На правах рукописи

КОРШУНОВ

ПЕТР ПЕТРОВИЧ

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА**

14.00.10 – инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

САНКТ – ПЕТЕРБУРГ

1998

Работа выполнена в Военно-медицинской академии.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Ю.В. Лобзин

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор В.В.Иванова

доктор медицинских наук, профессор А.А.Яковлев

Ведущее учреждение:

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного

образования.

Защита состоится \_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 1998 г.

в \_\_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 106.03.05

в Военно-медицинской академии (194044 Санкт-Петербург,

ул. Лебедева, 6).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ВМедА.

Автореферат разослан \_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 1998 г.

Ученый секретарь диссертационного совета доктор медицинских наук профессор Ю.И.Ляшенко

В В Е Д Е Н И Е

А к т у а л ь н о с т ь т е м ы и с с л е д о в а н и я.

Гемоконтактные вирусные гепатиты остаются одной из наиболее важных и глобальных проблем инфекционной патологии в связи с высоким уровнем заболеваемости, хронзизации, тяжестью осложнений, приводящих к значительной инвалидизации и летальности (Рахманова А.Г., 1974; Подлевский А.Ф., 1988; Яковлев А.А., 1992; Покровский В.И., 1995; Огарков П.И., 1996; Шувалова Е.П., Антонова Т.В., 1996; Alter M.J., 1995; Sherlock Sh., 1995; Lemon S.M., Thomas D.L., 1997).

В последние годы вирусный гепатит С (ВГС) привлекает пристальное внимание как практикующих врачей, так и ученых-медиков по целому ряду причин. Так всемирное распространение при высоком уровне заболеваемости – около 10% населения Земли, делает проблему ВГС международной (Львов Д.К., 1995; Михайлов М.И., 1996; Виноградова Е.Н., 1996, 1997; Рахманова А.Г. и соавт., 1997; Sherlock Sh., 1993; Seymour C., 1994; Alter M.J.,1995 и др.). В то же время частое развитие хронических форм (до 75 - 80%), с исходом в цирроз либо гепатоцеллюлярную карциному ставит особенно остро вопросы своевременной диагностики и назначения адекватной терапии перед инфекционистами, терапевтами и другими специалистами по гепатологии (Хазанов А.И., 1996; Яковлев А.А., Виноградова Е.Н., 1997; Иванова В.В.,1997; Reesink H.V., Willem., 1994; Diepolder H.M. et al.,1995; Moradpur D., Blum H.E., 1996 и др.).

Важной особенностью ГС является его преимущественно скрытое течение. Хронический ГС на протяжении многих лет может не вызывать субъективных нарушений в самочувствии больных, тем самым не давая повода обратиться к врачу и выявить заболевание. Даже острый ГС протекает преимущественно в безжелтушной, малосимптомной форме. Кроме серьезных последствий для самих больных из-за отсутствия своевременного лечения, они становятся источниками инфекции для других лиц. Наиболее актуальна эта проблема для лиц, использующих наркотические вещества парентерально, а так же для реципиентов крови и ее препаратов, в случаях нарушения правил их приготовления (Ивашкин В.Т. и соавт., 1994; Сологуб Т.В. и соавт., 1994; Соринсон С.Н., 1997; Gitnick G., 1992; Esteban R., 1994; Galeazzi B. et al., 1995; Soriano V. et al., 1995).

Известно, что при латентном течении HCV-инфекции происходит морфологическая перестройка ткани печени вплоть до развития фиброзного замещения, которое становится наиболее выраженным при развитии клинической симптоматики (Серов В.В. и соавт., 1995; Логинов А.С. и соавт., 1996; Жданов К.В. и соавт., 1997; Moreno A. et al., 1993; Rosini A.et al., 1997).

Современные серологические и вирусологические диагностические методики, такие как индикация специфических антител к вирусу гепатита С в иммуноферментном анализе (ИФА) и иммуноблотинге, а также обнаружение нуклеотидных последовательностей РНК HCV в полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволяют выявить инфицированных лиц и, в какой-то мере, косвенно установить клиническую форму и характер течения болезни (Мукомолов С.Л., 1994; Лобзин Ю.В. и соавт., 1996; Мукомолов С.Л. и соавт., 1997).

Среди многих нерешенных вопросов в проблеме ГС существенное значение имеют аспекты, касающиеся морфологических изменений в печени в зависимости от клинической формы и характера течения болезни. Лишь в последнее время в достаточной мере стали известны клинико-биохимические, серологические и вирусологические особенности данной инфекции. Однако, в большей степени, это касается манифестных форм острого и хронического ГС (Виноградова Е.Н., 1997; Соринсон С.Н. 1997; Alter M.J., 1995; Panigrahi A. et al., 1997).

В то же время, клинико-лабораторные проявления латентных форм ГС изучены недостаточно. Практически отсутствуют сведения об их корреляции с морфологическими изменениями. Кроме того, недостаточно разработаны основные критерии диагностики различных клинических форм ГС у лиц молодого, в частности, призывного в Вооруженные силы возраста, что затрудняет раннюю диагностику, проведение врачебной экспертизы и выбор адекватной тактики лечения.

Все вышеизложенное предопределило цель и задачи настоящей работы.

Ц е л ь и с с л е д о в а н и я :

На основании изучения характера и степени нарушения клинико-лабораторных показателей во взаимосвязи с морфологическими изменениями определить диагностические критерии различных клинических форм вирусного гепатита С у лиц молодого возраста.

З а д а ч и и с с л е д о в а н и я :

1. Установить клинико-лабораторные особенности при различных формах ГС у лиц молодого возраста.

2. Оценить характер, выраженность и диагностическую ценность морфологических изменений в печени в зависимости от различных клинических форм и особенностей течения ГС у лиц молодого возраста.

3. На основании полученных результатов и специально разработанных математико-статистических моделей выделить наиболее информативные клинико-лабораторные и морфологические критерии диагностики различных форм ГС у лиц молодого возраста.

О с н о в н ы е п о л о ж е н и я , в ы н о с и м ы е н а з а щ и т у.

