 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ**

**ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ ім. Л.В. ГРОМАШЕВСЬКОГО**

АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

**ОЛІПЕР ОЛЕНА АНАТОЛІЇВНА**

УДК 616-071:572.7:616.36-002:61-002

**КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ**

**ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С У НОН-РЕСПОНДЕРІВ ТА МЕТОДИ ЙОГО МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ**

**14.01.13 – інфекційні хвороби**

**Автореферат**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата медичних наук**

Київ – 2009

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті   
ім. М.І. Пирогова МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор **Мороз Лариса Василівна**, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, завідувач кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології, Заслужений лікар України.

**Офіційні опоненти:**

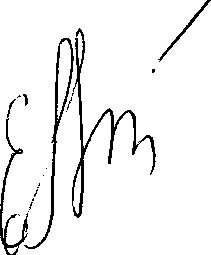
* + - доктор медичних наук, професор **Дубинська Галина Михайлівна**, ВДНЗ України «Українська стоматологічна медична академія» МОЗ України, завідувач кафедри інфекційних хвороб і епідеміології;
    - кандидат медичних наук, старший науковий співробітник **Боброва** **Ірина Анатоліївна**, ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб   
      ім. Л.В. Громашевського АМН України», завідувач консультативною поліклінікою.

Захист відбудеться «\_04\_» грудня 2009 р. о «11» годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.26.614.01 при ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України» за адресою: 03038, м.Київ, вул. М. Амосова, 5.

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України» за адресою: 03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 5.

Автореферат розісланий «3» листопада 2009 р

**Вчений секретар**

**спеціалізованої вченої ради**

**кандидат медичних наук О.Л. Панасюк**

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми**. HCV-інфекція залишається однією з основних проблем сучасної гепатології та є чинником розвитку хронічного гепатиту, цирозу печінки і первинної гепатоцелюлярної карциноми. За останніми даними ВООЗ в світі інфіковано майже 3 % населення, що складає понад 170 млн. людей (Возіанова Ж.І., 2005, Марієвський В.Ф., 2007, Кулырова Б.М., 2007, Гураль А.Л., 2007, Ахминеєва А.Х., 2008). При ХГС прогноз захворювання обумовлений, насамперед, швидкістю формування цирозу печінки, а саме: темпами фіброзування печінкової тканини. З цієї точки зору HCV-інфекція може розглядатися в якості захворювання, основними характеристиками якого слугують вираженість запалення та фіброзування печінкової тканини.

За даними регістраційних клінічних досліджень частота відсутності відповіді на сучасну противірусну терапію пегельованим інтерфероном-α та рибавірином складає 31-35 %, частота рецидивів протягом 24 тижнів спостереження після закінчення лікування - 11-13 % (Hadziyannis S. et al., 2004, Zeuzem S., 2005, Боброва И.А., 2006, C. Baleriola, 2009). Згідно з прогнозами до 2015 року кількість хворих, які не відповіли або продемонстрували рецидив після сучасної комбінованої ПВТ, зрівняється з кількістю первинних хворих на ХГС, котрі раніше не отримували лікування. В останні роки розробляються алгоритми індивідуалізації ПВТ, що дозволяють в ряді випадків скоротити термін лікування за умови збереження високого шансу на виліковування або, навпаки, пролонгувати з метою підвищення частоти досягнення вірусологічної відповіді. У лікуванні хворих, які не відповіли на попередній курс терапії, або з рецидивом після нього, активно вивчаються комбінації інгібіторів протеази або полімерази з комбінованою ПВТ.

Незважаючи на успіхи в проведені ПВТ, у хворих на ХГС залишаються невирішеними питання пошуків предикторів її ефективності. При регресійному аналізі всієї популяції хворих, які отримували комбіновану ПВТ, до підтверджених несприятливих факторів досягнення стійкої вірусологічної відповіді віднесено 1-й генотип вірусу, негроїдну расу пацієнтів, стеатоз печінки (Poynard T., 2003, Thomopoulos K.C., 2005, Marcellin P. et al., 2007). Роль інших факторів у відсутності вірусологічної відповіді на лікування в даний час дискутується.

Рутинними показниками ефективності ПВТ слугують нормалізація активності печінкових ферментів та елімінація вірусної РНК з сироватки. Однак з урахуванням важливості морфологічної перебудови тканини печінки, особливу актуальність набуває дослідження біоптатів печінки та оцінка динаміки гістологічних показників на фоні ПВТ. У зв’язку з великим значенням процесу фіброзування в розвитку ураження печінки при ХГС важливим є моніторування фіброгенезу. Пункційна біопсія печінки, залишаючись «золотим стандартом» діагностики ХГС, не завжди може використовуватись на етапах моніторування перебігу хвороби та ефективності лікування через травматичність процедури, можливість виникнення ускладнень, а також через необхідність кваліфікованих морфологів. Саме з цієї причини багато уваги приділяється розробці різноманітних неінвазивних маркерів для оцінки фіброзу, що володіють специфічністю до тканини печінки. Серед останніх розглядаються матриксні металопротеїнази, що відіграють провідну роль у перетворенні позаклітинного матриксу (Соболева Г.М., 2007, Eisele S. 2008). Роль ММП в процесах фіброзоутворення підтверджена в нечисленних експериментальних роботах, однак зовсім мало відомо стосовно їх ролі в формуванні фіброзу печінки при ХГС (Lebensztejn DM. et al., 2007,[Tseng GC](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Tseng%20GC%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus). et al., 2008).

При застосування комбінованої ПВТ, в тому числі у випадках відсутності стійкої вірусологічної відповіді, у більшості хворих спостерігається зменшення ступеня активності запальної інфільтрації, некрозів та стабілізація або регрес фіброзу печінки (Блохина Н.П., 2003, Rubin R. et al., 2008). Однак згідно з сучасними консенсусами з лікування ХГС, відсутність відповіді на ПВТ є критерієм його припинення і нагальною стає проблема пошуку ефективних антифібротичних засобів (Koike K., 2006, Lee K.S., 2006). Інгібування ренін-ангіотензинової системи, можливо, є найбільш перспективною стратегією в лікуванні фіброзу печінки. Антагоністи рецепторів ангіотензину ІІ широко застосовуються в якості антифібротичних засобів у пацієнтів з хронічними захворюваннями нирок і серця та є достатньо безпечними при довготривалому призначенні (Colmenero J. et al., 2007, Kim M.Y., 2008). На даний момент існує мало інформації у відношенні застосування цих засобів у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки. Попередні пілотні дослідження у пацієнтів з ХГС підтверджують, що антагоністи рецепторів ангіотензину ІІ можуть здійснювати істотний вплив на прогресування фіброзу ([Gatsura SV](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Gatsura%20SV%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstract)., 2004, [Renke M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Renke%20M%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus). et al., 2008). Саме з цієї причини існує необхідність визначення ролі антагоністів рецепторів ангіотензину ІІ в якості можливого антифібротичного засобу при ХГС.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана на кафедрі інфекційних хвороб ВНМУ ім. М.І. Пирогова, що безпосередньо займається проблемою вірусних гепатитів і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри “Вивчення взаємозв’язку вірусних, генетичних та метаболічних факторів з особливостями перебігу хронічних вірусних гепатитів В та С” (№ держреєстрації 0104U003541).

