной активностью ХГС (Me 200,96 пг/мл) был статистически значимо выше ( $p=0,014$ ) чем у больных со слабой активностью (Me 59,23 пг/мл), что отражает активность процесса воспаления в печеночной ткани. У больных с признаками склероза в биоптате печени уровни исследованных цитокинов в сыворотке также были выше, чем у доноров. Статистически значимые отличия от доноров отмечались у пациентов с различной степенью склероза при определении ИЛ-1 $\beta$  и у больных с тяжелой степенью склероза также и при исследовании уровней ИЛ-2, что свидетельствует о выраженности процессов фиброгенеза в ткани печени. Статистически значимо выше ( $p<0,05$ ) были уровни ИЛ-1 $\beta$  (Me 202,83 пг/мл) и ИЛ-4 (Me 81,93 пг/мл) у больных с умеренным склерозом при сравнении с пациентами, у которых определялся слабый склероз (Me 64,43 и 15,9 пг/мл соответственно). При проведении однофакторного корреляционного анализа с расчетом непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена  $r_s$  и его уровней значимости  $p$  выявлена умеренная положительная связь ( $r=0,44$ ,  $p=0,004$ ) между уровнем ИЛ-1 $\beta$  и степенью склероза. У пациентов, у которых антиNS5 не выявлялись и одновременным отсутствием антиHCV IgM и антиNS5 HCV, уровень ИЛ-1 $\beta$  (Me 166,95 пг/мл и Me 275,25 пг/мл соответственно) был статистически значимо выше ( $p=0,017$  и  $p=0,00867$ ), чем у больных ХГС, у которых эти антитела регистрировались (Me

96,04 пг/мл), что отражает активность процесса воспаления в печеночной ткани и свидетельствует об активации процессов фиброгенеза [1, 2, 7, 15, 25, 41, 45, 51, 57].

5. У больных хроническим вирусным гепатитом С статистически значимо чаще ( $p < 0,05$ ) встречались высокие титры антител к протее ( $26,6 \pm 4,96\%$ ), клебсиелле ( $31,6 \pm 5,23\%$ ), эшерихии ( $44,3 \pm 5,59\%$ ) и синегнойной палочке ( $22,8 \pm 4,22\%$ ) по сравнению с донорами ( $5,47 \pm 1,6\%$ ,  $19,37 \pm 2,79\%$ ,  $30,34 \pm 3,24\%$  и  $4,04 \pm 1,39\%$  соответственно), что может свидетельствовать о формировании вторичного иммунодефицита, ведущего к активации условно-патогенной флоры. Статистически значимо более часто ( $p = 0,0137$ ) выявлялись больные с высокой ( $16,1 \pm 6,6\%$ ) и умеренной активностью ( $54,8 \pm 8,9\%$ ) хронического гепатита С среди лиц с высокими титрами антител к условно-патогенной флоре по сравнению с больными с низкими титрами антител или с их отсутствием ( $8,3 \pm 4,0\%$  и  $33,3 \pm 6,8\%$  соответственно). У больных хроническим гепатитом С с высокими титрами антител к условно-патогенной флоре чаще регистрировались сопутствующая патология бактериальной этиологии (хронические холециститы отмечались у  $25,8 \pm 7,9\%$  пациентов,  $p = 0,032$ , пиелонефриты – у  $12,9 \pm 6,0\%$ ), чем у пациентов с низкими титрами антител или с их отсутствием ( $8,3 \pm 4,0\%$  и  $4,2 \pm 2,9\%$  соответственно), а также лейкоцитоз (у  $45,2 \pm 8,9\%$  пациентов), жалобы на тяжесть и боли в правом подреберье (у  $61,3 \pm 8,7\%$ ), тошноту и рвоту (у  $19,4 \pm 7,1\%$ ), зуд кожи (у  $9,7 \pm 5,3\%$ ) повышение температуры (у  $19,4 \pm 7,1\%$ ), что указывает на участие условно-патогенной флоры в воспалительных заболеваниях и её участие в формировании биохимической активности при ХГС [1, 13, 29, 59].

6. Среди больных ХГС признаки, характерные для хронического холецистита (у  $8,7 \pm 2,8\%$  мужчин, у  $22,4 \pm 6,0\%$  женщин), конкременты в желчном пузыре (у  $3,9 \pm 1,7\%$  мужчин, у  $14,3 \pm 5,0\%$  женщин), его перегибы (у  $1,9 \pm 1,65\%$  мужчин, у  $10,7 \pm 4,4\%$  женщин) статистически значимо ( $p < 0,05$ ) чаще встречались у женщин. Только у пациентов старше 40 лет (у  $23,1 \pm 8,9\%$  мужчин и у  $24 \pm 8,7\%$  женщин) и больных циррозом печени обусловленного HCV-инфекцией (у  $30 \pm 10,5\%$  мужчин и у  $28,6 \pm 18,45\%$  женщин) частота выявления признаков, характерных для хронического холецистита, была примерно равной среди мужчин и женщин. Изменения поджелудочной железы (диффузные изменения) примерно одинаково часто обнаруживались как у мужчин, так и женщин при ХГС ( $10,7 \pm 3,1\%$  и  $8,1 \pm 3,9\%$  соответственно). С возрастом частота этих изменений, как у мужчин, так и женщин возрастала. При нарастании активности патологического процесса в печени у больных ХГС и пациентов с циррозом печени чаще выявлялась различная патология желчевыводящих путей и под-

желудочной железы, что необходимо учитывать при назначении лечения препаратами ИФН [1,5,43].