1. Клинико-лабораторные проявления при ОГС у лиц молодого возраста определяются формой (манифестная или латентная) течения инфекционного процесса.
2. Желтушные формы характеризуются непродолжительным преджелтушным периодом чаще по диспепсическому типу, легким или среднетяжелым течением болезни, умеренным цитолизом и холестазом, слабо выраженными мезенхимально-воспалительной реакцией и нарушением белково-синтетической функции печени при активной вирусной репликации.
3. Латентные формы характеризуются отсутствием жалоб и клинических объективных симптомов, увеличением печени по данным УЗИ, слабо выраженными цитолитическим синдромом (при бессимптомных формах) и мезенхимально-воспалительной реакцией, активной вирусной репликацией только в половине случаев и морфологическими признаками гепатита с минимальной активностью патологического процесса. При всех клинических формах ОГС отмечается отсутствие анти-NS4 в сыворотке крови и фиброза печени.
4. Острый гепатит С у лиц молодого возраста часто (78,9%) трансформируется в хронический гепатит. На это указывают, выявленные нами при диспансерном наблюдении за переболевшими, длительное сохранение в крови гипербилирубинемии, гиперферментемии и активной вирусной репликации.
5. Хронический гепатит С у лиц молодого возраста характеризуется малосимптомным или бессимптомным течением, наличием минимальной гепатоспленомегалии по данным УЗИ, слабо выраженными цитолизом и диспротеинемией, активной вирусной репликацией, присутствием анти-NS4, морфологическими принаками гепатита с минимальной или слабо выраженной активностью патологического процесса и перипортальным фиброзом. При этом репликативные формы отличаются от нерепликативных большим увеличением вертикального размера левой доли печени по результатам УЗИ, более выраженным повышением активности в крови основных внутриклеточных ферментов, наличием анти-HCVcore IgM. В то же время активная вирусная репликация у больных ХГС практически не влияет на выраженность клинической симптоматики и морфологических изменений.
6. Латентное течение ХГС у лиц молодого возраста отличается от аналогичных форм ОГС слабой выраженностью или отсутствием объективных признаков. Среди них наибольшее значение имеют наличие полилимфаденопатии, анти-NS4, анти-HCVcore IgM и портального фиброза. Отсутствие морфологических различий при световой микроскопии биоптатов печени, в том числе в половине случаев и фиброза, между латентными формами хронического и острого гепатитов свидетельствует о гистологической неспецифичности инфекционного процесса в печени при HCV-инфекции. В этой связи световая микроскопия гепатобиоптатов (при отсутствии фиброза) не может использоваться для определения характера течения ГС (острый/хронический) у лиц молодого возраста.

Н а у ч н а я н о в и з н а.

Впервые проведено комплексное сопоставление клинико-лабораторных и морфологических результатов исследования при ГС и установлены диагностические критерии его различных клинических форм у лиц молодого возраста. Выявлены корреляционные связи между клинико-биохимическими, серологическими и вирусологическими особенностями, с одной стороны, и морфологическими изменениями в печени, с другой стороны, у пациентов с HCV-инфекцией.

Впервые установлено, что морфологические (по результатам световой микроскопии) изменений в печени у больных ХГС не зависят от активности вирусной репликации. Не обнаружено гистологических различий при отсутствии фиброза между острыми и хроническими латентными формами ГС у лиц молодого возраста.

П р а к т и ч е с к а я з н а ч и м о с т ь.

Выполненное комплексное обследование позволило определить наиболее информативные клинико-лабораторные и морфологические критерии для диагностики различных форм ГС у лиц молодого возраста и на их основе разработать математико-статистические модели для установления фазы ХГС и характера течения латентного ГС у лиц молодого возраста, что крайне важно для ранней диагностики, проведения врачебной экспертизы и выбора адекватной тактики лечения.

На основании проведенных исследований показана значимость обнаружения анти-HCVcore IgM для оценки активности вирусной репликации при ХГС и хронизации инфекционного процесса у больных с латентными формами ГС, а также определена информативность выявления анти-NS4 как критерия ХГС. Установлены место и значение пункционной биопсии печени в диагностике различных клинических форм ГС.

А п р о б а ц и я и р е а л и з а ц и я р а б о т ы.

Результаты работы доложены на научной конференции, посвященной 100-летию первой в России кафедры инфекционных болезней (Санкт-Петербург, 1996), III Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 1997), заседании Санкт-Петербургского научного общества инфекционистов (1998).

Результаты исследования внедрены в клинике инфекционных болезней ВМедА, инфекционно-диагностическом центре и специализированном гастроэнтерологическом отделении 442 ОВКГ имени З.П.Соловьева.

Материалы диссертационного исследования использованы при составлении проекта “Указаний по диагностике, лечению и профилактике вирусных гепатитов в Вооруженных Силах РФ” ГВМУ МО РФ (1998).

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ.

О б ъ е м и с т р у к т у р а д и с с е р т а ц и и.

Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 230 источников, в том числе 95 отечественных и 135 зарубежных авторов. Текст иллюстрирован 26 таблицами и 2 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Настоящее исследование выполнено в 1995 - 1998 г.г. на кафедре инфекционных болезней Военно-медицинской академии (г.Санкт-Петербург, начальник кафедры - Главный инфекционист МО РФ профессор Ю.В.Лобзин) и трех клинических базах: в клинике инфекционных болезней ВМедА (пом.нач. клиники - А.А.Команенко), инфекционно-диагностическом центре (нач. центра - Н.Г.Сахонь) и специализированном гастроэнтерологическом отделении (нач. отделения - А.Г.Курчиков) 442 Окружного военного клинического госпиталя им. З.П.Соловьева (г. Санкт-Петербург).

Под нашим наблюдением находилось 116 больных ГС. Из них с ОГ было 44 человека и ХГ – 72. Кроме того, среди больных с ОГ у 29 человек диагностировались клинически манифестные формы (желтушные, безжелтушные), а у 15 человек - латентные (бессимптомные, инаппарантные). Соответственно, среди пациентов с ХГ манифестное течение наблюдалось у 25 человек, а латентное – у 47. Кроме того, все больные в зависимости от результатов ПЦР были разделены на две группы: 52 пациента находились в репликативной, и 20 - в нерепликативной фазе вируса гепатита С.

Распределение больных по клиническим формам и характеру течения представлено в таблице 1.

Диагноз ГС верифицировался на основании выявления в сыворотке крови анти-HCV при отсутствии серологических маркеров гепатитов А, В, Д (анти-HAV IgM, HBsAg, анти-HDV), клинических или лабораторных проявлениях инфекционного процесса, а также результатах морфологического исследования биоптатов печени, подтверждающих признаки гепатита.

Таблица 1.

Распределение больных вирусным гепатитом С по клиническим формам и характеру течения.

|  |  |
| --- | --- |
| ОГС (n=44) | ХГС(n=72) |
| ФОРМА | ФАЗА |
| манифестная | латентная | манифестная | латентная | репликации | интеграции |
| 29 | 15 | 25 | 47 | 52 | 20 |

Все больные с манифестными формами ГС как острым, так и хроническим течением болезни направлялись в специализированные отделения по клиническим показаниям. Пациенты с латентными формами ГС поступали на углубленное обследование после обнаружения у них анти-HCV при сдаче крови в качестве доноров на станции переливания крови.

С целью установления исходов острого гепатита С 19 человек наблюдались повторно с интервалом между обследованиями от 6 месяцев до 3 лет.

Все обследованные являлись лицами мужского пола в возрасте от 17 до 22 лет (средний возраст – 20,6 + 0,3 года), военнослужащими ВС РФ. При этом большинство из них проходило военную службу по призыву (61%) или будучи курсантами училось в высших военных учебных заведениях (22%). Остальные военнослужащие (17%) проходили военную службу по контракту в качестве офицеров ВС РФ.

Распределение больных в зависимости от регионов проживания показало, что большая часть пациентов являлась жителями Санкт-Петербурга и области (67%), 10% - жители Уральского региона, 9% - жители Москвы и Центрального региона, 6% - Северного Кавказа, по 3% - Западной Сибири и Украины, 2% - Казахстана.

Таким образом, сформированные группы исследования были однородными по возрасту, состоянию здоровья, условиям питания, быта и трудовой деятельности. Причем, подавляющее большинство обследуемых были призваны в ВС РФ из Санкт-Петербурга.