Мета дослідження: визначити особливості перебігу ХГС у хворих, які не відповіли на ПВТ, на основі оцінки клініко-біохімічних та морфологічних показників прогресування фіброзу печінки та удосконалити засоби антифібротичної корекції.

**Завдання дослідження:**

1. Оцінити особливості клінічного перебігу ХГС у пацієнтів з 1в генотипом, які не відповіли на противірусну терапію.
2. Встановити характер змін біохімічних показників активності запального процесу у хворих на ХГС, які не відповіли на противірусну терапію.
3. Визначити ступінь фібротичних змін у хворих на ХГС з 1в генотипом, які не відповіли на противірусну терапію
4. Оцінити діагностичну цінність змін вмісту металопротеїнази -2 в сироватці крові хворих на ХГС для визначення ступеня фіброзу.
5. Визначити антифібротичну дію лозартану у пацієнтів з ХГС 1в генотипу, які не відповіли на противірусну терапію.

***Об’єкт дослідження -* хронічний вірусний гепатит С у хворих з 1в генотипом, які не відповіли на противірусну терапію.**

***Предмет дослідження -* клініко-біохімічні показники, серологічні та вірусологічні тести, морфологічні зміни в печінці у хворих на ХГС.**

***Методи дослідження:*** в роботі використані епідеміологічні, клінічні, біохімічні, серологічні, інструментальні, морфологічні методи дослідження. Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою пакету програм SPSS 12 та «STATISTICA 5,5», а також застосовувався кагортний профільний аналіз клінічної ефективності схем лікування хворих на ХГС.

Наукова новизна одержаних результатів. **Вперше на основі** комплексного дослідження встановлена частота відсутності відповіді на комбіновану ПВТ у хворих на ХГС, які інфіковані 1-м генотипом вірусу та визначені особливості перебігу захворювання у даної категорії пацієнтів.

Зазначено, що у обстежених нами хворих на ХГС предикторами неефективності ПВТ є високий рівень вірусного навантаження при незмінних сироваткових показниках цитолізу.

Вперше визначена роль ММП-2 як сироваткового маркеру фібротичних змін в тканині печінки.

Встановлено, що морфологічні зміни в тканині печінки у хворих нон-респондерів специфічні для даного захворювання, однак, характеризуються значними запальними змінами, явищами гемосидерозу та вираженим фіброзом.

Вперше за допомогою когортного профільного аналізу доведений антифібротичний ефект застосування антагоністу рецепторів ангіотензину ІІ лозартану в комплексній терапії хворих на ХГС, які не відповіли на попередню ПВТ.

Практичне значення роботи. **Виявлені основні предиктори ефективності проведення ПВТ у хворих на ХГС, які інфіковані 1-м генотипом вірусу, що полягають в поєднанні клінічних, біохімічних, вірусологічних та морфологічних показників.**

**Запропонований неінвазивний сироватковий маркер ММП-2, що відображає ступінь фібротичних змін в тканині печінки хворих на ХГС.**

Розроблена система лікувальних заходів, що спрямована на уповільнення процесів фіброзоутворення у хворих на ХГС, які не відповіли на ПВТ з застосуванням комбінованої гепатопротекторної та антифібротичної терапії.

Впровадження результатів дослідження в практику. **Результати дослідження впроваджені в практику роботи Вінницького міського гепатологічного центру МКЛ №1, гастроентерологічного відділення Вінницької клінічної обласної лікарні ім. М.І. Пирогова, інфекційного відділення Хмільницької районної лікарні, Київської міської клінічної лікарні №5, обласної інфекційної лікарні м. Хмельницького.**

**Наукові за матеріалами дисертації використовуються в навчальному процесі кафедр інфекційних хвороб та дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України.**

Особистий внесок здобувача. **Дисертаційна робота виконана на кафедрі інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України. Автором персонально проаналізована наукова література з досліджуваної проблеми, проведений патентно-інформаційний пошук. Розроблено реєстраційну карту хворих Вінницького гепатологічного центру на базі МКЛ №1.** **Автором проведений комплексний аналіз, систематизація, інтерпретація отриманих результатів дослідження та їх статистична обробка, проаналізовані дані лабораторних та інструментальних досліджень, написані всі розділи роботи. Дисертант оволоділа методиками і приймала участь в проведенні клінічних та біохімічних досліджень, що проводились в лабораторії кафедри інфекційних хвороб ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Морфологічне дослідження біоптатів печінки проводилось на кафедрі патологічної анатомії ВНМУ ім. М.І. Пирогова МОЗ України. Статистична обробка результатів досліджень проводилась дисертантом на кафедрі соціальної медицини та організації охорони здоров’я ВНМУ ім. М.І. Пирогова МОЗ України під керівництвом професора О.М. Очередька.**

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи висвітлені на наукових засіданнях кафедри інфекційних хвороб (Вінниця, 2007, 2008, 2009), науково-практичній конференції «Актуальні питання фармакотерапії у загальній практиці – сімейній медицині» (Вінниця, 2007), науково-практичній конференції з участю міжнародних спеціалістів «Сучасні підходи до діагностики та лікування у клінічній інфектології» (Харків, 2007), науково-практичному семінарі «Актуальні питання лікування пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом С» (Вінниця, 2008), науково-практичній конференції з міжнародною участю і пленуму Асоціації інфекціоністів України «Інфекційні хвороби у клінічній та епідеміологічній практиці» (Львів, 2009), науково-практичній конференції «Гастроентерологія сьогодні: успіхи, проблеми та шляхи їх вирішення» (Дніпропетровськ, 2009), конференції товариства інфекціоністів Вінницької області «Основні питання сучасної інфектології» (Вінниця, 2009), науково-практичній конференції «Сучасні напрямки розвитку дитячої гастроентерології» (Вінниця, 2009).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових робіт, з них 4 в фахових журналах, затверджених ВАК України, та 5 в збірниках матеріалів науково-практичних конференцій та з'їздів.

