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

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

**ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ім. М.І. ПИРОГОВА**

*На правах рукопису*

**ШКОНДІНА ОЛЕНА ФЕЛІКСІВНА**

УДК 575.191:616.36-002:616.9-036.2:616-071:616

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С**

**В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ГЕНОТИПУ ВІРУСУ**

**14.01.13 – інфекційні хвороби**

**Автореферат**

**на здобуття наукового ступеню**

**кандидата медичних наук**

**Науковий керівник:**

Заслужений лікар України,

завідувач кафедри інфекційних хвороб, д.мед.н., професор

**Мороз Лариса Василівна**

**Київ - 2008**

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність проблеми**. Серед усіх захворювань печінки найбільш актуальним на теперішній час є гепатит С (ГС), який є важливою проблемою медичної науки і охорони здоров'я всіх країн світу, яка з кожним роком загострюється ще більше. Насамперед, це пов'язано з широким розповсюдженням, прогресуючим зростанням захворюваності, вираженим поліморфізмом клінічних проявів, складністю структури епідеміологічного процесу, множинністю шляхів та факторів передачі збудника, високою частотою формування хронічних захворювань печінки – хронічного гепатиту (ХГ), цирозу печінки (ЦП) та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК).

За даними багатьох авторів, рівень інфікованості населення планети вірусом гепатиту С (HCV) складає більше 3% та інфікованість набуває характеру пандемії, що робить проблему ГС глобальною (Гураль А.Л., Марієвський В.Ф. та співавт., 2004, 2007; Никитин И.Г., Сторожаков Г.И., 2002; Федоров И.Г., Шифф Ю.Р., 2000; Alter M.J., Seeff L.B., 2000).

У вивченні різних аспектів проблеми ХГС досягнуто значних успіхів, однак залишаються частково невизначеними питання патогенезу та взаємозв'язку особливостей клінічного перебігу захворювання з генетичною неоднорідністю вірусу.

Ідентифікація генотипів HCV має велике значення не тільки для розшифровки епідеміологічних зв'язків, але й в клінічній практиці, оскільки вважають, що різноманітністю генотипів можна пояснити відповідні відмінності в клінічному перебігу ХГС, а також випадки рефрактерності до лікування інтерферонами у частини хворих (Лучшев В.И., Санин Б.И., Жаров С.Н., 2004; Мороз Л.В., 1999; Шерлок Ш., Дули Дж., 1999). Дотепер остаточно не з'ясований взаємозв'язок важкості захворювання та присутності в організмі конкретного генотипу вірусу. Йдуть спроби пов'язати ті чи інші відмінності у вірусному геномі з різними клінічними показниками – важкістю процесу, частотою ускладнень, відповіддю на противірусну терапію (Зубов А.Д. и др., 2005; Wiese M., Berr F., Lafrem M. et al., 2000; Berg T., Hopst U., Stark K. et al., 1997; Vargas H.E.,
Wang L.F., Laskus T. et al., 1997).

За даними деяких дослідників у 72% інфікованих 1b генотипом вірусу ХГС має важкий перебіг, з переходом в цироз (Иванис В.А. и др., 2007; Wiese M., Berr F., Lafrem M. et al., 2000). Разом з тим, при інфікуванні іншими генотипами HCV приблизно з однаковою частотою зустрічались важкі та легкі форми хвороби (Pontisso P., Ruvoletto M.G., Nicoletti M. et al., 1995; Seeff L.B., Hoofnagle J.H., 2003).

Проведені в різних країнах епідеміологічні дослідження показали істотні географічні розбіжності щодо поширеності різних генотипів HCV. Однак, в Україні ще практично не проводились дослідження клініко-лабораторних та морфологічних особливостей ХГС в залежності від генотипу вірусу. Враховуючи це, з нашої точки зору актуальним є дослідження по визначенню генетичної неоднорідності HCV та зв'язку генотипу з перебігом захворювання. Дані щодо поширеності різних генотипів HCV в Центральній Україні, зокрема у Подільському регіоні, відсутні. Виявлення реальної поширеності різних генотипів HCV у співвідношенні з переважаючими шляхами і факторами інфікування при відсутності засобів специфічної профілактики є однією з передумов для проведення ефективного епідеміологічного аналізу, розробки профілактичних та протиепідемічних заходів.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана згідно плану науково-дослідних робіт Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова і є фрагментом наукової роботи кафедри інфекційних хвороб "Вивчення взаємозв'язку вірусних, метаболічних та генетичних факторів з особливостями перебігу хронічних вірусних гепатитів В та С", № державної реєстрації – 0104V003552. Дисертант був співвиконавцем теми.

**Мета роботи:** оцінити взаємозв'язок різних генотипів HCV з перебігом ХГС на основі визначення його епідеміологічних, клінічних, біохімічних та морфологічних особливостей.

**Завдання дослідження:**

1. Виявити поширеність різних генотипів вірусу серед хворих на ХГС в Подільському регіоні України, частоту їх визначення в залежності від віку, статі, шляхів та факторів інфікування.
2. Визначити клінічні та лабораторні особливості перебігу ХГС у хворих в залежності від генотипу HCV.
3. Дослідити ступінь морфологічних змін в тканині печінки у хворих з різними генотипами HCV.
4. Дослідити вміст селену та глутатіонпероксидази в сироватці крові хворих на ХГС з різними генотипами HCV.
5. Оцінити взаємозв'язок між епідеміологічними, біохімічними та морфологічними змінами у хворих на ХГС в залежності від генотипу HCV та побудувати структурну модель захворювання, яка відображала б зв'язки між складовими перебігу.