Из эпидемиологического анамнеза было установлено, что у 75 больных (65%) заражение могло произойти при эпизодическом, чаще однократном внутривенном введении наркотиков (преимущественно суррогатов опия), у 15 больных (13%) - при различных хирургических манипуляциях, сопровождаемых нарушением целостности кожных покровов. У 26 человек (22%) предполагаемые механизмы инфицирования выявить не удалось.

Кроме того, все больные не имели отягчающего преморбидного фона, каких-либо сопутствующих соматических заболеваний, а также признаков хронической очаговой инфекции. В этой связи, учитывая общую характеристику больных, можно полагать, что обследуемая группа достаточно однородна. Это позволило нам интерпретировать полученные в работе результаты, как характерные для течения ГС у лиц молодого, в частности, призывного возраста.

Комплексное обследование включало в себя: клинический осмотр больного по органам и системам, определение размеров печени по Курлову, ее консистенции и чувствительности при пальпации, размеров селезенки - пальпаторно и перкуторно по методу профессора Рагозы. Особое внимание уделялось выявлению микросимптомов, свидетельствующих о вовлечении печени в патологический процесс.

При поступлении в стационар и в динамике заболевания всем больным проводились общеклинические анализы крови, мочи. При биохимическом исследование крови определяли: содержание билирубина и его фракций, общего белка, альбуминов, глобулинов, активность АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы (на биохимических анализаторах Spectrum и Beckman), титр тимоловой пробы (унифицированным методом Мак-Лагана), протромбиновый индекс (по Квику в модификации В.Н. Туголукова), содержание белковых фракций методом электрофореза с определением альбумино-гаммаглобулинового коэффициента.

Первичное серологическое исследование крови (анти-HCV, анти-HAV IgM, HBsAg, анти-HDV) проводилось в лаборатории 442 ОВКГ (нач. лаборатории - С.Н.Тихонов), НИЛ-центре крови и тканей ВМедА (нач. центра - Е.Б.Жибурт), 25-й станции переливания крови ЛВО (нач. станции - А.Л.Крушинский). Использовались отечественные (НПО “Аквапаст” и АО “Вектор”) тест-системы.

Подтверждение результатов на анти-HCV осуществлялось при содействии лаборатории вирусных гепатитов СПНИИЭМ им. Пастера (рук. лаборатории - доктор мед. наук С.Л.Мукомолов) с помощью импортных препаратов фирм Organon Teknika (Голландия), Murex (Великобритания), Orgenics (Израиль). Здесь же проводилось исследование сыворотки крови на анти-HCVcore IgM и анти-NS4. При этом использовались тест-системы, разработанные в лаборатории вирусных гепатитов Института им. Пастера совместно с лабораторией химии пептидов ГНИИ ОЧБ (рук. лаборатории – д.х.н. О.А. Кауров, вед. н.с. - А.А.Колобов), на основе синтетических пептидов, соответствующих антигенным детерминантам ядерного белка и неструктурного белка 4 HCV. В этой же лаборатории наряду с серологическими проводились и молекулярно-биологические исследования для выявления в образцах крови специфических участков вирусного генома с использованием полимеразной цепной реакции (Amplicor HCV, Roche).

Также, всем обследуемым выполнялось ультразвуковое исследование органов брюшной полости на аппарате Toshiba, при котором определяли толщину правой, вертикальный размер и толщину левой долей печени; общий диаметр печеночных вен 1-го порядка; диаметр воротной вены; эхогенность паренхимы печени; размеры, состояние стенок и содержимое желчного пузыря; размеры и эхогенность поджелудочной железы; размеры селезенки (селезеночный индекс), диаметр селезеночной вены.

Пункционная биопсия печени проводилась во время стационарного обследования больных, с их разрешения, после изучения состояния свертывающей системы крови (определение времени свертывания и длительности кровотечения, количества тромбоцитов, протромбинового индекса), ультразвукового исследования органов брюшной полости, отрицательной внутрикожной пробы на чувствительность к новокаину. Пункция выполнялась в процедурном кабинете натощак иглой Менгини в положении пациента “лежа на спине с запрокинутой за голову правой рукой” в IX межреберье по верхнему краю ребра, между передне - и задне-подмышечной линиями.

Морфологическое исследование гепатобиоптатов проводилось совместно с кафедрой патологической анатомии ВМедА (нач.кафедры - профессор С.А.Повзун, преподаватель кафедры В.С.Чирский) и в патолого-анатомической лаборатории 442 ОВКГ (нач.лаборатории - Е.К.Красиков).

Помимо качественной оценки состояния печени проводили гистоморфометрические исследования с помощью полуколичественных оценок. При этом использовали следующие параметры:

1. Полуколичественно оценивали активность патологического процесса в печени. Для этого использовали индекс гистологической активности (ИГА), предложенный R.G.Knodell с соавторами (1981). Учитывали в баллах следующие морфологические компоненты хронического гепатита (ХГ): 1-й - перипортальные некрозы гепатоцитов, включая мостовидные, - от 0 до 10 баллов; 2-й - внутридольковые моноцеллюлярные некрозы и дистрофия гепатоцитов - от 0 до 4 баллов; 3-й - воспалительный инфильтрат в портальных трактах - от 0 до 4 баллов; 4 -й - фиброз - от 0 до 4 баллов. Количество баллов от 1 до 3 характерно для “минимального” хронического гепатита, 4 - 8 - для “слабовыраженного”, 9 - 12 - для “умеренного”, а 13 - 18 - для “тяжелого” ХГ.

2. Полуколичественно определяли выраженность фиброза (стадию процесса). Отсутствие - 0 баллов, слабо выраженный портальный фиброз - 1 балл, портальный фиброз с неполными септами - 2 балла, наличие порто-портальных септ - 3 балла, наличие порто-центральных септ и/или фокального неполного цирроза - 4 балла, диффузный неполный и/или фокальный полный цирроз - 5 баллов, диффузный полный фиброз - 6 баллов.

3. Степень разрушения пограничной пластинки (перипортальные некрозы).

4. Наличие грануляционной ткани.

5. Наличие лимфоидных фолликулов.

6. Внутридольковые лимфоидные инфильтраты.

7. Перицентральные лимфоидные инфильтраты.

8. Наличие гепатоцитов с вакуолизированными ядрами.

9. Полиморфизм ядер гепатоцитов.

10. Наличие жировой дистрофии гепатоцитов.

11. Выраженность липофусциноза гепатоцитов.

 Статистическая обработка цифровых данных и их графическое отображение проведено на персональном компьютере IBM Pentium - 100 в соответствии с общепринятыми методами вариационной статистики. При этом применялись методики:

1. Определение числовых характеристик переменных.

2. Сравнение двух независимых выборок.

3. Многофакторный корреляционный анализ.

4. Пошаговый дискриминантный анализ.

Оценку статистической значимости показателей и различий оцениваемых выборок производили по критерию Стьюдента при уровне значимости его p<0,05.

Р Е З У Л Ь Т А Т Ы И С С Л Е Д О В А Н И Я.