7. При морфологическом исследовании биоптатов печени больных ХГС наиболее часто встречающимися признаками были гидропическая или жировая дистрофия ( $99,0 \pm 1,0\%$ ) и воспалительный инфильтрат в портальных трактах ( $87,0 \pm 3,4\%$ ). Значительно реже были зарегистрированы перипортальные перисинусоидальные некрозы вплоть до мостовидных ( $3,0 \pm 1,7\%$ ) и внутридольковые фокальные некрозы в большинстве долек ( $5,0 \pm 2,2\%$ ). Наиболее часто встречались минимальные проявления фиброза: фиброз большинства портальных трактов, их расширение ( $17,0 \pm 3,8\%$ ) и фиброз большинства портальных трактов с их расширением и сегментарный перипортальный фиброз ( $21,0 \pm 4,1\%$ ). При сравнении ГИСА статистически значимых различий между мужчинами и женщинами не было зарегистрировано. Статистически значимо чаще у мужчин регистрировались проявления баллонной дистрофии (у  $63,9 \pm 5,7\%$ , у женщин –  $21,4 \pm 7,9\%$ ,  $p < 0,05$ ), у женщин статистически значимо чаще обнаруживались лимфоидные фолликулы в портальных трактах и (или) внутри долек (у  $46,4 \pm 9,6\%$ , у мужчин –  $30,6 \pm 5,4\%$ ,  $p < 0,05$ ), деструкция, пролиферация желчных протоков (у  $67,9 \pm 9,0\%$ , у мужчин  $43,1 \pm 5,8\%$ ,  $p < 0,05$ ). У мужчин статистически значимо более выраженными были изменения, характеризующие проявления баллонной дистрофии ( $4,18 \pm 0,61$  балла, у женщин –  $2 \pm 0,68$  балла,  $p < 0,05$ ). При сравнении ГИСА, статистически значимых различий между больными различного возраста не было зарегистрировано. Статистически значимо чаще ( $p < 0,05$ ) у больных ХГС старше 40 лет, по сравнению с больными 21–40 лет, регистрировались перипортальные некрозы гепатоцитов ( $68,4 \pm 11,0\%$  и  $50 \pm 15,1\%$  соответственно). Статистически значимо ( $p < 0,05$ ) более выраженными у больных старше 40 лет по сравнению с больными до 20 лет была гидропическая и (или) жировая дистрофия гепатоцитов ( $4 \pm 0,38$  и  $2,83 \pm 0,32$  балла соответственно) и гиперплазия звездчатых ретикулоэндотелиоцитов и эндотелия ( $2,86 \pm 0,26$  и  $1,75 \pm 0,25$  балла). У больных в возрасте 21–40 лет по сравнению с больными до 20 лет более выраженными ( $p < 0,05$ ) оказались гидропическая и (или) жировая дистрофия гепатоцитов ( $3,92 \pm 0,2$  и  $2,83 \pm 0,32$  балла) и деструкция или пролиферация желчных протоков ( $2,61 \pm 0,19$  и  $1,33 \pm 0,21$  балла). У больных хроническим гепатитом С с умеренной активностью чаще встречались по сравнению с пациентами с минимальной активностью перипортальные некрозы гепатоцитов ( $54,4 \pm 6,0\%$  и  $25 \pm 16,4\%$ ), воспалительный инфильтрат в перипортальной зоне ( $55,9 \pm 6,0\%$  и  $37,5 \pm 18,3\%$ ), ацидофильные тельца Каунсильмена ( $23,5 \pm 5,1\%$  и  $12,5 \pm 12,5\%$ ), деструкция или пролиферация желчных протоков ( $60,3 \pm 5,9\%$  и  $25 \pm 16,4\%$ ). Толь-

ко у пациентов с хроническим гепатитом С с умеренной активностью встречалась баллонная дистрофия. Большинство сравниваемых морфологических признаков были более выраженными у пациентов с умеренной активностью хронического гепатита С по сравнению с пациентами с минимальной активностью, но статистически значимо более выраженной была только воспалительная инфильтрация портальных трактов ( $3,72 \pm 0,18$  и  $2,43 \pm 0,37$  балла соответственно). При проведении однофакторного корреляционного анализа с расчетом непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена  $r_s$  и его уровней значимости  $p$  выявлена умеренная положительная связь ( $r=0,3$ ,  $p=0,0398$ ) между выраженностью перипортального некроза гепатоцитов и возрастом, слабая положительная связь ( $r=0,22$ ,  $p=0,046$ ) между выраженностью воспалительного инфильтрата в портальных трактах и возрастом. Выявленные изменения свидетельствуют о многообразии этиологических факторов поражения печени у больных с ХГС у больных различного пола и возраста, что также требуется учитывать при назначении лечения препаратами ИФН [1, 14, 16, 17, 19, 20, 33, 49, 54].

8. Среди больных ХГС с умеренной активностью АЛТ ранний вирусологический ответ регистрировался у 58,3%, что статистически значимо чаще ( $p=0,0407$ ), чем у пациентов с нормальной активностью АЛТ (0%). Статистически значимых отличий в эффективности интерферонотерапии у больных ХГС с другими генотипами HCV с различной биохимической активностью в разные сроки лечения выявлено не было. У больных ХГС с 1b генотипом HCV с умеренной степенью гистологической активности первичный биохимический ответ был у 68,8%, что статистически значимо чаще, чем у больных со слабой активностью ( $p=0,0342$ ,  $\chi^2=4,49,37,5\%$ ). У больных ХГС с 1b генотипом HCV с умеренной степенью гистологической активности первичный вирусологический ответ был у 71,4%, что статистически значимо чаще, чем у больных со слабой активностью ( $p=0,0455$ ,  $\chi^2=4,00$ ). Статистически значимых отличий в эффективности интерферонотерапии у больных ХГС с другими генотипами HCV с различной гистологической активностью в разные сроки лечения выявлено не было. Ранний биохимический ответ у больных с тяжелым фиброзом или циррозом регистрировался у 25%, что статистически значимо реже, чем у больных с умеренным фиброзом ( $p=0,0367$ , 73,3%), а первичный биохимический ответ наблюдался у 12,5% больных с тяжелым фиброзом или циррозом, что статистически значимо реже, чем у больных со слабым фиброзом ( $p=0,0242$ , 60,%). Ни у одного пациента с тяжелым фиброзом или циррозом не было устойчивого или длительного вирусологического

ответа что статистически значимо реже, чем у больных с отсутствием фиброза ( $p=0,0238$ , 50,0%) и умеренным фиброзом ( $p=0,0204$ , 55,5%).