*Об'єкт дослідження* **-** хронічний гепатит С, генотипи HCV, інфекційний процес, методи лабораторної діагностики.

*Предмет дослідження* **-** особливості перебігу ХГС в залежності від генотипу вірусу, біохімічні та морфологічні особливості ХГС у хворих з різними генотипами HCV.

*Методи дослідження:* епідеміологічні, клінічні, біохімічні, серологічні, інструментальні, молекулярно-біологічні, морфологічні, статистичні методи.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше в Подільському регіоні України виявлена поширеність різних генотипів HCV серед хворих на ХГС, визначено залежність виявлених генотипів HCV від статті, віку, шляхів та факторів інфікування, тривалості захворювання.

Вперше досліджено клінічні та біохімічні особливості перебігу ХГС у хворих з різними генотипами HCV. Встановлено, що при наявності в сироватці крові 1-го генотипу HCV спостерігається більш важкий перебіг захворювання.

На підставі аналізу біоптатів виявлені морфологічні особливості ураження печінки при інфікування різними генотипами HCV.

Проведено співставлення між основними біохімічними показниками та морфологічними змінами в тканині печінки в залежності від генотипу HCV.

Вперше встановлено зв'язок між рівнем вірусного навантаження, ступенем активності запального процесу в печінці та наявністю в сироватці крові хворих на ХГС різних генотипів HCV.

Визначено вміст селену та глутатіонпероксидази в сироватці крові хворих на ХГС з різними генотипами HCV.

Вперше на основi оцінки коварiацiйниx залежностей та кореляцiйниx зв'язкiв мiж епідеміологічними, клінічними, біохімічними та морфологічними показниками розроблено структурну модель перебiгу гепатиту С в залежності від генотипу НСV.

На основі побудованої структурної моделі ХГС при різних генотипах HCV встановлено, що перебіг ХГС залежить від генотипу вірусу з вірогідністю понад 99,999%.

**Практичне значення отриманих результатів.** Виявлені особливості перебігу ХГС при різних генотипах HCV покращують діагностичні та терапевтичні можливості в практичній діяльності лікаря-інфекціоніста. Проведені дослідження вносять істотний вклад щодо визначення віддалених наслідків захворювання та його прогнозу.

Виявлені епідеміологічні, клінічні, біохімічні, морфологічні особливості ХГС у хворих з різними генотипами HCV є необхідними передумовами для покращення профілактичної, протиепідемічної, діагностично-лікувальної, диспансерної та медико-експертної роботи.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Результати дослідження впроваджені в практику Вінницького міського гепатологічного центру, гастроентерологічного відділення Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова, міської інфекційної лікарні м. Хмельницького.

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

**Особистий внесок дисертанта.** Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням. Внесок автора полягає в аналізі та узагальненні спеціальної літератури, визначенні мети та основних завдань, методології дослідження, самостійному обстеженні хворих, проведенні аналізу результатів клінічних та параклінічних досліджень. Дисертантом особисто проведено систематизацію отриманих даних, узагальнення результатів дослідження. Серологічні і молекулярно-біологічні дослідження виконувались в Українському лікувально-діагностичному центрі (м. Київ) на підставі договору між ВНМУ ім. М.І. Пирогова та Українським лікувально-діагностичним центром. Морфологічне дослідження біоптатів печінки проводилось на кафедрі патологічної анатомії ВНМУ ім. М.І. Пирогова під керівництвом завідувача кафедри патанатомії, д.мед.н., професора Біктімірова В.В. При статистичній обробці результатів досліджень та тестуванні основної гіпотези дослідження, а саме відмінностей перебігу гепатиту в залежності від генотипу вірусу, використовувалось моделювання структурних рівнянь (Structural equations modeling – SEM) з використанням статистичної програми SAS 9.13, що виконані дисертантом на кафедрі соціальної медицини та організації охорони здоров'я під керівництвом д.мед.н., професора Очередько О.М. (зав. кафедри професор Процек О.Г.). Автором обґрунтовані висновки, практичні рекомендації, підготовлені до друку наукові праці, виступи, проведено впровадження наукових розробок у роботу медичних закладів.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи висвітлені на: міжрегіональній науково-практичній конференції "Актуальні питання сімейної медицини" (Житомир, 2003); науково-практичній конференції "Актуальні проблеми сімейної медицини" (Тернопіль, 2004); 59-й міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених "Актуальні проблеми сучасної медицини" (Київ, 2005); конференції товариства інфекціоністів Вінницької області "Сучасні проблеми інфекційних захворювань у дітей та дорослих" (Вінниця, 2005 року); науково-практичній конференції і пленумі Асоціації інфекціоністів України "Хіміотерапія та імунокорекція інфекційних хвороб" (Тернопіль, 2005); VІІ з'їзді інфекціоністів України "Інфекційні хвороби – загальномедична проблема" (Миргород, 2006); науково-практичній конференції і пленумі Асоціації інфекціоністів України "Хвороби печінки в практиці інфекціоніста" (Донецьк, 2007).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових робіт, з них 6 в фахових журналах, затверджених ВАК України, з яких 2 самостійних, та 3 в збірниках матеріалів науково-практичних конференцій та з'їздів.