Острый ГС устанавливался на основании следующих критериев, отобранных на основании рекомендаций ведущих гепатологов страны и практических результатов работы кафедры инфекционных болезней ВМедА, отраженных в “Методических рекомендациях по клинике диагностике и лечению вирусных гепатитов в ВС РФ”:

- наличие “точки отсчета” по данным эпиданамнеза, укладывающейся в сроки, характерные для острого гепатита;

- клинико-биохимический синдром острого гепатита при отсутствии указаний на подобные заболевания в прошлом (для манифестных форм);

- выявление анти-HCV сыворотке крови при отсутствии анти-NS4 и серологических маркеров других вирусных гепатитов;

- морфологические признаки гепатита без фиброза при исследовании биоптатов печени.

У большинства больных (59%) удалось установить предполагаемый период, в течении которого могло произойти заражение ГС. Длительность его не превышала 3-5 месяцев, что даже в случаях латентного течения болезни, подтверждало рассмотрение обнаруженного ГС как острого.

Как правило, больные поступали в стационар в среднем на 6-й день болезни. Преджелтушный период прослеживался у 23 пациентов (88%), а 3 человека (12%) не отмечали каких-либо нарушений в самочувствии до появления желтухи. В большинстве случаев преджелтушный период протекал по диспепсическому типу – 10 человек (43%), и астеновегетативному – 8 человек (35%). Другие варианты течения преджелтушного периода: гриппоподобный и смешанный по 2 человека (9%), артралгический – 1 человек (4%), оказались менее характерными для ОГС.

Длительность преджелтушного периода при ОГС варьировала от 1 до 13 дней, а в среднем составила 3-4 дня.

Желтушный период характеризовался достоверным незначительным нарастанием жалоб у большинства больных (88%, р<0,01), появлением желтухи, умеренным увеличением размеров печени (13,2 + 0,2 см - по правой среднеключичной линии), болезненностью ее нижнего края при пальпации (55%), увеличением селезенки (45%), а также биохимическими признаками цитолитического (АлАТ - 1638+176 Е/л), холестатического (билирубин - 112+9 мкмоль/л, ЩФ - 257+39 Е/л, ГГТП - 85+11 Е/л) и мезенхимально-воспалительного синдромов. Длительность желтушного периода составила в среднем 14-18 дней. В среднем темная моча регистрировалась в течение 27 дней, а пигментный криз отмечался на 14-17 день болезни.

Среди всех больных с клинической манифестацией у 26 человек (90%) ОГС протекал в желтушной и у 3 человек (10%) - в безжелтушной формах. Соответственно, при оценке степени тяжести у 14 пациентов (48%) было установлено среднетяжелое и у 15 пациентов (52%) - легкое течение заболевания.

#### При серологическом (ИФА) и вирусологическом (ПЦР) исследовании крови у больных манифестным ОГС в период разгара болезни в 79% случаев были обнаружены анти-HCVcore IgM и в 97% - РНК HCV. Ни у одного пациента не выявлялись анти-NS4.

#### Таким образом, желтушные формы ОГС характеризовались наличием короткого преджелтушного периода (чаще - по диспепсическому, несколько реже - по астеновегетативному типам) длительностью 3-4 дня (как правило, с его удлинением заболевание протекает легче). Появление желтухи сопровождается незначительным ухудшением общего состояния, слабо выраженной интоксикацией, гепатомегалией, реже минимальной спленомегалией, полилимфаденопатией и гипотонией желчного пузыря по данным УЗИ, незначительными относительными нейтропенией и лимфоцитозом. По результатам биохимических и молекулярно-биологических исследований наблюдается умеренный цитолиз и холестаз, слабо выраженные мезенхимально-воспалительная реакция и нарушение белково-синтетитческой функции печени, а также активная вирусная репликация. При этом клиническое выздоровление в среднем наступало через месяц, однако, даже к концу второго месяца сохранялись незначительные гипербилирубинемия, гиперферментемия (АЛТ) и почти у половины больных вирусная репликация при отсутствии анти-NS4. Длительность госпитализации больных клинически манифестным ОГС составила в среднем 45,4+6,0 дн. Большинство позиций, определенных нами для течения желтушных форм острого ГС не противоречат литературным данным. В то же время, как видно из работы, нами не зафиксировано ни одного случая тяжелого течения ОГС, развития тяжелых ранних осложнений заболевания, летальных исходов. По нашему мнению это связано с тем, что в наших наблюдениях исследовалось течение гепатита у лиц молодого возраста со здоровым преморбидным фоном, без сопутствующей патологии.

В группе больных ОГС у каждого третьего (15 из 44) наблюдалось латентное течение заболевания.Причем у каждого второго из этой категории пациентов при биохимическом исследовании крови не было выявлено каких-либо отклонений, однако индикация специфических маркеров HCV в сопоставлении с морфологическими изменениями в их гепатобиоптатах, позволили диагностировать у них инаппарантную форму ОГС. Другую подгруппу из 8 человек (53%) составили лица, у которых острый ГС так же протекал латентно, но при биохимическом анализе крови была выявлена гипертрансфераземия, что позволило выставить диагноз бессимптомной формы ОГС.

Ни один больной с латентно протекающим ОГС жалоб не предъявлял. При осмотре лишь у 7 пациентов в бессимптомной форме (47%) удалось выявить минимальную гепатомегалию. Другие клинические признаки у больных с латентно протекающим ОГС не наблюдались.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости у больных ОГС с латентным течением по сравнению с манифестным не было обнаружено достоверных различий по основным показателям. В 60% определялись гиперэхогенность паренхимы печени и начальные проявления перивенулярного фиброза.

Активность АлАТ у больных с бессимптомным течением ОГС превышала верхнюю границу нормы в среднем в 3,5 раза. Повышение активности АсАТ у этих больных было выражено в меньшей степени и превышало нормальный уровень в среднем в 2 раза. При бессимптомном течении уровень АлАТ достоверно выше чем при инаппарантном (р<0,05). С другой стороны активность ЩФ, ГГТП, абсолютное содержание общего билирубина, белковых фракций, титр тимоловой пробы, протромбиновый индекс находились в пределах или на верхней границе физиологических колебаний, не имели статистически значимых различий в исследуемых подгруппах и не могут служить критериями их разграничения.

Незначительное повышение относительного количества глобулинов, снижение альбуминов и, соответственно, альбумино-гаммаглобулинового коэффициента свидетельствовало о наличии минимального мезенхимально-воспалительного компонента у больных скрыто протекающим ОГС.

При вирусологическом исследовании крови больных с латентным течением ОГС у половины больных (53%) была установлена активная вирусная репликации по наличию РНК HCV, которая достоверно коррелировала с повышением активности АлАТ (r=0,67; p<0,05). Однако анти-HCVcore IgM были обнаружены только в 7% случаев. При этом определялись статистически значимые отличия в сравнении с манифестным течением ОГС по последним двум показателям (соответственно, p<0,05 и p<0,001). Кроме того, ни у одного пациента не выявлялись анти-NS4.