У больных ХГС старше 40 лет ГИСХ ( $6,86\pm 1,46$  балла) был статистически значимо выше, чем у пациентов до 20 лет ( $1,67\pm 0,56$  балла,  $p<0,05$ ). При проведении однофакторного корреляционного анализа с расчетом непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена  $r_s$  и его уровней значимости  $p$  выявлена умеренная положительная связь ( $r=0,43$ ,  $p=0,00057$ ) между ГИСХ и возрастом. Цирроз печени по результатам исследования биоптатов был только у больных с умеренной биохимической активностью ХГС (7 больных,  $10,3\pm 3,7\%$ ). При сравнении морфологических изменений, используемых для полуколичественной оценки стадии заболевания, только у больных с умеренной биохимической активностью регистрировался фиброз с образованием септ и ложных долек ( $19,1\pm 4,8\%$ ), что требует назначения препаратов ИФН у больных с умеренной биохимической активностью при наличии умеренных признаков фиброза в биоптате печени [1, 11, 19, 20, 31].

9. Уровни лейкоцитов ( $5,87\pm 0,40\times 10^9/\text{л}$ ), относительное содержание Т-лимфоцитов ( $60,58\pm 1,62\%$ ) и ТФЧ-Т-лимфоцитов ( $22,92\pm 2,73\%$ ) у пациентов с ХГС с полным (вирусологическим и биохимическим) ответом к окончанию терапии ИФН были статистически значимо выше, чем с его отсутствием ( $4,47\pm 0,4\times 10^9/\text{л}$ ,  $56,17\pm 1,31\%$ ,  $15,33\pm 2,50\%$  соответственно,  $p<0,05$ ), что позволяет прогнозировать эффективность лечения препаратами ИФН у лиц с повышенными уровнями этих показателей [1,2].

10. Ранний вирусологический ответ наблюдался статистически значимо чаще ( $p<0,05$ ) при применении высоких начальных доз (87,5% при 1b генотипе HCV, 95,0% при других генотипах), чем при лечении препаратами интерферона в стандартном режиме у больных как с 1b генотипом HCV (18,2%), так и с другими генотипами HCV (60,0%). Первичный вирусологический ответ наблюдался статистически значимо чаще ( $p<0,05$ ) при применении высоких начальных доз (73,3%), чем при лечении препаратами интерферона и рибавирином (27,8%) и при применении интерферонотерапии в стандартном режиме (12,5%) у больных с 1b генотипом HCV. При лечении препаратами интерферонов в стандартном режиме больных с 1b генотипом HCV устойчивый или длительный вирусологический ответ не был зарегистрирован ни у одного больного, в то время как при высокодозном начале и комбинированной терапии этот ответ встречался с примерно одинаковой частотой (18,75% и 22,2%). Промежуточные результаты (во время лечения) определения РНК HCV не всегда совпадали с устойчивым или длительным вирусологическим ответом после окончания лечения.

К устойчивому или длительному вирусологическому ответу достоверно чаще приводили 12-месячные курсы терапии (в  $40,2 \pm 5,1\%$  случаев,  $p=0,0001$ ,  $\chi^2=15,58$ ), чем 6-месячные ( $11,1 \pm 4,0\%$ ). Чаще устойчивый или длительный вирусологический ответ наблюдался у женщин ( $37,3 \pm 6,3\%$ , у мужчин –  $18,5 \pm 3,6\%$ ,  $p=0,0062$ ,  $\chi^2=7,49$ ), что также является прогностическими факторами эффективности. Промежуточные результаты (во время лечения) определения РНК HCV не всегда совпадали с устойчивым или длительным вирусологическим ответом после окончания лечения. Устойчивый или длительный вирусологический ответ статистически значимо чаще ( $p=0,0325$ ,  $\chi^2=4,57$ ) наблюдался у пациентов с вирусной нагрузкой менее 500 000 копий/мл ( $42,1\%$ ), чем у больных с вирусной нагрузкой более 500 000 копий/мл. ( $17,9\%$ ) [1, 9, 18, 22, 23, 27, 37, 47, 53].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

На основании проведенного комплексного исследования больных хроническим гепатитом С разработаны рекомендации для клинической практики:

1. При проведении клинико-лабораторной диагностики у больных хроническим гепатитом С для отбора больных на ИФТ кроме обязательного биохимического исследования с обязательным определением гепа-тоцеллюлярных ферментов, определения РНК HCV и его генотипа необходимо проводить определение антител к NS5 и анти-HCV IgM, уровня ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-4 в сыворотке крови, морфологическое исследование ткани печени, так как:

– в качестве прогностических факторов эффективности интерферонотерапии рекомендуется использовать определение антител к NS5 и анти-HCV IgM до начала лечения. У больных ХГС с устойчивым или длительным вирусологическим ответом реже выявлялись анти-NS5, а ранний вирусологический ответ на курс интерферонотерапии у больных ХГС с 1b генотипом HCV значимо чаще ассоциировался с обнаружением анти-HCV IgM;

– высокий уровень ИЛ-1 $\alpha$  перед началом терапии препаратами интерферонов позволяет прогнозировать ранний и устойчивый или длительный вирусологический ответ, а высокий уровень ИЛ-4 прогнозирует ранний и первичный вирусологический ответ у лиц с ХГС с не 1b генотипом HCV;

– ни у одного пациента с тяжелым фиброзом или циррозом не было устойчивого или длительного вирусологического ответа, что статистически значимо реже, чем у больных с отсутствием фиброза и умеренным фиброзом.

2. Определение антител к условно-патогенной флоре рекомендуется использовать в алгоритме диагностики сопутствующей патологии бактериальной этиологии при проведении скрининга у больных хроническим гепатитом С, что позволяет тщательнее выявлять эту патологию у лиц с высокими титрами антител, проводить своевременное её лечение, что приведет к нормализации показателей биохимической активности ХГС и позволит избежать необоснованного назначения ИФТ так как:

- у больных хроническим гепатитом С с высокими титрами антител (более или равных 1:80) к условно-патогенной флоре чаще регистрируется сопутствующая патология бактериальной этиологии;

- достоверно более часто выявляются больные с высокой и умеренной активностью хронического гепатита С среди лиц с высокими титрами антител к условно-патогенной флоре по сравнению с больными с низкими титрами антител или с их отсутствием.