**Об'єм та структура дисертації.** Роботу виконано за загальноприйнятою формою на 152 сторінках машинописного тексту. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, розділу "Матеріали та методи", 3-х розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел. Список використаних джерел викладено на 27 сторінках та включає 108 джерел вітчизняних та 132 зарубіжних авторів. Дисертація ілюстрована 43 таблицями та 16 рисунками.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

Матеріали та методи дослідження. Під спостереженням на першому етапі дослідження знаходилось 210 хворих на ХГС, інфікованих 1в генотипом вірусу, які отримували комбіновану ПВТ. Серед обстежених чоловіків було 125 (59,5 %), жінок 85 (40,5 %), середній вік пацієнтів склав 37 ± 9,8 років.

Всі хворі знаходились на стаціонарному або амбулаторному лікуванні в Вінницькому міському гепатологічному центрі (інфекційне відділення №2, МКЛ №1 м. Вінниці), Рівненському міському гепатологічному центрі, в гепатологічних відділеннях м. Києва та Полтави. Групу співставлення склали 31 практично здорових жителів Подільського регіону, відбір яких проводився на базі науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України. Середній вік їх становив 35,8±1,9 років.

Верифікація діагнозу проводилась на основі вивчення епідеміологічного анамнезу, фізикального обстеження хворих (зокрема, визначення індексу маси тіла), комплексу загальноклінічних, біохімічних, імунологічних, молекулярно-біологічних, інструментальних та морфологічних методів досліджень. Діагноз ХГС був підтверджений виявленням HCV-RNA в сироватці крові хворих на тест- системах фірми АмплиСенс (Росія). Всім хворим на ХГС проводилось дослідження вірусного навантаження (низьке вірусне навантаження -   
≤600000 МЕ/мл, високе вірусне навантаження – >600000 МЕ/мл) на початку та на 12-му тижні ПВТ, на діагностичних тест-системах НПФ "ДНК-Технология" (Росія). Дослідження здійснювались в Українському лікувально-діагнос-тичному центрі (м. Київ).

У всіх хворих проводилась оцінка основних біохімічних синдромів: цитолізу, холестазу, печінково-клітинної недостатності загальноприйнятими методами. Ступінь біохімічної активності патологічного процесу згідно з міжнародною класифікацією захворювань печінки (Лос-Анджелес, 1994) встановлювали за рівнем підвищення активності АЛТ. Синдром цитолізу оцінювали шляхом визначення активності АЛТ та АСТ уніфікованими методами Райтмана-Френкеля (Меншиков В.В., 1987), синдром холестазу оцінювали визначенням активності ЛФ, ГГТП за швидкістю вивільнення 4-нiтроанiлiну з γ-глутамiлнiтроанiлiду та вмістом білірубіну, який визначали уніфікованим методом Єндрасика-Грофа (Меншиков В.В., 1987), синдром печінково-клітинної недостатності оцінювали уніфікованими методами за вмістом загального білку (мікробіуретовий метод), альбуміну, холестерину та величину протромбінового індексу уніфікованим методом Ілька.

Для оцінки наявності і вираженості аутоімунного компоненту застосовували визначення антинуклеарних антитіл (ANA) в сироватці крові методом ІФА на тест системах Трініті Біотех (США). Вміст α-фетопротеїну для оцінки ризику виникнення ГЦК визначали методом ІФА.

Вміст ММП-2 сироватці крові 84 хворих на ХГС нон-респондерів визначали методом ІФА на тест-системах Quantikine (R & D Systems, США) в лабораторії Вінницького обласного центру профілактики та боротьби зі СНІДом.

УЗ-обстеження органів черевної порожнини виконувались на УЗ сканері "Toshiba SSA-220A" (Японія) конвексним датчиком 3,75 МГц.

З метою оцінки активності запальних процесів та стадії фіброзу печінки 136 хворим на ХГС (84 нон-респондери та 52 респондери), проводилась черезшкірна пункційна біопсія міжреберним доступом, зрізаючою голкою типу "UNICUT G 16" фірми "Bard" (Німеччина). Матеріал фіксували у 10% буферному розчині формаліну. Використовували загальногістологічні методики фарбування: гематоксилін-еозином, пікрофуксином по Ван-Гізону, фарбування за Перлсом. Оцінку активності некрозо-запального процесу та стадії фіброзу здійснювали за системою МETAVIR (Франція, 1994) на кафедрі патологічної анатомії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Всім 210 хворим на ХГС, які були інфіковані 1 генотипом вірусу, на першому етапі призначалась комбінована ПВТ згідно Європейського консенсусу 2002 р. Вона включала в себе застосування пегельованого інтерферону альфа-2а по 180 мкг/тиждень або пегельованого інтерферону альфа-2в в дозі залежно від маси тіла хворого підшкірно та рибавірину в залежності від маси тіла щоденно.

Наступним кроком нашого дослідження було виявлення хворих, які не відповіли на ПВТ. Критерієм включення хворих в основну групу дослідження був негативний результат лікування, а саме позитивна ПЛР-HCV через 12 тижнів від початку комбінованої ПВТ. У відповідності до визначення ефективності фармакотерапії були сформовані 2 групи хворих в залежності від застосованих препаратів для терапії. 38 хворих першої групи отримували гепатопротекторну терапію (урсодезоксихолієву кислоту) в середньодобовій дозі 10 мг/кг/д. В другу групу увійшли 46 пацієнтів, які отримували гепатопротекторну терапію (урсодезоксихолієву кислоту) в середній дозі 10 мг/кг/д та антифібротичну терапію (лозартан) в добовій дозі 50 мг щоденно. Період контрольованого лікування засобами терапії тривав 52 тижні. Ефективність лікування контролювали, як за динамікою основних клінічних синдромів, так і за наведеними вище лабораторними показниками. Лабораторні показники визначались на початку та через 52 тижнів лікування. Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою пакету програм SPSS 12 (ліцензійний номер 9593869, належить кафедрі інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України)та «STATISTICA 5,5» (належить ЦНІТ ім. М.І. Пирогова, ліцензійний № АХХR910A374605FA). Оформлення та друк роботи виконувались в текстовому редакторі Word (Вороненко Ю.В., Москаленко В.Ф., 2000).