У больных манифестным ОГС пункционная биопсия печени проводилась в периоде реконвалесценции, после стихания остроты процесса. При этом статистический анализ показал отсутствие значимых различий по основным показателям световой микроскопии в сравнении со скрыто протекающим ОГС. В первую очередь, это наводит на мысль о единстве процессов, происходящих в печени, независимо от клинической формы острой HCV-инфекции, а во-вторых, позволяет трактовать все полученные результаты, как характерные для латентного течения ОГС.

При гистологическом исследовании биоптатов печени у всех больных ОГС отмечалась внутридольковая лимфо-плазмоцитарная инфильтрация, в 69% - липофусциноз гепатоцитов, отражающий компенсаторно-приспособительные процессы в печеночной ткани, в 62% - разрушение пограничной пластинки, в 54% - перицентральная лимфоидная инфильтрация, в 40% - ядерный полиморфизм, в 38% - наличие грануляционной ткани, свидетельствующей об уменьшении активности воспалительного процесса, в 23% - дегенерация (вакуолизация) ядер гепатоцитов, в 8% - обнаружение лимфоидных фолликулов и жировой дистрофии.

У 77% больных ОГС установлены гистологические признаки гепатита с минимальной активностью воспалительного процесса (ИГА = 1,9+0,4). В 23% случаев изменения характеризовались только скудной внутридольковой лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией, компенсаторно-приспособительными и дистрофическими процессами в печени при отсутствии лимфоидных инфильтратов в перипортальной соединительной ткани и некротизированных гепатоцитов (ИГА = 0).

Необходимо отметить, что у всех больных ОГС при морфологическом исследовании отсутствовали признаки фиброза, что вероятно связанно с недостаточным временем для развития фиброза у больных, перенесших ОГС и находящихся в периоде реконвалесценции.

Проведенный корреляционный анализ выявил сильную достоверную (p<0,05) прямую взаимосвязь между активностью воспалительного процесса в печени по данным гистологического исследования с одной стороны и активностью АлАТ (r=0,56) и наличием РНК HCV (r=0,58) в крови больных ОГС с другой стороны. Полученные данные подтверждают высокую информативность морфологических исследований в диагностике всех клинических форм ОГС, в частности, по индексу гистологической активности можно косвенно судить о степени выраженности цитолитического синдрома и активности вирусной репликации.

Таким образом особенностью латентно протекающего ОГС у лиц молодого возраста является отсутствие жалоб и клинических объективных симптомов (за исключением минимальной гепатомегалии при бессимптомной форме), увеличение толщины правой доли и вертикального размера левой доли по данным УЗИ, незначительный относительным лимфоцитоз, слабо выраженный цитолитический синдром (при бессимптомных формах) и мезенхимально-воспалительная реакция, активная вирусная репликация в половине случаев, морфологические признаки гепатита с минимальной активностью патологического процесса при отсутствии фиброза печени и анти-NS4 в сыворотке крови.

19 больных ОГС наблюдалось в стационарных условиях повторно с целью определения возможных исходов инфекционного процесса с интервалом от 6 месяцев до 3-х лет. За этот период у каждого второго пациента (у 9 из 19) были выявлены те или иные жалобы, связанные с перенесенным заболеванием, а также различные объективные клинические признаки (тяжесть в правом подреберье 42%, периодическое потемнение мочи 37% общая слабость 26%, кишечная диспепсия 21%, увеличение печени 47%, увеличение селезенки 37%, полилимфаденопатия 26%). При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости перенесших ОГС не было установлено статистически значимых различий по сравнению с больными в остром периоде болезни. Однако отмечалось незначительное увеличение толщины правой и вертикального размера левой долей печени при отсутствии изменений толщины левой доли по сравнению с нормой. Однако в 64% определялись гиперэхогенность паренхимы печени и начальные проявления перивенулярного фиброза. Признаки гипотонии желчного пузыря выявлялись в 27%, а хронического холецистита - в 7%. Обнаруживалась минимальная спленомегалия, а в 7% - увеличение лимфатических узлов в воротах селезенки. Необходимо учитывать, что к моменту выписки из стационара у больных ОГС еще сохранялись незначительные гипербилирубинемия (22,9+2,1 мкмоль/л) и гиперферментемия (АлАТ - 107,4+12,6 Е/л). Так содержание общего билирубина у перенесших ОГС составило 21,0+2,1 мкмоль/л, а активность АлАТ - 145,6+27,0 Е/л. Кроме того, отмечалось незначительное повышение выше нормы активности АсАТ, относительного содержания гамма-глобулинов, снижение относительного содержания альбуминов, альбумино-гаммаглобулинового коэффициента. Остальные биохимические показатели находились в пределах физиологических колебаний. При обследовании данной категории пациентов в 61% случаев была выявлена РНК HCV и в 33% - анти-HCVcore IgM. При этом опять определялась прямая достоверная (p<0,05) корреляция с активностью АлАТ (соответственно, r=0,63 и r=0,60) и АсАТ (соответственно, r=0,72 и r=0,57). Кроме того, в 78% случаев обнаруживались анти-NS4. При гистологическом исследовании гепатобиоптатов с одной стороны несколько реже, чем в остром периоде отмечались внутридольковая и перицентральная лимфо-плазмоцитарная инфильтрация, разрушение пограничной пластинки, липофусциноз гепатоцитов, ядерный полиморфизм, дегенерация ядер, наличие грануляционной ткани. При этом все различия в сравнении с ОГС по вышеперечисленным показателям оказались статистически незначимыми. С другой стороны было выявлено достоверное нарастание (p<0,05) активности воспалительного процесса по ИГА (с 1,9+0,4 до 3,4+0,6), в первую очередь, за счет усиления лимфоидной инфильтрации перипортальной соединительной ткани, а во вторую, за счет увеличения выраженности перипортальных и интралобулярных некрозов. При этом в 70% случаев установлены гистологические критерии гепатита со слабо выраженной активностью воспалительного процесса (ИГА = 4-8), в 10% - с минимальной активностью (ИГА = 1-3) и в 20% - отсутствие признаков воспаления (ИГА = 0). Необходимо отметить, что в 70% случаев наблюдался перипортальный фиброз, который не обнаруживался у больных ОГС. Проведенный корреляционный анализ выявил сильную достоверную (p<0,05) прямую взаимосвязь между активностью воспалительного процесса в печени по ИГА с одной стороны и выраженностью цитолитического синдрома по активности АлАТ (r=0,69) и вирусной репликации по наличию РНК HCV (r=0,94), анти-HCVcore IgM (r=0,71) в крови больных, перенесших ОГС, с другой стороны. В этой связи, а также учитывая присутствие субъективных (тяжесть в правом подреберье, потемнение мочи, общая слабость, кишечная диспепсия) и объективных (незначительное увеличение и болезненность печени при пальпации, увеличение селезенки, полилимфаденопатия) клинических признаков, результаты УЗИ (гепатоспленомегалия), незначительную гипертрансфераземию, связанную с активной вирусной репликацией (РНК HCV, анти-HCVcore IgM) и активностью воспалительного процесса по данным морфологического исследования, наличие перипортального фиброза, можно говорить о хронизации инфекционного процесса, связанного с HCV, и переходе острого ГС в хронический.