**Об'єм та структура дисертації.** Роботу виконано за загальноприйнятою формою на 168 сторінках машинописного тексту. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, розділу "Основний напрямок, методологія та обсяг дослідження", 3-х розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел. Список використаних джерел включає 122 джерела вітчизняних та 125 зарубіжних авторів. Дисертація ілюстрована 43 таблицями та 30 рисунками.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Методи дослідження і загальна характеристика обстежених хворих.**

Було обстежено 366 хворих на ХГС, з ниx 223 (61%) чоловіки та 143 (39%) жінки, які склали основну групу дослідження. Середній вік обстежених становив 34,3**±**0,65 років. Всі обстежені були мешканцями Подільського регіону і перебували під наглядом у Вінницькому гепатологічному центрі протягом 2002-2007 рр. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб. За віковою та статевою приналежністю порівнювані групи були подібні. Матеріалом для дослідження були амбулаторні карти та історії хвороб пацієнтів з ХГС. Оцінка особливостей перебігу гепатиту проводилась у пацієнтів, які попередньо не отримували противірусної терапії.

Всі пацієнти були піддані комплексному обстеженню, що включало вивчення скарг, анамнезу життя та захворювання, епідеміологічного анамнезу, об'єктивне обстеження за загальновизнаними методиками, комплекс лабораторних (загальноклінічних, біохімічних, імунологічних, молекулярно-генетичних), морфологічних та інструментальних досліджень. Суб'єктивні, об'єктивні дані, а також результати допоміжних досліджень зареєстровано в спеціально розробленій реєстраційній карті.

Діагноз ХГС був підтверджений виявленням в крові обстежених сумарних anti-HCV протягом шістьох місяців, ПЛР з визначенням наявності HCV-RNA (чутливість методу – >100 МО/мл) на тест-системах НПФ "ДНК-технология" (Росія). Генотипування HCV було проведено 366 хворим (100%) на тест-системах "Амплісенс" (Росія). Дослідження вірусного навантаження проведено 112 (30,6%) хворим (низьке вірусне навантаження – ≤800000 МО/мл, високе вірусне навантаження – >800000 МО/мл) на тест-системах НПФ "ДНК-Технология" (Росія). Для підтвердження хронічної стадії ГС було проведено визначення антитіл до структурних та неструктурних білків HCV: anti-HCVcor, anti-HCVNS3, anti-HCVNS4, anti-HCVNS5 – у 199 (54,4%) методом ІФА на тест-системах "Вектор Бест" (Росія), НПО "Диагностические системы" (Н.Новгород, Росія) та фірми Орженікс (Ізраїль) (Михайлов М.И., 2001).

Згідно з сучасною клініко-лабораторною класифікацією синдромів хронічних гепатитів оцінювались показники основних біохімічних синдромів – цитолізу, холестазу, печінково-клітинної недостатності (Громашевская Л.Л., 2001). Оцінка синдрому цитолізу включала в себе визначення активності трансаміназ в сироватці крові – АЛТ, АСТ та ЛДГ уніфікованими методами Райтмана-Френкеля (Меньшиков В.В., 1987).

Згідно з міжнародною класифікацією захворювань печінки (Лос-Анжелес, 1994) ступінь активності патологічного процесу встановлювали за рівнем підвищення активності АЛТ: мінімальне підвищення – <3-х норм, помірне підвищення – ≥3-х норм але <10-ти норм, виражене підвищення – ≥10-ти норм (Desmet V., Cerber M., Hoofnagle G.H. et al., 1995).

Оцінка синдрому холестазу включала визначення активності ГГТ та вмісту білірубіну і його фракцій, які визначали уніфікованим методом Єндрасика-Грофа, вмісту лужної фосфатази та сулемовою пробою (Меньшиков В.В., 1987).

Оцінка синдрому печінково-клітинної недостатності включала визначення вмісту загального білку (мікробіуретовий метод), альбуміну, холестерину та величину протромбінового індексу уніфікованим методом Ілька (Меньшиков В.В., 1987).

Рівень селену визначали кінетичним методом за здатністю каталізувати окислення комплексонату заліза нітратом натрію (Ефременко О.А., Краснюк И.И., Руденко Б.А. и др., 1985). Активність глутатіонпероксидази оцінювали за швидкістю окислення відновленого глутатіону (Моин В.М., 1986).

В сироватці крові хворих визначали вміст антинуклеарних антитіл (ANA) методом ІФА (UBI Magiwell et Clarc Laboratories, США).

Проводилась ультразвукова сонографія печінки і селезінки відносно еталонного середовища. Ехографічні дослідження виконувались на УЗ сканері "Toshiba SSA-220A" (Японія) конвексним датчиком 3,75 МГц.

Радіоізотопна сцинтіграфія для оцінки поглинально-видільної функції макрофагально-фагоцитарної системи печінки проводилась на апараті "Гамма-камера МВ 9200" (Угорщина). Радіофармпрепарат Tc99m вводився внутрішньовенно з розрахунку на кілограм маси тіла та проводилась оцінка накопичення препарату в гепатоцитах, що дозволяло диференціювати дифузні та вогнищеві ураження.