3. При наличии показаний к проведению ИФТ рекомендуется проведение схемы лечения с применением высоких начальных доз препаратов интерферона (6 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 3 месяцев и затем по 3 млн МЕ 3 раза в неделю также на протяжении 6–12 месяцев) или комбинированной терапией препаратами интерферона с рибавирином (3 млн МЕ 3 раза в неделю на протяжении 6–12 месяцев + рибавирин 800 (1000) мг в сутки в зависимости от веса пациента), так как эффективность схемы лечения с применением высоких начальных доз препаратов интерферона по оценке устойчивого (через 6 месяцев после окончания лечения) или длительного (через 12 месяцев после окончания лечения) вирусологического ответа сопоставима с комбинированной терапией препаратами интерферона с рибавирином, а применение этой схемы экономически более выгодно, но необходимо учитывать, что традиционная оценка раннего ответа (в 3 месяца) не прогнозирует дальнейшую её эффективность (при раннем вирусологическом не-ответе может определяться первичный и устойчивый вирусологический ответ при продолжении терапии).

С целью широкого клинического применения разработанных прогностических критериев эффективности ИФТ и алгоритма диагностики бактериальных сопутствующих заболеваний у больных хроническим гепатитом С изданы инструкции по применению, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Монография

1. Красавцев, Е.Л. Иммунологические и морфологические изменения при хроническом гепатите С и их роль в прогнозировании эффективности интерферонотерапии: монография / Е.Л. Красавцев. – Гомель: учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», 2012. – 164 с.

### Статьи в журналах

2. Возможные прогностические факторы эффективности интерферонотерапии хронического гепатита С / Е.Л. Красавцев, В.М. Мицура, С.В. Жаворонок, И.Л. Павлович, Л.М. Красавцева // Рецепт. – 2003. – № 5 (приложение). – С. 81–87.

3. Иммунный ответ у больных хроническим гепатитом С при интерферонотерапии / В.М. Мицура, С.В. Жаворонок, Е.Л. Красавцев, И.Л. Павлович, О.А. Сердюкова, О.В. Бобок, О.Н. Суетнов, Т.П. Грушко // Здравоохранение. – 2003. – № 12. – С. 2–6.

4. Красавцев, Е.Л. Сонографическая характеристика хронических диффузных заболеваний печени / Е.Л. Красавцев, Н.М. Ермолицкий, М.Н. Перминова // Проблемы здоровья и экологии. – 2004. – № 1. – С. 103–107.

5. Красавцев, Е.Л. Сопутствующие изменения желчевыводящих путей и поджелудочной железы при хроническом гепатите С (по данным сонографического исследования) / Е.Л. Красавцев, Н.М. Ермолицкий // Медицинская панорама – 2004. – № 3(38). – С. 34–36.

6. Красавцев, Е.Л. Структура больных хроническими вирусными поражениями печени и лиц с выявленными маркерами парентеральных вирусных гепатитов, состоящих на диспансерном учёте / Е.Л. Красавцев, В.М. Мицура // Медицинские новости. – 2004. – № 1. – С. 87–88.

7. Красавцев, Е.Л. Показатели цитокиновой регуляции у больных хроническим гепатитом С с различным спектром антител к вирусу гепатита С и морфологическими изменениями / Е.Л. Красавцев, В.М. Мицура, С.В. Жаворонок // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2004. – № 2. – С. 116–119.

8. Сопоставление результатов биопсии печени и УЗ-диагностики при хроническом вирусном гепатите С / Н.М. Ермолицкий, Е.Л. Красавцев, М.Н. Перминова, Л.А. Мартемьянова // Медицинская панорама. – 2004. – № 7(42). – С. 18–20.

9. Оценка вирусологического ответа после терапии препаратами интерферонов хронического гепатита С / Е.Л. Красавцев, С.В. Жаворонок, И.Л. Павлович, Л.М. Красавцева, В.М. Мицура // Медицинская панорама. – 2004. – № 7(42). – С. 17–18.

10. Структура госпитализированных больных различными формами HCV-инфекции и их клиническая характеристика / Е.Л. Красавцев, С.В. Жаворонок, И.Л. Павлович, Л.М. Красавцева, В.М. Мицура // Медицинские новости. – 2004. – № 9(111). – С. 93–96.

11. Эффективность лечения хронического гепатита С у больных с различными морфологическими изменениями в печени / Е.Л. Красавцев, С.В. Жаворонок, И.Л. Павлович, Л.М. Красавцева, В.М. Мицура, Л.А. Мартемьянова // Рецепт. – 2004. – № 4(36). – С. 86–90.

12. Диагностическое значение определения антител к различным антигенам вируса гепатита С у больных хроническим гепатитом С с различной биохимической активностью и циррозом печени / Е.Л. Красавцев, С.В. Жаворонок, В.М. Мицура, А.П. Демчило // Медицина. Научно-практический медицинский журнал. – 2005. – № 2(49). – С. 68–70.

13. Клинико-диагностическое значение определения антител к условно-патогенной флоре у больных хроническим гепатитом С / Е.Л. Красавцев, С.В. Жаворонок, А.Б. Михновская, Е.Л. Линкевич, В.М. Мицура // Медицина. Научно-практический медицинский журнал. — 2005. — №1 (48). — С.42—44.

14. Красавцев, Е.Л. Морфологические изменения печени при хроническом гепатите С / Е.Л. Красавцев, Л.А. Мартемьянова, О.А. Голубев // Медицинские новости. – 2005. – № 7. – С. 66–68.

15. Красавцев, Е.Л. Уровень некоторых цитокинов и антител к вирусу гепатита С у больных хроническим гепатитом С / Е.Л. Красавцев, В.М. Мицура, С.В. Жаворонок // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии. – Москва: С-ИНФО, 2005. – № 5 сентябрь-октябрь. – С. 103–105.

16. Морфологическая оценка хронического поражения печени, обусловленного вирусом гепатита С / Е.Л. Красавцев, С.В. Жаворонок, И.Л. Павлович, Л.М. Красавцева // Медицинская панорама. – 2005. – № 9(55). – С. 11–12.