 Таким образом, проведенные повторные исследования с интервалом от 6 месяцев до 3-х лет показали, что лишь у 4 человек из 19 перенесших ОГС, наступило полное выздоровление (наличие анти-HCV при отсутствии клинических, биохимических, вирусологических и морфологических признаков поражения печени), а у 15 пациентов (78,9%) развился хронический гепатит.

Диагноз ХГС устанавливался на основании следующих критериев:

- указания на ОГС в анамнезе;

- наличие “точки отсчета” по данным эпиданамнеза, укладывающейся в сроки, характерные для хронического гепатита;

- одновременное выявление анти-HCV и анти-NS4 в сыворотке крови при отсутствии серологических маркеров других вирусных гепатитов;

- морфологические признаки гепатита при исследовании биоптатов печени.

Эпидемиологические данные у большинства больных ХГС (60%) позволили установить предполагаемую длительность инфекционного процесса, которая колебалась от 6 месяцев до 8 лет и в среднем составила около 2-х лет. У 14 человек (19%) имелись указания на перенесенный ОГС в анамнезе, что подтверждало рассмотрение обнаруженного ГС как хронического.

Наиболее часто больные ХГС жаловались на чувство тяжести, дискомфорта, а иногда болезненность в правом подреберье (40%), периодическое потемнение мочи (29%) и общую слабость (28%). Реже отмечались диспепсические расстройства (17%), кожный зуд (8%), повышенная кровоточивость десен и частые беспричинные носовые кровотечения (6%), сутавные боли (4%). При этом длительность основных жалоб в среднем составила 6 - 12 месяцев.

При клиническом осмотре установлено, что у 6% больных наблюдались единичные телеангэктазии на коже лица, шеи и груди, а у 3% - субиктеричность склер. Полилимфаденопатия выявлялась у половины пациентов. Незначительное увеличение размеров печени было установлено в 63% случаев, а болезненность ее нижнего края при пальпации - в 38%. У 28% обследованных обнаружено увеличение селезенки.

Сравнительный анализ показал, что в двух группах больных (репликация/интеграция) соотношение клинически манифестных и латентных форм ХГС практически равное и статистические различия незначимы. Так клинически манифестные формы наблюдались в 28% в фазе репликации и 39% в фазе интеграции, а латентные формы – в 72% в фазе репликации и 61% в фазе интеграции. Характер жалоб и клинических симптомов, их частота по обеим группам так же довольно близки и недостоверны.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости выявило наличие гепатомегалии (86%) и спленомегалии (62%) у значительного большинства пациентов. При этом вертикальный размер левой доли печени в фазе репликации достоверно больше (р<0,05) чем в фазе интеграции.

Результаты биохимического исследования крови позволяют полагать, что ХГС у лиц молодого возраста характеризуется слабо выраженным цитолитическим синдромом (3-4-х кратным повышением активности АлАТ и 2-х кратным повышением активности АсАТ) и незначительной диспротеинемией (минимальные повышение относительного содержания гамма-глобулинов и снижение относительного количества альбуминов и альбумино-гаммаглобулинового коэффициента).

В отличие от клинических проявлений, высокоинформативным исследованием в вопросе установления фазы ХГС оказался биохимический анализ крови. В частности, у больных ХГС в фазе репликации выраженность цитолиза (по активности АлАТ – 214, 1 + 20,5 Е/л в фазе репликации, и 72,6 + 19, 0 Е/л в фазе интеграции, по АсАТ – 93,6 + 9,4 Е/л и 42,7 + 7,2 Е/л, соответственно) была достоверно выше, чем в фазе интеграции. Кроме того, были получены статистически значимые различия и по активности ГГТП, показателям тимоловой пробы (p<0,05). При этом корреляционный анализ выявил наличие достоверной (p<0,05) тесной взаимосвязи между наличием активной репликации с одной стороны и повышением активности АлАТ (r=0,41), АсАТ (r=0,31), ГГТП (r=0,24), титра тимоловой пробы (r=0,25) с другой.

При серологическом исследовании крови в 91% случаев определялись анти-NS4 и в 45% - анти-HCVcore IgM, а при вирусологическом исследовании крови методом ПЦР в 73% - РНК HCV. Была получена сильная прямая достоверная корреляция между наличием РНК HCV и анти-HCVcore IgM (r=0,56; p<0,05). При этом важно отметить, что анти-HCV IgМ не обнаружены ни у одного больного в интегративной фазе и выявлены в 63% наблюдений у больных в репликативной фазе. Следовательно, обнаружение анти-HCV IgМ у больных ХГС свидетельствует о наличии активной репликации HCV.

Определение анти-NS4 у больных ХГС не позволяет оценить наличие вирусной репликации, поскольку как в фазе интеграции (78%), так и фазе репликации (93%) различия оказались статистически незначимыми. Однако их обнаружение с высокой долей вероятности свидетельствует о хронизации инфекционного процесса.

В практической деятельности в силу многих обстоятельств не всегда удается выполнить ПЦР или получить ее достоверные результаты. В результате проведенного сравнительного и корреляционного анализа нам удалось установить значимую корреляционную связь между отдельными клинико-лабораторными показателями и фазой ХГС. На основании выполненного пошагового дискриминантного анализа были отобраны следующие наиболее значимые признаки: наличие анти-HCVcore IgM (p<0,01), активность АлАТ (р<0,01), вертикальный размер левой доли печени по результатам УЗИ (р<0,01), содержание общего билирубина (р<0,05). На их основе была построена статистически высоко значимая (р<0,01) модель для определения фазы ХГС с общей достоверностью 90% (89% для фазы интеграции и 91% для фазы репликации):

F1 = -23,5 + 2,7 х анти-HCVcore IgM – 0,0005 х АлАТ+ 0,5 х левая доля + 0,3 х билирубин

F2 = -29,9 + 7,2 х анти-HCVcore IgM + 0,01 х АлАТ + 0,5 х левая доля +

0,2билирубин, где

 F1 - модель дискриминантных функций для фазы интеграции,

 F2 - модель дискриминантных функций для фазы репликации,

 анти-HCVcore IgM - наличие (1) или отсутствие (0) признака,

 АлАТ - активность в абсолютных единицах,

 левая доля - вертикальный размер левой доли печени в мм,

билирубин - содержание общего билирубина в абсолютных единицах. Подставив значения перечисленных признаков в эти две формулы, мы получим, соответственно, два значения. То из них, которое будет абсолютно большим, и соответствует фазе ХГС. Например, если значение F1 больше значения F2, то больного можно отнести к фазе интеграции и наоборот.

Для определения фазы ХГС только на основании некоторых биохимических и ультразвуковых показателей с общей достоверностью 85% (68% - “попадание” в фазу интеграции и 91% - “попадание” в фазу репликации) рассчитана следующая модель (p<0,01):

# F1 = -113 - 0,01 х АлАТ + 0,6 х билирубин - 2,9 х тимоловая проба - 0,1 х ГГТП + 0,9 х левая доля 2 + 0,8 х селезенка + 2,5 х альбумины +

#  0,3 х левая доля 1

F2= - 109 - 0,001 х АлАТ + 0,5 х билирубин - 2,6 х тимоловая проба –

0,03 х ГГТП + 0,8 х левая доля 2 + 0,9 х селезенка + 2,4 х альбумины +

 0,4 х левая доля 1, где

 F1 - модель дискриминантных функций для фазы интеграции,

 F2 - модель дискриминантных функций для фазы репликации, АлАТ - активность в абсолютных единицах, билирубин - содержание общего билирубина в абсолютных единицах, тимоловая проба - показатель в единицах, ГГТП - активность в абсолютных единицах, левая доля 2 - толщина левой доли печени в мм (УЗИ), селезенка - селезеночный индекс в см2 (УЗИ), альбумины - содержание в абсолютных единицах, левая доля 1 - вертикальный размер левой доли печени в мм (УЗИ).