З метою вивчення ступеню активності запальних процесів та фіброзу в тканині печінки у хворих з різними генотипами HCV пункційна біопсія печінки (ПБП) з подальшим морфологічним дослідженням біоптатів була проведена 94 хворим з 1-м генотипом HCV, 15 – з 2-м генотипом та 41 пацієнту з 3-м генотипом. ПБП проводилась голками "UNICUT G16" фірми "Bard" (Німеччина) та "Tru-Cut G14" фірми "Allegiance" (США). Отриманий матеріал фіксували в 10% буферному розчині формаліну. Використовували загальногістологічні методики фарбування: гематоксилін-еозин, пікрофуксин за Ван Гізоном. Морфологічні зміни структури печінки оцінювались за шкалою METAVIR.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за загально-прийнятими методами варіаційної статистики на персональному комп'ютері в рамках статистичного пакету програми "Statistica 5,0", "Microsoft Excell" та "Paradox for Windows 5.0". Аналiз ефективностi багатомiрниx заміщень був проведений за процедурою МI системи статистичного аналiзу SAS 9.13. Iндекси прийнятностi початкової та остаточної моделі перебігу XГС отримані за процедурою CLARIS. Тестування можливиx варіантів зміни моделі проводили за методом множників Лагранжа та критерієм Уайльда. В ході тестування основної гіпотези дослідження, а саме відмінності перебігу гепатиту при різних генотипах вірусу, використовувалось моделювання структурних рівнянь (Structural equations modeling – SEM). Оформлення та друк проводили в текстовому редакторі Word.

**Результати дослідження та їх обговорення**

Аналіз розподілу генотипів вірусу серед хворих на ХГС в Подільському регіоні показав переважання осіб з 1-м генотипом HCV – 257 (70,2%), тоді як хворих з 3-м генотипом було 80 (21,9%), а з 2-м лише 24 (6,6%). Тільки у 5 (1,3%) пацієнтів одночасно було знайдено два генотипи вірусу – 1-й та 3-й (рис. 1).



Рис. 1. Розподіл хворих на ХГС за генотипами HCV.

Серед хворих з різними генотипами HCV переважали чоловіки. Так, при
1-му генотипі їх відсоток становив 58%, при 2-му – 62,5%, а при 3-му генотипі HCV був максимальним – 67,5%.

Було виявлено тенденцію до поступового зростання кількості пацієнтів в старших вікових групах незалежно від генотипу HCV. В молодших вікових групах (15-19 та 20-29 років) при цьому переважали особи з 3-м генотипом вірусу – 11,3% та 47,5% відповідно, тоді як серед пацієнтів старше 50 років достовірно частіше був виявлений 1-й генотип (16,7%).

Показано, що найчастішим фактором інфікування HCV у хворих з 1-м та
2-м генотипами вірусу виявились гемотрансфузії – 29,2% та інші парентеральні маніпуляції (стоматологічні процедури, ендоскопії, ін'єкції) – 26,8% і 45,8%, відповідно. Серед хворих з 3-м генотипом вірусу переважали особи, які вживали ін'єкційні наркотики (26,3%).

В результаті наших спостережень встановлено, що найдовша тривалість ХГС (понад 15 років) спостерігалась у пацієнтів з 1-м генотипом – 23,3%.

В клінічній картині захворювання, при різних генотипах вірусу, домінував астеновегетативний синдром, що проявлявся загальним нездужанням – 56,6%, підвищеною втомлюваністю після звичайних фізичних та психічних навантажень – 80,6%, порушенням нічного сну – 1,4%. Особливо він був виражений у хворих з 1-м генотипом ХГС – 62,6%. Диспептичний синдром спостерігався у значно меншої частини хворих з різними генотипами – 17,5% – 21,4%. Практично у кожного другого хворого на ХГС спостерігались прояви геморагічного синдрому, при 1-му генотипі цей відсоток становив 45,5%. Артралгіі визначались лише у хворих з 1-м та 3-м генотипами HCV (6,6% та 3,8% відповідно). Субіктеричність шкіри та слизових оболонок була виражена у незначної кількості хворих також лише при 1-му та 3-му генотипах – 3,1% та 2,5% відповідно. Гепатомегалія частіше виявлялась у пацієнтів з 1-м генотипом вірусу, як при об'єктивному обстеженні (62,6%), так і при УЗ-дослідженні – 60,7%. Кількість хворих із збільшенням селезінки була значно меншою – 18,3% при 1-му генотипі.

Порушення поглинально-видільної функції печінки у вигляді слабкого накопичення радіофармпрепарату в гепатоцитах (80%) та підсилення його в селезінці (82,6%) було виявлено частіше у пацієнтів з 1-м генотипом HCV, а накопичення препарату в хребті лише у осіб цієї групи.

В нашому дослідженні позапечінкові прояви були виявлені у 26,2% пацієнтів з ХГС, причому такі з них, як цукровий діабет та шкірний васкуліт, зустрічалися лише при 1-му генотипі.