**Результати досліджень та їх обговорення**

Згідно отриманим нами даним відсутність відповіді на комбіновану ПВТ (позитивна ПЛР на 12 тижні лікування) спостерігалась у 84 (40 %) хворих на ХГС (рис. 1). Серед хворих нон-респондерів було 54 (64,29 %) чоловіка та 30 (35,71 %) жінок. Аналіз розподілу пацієнтів обох груп за віком встановив, що серед хворих нон-респондерів переважали особи старшого віку. Більше половини хворих нон-респондерів було в віці старше 40 років - 60,71 %, а в групі більше 50 років хворих нон-респондерів, було в 5 разів більше, ніж пацієнтів респондерів (33,33 % та 6,35 % відповідно). Середній вік хворих з групи нон-респондерів складав 43,88±1,29 років та був вищий, ніж у пацієнтів респондерів, де даний показник становив 34,16±1,35 років (р<0,001). Хворі на ХГС, які не відповіли на ПВТ, мали індекс маси тіла 29,9±0,05 кг/м2, що був вищим, ніж у хворих респондерів, у яких він становив 23,4±0,2 кг/м2  (р<0,001).

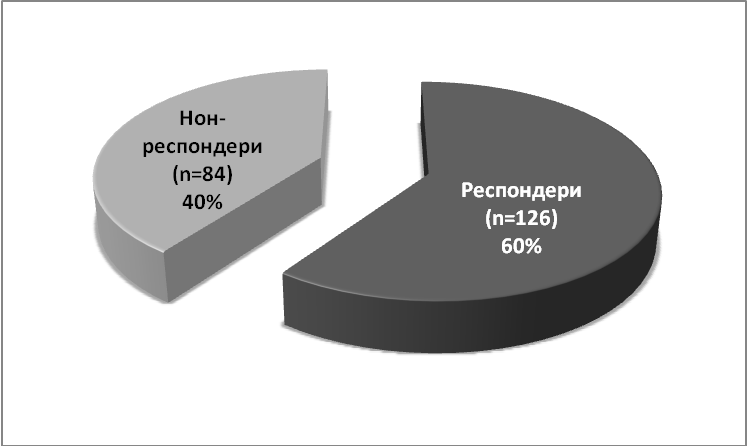


Рис. 1. Розподіл хворих в залежності від їх відповіді на ПВТ.

Найбільша кількість хворих обох груп інфікувалась під час різноманітних парентеральних маніпуляцій. На даний шлях інфікування вказували 45,24 % респондерів та 39,29 % нон-респондерів. Гемотрансфузії в анамнезі були виявлені у 28,57 % пацієнтів з групи, які не відповіли на ПВТ, що було в 2,5 рази частіше, ніж серед хворих, які відповіли на терапію (15,08 %).

Співставлення рівнів вірусного навантаження в групах хворих на ХГС, які відповіли або не відповіли на лікування, виявило, що серед останніх в 1,3 рази частіше фіксувались особи з високим вірусним навантаженням.

Серед хворих нон-респондерів переважали особи з тривалістю хвороби більше 5 років (69,05 %), тоді як серед респондерів їх було 38,89 %. Середня тривалість ХГС в групі нон- респондерів складала 6,38±1,17 років, тоді як серед респондерів 4,67±0,67 років.

Клінічне обстеження пацієнтів з ХГС встановило, що незалежно від відповіді на попередню ПВТ у хворих обох груп найчастіше спостерігались ознаки астено-вегетативного синдрому. Так, скарги на підвищену втомлюваністю були у 92,06 % хворих з групи респондерів та 91,67 % нон-респондерів. Загальне нездужання турбувало 81,75 % пацієнтів, які відповіли на терапію та 80,95 % хворих, які на відповіли на ПВТ. Переважна кількість хворих на ХГС відмічала наявність симптомів диспепсичного синдрому, при цьому найбільш частими скаргами у них були відчуття важкості в правому підребер’ї у 67,46 % пацієнтів, які відповіли на терапію та 66,67 % хворих, які не відповіли на ПВТ. Ознаки артралгічного синдрому були виявлені у 16,67 % хворих з групи респондерів та у 16,66 % пацієнтів нон-респондерів.

Нами було достовірно частіше виявлено ознаки жовтяниці у вигляді субіктеричності склер та видимих слизових при фізикальному обстеженні пацієнтів з групи, які не відповіли на ПВТ. Так, жовтяниця спостерігалась у 9,52 % нон-респондерів, в той же час дана ознака була лише у 3,17 % пацієнтів з групи респондерів (р <0,01).

Достовірно частіше виявилось збільшення розмірів печінки за результатами фізикального обстеження та УЗ-дослідження органів черевної порожнини у хворих з групи нон-респондерів порівняно з пацієнтами, які відповіли на терапію. За отриманими нами даними гепатомегалія визначалась у 86,90 % хворих нон-респондерів, тоді як даний симптом спостерігався у тільки у 74,60 % респондерів. Спленомегалія фіксувалась відповідно у 36,90 % та 19,84 % обстежених пацієнтів.

Незначна частина хворих обох груп мала супутню патологію, при чому кількість таких хворих в групах достовірно не відрізнялась між собою. Лише у хворих на ХГС, які не відповіли на терапію, нами був встановлений компенсований цукровий діабет (4,76 %).

Нами була виявлена суттєва різниця в зміні показників синдрому цитолізу в залежності від відповіді на лікування. У хворих нон-респондерів відповідно в 6,5 та 3,9 рази частіше зустрічались особи з нормальним рівнем АлАт та АсАТ в сироватці крові порівняно з групою хворих на ХГС, які відповіли на терапію. Підвищені рівні ЛФ та ГГТ в 4 рази частіше виявлялись в групі хворих нон-респондерів.

Рівень α-фетопротеїну в групі нон-респондерів в 3,6 разів перевищував рівень у здорових людей, в той же час його підвищення в групі респондерів було в 1,9 разів. В цілому рівень α-фетопротеїну у хворих, які відповіли на терапію, був в 1,8 разів вищим в порівнянні з групою респондерів.

Спостерігалось зниження рівня гемоглобіну в 2,5 рази частіше у хворих, які не відповіли на ПВТ, в порівнянні з групою пацієнтів, які відповіли на терапію. Зниження кількості еритроцитів достовірно частіше, в 1,5 рази зустрічалась в групі нон-респондерів. Найбільша різниця спостерігалось відносно кількості тромбоцитів, їх зниження було виявлено в 3 рази частіше у хворих, які не відповіли на терапію.