17. Красавцев, Е.Л. Распространенность и выраженность гистологических изменений печени у больных хроническим гепатитом С / Е.Л. Красавцев, Л.А. Мартемьянова // Проблемы здоровья и экологии. – 2005. – № 1(3). – С. 95–99.

18. Оценка вирусологического ответа после терапии препаратами интерферонов хронического гепатита С / Е.Л. Красавцев, С.В. Жаворонок, И.Л. Павлович, Л.М. Красавцева // Рецепт. – 2005. – № 6(44). – С. 11–15.

19. Красавцев, Е.Л. Морфологические проявления хронического гепатита С у больных различного возраста / Е.Л. Красавцев, Л.А. Мартемьянова // Медицина. Научно-практический медицинский журнал. – 2005. – № 3(50). – С. 36–38.

20. Распространенность и выраженность фиброза печени у больных хроническим гепатитом С / Е.Л. Красавцев, Л.А. Мартемьянова, С.В. Жаворонок, И.Л. Павлович, Л.М. Красавцева, Е.И. Романова, В.М. Мицура // Проблемы здоровья и экологии. Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал. – Гомель, 2005. – № 2(4). – С. 31–35.

21. Спектр антител к разным антигенам вируса у больных хроническим гепатитом С / Е.Л. Красавцев, С.В. Жаворонок, В.М. Мицура, А.П. Демчило // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии. – Москва: С-ИНФО, 2006. – № 2. – С. 57–61.

22. Фармакоэкономический анализ и его использование для оценки экономической эффективности различных схем противовирусной терапии хронического гепатита С / В.М. Мицура, Е.Л. Красавцев // Проблемы здоровья и экологии. Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал. – 2006. – № 2(8). – С. 81–87.

23. Оценка вирусологического ответа после терапии препаратами интерферонов хронического гепатита С / Е.Л. Красавцев, С.В. Жаворонок, В.М. Мицура, И.Л. Павлович, Л.М. Красавцева // Рецепт. – 2007. – № 4(54). – С. 119–126.

24. Красавцев, Е.Л. Прогнозирование эффективности интерферонотерапии у больных хроническим гепатитом С / Е.Л. Красавцев // Проблемы здоровья и экологии. Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал. – 2009. – № 1(19). – С. 136–141.

25. Красавцев, Е. Л. Динамика уровня цитокинов у больных хроническим гепатитом С / Е.Л. Красавцев // Проблемы здоровья и экологии. Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал. – 2009. – № 2(20). – С. 96–100.

26. Красавцев, Е.Л. Прогнозирование эффективности интерферонотерапии у больных хроническим гепатитом С в зависимости от генотипа вируса гепатита С / Е.Л. Красавцев, В.М. Мицура, А.П. Демчило // Проблемы здоровья и экологии. Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал. – 2010. – № 4(26). – С. 39–43.

27. Красавцев, Е.Л. Эффективность различных схем терапии препаратами интерферонов у пациентов с хроническим гепатитом С / Е.Л. Кра-

савцев, В.М. Мицура, А.П. Демчило // Проблемы здоровья и экологии. Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал. – 2011. – № 1(27). – С. 90–95.

28. Красавцев, Е.Л. Роль цитокинов в прогнозировании эффективности лечения больных хроническим гепатитом С / Е.Л. Красавцев, В.М. Мицура // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. Научно-практический рецензируемый журнал. – 2011. – № 1(5). – С. 103–108.

### **Статьи в сборниках научных трудов**

29. Выявление антител к некоторым представителям условно-патогенной флоры у доноров г. Гомеля / Е.Л. Красавцев, Е.Р. Линкевич, Е.Е. Линкевич, А.Б. Михновская // Актуальные вопросы медицины и новые технологии медицинского образования. – Мозырь, 2000. – Т. 1. – С. 355–358.

30. Заболеваемость гепатитом С в Гомельской области / Е.Л. Красавцев, Р.Н. Зинович, Л.М. Коваленко. // Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы. 15 лет спустя. – Мозырь, 2001. – С. 208–210.

31. Лечение препаратами интерферона хронического гепатита С у больных с различными морфологическими изменениями в печени / Е.Л. Красавцев, С.В. Жаворонок, И.Л. Павлович, Л.А. Мартемьянова // Проблемы инфекционной патологии XXI века / науч. ред. проф., член-корр. НАН РБ Л.П. Титов; Государственное учреждение «НИИ эпидемиологии и микробиологии». – Минск, 2004. – С. 242–247.

32. Сопоставление результатов биопсии и УЗИ-диагностики при хроническом вирусном гепатите С / Е.Л. Красавцев, Н. М. Ермолицкий, М.Н. Перминова, Л.А. Мартемьянова // Проблемы инфекционной патологии XXI века. / науч. ред. проф., член-корр. НАН РБ Л.П. Титов; Государственное учреждение «НИИ эпидемиологии и микробиологии». – Минск, 2004. – С. 248–253.

33. Распространенность и выраженность морфологических изменений печени при хроническом гепатите С у больных различного пола / Е.Л. Красавцев, Л.А. Мартемьянова, С.В. Жаворонок // Сборник материалов, посвященный 10-летию юбилею Витебского диагностического центра. – Витебск: Витебская областная типография, 2005. – С. 113–116.

### **Статьи в материалах конференций и съездов**

34. Эпидемиологическая характеристика вирусного гепатита С в Гомельской области / Р.Н. Зинович, С.В. Жаворонок, В.И. Ключенович, Е.Л. Красавцев // Эпидемиология, диагностика, патогенез, лечение и профилактика инфекционных заболеваний: материалы Республ. науч.-практ.

конф. инфекционистов и эпидемиологов, Гомель, 13–14 декабря 2001 г. – Мозырь, 2001. – С. 119–121.

35. Использование ПЦР-анализа для диагностики вирусного гепатита С / Е.Л. Красавцев, С.В. Бельская, Ж.А. Стрибук // Генодиагностика в практической медицине Дальнего Востока: сб. работ 2-й науч.-практ. конф. Дальнего Востока. – Владивосток, 2002. – С. 7–8.