Аналіз змін показників цитолізу встановив, що серед хворих з нормальним рівнем АЛТ переважали пацієнти, інфіковані 1-м генотипом вірусу – 21%. Нами достовірно частіше були отримані високі рівні АЛТ та АСТ в сироватці крові хворих з 3-м генотипом. У хворих з різними генотипами вірусу виявлялись явища холестазу, що проявлялись помірним зростанням рівню загального білірубіну у 43,6% пацієнтів з 1-м генотипом, 37,5% – з 2-м та у 41,2% – з 3-м генотипом HCV. Переважно була збільшеною фракція прямого білірубіну у 75% хворих з 1-м генотипом HCV, 66,7% – з 2-м та 70% – з 3-м генотипом вірусу. Було зареєстровано підвищення фракції непрямого білірубіну у 11,7% хворих з 1-м генотипом HCV, у 8,3% – з 2-м та у 8,7% – з 3-м генотипом вірусу. Серед показників холестазу найчастіше підвищені рівні лужної фосфатази (41,6%) та ГГТ (25,5%) спостерігались у хворих з 1-м генотипом вірусу.

Результати нашого дослідження показали достовірно більш низькі рівні холестерину в сироватці крові у хворих з 3-м генотипом HCV – 3,65±
0,15 ммоль/л. Підвищення рівня ТТГ найчастіше визначалось у хворих з 1-м генотипом HCV – 13,2%. Серед хворих з 2-м генотипом HCV підвищення рівня ТТГ спостерігалось у 7,1%, з 3-м – у 7,9% пацієнтів.

Підвищений рівень α-фетопротеїну визначався у 6,6% хворих з 1-м генотипом HCV, у 7,1% – з 2-м та у 3% – з 3-м генотипом вірусу.

Було встановлено, що більшу частину хворих з високим рівнем вірусного навантаження складали пацієнти з 1-м генотипом вірусу – 68,7%, тоді як подібні показники серед осіб з 2-м та 3-м генотипами виявлялись лише у 40% та 8,3% обстежених відповідно.

Встановлено, що у пацієнтів з різними генотипами реєструвалося достовірне падіння вмісту селену та активності ГПО, і найбільшим воно було у хворих з 1-м генотипом HCV – на 31% та 39% відповідно (табл. 1).

Таблиця 1

**Розподіл хворих на хронічний гепатит С з різними генотипами вірусу за вмістом в сироватці крові селену та глутатіонпероксидази (M±m)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники в сироватці крові | Здорові особи, n=30 | Хворі на хронічний гепатит С |
| Хворі з 1-м генотипом, n=122 | Хворі з 2-м генотипом, n=24 | Хворі з 3-м генотипом, n=65 |
| Селен (мкг/л) | 63,0±2,31 | 43,7±0,64\* | 47,2±0,54\* | 50,2±0,65\*\* |
| Глутатіонпероксидаза (мкмоль/хв/г гемоглобіну) | 680±28 | 413±11\* | 477±11\* | 534±15\*\* |

*Примітки:*

1. \* - р<0,05 - порівняно зі здоровими особами;

2. \*\* - р<0,05 - порівняно з хворими з 1-м генотипом.

У хворих на ХГС при підвищеній активності трансаміназ мало місце значне виснаження селенової антиоксидантної системи. Вміст селену в сироватці крові пацієнтів падав на 27%, а активність еритроцитарної ГПО – на 33%. Однак і гепатит, що супроводжувався нормальною активністю трансаміназ, проявлявся достовірним зниженням рівня селену (на 18%) та активності ГПО (на 20%). Отримані дані свідчили про залежність частоти відхилень показників оксидативного стресу від референтного інтервалу від генотипу вірусу. Так, рівень селену менше 50 мкг/л та активність ГПО менше 500 мкмоль/хв частіше були виявлені у пацієнтів з 1-м генотипом – 92% та 89% відповідно. Таким чином, хворі з дефіцитом селену (зниженням рівню селену та падінням активності ГПО) реєструвались переважно серед осіб з 1-м генотипом вірусу та групах з високою активністю трансаміназ. Тривалий перебіг ХГС супроводжувався виснаженням селензалежної антиоксидантної системи. Так, рівень селену та активність ГПО у пацієнтів з тривалістю ХГС більше 4-х років були на 11 і 25% меншими, ніж у пацієнтів з тривалістю менше 2-х років.

При гістологічному дослідженні біоптатів печінки у хворих на ХГС з 1-м генотипом вірусу нами були виявлені некродистрофічні, запальні та фібропластичні зміни органу, виразність яких залежала від віку пацієнта, тривалості захворювання. У всіх групах спостережень дистрофічні зміни в печінці були представлені зернистою, гідропічною та жировою дистрофіями. При цьому переважало поєднання білкової та жирової дистрофії. Жирова дистрофія в тканині печінки носила хронічний характер. Вона була частіше представлена вогнищевою великокрапельною дистрофією. Поряд з цим зустрічались також вогнища дрібнокрапельної жирової дистрофії. Як правило, жирова дистрофія переважала при тривалому перебігу захворювання і не залежала від віку пацієнтів.