Було виявлено підвищення рівня ММП-2 в сироватці крові хворих на ХГС порівняно зі здоровими особами в 4,5 рази, що достовірно залежало від стадії фіброзу печінки (табл. 1). Так, у хворих з наявністю F1 рівень ММП-2 підвищувався в 1,6 рази, F2 – майже втричі, F3 - в 4,8 рази у порівнянні зі здоровими людьми. Однак найбільш суттєві зміни рівня ММП-2 були зафіксовані в групі хворих з наявністю морфологічних ознак цирозу печінки (F4), де його підвищення сягнуло більше ніж в 7 разів.

Показано, що чинником, котрий істотно впливає на рівень ММП-2 в сироватці крові хворих на ХГС, є ступінь фіброзу печінки. Наведене положення доводить той факт, що при F2, F3 та F4 вміст ММП-2 в сироватці крові достовірно зростав відповідно в 1,78, 2,90 та 4,32 рази.

*Таблиця 1*

**Рівень ММП-2 в сироватці хворих на ХГС в залежності від ступеня фіброзу за METAVIR**

|  |  |
| --- | --- |
| Показники  Стадія фіброзу | ММП-2 (нг/мл) |
| Здорові особи (n=31) | 175,15±5,38 |
| Хворі на ХГС (n=84) | 790,59±36,2\* |
| F1 (n=10) | 288,7±6,93\* |
| F2 (n=23) | 514,8±2,43\* |
| F3 (n=29) | 836,48±2,48\* |
| F4 (n=22) | 1247,9±3,19\* |

*Примітка*. \* - p<0,001 - різниця достовірна між групами здорових та хворих на ХГС, які не відповіли на противірусну терапію.

Наступним кроком нашого дослідження був пошук специфічних морфоло-гічних відмінностей в тканині печінки у хворих в залежності від їх відповіді на лікування. Дослідження гепатобіоптатів хворих на ХГС, які не відповіли на ПВТ, встановило наявність надзвичайної варіабельності морфологічних змін, що відображають ступінь активності запально-некротичних процесів, фіброгенезу та їх співвідношення. У частини пацієнтів при відносно помірній інфільтрації портальних трактів лімфоцитами, гістіоцитами, фібробластами спостерігались широкі поля внутрічасточкового некрозу, обмеженого незначною кількістю клітин запального характеру, що свідчило про високий ступінь активності запального процесу (А3) у даної групи пацієнтів, які не відповіли на лікування.

В біоптатах печінки хворих виявлялось або розрідження позаклітинного матриксу набряковою рідиною, або його нерівномірне ущільнення через присутність в ньому неструктурованих глибчастих, іноді з тенденцією до утворення фібрілярних мас. На фоні набряку та розширення просторів Діссе клітини Купфера набухали і десквамувалися в просвіті синусоїдів. Іноді синусоїдальні клітини (ендотеліоцити, клітини Купфера) витягувались і нагадували гладеньком’язові волокна, що прилягали до зовнішньої мембрани гепатоцитів та імітували перицелюлярний фіброз.

Ознаки стеатозу печінки у хворих нон-респондерів практично завжди поєднувався з гідропічною дистрофією. Дрібно- та крупнокрапельна жирова дистрофія, як правило, носила осередковий характер. Для високоактивних форм ХГС у хворих, які не відповіли на ПВТ, характерним був кілінг гепатоцитів.

Високий ступінь активності патологічного процесу в тканині печінки у хворих нон-респондерів іноді поєднувався із осередковим, але досить значним гемосидерозом переважно пери портальних ділянок часточок. Перевантаження органу гемосидерином визначалось навіть при фарбуванні зрізів гематоксилін-еозином і спостерігалось як в макрофагах, так і в гепатоцитах.

У більшості хворих з групи нон-респондерів в тканині печінки при морфологічному дослідженні була виявлена або тенденція до формування цирозу печінки (F3), або наявність уже сформованого цирозу печінки (F4).

У значної кількості хворих на ХГС, які не відповіли на терапію, спостерігалося істотне порушення гістоархітектоніки печінки, виявлялись ознаки портального фіброзу тканини печінки, що відповідало F3-F4. При цьому портальні тракти були розширені, серед клітинних елементів переважали фібробласти та колагенові волокна при значно зменшеній кількості лімфоцитів та макрофагів та зруйнованій термінальній пластинці.

Морфологічне дослідження біоптатів тканини печінки хворих на ХГС встановило, що мінімальні запальні зміни (А1) були зареєстровані у 15,39 % хворих, які відповіли на ПВТ, та у 10,71 % пацієнтів нон-респондерів. У найбільшого відсотку хворих обох груп була виявлена помірна активність запального процесу в печінці (А2), що спостерігалась у 61,54 % респондерів та у 46,43 % нон-респондерів. В той же час, зміни, що відповідали ступеню активності запалення А3, в 1,9 рази частіше виявлялись при морфологічному дослідженні біоптатів печінки хворих на ХГС, які не відповіли на терапію порівняно з респондерами (42,86 % проти 23,07 %).

Аналіз розподілу хворих на ХГС в залежності від ступеня фіброзу встановив, що відсутність морфологічних ознак фіброзу печінки (F0) спостерігалась лише у хворих-респондерів на ПВТ, яких було 5,77 %. Початкова стадія фіброзу печінки (F1) зустрічалась у третини хворих з групи респондерів - 30,77 % та лише у 11,90 % пацієнтів нон-респондерів. Кількість хворих з фібротичними змінами, що відповідали F2 була відповідно 40,39 % в групі респондерів та 27,38 % у нон-респондерів. В той же час кількість пацієнтів з ознаками F3 в групі хворих, які не відповіли на ПВТ, становила 34,53 % та в 2,2 рази перевищувала кількість хворих респондерів - 15,38 %. Ще більша різниця була зафіксована при визначенні морфологічної картини цирозу печінки (F4), що спостерігалася в 3,4 рази частіше серед хворих на ХГС нон-респондерів - 26,19% порівняно з групою пацієнтів респондерів - 7,69 %.

Проведене дослідження встановило наявність різниці в перевантаженні тканини печінки залізом в залежності від відповіді на проведену ПВТ. Ознаки гемосидерозу печінки при гістологічному дослідженні були виявлені у 60,71 % хворих нон- респондерів, що було достовірно частіше, ніж в групі респондерів, серед яких дана ознака спостерігалась у 34,62 %. Переважна кількість хворих з групи нон-респондерів 70,59 % мала виражений гемосидероз III- IV ступенів, тоді як у пацієнтів респондерів гемосидероз III- IV ступенів зустрічався лише в 21,15 % випадків.