36. Опыт использования ПЦР-анализов для диагностики вирусного гепатита С / Е.Л. Красавцев, С.В. Бельская, Ж.А. Стрибук // Медико-социальные проблемы ВИЧ-инфекции, парентеральных вирусных гепатитов и инфекций, передаваемых половым путём: материалы Республиканской конференции. – Минск: Тесей, 2002. – С. 86.

37. Результаты интерферонотерапии хронического гепатита С / В.М. Мицура, С.В. Жаворонок, Е.Л. Красавцев, Е.И. Карпенко // Трансфер технологий в свободных экономических зонах. Тенденции. Теория и практика («Транстех-2002»): сб. докладов I Междунар. науч.-практ. конф. – Гомель: ИММС НАНБ, 2002. – С. 255–257.

38. Сравнение биохимической и гистологической активности хронического гепатита С / В.М. Мицура, С.В. Жаворонок, Е.Л. Красавцев, Е.И. Карпенко // Актуальные вопросы гепатологии: материалы V Междунар. симпозиума гепатологов Беларуси / под ред. В.М. Цыркунова. – Гродно, 2002. – С. 27–28.

39. Мицура, В.М. Частота выявления антител к различным белкам вируса гепатита С (HCV) у больных хроническим гепатитом С / В.М. Мицура, С.В. Жаворонок, Е.Л. Красавцев // Гепатиты в практике терапевта, семейного врача и инфекциониста. Современные методы диагностики и терапии: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием, Харьков, 11–12 марта 2003. – Харьков, 2003. – С. 160–162.

40. Мицура, В.М. Специфический гуморальный иммунный ответ при хроническом гепатите С на фоне интерферонотерапии / В.М. Мицура, Е.Л. Красавцев // VI Российский съезд врачей-инфекционистов: материалы съезда. – СПб.: ВМедА, 2003. – С. 255.

41. Уровень некоторых цитокинов в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С при интерферонотерапии / В.М. Мицура, С.В. Жаворонок, Е.Л. Красавцев // Гепатиты в практике терапевта, семейного врача и инфекциониста. Современные методы диагностики и терапии: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Харьков, 2003. – С. 162–165.

42. Значение спектра антител у больных хроническим гепатитом С при интерферонотерапии / В.М. Мицура, А.П. Демчило, Е.В. Воропаев, А.А. Ханса, С.В. Жаворонок, Е.Л. Красавцев // Проблемы инфекционной

патологии XXI века, Минск, 27–28 октября 2004 г. / науч. ред. проф., член-корр. НАН РБ Л.П. Титов. – Минск: Государственное учреждение «НИИ эпидемиологии и микробиологии», 2004. – С. 236–241.

43. Красавцев, Е.Л. Поражения желчевыводящих путей и поджелудочной железы при хроническом гепатите С (по результатам сонографического исследования) / Е.Л. Красавцев, Н.М. Ермолицкий, В.М. Мицура // Актуальные вопросы гепатологии: материалы Белорусской гепатологической школы и 6-го Международного симпозиума гепатологов Беларуси (22–23 апреля 2004 г.) / под ред. член.-корр. Бел. АМН, проф. В.М. Цыркунова. – Минск, 2004. – С. 73.

44. Красавцев, Е.Л. Сравнение биохимической и гистологической активности хронических гепатитов у лиц призывного возраста. Актуальные вопросы гепатологии / Е.Л. Красавцев, С.К. Крупа, Л.А. Мартемьянова // Материалы Белорусской гепатологической школы и 6-го Международного симпозиума гепатологов Беларуси (22–23 апреля 2004 г.) / под ред. член.-корр. Бел. АМН, проф. В.М. Цыркунова. – Минск, 2004. – С. 75–77.

45. Красавцев, Е.Л. Содержание цитокинов в сыворотке крови больных хроническим гепатитом с различными морфологическими изменениями в печени / Е.Л. Красавцев, В.М. Мицура, С.В. Жаворонок // «Христианство и медицина», «Актуальные проблемы медицины»: материалы II Белорусско-Американской науч.-практ. конф. врачей и 14-й научной сессии Гомельского государственного медицинского университета, посвящ. 18-летию Чернобыльской катастрофы, Гомель, 13–15 апреля 2004 г. / сост. С.В. Жаворонок, А.Н. Лызилов, В.В. Аничкин, А.Л. Калинин; Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет». – Гомель, 2004. – С. 72–75.

46. Красавцев, Е.Л. Клинико-эпидемиологическая характеристика госпитализированных больных различными формами гепатита С / Е.Л. Красавцев, И.Л. Павлович, Л.М. Красавцева // Актуальные вопросы гепатологии: материалы Белорусской гепатологической школы и 6-го Международного симпозиума гепатологов Беларуси (22–23 апреля 2004 г.) / под ред. член.-корр. Бел. АМН, проф. В.М. Цыркунова. – Минск, 2004. – С. 77–78.

47. Оценка вирусологического ответа после интерферонотерапии хронического гепатита С / Е.Л. Красавцев, С.В. Жаворонок, И.Л. Павлович, Л.М. Красавцева // Узловые вопросы борьбы с инфекцией: материалы конференции. – Спб.: ВМедА, 2004. – С.136.

48. Спектр антител к вирусу гепатита С (HCV) при хроническом гепатите С (ХГС), его прогностическое значение и динамика при интерферонотерапии / В.М. Мицура, А.П. Демчило, Е.В. Воропаев, Е.Л. Красавцев,

С.В. Жаворонок // Узловые вопросы борьбы с инфекцией: материалы конференции. – СПб.: ВМедА, 2004. – С.163.

49. Красавцев, Е.Л. Гистологический индекс хронизации и его составляющие у больных хроническим гепатитом С / Е.Л. Красавцев, Л.А. Мартемьянова // Проблеми клініки, діагностики та терапії гепатитів: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 31 березня – 1 квітня 2005 року / под ред. проф. В.П. Малого. – Харьков, 2005. – С. 111–112.