Показано, що у всіх обстежених хворих відмічалась зерниста дистрофія гепатоцитів. У 60% пацієнтів в гепатоцитах виявлялась гідропічна дистрофія, яка поєднувалась, як з зернистою, так і з жировою дистрофіями. Гепатоцити при цьому зберігали свою форму і розміри. В цитоплазмі клітин печінки формувались дрібні вакуолі, що зливались між собою і гепатоцит набував балонного вигляду. Процес завершувався формуванням коллікваційного некрозу. Навколо дистрофічно змінених гепатоцитів відмічалося скупчення лімфоцитів та макрофагів. Лімфоцити оточували пошкоджені клітини та це явище отримало назву імуноклітинного кілінгу гепатоцитів.

Результати проведених досліджень показали, що виявлені дистрофічні зміни гепатоцитів спостерігалися одночасно у хворих з різними генотипами HCV. При 1-му генотипі вірусу в більшій мірі переважала комбінація гідропічної та жирової дистрофії. При 3-му генотипі HCV в гепатоцитах виявлялась як зерниста білкова, так і жирова дистрофія.

При ХГС незалежно від генотипу вірусу при дослідженні біоптатів печінки в цитоплазмі збережених гепатоцитів спостерігалось накопичення ліпофусцину та гемосидерину. Ліпофусцин виявлявся в гіпертрофованих клітинах печінки. Гемосидерин виявлявся у вигляді дрібних гранул та зерен. Дрібні скупчення гемосидерину локалізувались і в просвіті синусоїдів поблизу клітин Купфера та в перисинусоїдальних зірчастих ретикулоендотеліоцитах (клітинах Іто). Накопичення заліза в печінці переважало у пацієнтів на ХГС з 1-м генотипом вірусу. При цьому гранули гемосидерину виявлялися дифузно у всіх полях зору. В біоптатах печінки хворих з 3-м генотипом відкладення гемосидерину носило вогнищевий характер.

Руйнівні зміни в печінці у хворих на ХГС при різних генотипах вірусу були представлені явищами апоптозу та некрозу, та в тканині печінки формувались різні види некрозів, що були представлені за локалізацією процесу внутрішньо-часточковими, перипортальними та мостовидними формами некрозу.

Оцінка ступеня гістологічної активності запального процесу показала, що при 1-му генотипі HCV індекс гістологічної активності (ІГА) коливався від слабкого (А1) до високого (А3). У вікових групах 20-29 та 40-49 років ІГА мав більш високий рівень – А2-А3. В інших вікових групах ІГА був в межах А1-А2.

При дослідженні біоптатів хворих на ХГС з 3-м генотипом вірусу виявлено, що лімфоїдні агрегати в портальних трактах формували лімфоїдні фолікули. Останні мали чітку межу. Вогнищево лімфоїдні клітини виходили за межі фолікула, руйнували термінальну пластинку і проникали в паренхіму часточки. Лімфоїдні фолікули були представлені двома видами. Перший вид лімфоїдних фолікулів мав зони просвітлення, або світлого центру – так звані гермінативні центри. Другий вид лімфоїдних фолікулів представляв собою скупчення лімфоцитів, макрофагів, ретикулярних клітин та не мав гермінативних центрів. Переважно лімфоїдні фолікули локалізувались поблизу печінкової артерії та жовчної протоки.

Гістологічне дослідження біоптатів печінки у хворих на ХГС з різними генотипами дозволило виявити різновиди фіброзу печінки. У хворих на ХГС з 1-м генотипом HCV в тканині печінки в переважній більшості спостережень діагностували перицелюлярний фіброз печінки, що поєднувався з перисинусоїдальним фіброзом. Портальний фіброз і його різновиди виявлялися часто незалежно від генотипу вірусу.

Кількісна оцінка ступеню фіброзу печінки за шкалою METAVIR показала, що вираженість фіброзу тканини печінки поступово зростала у хворих старших вікових груп (F2-F3), що можна пояснити більш тривалим перебігом захворювання. Проте фіброз F3 виявлявся і у хворих 20 років. Основна маса пацієнтів з наявністю фіброзу печінки F3 спостерігалась у віці 40-50 та старше років. В цих вікових групах зустрічались поодинокі випадки ЦП (F4).

Встановлено, що найбільший відсоток осіб із запальними змінами А1 в тканині печінки, був зареєстрований у хворих з 3-м генотипом (48,8%), тоді як при 1-му генотипі вірусу їх число було вдвічі меншим (табл. 2).

Таблиця 2

**Розподіл хворих на хронічний гепатит С з різними генотипами HCV за ступенем гістологічної активності за METAVIR**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Ступінь активності | Хворі з 1-м генотипом | Хворі з 2-м генотипом | Хворі з 3-м генотипом |
| Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| А1 | 23 | 24,5 | 7 | 46,7 | 20 | 48,8 |
| А2 | 50 | 53,2 | 7 | 46,7 | 18 | 43,9 |
| А3 | 21 | 22,3 | 1 | 6,6 | 3 | 7,3 |
| Всього | 94 | 100 | 15 | 100 | 41 | 100 |

Навпаки, при змінах, що відповідали ступеню активності запалення А3, максимальний відсоток пацієнтів спостерігався при 1-му генотипі та практично втричі перевищував такий при 3-му генотипі. Аналіз розподілу хворих з різними генотипами вірусу в залежності від ступеню фіброзу встановив, що незалежно від генотипу вірусу найбільший відсоток хворих спостерігався при фіброзі F1 – 44,7%, 73,3%, 43,9% при 1-му, 2-му та 3-му генотипах відповідно (табл. 3).

