**Герасун Олександр Борисович. 1. Клініко-епідеміологічні та імунопатогенетичні особливості HВeAg-негативного HBV DNA-позитивного хронічного гепатиту В : Дис... канд. наук: 14.01.13 – 2007**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | Герасун О.Б.Клініко-епідеміологічні та імунопатогенетичні особливості HВeAg-негативного HBV DNA-позитивного хронічного гепатиту В. – Рукопис.  Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. – Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського АМН України, Київ, 2007.  На підставі обстеження хворих на ХГВ та HBsAg-позитивний цироз печінки (130), встановлено, що на частку HBeAg-негативного HBV DNA-позитивного варіанта інфекційного процесу припадає 33,3% ХГВ та 55,2% ЦП (р<0,02).  За нашими даними, зараження первинно мутантним по core-гена штамом HBV може відбуватися не більше ніж у 2% хворих на ГГВ.  Вплив вторинної імуносупресії на розвиток мутацій HBV досліджували у групі хворих на ХГВ з тХНН, корегованою програмним гемодіалізом. Вираженого впливу набутої імуносупресії на розвиток HBeAg-негативності не встановлено.  Під час вивчення впливу противірусної терапії на формування HBeAg-негативності встановлено прямий зв’язок між активністю препарату та його мутагенним ефектом.  Клінічний перебіг ХГВ у HВeAg-негативних HBV DNA-позитивних хворих вирізнявся схильністю до спонтанної нормалізації рівня АлАТ, меншою активністю запально-некротичних процесів у печінці зі збереженням темпів розвитку фіброзу та частішим виникненням кріоглобулінемії.  Дослідження особливостей імунопатогенезу HBeAg-негативного HBV DNA-позитивного ХГВ показало, що інверсія HBeAg супроводжується зменшенням сенсибілізації імуноцитів до HBeAg та HBсAg.  Розроблено новий метод визначення сенсибілізації до HBeAg та HBсAg за інтенсивністю синтезу -ІНФ та ФНП- у культурі лейкоцитів периферійної крові. | |
| |  | | --- | | У дисертації теоретично узагальнено та по-новому вирішено наукову задачу з вивчення поширеності, особливостей клініки та імунопатогенезу НВeAg-негативного НВV DNA-позитивного ХГВ; досліджено вплив противірусної терапії на формування НВеАg-негативності зі збереженням реплікації НВV DNA та розглянуто особливості формування позапечінкових проявів у хворих з відсутністю НВеАg. Розроблено новий метод вивчення сенсибілізації до антигенів HBV за синтезом -ІНФ та ФНП- у культурі лейкоцитів периферійної крові; показано, що ХГВ з інверсією НВеАg є принципово новою формою інфекційного процесу.  1. Інверсія HBeAg на HBeAb є закономірним етапом розвитку ХГВ і виявляється в 72,2% хворих; у 38,9% спостережень це зумовлено переходом до інтегративної форми ХГВ (HBeAg “-”, НВV DNA “-”), в 33,3% – формуванням НВеАg-негативної НВV DNA-позитивної форми ХГВ.  2. НВеАg-негативний НВV DNA-позитивний варіант інфекційного процесу виявляється у третини нелікованих хворих на ХГВ (33,3%) та у понад половини нелікованих хворих на HBsAg-позитивний ЦП (55,2%), що свідчить про значну поширеність у регіоні дослідження мутантного по pre-core/core штаму НВV.  3. Противірусна терапія ХГВ сприяє інверсії HBeAg зі збереженням реплікації НВV DNA; існує прямий зв’язок між противірусною та мутагенною активністю препаратів альфа-інтерферону. З непегільованих препаратів альфа-інтерферону розвиткові НВеАg-негативності зі збереженням реплікації НВV DNA найчастіше сприяє Інтрон-А (21,4%), лаферон викликає інверсію НВеАg у 9,1% хворих; лікування індуктором ендогенного інтерферону – циклофероном не призводить до pre-core/core мутації. Комбінована терапія (інтерфероном та аналогом нуклеозидів – зеффіксом) запобігає розвиткові мутації НВV.  4. Клінічний перебіг НВеАg-негативного НВV DNA-позитивного ХГВ, порівняно з НВеАg-позитивним ХГВ, характеризується монотоннішим перебігом із тенденцією до нормалізації активності АлАТ, частішим розвитком кріоглобулінемії з хронічною нирковою недостатністю та системним васкулітом, зокрема з акроціанозом; у хворих на НВеАg-негативний НВV DNA-позитивний ХГВ у тканині печінки менше виражені запально-некротичні зміни, але частіше наявні ознаки портальної гіпертензії та інтенсивніший фіброз печінки.  5. Інверсія НВеАg у хворих на ХГВ супроводжується поступовим зменшенням сенсибілізації не тільки до НВеАg, але й до НВсАg. Вміст -ІНФ та ФНП- у супернатанті культури лейкоцитів, що стимульована HBeAg або НВсАg, характеризує рівень сенсибілізації лімфоцитів до антигенів НВV. | |