50. Прогностическое значение спектра антител к вирусу гепатита С (НСV) и его динамика при интерферонотерапии хронического гепатита С (ХГС) / В.М. Мицура, А.П. Демчило, Е.В. Воропаев, А.А. Ханса, С.В. Жаворонок, Е.Л. Красавцев // Проблеми клініки, діагностики та терапії гепатитів: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 31 березня – 1 квітня 2005 року / под ред. проф. В.П. Малого. – Харьков, 2005. – С. 146–147.

51. Мицура, В.М. Изменения сывороточных уровней цитокинов ИЛ-4, ИЛ-1В, ФНО-А у больных хроническим гепатитом С при интерферонотерапии / В.М. Мицура, С.В. Жаворонок, Е.Л. Красавцев // Инфекционные болезни: проблемы здравоохранения и военной медицины: материалы Российской науч.-практ. конф., посвящ. 110-летию кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, 22–24 марта 2006 г. – Санкт-Петербург, 2006. – С. 214–215.

52. Мицура, В.М. Определение антител к вирусу гепатита С (НСV) класса IGM для оценки вирусной репликации у больных хроническим гепатитом С / В.М. Мицура, С.В. Жаворонок, Е.Л. Красавцев // Инфекционные болезни: проблемы здравоохранения и военной медицины: материалы Российской науч.-практ. конф., посвящ. 110-летию кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, 22–24 марта 2006 г. – Санкт-Петербург, 2006. – С. 215.

53. Эффективность различных схем терапии препаратами интерферонов хронического гепатита С / С.В. Жаворонок, Е.Л. Красавцев, И.Л. Павлович, Л.М. Красавцева // Инфекционные болезни: проблемы здравоохранения и военной медицины: материалы Российской науч.-практ. конф., посвящ. 110-летию кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, 22–24 марта 2006 г. – Санкт-Петербург, 2006. – С. 109.

54. Красавцев, Е.Л. Морфологические проявления фиброза у больных хроническим гепатитом С / Е.Л. Красавцев, Л.А. Мартемьянова // Инфекционные болезни: проблемы здравоохранения и военной медицины: мате-

риалы Российской науч.-практ. конф., посвящ. 110-летию кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, 22–24 марта 2006 г. – Санкт-Петербург, 2006. – С. 171–172.

### **Тезисы докладов**

55. Мицура, В.М. Аутоиммунный компонент в течение хронических заболеваний печени, вызванных HCV-инфекцией, и его клиническое значение / В.М. Мицура, Е.Л. Красавцев, И.А. Разуванова // Актуальные вопросы гепатологии: тезисы докладов. – Гродно, 2002. – С. 133–134.

56. Красавцев, Е.Л. Структура больных хроническими вирусными поражениями печени и лиц с выявленными маркерами парентеральных вирусных гепатитов, состоящих на диспансерном учете / Е.Л. Красавцев, В.М. Мицура // Проблемы инфекции в клинической медицине: тезисы докл. науч. конф., Санкт-Петербург, 5–6 декабря 2002 г. – СПб.: ВМедА, 2002. – С. 174.

57. Жаворонок, С.В. Преобладание функции т-хелперов 2 типа (ТХ2) над ТХ1 при отсутствии ответа на интерферонотерапию у больных хроническим вирусным гепатитом С / С.В. Жаворонок, В.М. Мицура, Е.Л. Красавцев // Аллергология и иммунология. – 2004. – № 1. – С. 115.

58. Мицура, В.М. Изменения некоторых показателей иммунного статуса при интерферонотерапии хронического вирусного гепатита С и их коррекция ронколейкином / В.М. Мицура, С.В. Жаворонок, Е.Л. Красавцев // Russian Journal of Immunology. – 2004. – Vol. 9, suppl. 1. – P. 265.

### **Инструкции по применению**

59. Алгоритм диагностики бактериальных сопутствующих заболеваний у больных хроническим гепатитом С: инструкция по применению / Е.Л. Красавцев. – Гомель: учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», 2008. – 8 с.

60. Способ прогноза эффективности интерферонотерапии хронического гепатита С: инструкция по применению / Е.Л. Красавцев, С.В. Жаворонок, В.М. Мицура. – Гомель: учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», 2008. – 12 с.

### **Другие публикации**

61. Способ прогнозирования результатов лечения больных хроническим гепатитом С: уведомление Национального центра интеллектуальной собственности о положительном результате предварительной экспертизы на выдачу патента на изобретение / Е.Л. Красавцев, В.М. Мицура,

А.В. Воропаева; заявители УО ГГМУ, ГУ РНПЦ РМ и ЭЧ. – № 20110529; заявл. 25.04.20011.

62. Способ прогнозирования результатов лечения больных хроническим гепатитом С: уведомление Национального центра интеллектуальной собственности о положительном результате предварительной экспертизы на выдачу патента на изобретение / Е.Л. Красавцев, В.М. Мицура, А.В. Воропаева; заявители УО ГГМУ, ГУ РНПЦ РМ и ЭЧ. – № 20110808; заявл. 10.06.20011.

## РЭЗЮМЭ

### Красаўцаў Яўгеній Львовіч Хранічны гепатыт С (асаблівасці развіцця, цячэння і лячэнне)

**Ключавыя словы:** хранічны гепатыт С (ХГС), тэрапія інтэрферонам (ІФН), спектр антыцел, цытакіны, біяпсія печані, спадарожная паталогія, прагнастычныя фактары эфектыўнасці тэрапіі.

**Аб’ект і прадмет даследавання.** Аб’ектам даследавання былі 2137 асоб, якія знаходзіліся на ўліку у КІЗах паліклінік з прычыны хранічных вірусных паражэнняў печані і выяўлення маркёраў парэнтэральных вірусных гепатытаў і 482 гаспіталізаваных хворых на розныя формы HCV-інфекцыі. Прадметам даследавання былі клініка-біяхімічныя, імуналагічныя, марфалагічныя і санаграфічныя паказчыкі ў хворых на розныя формы HCV-інфекцыі.

**Мэта даследавання:** распрацоўка, абгрунтаванне і ўкараненне новых тэхналогій па папярэджанні прагрэсавання захворвання на падставе выяўлення імуналагічных і марфалагічных асаблівасцяў пацыентаў і выбар найбольш эфектыўных схем лячэння хранічнага гепатыту С.