У незначної кількості хворих обох груп був виявлений стеатоз печінки, що спостерігався у 28,57 % пацієнтів нон-респондерів та 23,07 % респондерів. В жодному випадку нами не було визначено вираженого стеатозу печінки з жировою інфільтрацією понад 60 % гепатоцитів. В біоптатах хворих з ознаками стеатозу печінки нами був виявлений переважно перипортальний фіброз.

В процесі дослідження отримано дані, що свідчать про ефективність лікування фібротичних змін в печінці протягом 52-х тижнів у хворих на ХГС. З усіх показників цитолізу відбувалось зниження рівню ЛДГ в сироватці крові в 1,5 рази, що було в більшій мірі виражено в групі хворих при комбінованій терапії з застосуванням лозартану.

Нами був виявлений суттєвий вплив лікування на динаміку показників холестазу, особливо в групі хворих, які отримували комбіновану терапію з застосуванням лозартану. Так, рівні ЛФ та ГГТ сироватки крові в цій групі знизились відповідно в 1,3 та 1,6 разів порівняно з початком лікування.

В групі хворих, які отримували лише гепатопротекторну терапію, спостерігалось зростання рівню ММП-2 в сироватці крові протягом 52 тижнів при всіх стадіях фіброзу печінки в 1,1 рази порівняно з початком лікування.

Протилежна картина спостерігалася в групі хворих, які отримували лозартан. В цілому спостерігалося зниження рівня цього показника в 1,2-1,3 рази. Рівень ММП-2 був вірогідно нижчий у групі хворих, які отримували лозартан, порівняно з пацієнтами, лікування яких проводилось лише гепатопротекторами, при всіх стадіях фіброзу (табл. 2).

*Таблиця 2*

**Динаміка рівня ММП-2 у хворих на ХГС під впливом гепатопротектерної та антифібротичної терапії**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Ступінь фіброзу | Рівень ММП-2 в сироватці крові, нг/мл | |
| до лікування | після лікування |
| F1 n=5 | 295,80±9,80 | 250,8±16,40\* |
| F2 n=13 | 520,45±3,09 | 405,60±1,87\* |
| F3 n=16 | 840,16±3,51 | 697,50±1,54\* |
| F4 n=12 | 1248,15±3,47 | 1008,52±0,89\* |
| Всі хворі n=46 | 802,00±49,60 | 647,50±39,07\* |

*Примітка.* \* - p<0,001 - різниця достовірна між групами до та після лікування.

При застосуванні когортного профільного аналізу було встановлено достовірне зниження рівнів показника циротичних змін ММП-2 внаслідок лікування схемою з лозартаном (WL=0,9253 р=0,0269), більш інтенсивне лікування з лозартаном достовірно швидше (WL=0,9310 р=0,0230) зменшує рівні ММП-2 порівняно з стандартною терапією та ефект зниження ММП-2 призначення схеми з лозартаном порівняно з гепатопротекторною терапією ще достовірно виразніший у пацієнтів з підвищеною вагою тіла (WL=0,9475 р=0,0490) (табл. 3).

*Таблиця 3*

**Парціальні середні показника ММП-2 в динаміці лікування хворих**

**нон-респондерів на гепатит С**

| Схема лікування | ММП-2 до лікування | ММП-2 після лікування |
| --- | --- | --- |
| без лозартану | 538,69 | 562,39 |
| з лозартаном | 751,00 | 593,70 |

Лікування з застосуванням гепатопротекторної та антифібротичної терапії з лозартаном не впливало на рівень вірусного навантаження та при цьому не спостерігалося різниці в індексі гістологічної активності.

**ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової задачі, що полягає у вивченні особливостей перебігу ХГС у хворих, які не відповіли на противірусну терапію, характер змін біохімічних показників активності запального процесу та ступінь фібротичних змін в печінці. З залученням широкого комплексу біохімічних, імуноферментних, інструментальних і морфологічних методів встановлено діагностичну цінність матриксної металопротеїнази-2 в сироватці крові для визначення ступеня фіброзу та вирішено завдання патогенетичного лікування шляхом удосконалення діагностики та фармакологічної корекції.

1. Проведене дослідження встановило, що серед обстежених хворих на ХГС з 1-м генотипом вірусу у 40 % пацієнтів спостерігалась відсутність відповіді на проведену противірусну терапію на кінець 12 тижня лікування. Серед хворих нон-респондерів переважали особи в віці старше 40 років   
(60,71 %) та тривалістю хвороби більше 5 років (69,05 %). Окрім того, хворі нон-респондери мали індекс маси тіла та високе вірусне навантаження в 1,3 рази більші порівняно з хворими респондерами.

2. Клінічний перебіг ХГС у хворих нон-респондерів супроводжувався переважанням жовтяниці та гепатомегалії у порівнянні з групою респондерів (відповідно, на 6,35 % та 12,3 %), крім того, в 6,4 та 3,9 рази частіше зустрічались особи з нормальним рівнем АлАт та АсАТ в сироватці крові. Підвищені рівні ЛФ та ГГТ в 4 рази частіше виявлялись в групі хворих нон-респондерів.

3. Морфологічне дослідження біоптатів печінки хворих на ХГС виявило гістологічні ознаки, характерні для HCV-інфекції: некрозодистрофічні, запальні та фібропластичні. Характерним була лімфоцитарно-макрофагальна інфільтрація портальних трактів, утворення тілець Каунсильмена, поява кілінгових некрозів. В той же час серед хворих нон-респондерів була виявлена достовірно більша кількість осіб зі значними запальними змінами в печінці (89,3 %) та вираженим фіброзом (60,7 %), більше половини пацієнтів нон-респондерів при гістохімічному дослідженні за реакцією Перлса мали ознаки вираженого гемосидерозу III- IV ступенів.

4. В залежності від ступеня фіброзу (F2, F3 і F4) рівень ММП-2 в сироватці крові хворих достовірно зростав, відповідно, від 1,78 до 2,90 і 4,32 рази. Таким чином, вміст ММП-2 в сироватці крові хворих на ХГС об’єктивно віддзеркалює ступінь фібротичних змін в тканині печінки.