Подставив значения перечисленных признаков в эти две формулы, мы получим, соответственно, два значения. То из них, которое будет абсолютно большим, и соответствует фазе ХГС. Например, если значение F1 больше значения F2, то больного можно отнести к фазе интеграции и наоборот.

При гистологическом исследовании биоптатов печени у 95% больных ХГС отмечалась внутридольковая лимфо-плазмоцитарная инфильтрация, у 60% - разрушение пограничной пластинки, у 40% - перицентральная лимфоидная инфильтрация и жировая дистрофия, у 38% - липофусциноз гепатоцитов, у 29% - обнаружение лимфоидных фолликулов, у 19% - наличие грануляционной ткани, у 18% - дегенерацию ядер гепатоцитов и у 9% - ядерный полиморфизм.

При определении ИГА признаки гепатита с минимальной активностью патологического процесса установлены в 48%, а со слабовыраженной - в 43%; главным образом, за счет лимфоидной инфильтрации перипортальной соединительной ткани (92%), выраженности перипортальных некрозов (72%) и, в меньшей степени, за счет выраженности интралобулярных некрозов (8%). В остальных случаях (9%) изменения характеризовались только скудной внутридольковой лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией, компенсаторно-приспособительными и дистрофическими процессами в печени при отсутствии лимфоидных инфильтратов в перипортальной соединительной ткани и некротизированных гепатоцитов (ИГА = 0). В среднем ИГА для больных ХГС составил 3,0 + 0,2.

При оценке фиброза было установлено его отсутствие или незначительные проявления фиброзирования портальных трактов в 37%, наличие выраженного портального фиброза и неполных порто-портальных септ в 55%, присутствие сформированных порто-портальных септ в 8%.

Необходимо отметить, что по мере прогрессирования и клинической манифестации инфекционного процесса происходило как достоверное увеличение активности воспалительного процесса (ИГА - 2,6+0,3 и 3,8+0,3, для латентного и манифестного ХГС, соответственно, p<0,01), так и достоверное усиление выраженности фиброза (1,4+0,1 и 2,0+0,1, соответственно, p<0,05).

Cравнительный, а также корреляционный анализ с одной стороны не выявил достоверных различий как по выраженности активности воспалительного процесса и фиброза, так и по другим морфологическим показателям в зависимости от репликативной активности вируса. С другой стороны была установлена прямая достоверная корреляция между активностью патологического процесса в печени по данным гистологического исследования и выраженностью цитолитического синдрома (r=0,35; p<0,05).

Таким образом, ХГС у лиц молодого возраста, как правило, характеризуется относительно редкими ссылками на ОГС в анамнезе, преимущественно бессимптомным и реже - малосимптомным (чувство тяжести в правом подреберье, периодическое потемнение мочи, общая слабость, незначительная гепатоспленомегалия и полилимфаденопатия), течением. При этом отмечается минимальная гепатоспленомегалии по результатам УЗИ, слабо выраженный цитолиз и диспротеинемия. Морфологические признаки ХГС отличаются минимальной или слабо выраженной активностью патологического процесса и перипортальным фиброзом. В то же время часто регистрируется активная вирусная репликация, и обнаруживаются анти-HCV NS4.

Репликативные формы ХГС у лиц молодого возраста достоверно отличаются от интегративных большим увеличением вертикального размера левой доли печени по результатам УЗИ, более выраженным повышением активности АлАТ, АсАТ, ГГТП, титра тимоловой пробы, наличием анти-HCVcore IgM при несущественных различиях по клиническим проявлениям и морфологическим изменениям.

Сравнительный анализ латентных форм острого и хронического ГС показал, что скрыто протекающий ХГС достоверно отличался от ОГС лишь наличием полилимфаденопатии, анти-NS4, портального фиброза и более частым обнаружением анти-HCVcore IgM. В этой связи учитывая малое количество отличительных признаков, нередко их разобщенность, в практической деятельности часто возникают затруднения в диагностике латентных форм ГС. В наших исследованиях удалось установить значимую взаимосвязь между некоторыми клинико-лабораторными показателями, морфологическими изменениями и характером течения латентных форм ГС. В результате пошагового дискриминантного анализа удалось построить достоверную модель (p<0,01) для определения характера течения (острый/хронический) латентного ГС с общей достоверностью 87% (73% - “попадание” в ОГС и 91% - “попадание” в ХГС):

F1 = - 55 + 0,4 х анти-HCVcore IgM + 0,2 х СОЭ + 6,5 х печень + 4 х лейкоциты - 2,4 х фиброз + 1,2 х моноциты +0,6 х палочкоядерные + 0,3 х эозинофилы

F2 = - 55 + 2,8 х анти-HCVcore IgM - 0,3 х СОЭ + 7,2 х печень + 3 х лейкоциты - 0,6 х фиброз + 0,8 х моноциты + 1,4 х палочкоядерные + 0,5 х эозинофилы

В данных формулах :

F1 - модель дискриминантных функций для ОГС, F2 - модель дискриминантных функций для ХГС, анти-HCVcore IgM - наличие (1) или отсутствие (0) признака, CОЭ - показатель в мм/ч, печень - размер по правой среднеключичной линии в см, лейкоциты - показатель в абсолютных единицах, фиброз - признак в баллах, моноциты - показатель в относительных единицах (%), палочкоядерные - показатель в относительных единицах (%), эозинофилы - показатель в относительных единицах (%).

Подставив значения перечисленных признаков в эти две формулы, мы получим, соответственно, два значения. То из них, которое будет абсолютно большим, и соответствует характеру течения латентного ГС. Например, если значение F1 больше значения F2, то больного можно отнести к ОГС и наоборот.

Таким образом, проведенные нами исследования клинических, лабораторных и морфологических проявлений ГС у лиц молодого возраста позволил выявить ряд особенностей, которые могут быть использованы в диагностической работе. Построенные нами с использованием дискриминантного анализа математические модели позволяют, используя общедоступные методы исследования (осмотр, общеклинический и биохимический анализы крови, УЗИ органов брюшной полости), а по возможности - определение анти-HCVcore IgM, гистологическое исследование гепатобиоптатов, с высокой достоверностью дифференцировать острый ГС от хронического, а так же установить активность вирусной репликации не прибегая к ПЦР.