Пацієнти з морфологічною картиною ЦП спостерігались лише при 1-му генотипі вірусу (6,4%). За нашими даними, найбільша середня активність та фіброз були притаманні саме хворим з 1-м генотипом вірусу, що пояснює важкість перебігу ХГС саме у цієї групи хворих.

Було встановлено, що достовірно і залежно від важкості морфологічних проявів гепатиту знижувалась концентрація селену та падала активність ГПО. Вже у пацієнтів з ІГА А2 порівняно з хворими з ІГА А1 реєструвалось достовірне зниження вмісту селену, яке поглиблювалося у хворих з більш важкою морфологічною картиною гепатиту. Активність ГПО достовірно відрізнялась у пацієнтів з ІГА А3. Наростання фібротичних змін в печінці йшло паралельно виснаженню селенової антиоксидантної системи. Порівняно з пацієнтами при мінімальних фібротичних змінах (F1) в печінці, вміст селену в плазмі крові у пацієнтів з вираженим фіброзом печінки (F3) знижувався на 15%, а активність еритроцитарної ГПО – на 21%. Між групами пацієнтів із ступенем фіброзу F1 та F2 достовірна різниця була помічена лише щодо активності ГПО, а відмінності в концентрації селену фіксувались лише на рівні тенденції.

Таблиця 3

**Розподіл хворих на хронічний гепатит С з різними генотипами HCV за стадією фіброзу за METAVIR**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Ступінь фіброзу | Хворі з 1-м генотипом | Хворі з 2-м генотипом | Хворі з 3-м генотипом |
| Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| F0 | 1 | 1,1 | 0 | 0 | 4 | 9,8 |
| F1 | 42 | 44,7 | 11 | 73,3 | 18 | 43,9 |
| F2 | 28 | 29,8 | 0 | 0 | 11 | 26,8 |
| F3 | 17 | 18,1 | 4 | 26,7 | 8 | 19,5 |
| F4 | 6 | 6,4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Всього | 94 | 100 | 15 | 100 | 41 | 100 |

Нами було встановлено, що при всіх ступенях активності запального процесу в печінці рівень вірусного навантаження був достовірно вищим у хворих з 1-м генотипом. Однак, не було виявлено взаємозв'язку між ступенем гістологічної активності та рівнем вірусного навантаження. Вірусне навантаження у хворих з F1 та F2 за нашими даними статистично достовірно було вище у хворих з 1-м генотипом вірусу. Крім того, спостерігалось зниження рівня вірусного навантаження із зростанням ступеня фібротичних змін в печінці.

Визначення епідеміологічних, клінічних, лабораторних та морфологічних особливостей ХГС дозволило розробити модель захворювання, що показує зв'язки між складовими його перебігу та дає можливість протестувати гіпотезу однаковості / відмінності перебігу ХГС в залежності від генотипу вірусу.

Остаточна модель ХГС включала 12 ендогенних змінних, з них 11 маніфестних ("вірусне навантаження", "сулемова проба", "протромбіновий індекс", "загальний білок", "альбумін", "холестерин", "активність", "фіброз", "білірубін", "АСТ", "ГГТ") і латентний фактор – Faktor 1, яким ми позначили перебіг захворювання. Також у модель входили 15 екзогенних змінних, з них 3 маніфестні ("тривалість хвороби", "вік інфікування", "шлях інфікування") і 12 змінних залишків (Е1..Е11, D1), що безпосередньо не вимірювались.

Було встановлено, що більша тривалість хвороби (коеф.=0,3245 t=3,59), старший вік інфікування (коеф.=0,1294 t=2,07), менш небезпечний шлях інфікування (коеф.=-0,2246 t=2,65) достовірно збільшували рівні латентного фактору (перебіг гепатиту) у зв'язку із враженням вірусом. Більше значення в свою чергу мали достовірне зниження значень змінних "фіброз" (коеф.=-0,534 t=2,78), "вірусне навантаження" (коеф.=-1,6258 t=3,85) та "альбумін" через "фіброз" (коеф.=-0,2197 t=2,1) (рис. 2).



Активність

Фіброз

Вік інфікування

Тривалість інфікування

Шлях інфікування

Вірусне навантаження

LogАСТ

Протромбіновий індекс

Білок

logГГТ

Холестерин

Альбумін

Сулемова проба

Logбілірубін

Рис. 2. Остаточна структурна модель гепатиту з оцінками параметрів.

Як показали результати структурного моделювання, активність гепатиту лише на 1,47% визначалася структурною моделлю, в той час як фіброз на 10,13%. Тобто за заданими змінними модель краще описувала стан фіброзу печінки, ніж активність гепатиту. Велика частка (39,3%) дисперсії перебігу ХГС визначалась змінними "вік інфікування", "тривалість хвороби", "шлях інфікування".

Для 1-го генотипу вірусу отримані значення індексів наведені у табл. 4 (модель MG1). У порівнянні з оцінками остаточної моделі, що об'єднувала всі генотипи вірусу (модель MG), модель MG1 характеризувалась більшим значенням оціночної функції (0,8221 проти 0,7286), меншим коефіцієнтом детермінації GFI (0,8826 проти 0,8959) і значенням хі-квадрату всього 39,4618, так як кількість одиниць спостережень з вірусом 1-го генотипу складала 49 (тобто *χ2****=***0,8221\*48=39,46).