5. Комплексна фармакотерапія хворих на ХГС нон-респондерів з застосу-ванням гепатопротекторної та антифібротичної терапії дозволила протягом 52-тижневого терміну досягти покращення клінічних та лабораторних проявів захворювання (зниження рівня лактатдегідрогенази, лужної фосфатази та гамаглутамілтрансферази в 1,5, 1,3 та 1,6 рази відповідно) порівняно з початком лікування. Крім того, відбувалося вірогідне зниження рівня ММП-2 в сироватці крові в 1,2-1,3 рази, що може вказувати на уповільнення фіброзоутворення та покращення гістологічної картини в печінці.

6. Дослідження ефективності комбінованої фармакотерапії за когортним профільним аналізом показало істотну перевагу лікування із застосуванням гепатопротекторної та антифібротичної терапії, що призвело до достовірного зниження показників холестазу та цитолізу (WL=0,85649 р=0,0178) за рахунок змін рівнів білірубіну і ЛДГ (F=4,32 p=0,042; F=5,61 p=0,021), а також показника циротичних змін - ММП-2 (WL=0,9253 р=0,0269), що було достовірно виразнішим у пацієнтів з підвищеною вагою тіла (WL=0,9475 р=0,0490).

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. В практичній діяльності лікаря-інфекціоніста та гастроентеролога слід враховувати, що підвищений індекс маси тіла пацієнтів, хворих на ХГС, вік понад 40 років, тривалість захворювання більше 5 років, високе вірусне навантаження, незмінені рівні активності ферментів цитолізу, наявність високої активності та виражених фібротичних змін в тканині печінки можуть бути предикторами неефективності комбінованої противірусної терапії.
2. Підвищений вміст ММП-2 в сироватці крові хворих на ХГС є фактором, котрий ускладнює перебіг захворювання та зменшує ефективність фармакотерапії. Комплекс лабораторних тестів для оцінки стану фібротичних змін в печінці повинен включати визначення рівня ММП-2 в якості сироваткового маркеру фіброзу.
3. Програма лікування хворих на ХГС при відсутності відповіді на противірусну терапію протягом 12 тижнів має включати застосування комбінованої гепатопротекторної та антифібротичної терапії впродовж 52 тижнів. В якості антифібротичного засобу може бути рекомендований препарат лозартан в дозі 50 мг., що призводить до вірогідного зниження рівня ММП-2 в сироватці крові внаслідок уповільнення фіброзування тканини печінці та покращення якості життя пацієнтів.

**СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Мороз Л. В. Особливості формування фіброзу печінки при хроніч-ному гепатиті С та методи його лікування / Л. В. Мороз, О. А. Оліпер // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2008. - №12(2). - С. 477-480 (*Особистий внесок – дисертантом вивчені дані сучасної світової літератури, здійснено пошук літературних джерел. Підготовка роботи до друку*).
2. Мороз Л. В. Рівень матриксної металопротеїнази-2 – сироватковий маркер фіброзу у хворих на хронічний гепатит С / Л. В. Мороз, О. А. Оліпер // Сучасні інфекції. - 2009. - №1. - С. 82-84 (*Особистий внесок – зібрання матеріалу щодо даної теми, часткове проведення дослідження на визначення матриксної металопротеїнази-2 в сироватці крові у 84 хворих на ХГС, статистичне опрацювання динаміки змін показника ММП-2, що показує ступінь фіброзу в печінці*).
3. Мороз Л. В. Оцінка антифібротичної дії лозартану при лікуванні хворих на хронічний гепатит С, які не відповіли на противірусну терапію / Л. В. Мороз, О. А. Оліпер // Сучасна гастроентерологія. - 2009. - №1(45). - С. 83-85 (*Особистий внесок – пошук літератури, опрацювання та узагальнення результатів антифібротичної дії препарату лозартану, підготовка статті до друку*).
4. Мороз Л. В. Гемосидероз печінки у хворих на хронічний гепатит С / // Л. В. Мороз, О. Ф. Турський, О. А. Оліпер, Д. П. Іпатова // Вісник морфології. - 2009. - №15(1). - С. 107-110 (*Особистий внесок – статистична обробка отриманих результатів. Підготовка роботи до друку*).
5. Оліпер О. А. Досвід застосування комбінованої противірусної терапії у хворих на хронічний гепатит С / О. А. Оліпер // ХІІІ університетська (ХХХХІІІ вузівська) науково-практична конференція молодих вчених та фахівців: тези доп. – Вінниця, 2007. - С. 30-31.
6. Мороз Л. В. Досвід застосування комбінованої противірусної терапії у хворих на хронічний гепатит / Л. В. Мороз, О. А. Оліпер //Сучасні підходи до діагностики та лікування у клінічній інфектології : матеріали наук.-практ. конф. з участю міжнародних спеціалістів, 14 лист. 2007 г. – Харків, 2007. - С. 107-108. (*Особистий внесок –пошук літератури, опрацювання та узагальнення результатів комбінованої противірусної терапії, підготовка статті до друку*).
7. Мороз Л. В. Эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С / Л. В. Мороз, Е. А. Олипер // Материалы четырнадцатой Российской гастроэнтерологической недели, 6-8 окт. 2008 г. – Москва, 2008. - С. 99. (*Особистий внесок – статистична обробка отриманих результатів. Підготовка роботи до друку*).
8. Мороз Л. В. Клініко-лабораторна характеристика хворих на хронічний гепатит С, які не відповіли на противірусну терапію / Л. В. Мороз, О. А. Оліпер //Досягнення і проблеми клінічної інфектології : матеріали наук.-практ. конф., 21-22 тр. 2008 р. : тези доп. – Тернопіль, 2008. – С. 69-70. (*Особистий внесок – зібрання матеріалу по даній темі, опрацювання та узагальнення результатів комбінованої противірусної терапії, підготовка статті до друку*).
9. Мороз Л. В. Оцінка антифібротичної дії лозартану при лікуванні хворих на хронічний гепатит С, які не відповіли на противірусну терапію / Л. В. Мороз, В. М. Дудник, О. А. Оліпер // Інфекційні хвороби у клінічній та епідеміологічній практиці : мат. наук.-практ. конф., 21-22 тр. 2009 р. : тези доп. – Львів, 2009. – С. 26-28. (*Особистий внесок – пошук літератури, опрацювання та узагальнення результатів антифібротичної дії препарату лозартану*).

# АНОТАЦІЯ

**Оліпер О.А. Клініко-морфологічні особливості перебігу хронічного гепатиту С у нон-респондерів та методи його медикаментозної корекції.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. – ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України», Київ, 2009.