В Ы В О Д Ы

1. Желтушные формы острого гепатита С у лиц молодого возраста характеризуются коротким (3-4 дня) преджелтушным периодом преимущественно по диспепсическому типу, легким и среднетяжелым течением со слабо выраженной интоксикацией, гепатомегалией, реже минимальной спленомегалией, полилимфаденопатией и гипотонией желчного пузыря, незначительными относительными нейтропенией и лимфоцитозом, умеренными цитолизом (1638+176 Е/л) и холестазом, слабо выраженными мезенхимально-воспалительной реакцией и нарушением белково-синтетитческой функции печени, а также активной вирусной репликацией (РНК HCV - 97% и анти-HCVcore IgM - 79%) при отсутствии анти-NS4.

2. Латентные формы острого гепатита С у лиц молодого возраста протекают при отсутствии жалоб и клинических объективных симптомов (за исключением минимальной гепатомегалии), незначительным относительным лимфоцитозом, слабо выраженными цитолитическим синдромом (при бессимптомных формах, АлАТ - 191+17 Е/л) и мезенхимально-воспалительной реакцией, активной вирусной репликацией в половине случаев (РНК HCV - 53%), морфологическими признаками гепатита с минимальной активностью патологического процесса (77%) при отсутствии фиброза печени и анти-NS4 в сыворотке крови.

3. Исходом острого гепатита С у лиц молодого возраста в большинстве случаев - 78,9% является его трансформация в хронический гепатит. Это подтверждается диспансерным наблюдением за переболевшими, а также длительным сохранением в крови перенесших желтушные формы ОГС незначительных гипербилирубинемии (22,3+1,3 мкмоль/л), гиперферментемии (АлАТ - 112+15 Е/л) и почти у половины больных активной вирусной репликации (РНК HCV).

4. Хронический гепатит С у лиц молодого возраста характеризуется отсутствием клинических проявлений острого гепатита С в анамнезе, малосимптомным (чувство тяжести в правом подреберье, периодическое потемнение мочи, общая слабость, незначительное увеличение печени и полилимфаденопатия) или бессимптомным течением, с наличием минимальной гепатоспленомегалии по результатам УЗИ, слабо выраженными цитолизом (не более чем 3-4-х кратное нарастание активности АлАТ) и диспротеинемией, активной вирусной репликацией (РНК HCV - 73% и анти-HCVcore IgM - 45%), наличием анти-NS4 (91%), морфологическими признаками гепатита с минимальной (48%) или слабо выраженной (43%) активностью патологического процесса и перипортальным (включая порто-портальные септы) фиброзом (63%). При этом репликативные формы достоверно отличаются от интегративных большим увеличением вертикального размера левой доли печени по результатам УЗИ, более выраженным повышением активности АлАТ (214+21,0 Е/л и 73+19,0 Е/л), АсАТ, ГГТП, титра тимоловой пробы, наличием анти-HCVcore IgM (63% и 0%) и не различаются между собой по клинической симптоматике и морфологическим изменениям.

5. Латентные формы ХГС у лиц молодого возраста достоверно отличался от аналогичных форм ОГС наличием полилимфаденопатии (60% и 0%), анти-NS4 (91% и 0%), портального фиброза (51% и 0%) и более частым обнаружением анти-HCVcore IgM (37% и 7%). Отсутствие морфологических различий (за исключением фиброза) между латентно протекающими хроническими и острыми гепатитами свидетельствует о гистологической неспецифичности инфекционного процесса в печени при HCV-инфекции, что делает неинформативной световую микроскопию гепатобиоптатов (при отсутствии фиброза) для диагностики характера течения ГС (острый/хронический) у лиц молодого возраста.

6. Диагностика фазы ХГС (с достоверностью от 89% в фазе интеграции до 91% в фазе репликации) и характера течения скрыто протекающего ГС (с достоверностью от 73% при ОГС до 91% при ХГС) у лиц молодого возраста возможна при использовании специально разработанных математико-статистических моделей, учитывающих множественные взаимосвязи клинических, лабораторных и морфологических признаков.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Обнаружение анти-HCVcore IgM у больных ХГС свидетельствует о наличии репликативной фазы болезни, а у пациентов скрыто протекающим ГС косвенно указывает на возможное хроническое течение инфекции.

2. Выявление анти-NS4 у больных ГС подтверждает наличие хронического гепатита.

3. Морфологическое исследование биоптатов печени может применяться только для подтверждения или исключения синдрома гепатита по результатам световой микроскопии и не должно использоваться для определения фазы (репликация/интеграция) ХГС и характера течения HCV-инфекции (острое/хроническое) при отсутствии фиброза.

4. Наиболее информативными критериями диагностики фазы ХГС (репликация/интеграция) при отсутствии исследования на РНК HCV методом ПЦР являются (в порядке значимости): наличие анти-HCVcore IgM, активность АлАТ, вертикальный размер левой доли печени по результатам УЗИ и содержание общего билирубина. С их учетом построена и может быть использована высоко достоверная модель диагностики фазы ХГС с общим вероятным “попаданием” 90%, которая необходима для выбора адекватной тактики лечения.

5. Наиболее информативными критериями диагностики характера течения (острое/хроническое) латентного ГС являются (в порядке значимости): наличие анти-HCVcore IgM, показатель CОЭ, размер печени по правой среднеключичной линии, количество лейкоцитов, наличие фиброза, содержание моноцитов, палочкоядерных нейтрофилов и эозинофилов. С их учетом целесообразно использовать построенную достоверную модель диагностики характера течения латентного ГС с общим вероятным “попаданием” 87%, что крайне важно для правильного проведения врачебной экспертизы у лиц молодого, в особенности призывного возраста.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.

1. Некоторые клинико-лабораторные и морфологические изменения у бессимптомных носителей вирусов гепатитов В и С // Инфектология. Достижения и перспективы. Тезисы докладов юбилейной научной конференции, посвященной 100-летию первой в России кафедры инфекционных болезней. – С.-Петербург, 1996. – С.81-82. (в соавт. с Ждановым К.В., Лобзиным Ю.В., Мукомоловым С.Л., Кошилем О.И., Жеголевым К.Д., Бацковым С.С., Чирским В.С., Никитиным В.Ю., Бельгесовым Н.В.).
2. Маркеры активной вирусной репликации у больных со скрыто протекающими хроническими формами вирусных гепатитов В и С // Росс. журн. Гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1997. – т. VII, - № 5 -, Приложение № 4, С. (в соавт. с Ждановым К.В., Лобзиным Ю.В., Мукомоловым С.Л., Кошилем О.И., Жеголевым К.Д., Бацковым С.С., Чирским В.С., Никитиным В.Ю., Бельгесовым Н.В.).
3. Маркеры активной вирусной репликации скрыто протекающей хронической формы вирусного гепатита С у лиц молодого возраста // Тезисы докладов итоговой конференции военно-научного общества слушателей I факультета и клинических ординаторов. – С.-Петербург, 1998. – С.79.
4. Латентное течение вирусного гепатита С у лиц молодого возраста // Тезисы докладов научной конференции “Инфекционные болезни: Новое в диагностике и терапии”. – С.-Петербург, 1998. – С.29.
5. Clinical and morphologic features in HCV asymptomatic “carriers” // J. of Hepatology, 1998, V. 28, № 1, P. 214. (K.Zhdanov, Y.Lobzin, S.Mukomolov, S.Povzun, V.Chirsky, V.Plotnikova, O.Koshil, P.Korshunov.)