**Метады:** клінічныя, сералагічныя, імуналагічныя, вірусалагічныя, марфалагічныя, інструментальныя, статыстычныя.

**Атрыманая вынікі.** Вызначаны прагнастычныя фактары эфектыўнасці тэрапіі ХГС пры вывучэнні спектра антыцел да бялкоў вірусу гепатыту С і утрымання розных цытакінаў у сываратцы крыві, марфалагічных зменаў у тканцы печані. Адзначана дыягнастычная роля антыцел да умоўна-патагеннай флоры ў хворых на ХГС і роля спадарожнай бактэрыяльнай паталогіі ў фарміраванні біяхімічнай актыўнасці. Вызначаныя найбольш эфектыўныя схемы лячэння ХГС прэпаратамі ІФН.

**Навуковая навізна:** упершыню вызначана, што адсутнасць антыNS5 і прысутнасць антыHCV IgM, высокія ўзроўні ІЛ- $\alpha$ , ІЛ-4, ФНП- $\alpha$ , адсутнасць фіброзу або прысутнасць памеранага фіброзу з’яўляюцца прагнастычнымі фактарамі эфектыўнасці тэрапіі ХГС прэпаратамі ІФН, выяўлены ўзроставыя і палавыя марфалагічныя асаблівасці пры ХГС, вызначана роля ўмоўна-патагеннай флоры і спадарожнай паталогіі ў фарміраванні біяхімічнай актыўнасці пры ХГС.

**Выкарыстанне вынікаў:** вызначаны прагнастычныя фактары эфектыўнасці тэрапіі прэпаратамі ІФН, што можа быць выкарыстана для лячэння хворых на хранічны гепатыт С.

**Галіна прымянення:** інфекцыйныя хваробы, гепаталогія.

## РЕЗЮМЕ

**Красавцев Евгений Львович**

**Хронический гепатит С (особенности развития, течения и лечение)**

**Ключевые слова:** хронический гепатит С (ХГС), интерферонотерапия (ИФН), спектр антител, цитокины, биопсия печени, сопутствующая патология, прогностические факторы эффективности терапии.

**Объект и предмет исследования.** Объектом исследования были 2137 лиц, состоящих на учете в КИЗах поликлиник по поводу хронических вирусных поражений печени и выявления маркеров парентеральных вирусных гепатитов, и 482 госпитализированных больных с различными формами HCV-инфекции.

Предметом исследования – клинико-биохимические, иммунологические, морфологические и сонографические показатели у больных различными формами HCV-инфекцией.

**Цель исследования:** разработка, обоснование и внедрение новых технологий по предупреждению прогрессирования заболевания на основании выявления иммунологического-морфологических особенностей пациентов и выбор наиболее эффективных схем лечения хронического гепатита С.

**Методы:** клинические, серологические, иммунологические, вирусологические, морфологические, УЗИ, статистические.

**Полученные результаты.** Определены прогностические факторы эффективности терапии ХГС при изучении спектра антител к белкам вируса гепатита С и уровня цитокинов в сыворотке крови, морфологических изменений в ткани печени. Выявлена диагностическая роль антител к условно-патогенной флоре у больных ХГС и роль сопутствующей бактериальной патологии в формировании биохимической активности. Установлены наиболее эффективные схемы лечения ХГС препаратами ИФН.

**Научная новизна:** впервые установлено, что отсутствие антиNS5 и наличие антиHCV IgM, высокий уровень ИЛ- $\alpha$ , ИЛ-4, ФНО- $\alpha$ , отсутствие фиброза или наличие умеренного фиброза являются прогностическими факторами эффективности терапии ХГС препаратами ИФН, выявлены возрастные и половые морфологические особенности при ХГС, определена роль условно-патогенной флоры и сопутствующей патологии в формировании биохимической активности при ХГС.

**Использование результатов:** определены прогностические факторы эффективности терапии препаратами ИФН, что может быть использовано для лечения больных хроническим гепатитом С.

**Область применения:** инфекционные болезни, гепатология.

## SUMMARY

**Krasavtsev Eugeni**

### **Chronic hepatitis C (the features of development, current and treatment)**

**Key words:** chronic hepatitis C (CHC), interferon (IFN) therapy, antibodies spectrum, cytokines, liver biopsy, accompanying pathology, prognostic factors of the therapy effectiveness.

**The object and the subject of the research.** The object of the research were 2137 persons which were observed in infectious diseases rooms in polyclinics because of chronic viral liver injuries and detection of parenteral viral hepatitis markers; and 482 hospitalized patients with various forms of HCV-infection. The subject of the research were clinical, biochemical, immunological, morphological and sonography parameters in patients with various forms of HCV-infection.

**Aim of the research:** the development, grounding and introduction of new technologies for prevention of disease progression on the basis of detection of immunological and morphological patients' features and selection of the most effective schemes for treatment of chronic hepatitis C.

**Methods:** clinical, serological, immunological, virological, morphological, instrumental and statistical.

**Results.** The prognostic factors of CHC therapy effectiveness were defined on the basis of antibodies spectrum to HCV proteins, cytokines levels in blood sera, morphological changes in liver tissue. The diagnostic role of antibodies to conditional pathogens in CHC patients and the role of co-existing bacterial pathology in the formation of biochemical activity were detected. The most effective CHC therapy schemes with IFN were stated.

**The scientific novelty:** for the first time was stated, that the absence of antiNS5 and the presence anti-HCV IgM, high levels of IL- $\alpha$ , IL-4, TNF- $\alpha$ , as well as moderate fibrosis are the prognostic factors of IFN therapy effectiveness in CHC. The age and sexual morphological features in CHC were revealed. The role of conditional pathogens and accompanying pathology in the formation of biochemical activity in CHC were defined.

**Use of the results:** the prognostic factors of interferon therapy effectiveness are stated, that can be used in treatment of patients with chronic hepatitis C

**Sphere of application:** infectious diseases, hepatology.

Подписано в печать 30.10.13. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 2,56. Уч.-изд. л. 2,5. Тираж 60 экз. Заказ 675.

Издатель и полиграфическое исполнение:

учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.