В дисертації проведена оцінка особливостей клінічного перебігу у хворих ХГС з 1в генотипом, які не відповіли на противірусну терапію. Визначено ступінь фібротичних змін у хворих нон-респондерів та досліджено в їх сироватці крові вмісту матриксної-металопротеїнази-2. Доведена антифібротична дія антагоністу рецептора ангіотензину-ІІ лозартана.

Встановлено, що нон-респондери мали індекс маси тіла та високе вірусне навантаження в 1,3 рази більшe порівняно з хворими респондерами.

Виявлена достовірна більша кількість осіб нон-респондерів зі значними запальними змінами в печінці та вираженим фіброзом, які при гістохімічному дослідженні за реакцією Перлса мали ознаки вираженого гемосидерозу III- IV ступенів.

Встановлено, достовірне зростання в залежності від ступеня фіброзу рівня ММП-2 в сироватці крові хворих, які не відповіли на ПВТ.

Показано істотну перевагу лікування із застосуванням гепатопротекторної та антифібротичної терапії, що призвело до достовірного зниження показників холестазу та цитолізу, особливо виразного у пацієнтів з підвищеною вагою тіла.

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, нон-респондери, матриксна металопротеїназа-2, фіброз, лозартан.

АННОТАЦИЯ

**Олипер Е.А. Клинико-морфологические особенности течения хронического гепатита С у нон-респондеров и методы его медикаментозной коррекции.**– Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – инфекционные болезни. – ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского АМН Украины», Киев, 2009.

В диссертационной работе представлены результаты клинического и лабораторного обследования 210 больных ХГС с 1в генотипом, которые получали ПВТ.

Клиническая часть роботы включала изучение эпидемиологического анамнеза, физикального обследования больных, комплекса общеклинических, биохимических, иммунологических, молекулярно-биологических, инстру-ментальных и морфологических методов исследований.

Выявлено, что у 40 % пациентов с ХГС, инфицированных 1-в генотипом вируса, наблюдалось отсутствие ответа на проведенную ПВТ на 12 неделе лечения. Среди нон-респондеров преобладают люди в возрасте старше 40 лет (60,71 %) и длительностью заболевания больше 5 лет (69,05 %).

Установлено, что нон-респондеры имели высокий индекс массы тела и повышенную вирусную нагрузку в 1,3 раза больше в сравнении с больными респондерами.

Наибольшее число пациентов в группах респондеров и нон-респондеров инфицировалась при различных парентеральных манипуляциях.

Клиническое течение ХГС у больных нон-респондеров сопровождалось преобладанием желтухи и гепатомегалии в сравнении с группой больных респондеров.

Показано достоверное, в зависимости от степени фиброза, увеличение уровня сывороточной ММП-2 у больных ХГС.

Морфологическое исследование биоптатов печени больных ХГС опре-делило гистологические признаки, которые характерны для HCV-инфекции, а именно, некрозодистрофические, воспалительные и фибропластические.

Выявлено достоверно большее количество пациентов с ХГС нон-респондеров со значительными некровоспалительными изменениями в ткани печени, гемосидерозом III- IV степени и выраженным фиброзом.

Установлена эффективность комбинированной гепатопротекторной и антифибротической терапии с применением рецептора ангиотензина-ІІ лозартана, что приводит к достоверному снижению показателей холестаза, цитолиза при 52-х недельном курсе терапии, особенно у пациентов с повышенной массой тела.

В группе больных, которые получали только гепатопротекторную терапию, фиксировалось увеличение уровня ММП-2 в сыворотке крови на протяжении 52 недель терапии при всех стадиях фиброза печени в 1,1 раза по сравнению с началом лечения.

Противоположная картина отмечалась в группе больных, получавших лозартан. В целом снижение уровня ММП-2 в сыворотке крови наблюдалось в 1,2-1,3 раза. Уровень ММП-2 был достоверно ниже в группе больных, получавших лозартан, по сравнению с пациентами, лечение которых проводилось только гепатопротекторами, при всех стадиях фиброза.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, нон-респондеры, матриксная металлопротеиназа-2, фиброз, лозартан.

**summary**

**Oliper O.A. Clinical and morphological features of chronic hepatitis C in non-respondents and methods of its drug treatment.**-The Manuscript.

The thesis on the competition of the scientific degree of candidate of the medical sciences on specialty 14.01.13 – Infectious Diseases. Institute of Epidemiology and Infectious Diseases named after L.V. Gromashevskiy of Academy of Medical sciences of Ukraine, Kiev, 2009.

The thesis is dedicated to evaluation of clinical course peculiarities in HCV patients with genotype 1b who did not respond to antiviral therapy. Degree of antifibrotic changes in non-respondents has been defined and matrix-metalloprotainase-2 contents in patients’ blood serum investigated. Antifibrotic effect of losartan which is an antagonist of angiotensin-ІІ receptor has been proved.

It was determined that non-respondents had 1.3 times higher body weight index and high viral load in comparison with sick patients.

Serious inflammation changes in liver and strongly marked fibrosis have been found in non-respondents who showed the signs of hemosiderosis of III-IV stages, which were revealed at histochemical investigation by Perls reaction.

It was proved that valid MMP-2 increase in patients’ blood serum who didn’t respond to antiviral therapy depends on fibrosis level.

The survey showed essential advantage of hepatoprotective and antifibrotic therapy in treatment of patients with high weight which led to substantial decrease of cholestasis and cytolysis indexes.

**Key words**: chronic hepatitis C, non-respondent, matrix-metalloprotainase-2, fibrosis, losartan.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ANA – антинуклеарні антитіла

HCV – вірус гепатиту С

HCV-RNA – рибонуклеїнова кислота вірусу гепатиту С

MMP-2 – матриксна металопротеїназа -2

АлАт – аланінамінотрансфераза

АсАт – аспартатамінотрансфераза

ГГТ – гамаглутамілтрансфераза

ІФА – імуноферментний аналіз

ЛДГ – лактатдегідрогеназа

ЛФ – лужна фосфатаза

ММП-2 – матриксна металопротеїназа -2

ПБП – пункційна біопсія печінки

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

ПВТ – противірусна терапія

РНК – рибонуклеїнова кислота

УЗД – ультразвукове дослідження

Підписано до друку 27.10.2009 р. Замовл. № 1304

Формат 60х90 1/16 ум. Друк. арк. 0,8 друк офсетний.

Наклад 100 примірників.

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М.І.Пирогова, Пирогова, 56.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>