Таблиця 4

**Індекси остаточної моделі (MG), з 1-м генотипом вірусу без обмежень на параметри моделі (MG1), з 1-м генотипом вірусу з обмеженнями на параметри моделі (MG1\*)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Індекс | MG | MG1 | MG1\* |
| Оціночна функція | 0,7286 | 0,8221 | 1,1762 |
| Якості підгонки (Goodness of Fit Index, GFI) | 0,8959 | 0,8826 | 0,8320 |
| GFI скоректований на ступені свободи | 0,8292 | 0,8073 | 0,7767 |
| Квадратний корінь з залишків моделі | 0,1279 | 0,1449 | 0,1614 |
| GFI скоректований на ступені свободи і параметри | 0,6301 | 0,6207 | 0,7223 |
| Хі-квадрат моделі | 52,4572 | 39,4618 | 84,6891 |
| Ступені свободи Хі-квадрата моделі  | 64 | 64 | 79 |
| Р-значення Хі-квадрата моделі | 0,8483 | 0,9933 | 0,3103 |

*Примітка.* Індекси остаточної моделі, отримані за результатами роботи процедури CALIS статистичної системи SAS.

Наступним кроком ми отримали індекси моделі для 1-го генотипу вірусу з обмеженнями на параметри моделі (MG1\*), а саме, прирівняли коефіцієнти Lamb1.. Lamb10, Beta1.. Beta3, Gam1.. Gam3 до таких значень остаточної моделі. З табл. 4, що є ключовою для тестування гіпотези, видно, що різниця хі-квадратів моделей MG1 і MG1\* становить Δχ2=45,227 (84,6891-39,4618), а різниця ступенів свободи складає відповідно Δdf=15 (79-64). Тобто тестова статистика хі-квадрат мала значення 45,227 зі ступенями свободи 15. З таблиць χ2–розподілу встановили, що вірогідність такого значення хі-квадрату становить p=0,000071. Виходячи з цього, можна стверджувати, що перебіг ГС залежить від генотипу вірусу з вірогідністю понад 99,999%.

Таким чином, виявлені епідеміологічні, клінічні, лабораторні та морфологічні особливості ХГС у хворих з різними генотипами HCV дали змогу оптимізувати діагностичний процес, вибрати раціональну схему етіотропної терапії та отримати базу даних з метою покращення умов для визначення віддалених наслідків захворювання та визначення прогностичних критеріїв при ХГС, спричиненого різними генотипами вірусу. Це суттєво покращить профілактичну, протиепідемічну, діагностичну, лікувальну, диспансерну та медико-експертну роботи, а також буде базою для перспективних наукових досліджень.

**ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі наведені теоретичні узагальнення та нове вирішення науково-практичної задачі, яка полягає у визначенні епідеміологічних, клінічних, біохімічних та морфологічних особливостей хронічного гепатиту С та встановленню взаємозв'язку перебігу захворювання з наявністю в крові хворих різних генотипів вірусу.

1. У хворих на хронічний гепатит С в Подільському регіоні переважав 1-й (70,2%) генотип вірусу, що частіше зустрічався в групі пацієнтів старше 50 років та мав найбільшу тривалість захворювання (понад 15 років). Серед провідних факторів інфікування вірусом гепатиту С у хворих з 1-м генотипом достовірно більше значення мали гемотрансфузії (29,2%), серед хворих з 3-м генотипом вірусу – вживання ін'єкційних наркотичних речовин (26,3%).
2. Хворі на хронічний гепатит С з 1-м генотипом мали більш важкий перебіг захворювання (вираженість астеновегетативного та диспептичного синдромів, гепатомегалії та спленомегалії, позапечінкових проявів, підвищені рівні загального білірубіну, гамаглутамілтрансферази, високе вірусне навантаження (більше 800000 МО/мл) – у 68,7% хворих.
3. Розвиток хронічного гепатиту С у осіб з 1-м генотипом вірусу та високою активністю трансаміназ в сироватці крові супроводжувався виснажен-ням системи антиоксидантного захисту, про що свідчить зниження рівню селену (<50 мкг/л) та падіння активності селенвмісної глутатіонпероксидази (<500 мкмоль/хв.) в плазмі крові.
4. Морфологічне дослідження біоптатів печінки хворих на хронічний гепатит С з 1-м генотипом вірусу показало дифузне накопичення заліза в гепатоцитах у вигляді гранул гемосидерину, що може свідчити про більш глибокі порушення тканини печінки у цих хворих. Встановлено, що при всіх ступенях активності запального процесу в печінці рівень вірусного навантаження був достовірно вищим у хворих з 1-м генотипом, та спостерігалось зниження рівню вірусного навантаження із зростанням ступеню фібротичних змін в печінці. Серед хворих з 1-м генотипом вірусу спостерігалась найбільша кількість осіб зі значними змінами запального процесу в тканині печінки (А3) – 22,3%, і лише у представників цієї групи були виявлені ознаки цирозу печінки (6,4%).
5. Створена структурна модель гепатиту С показала, що на перебіг хронічного гепатиту С в більшій мірі впливає величина вірусного навантаження (-1,63) та ступінь фібротичних змін в печінці (-0,53), в меншій мірі – вік хворих на момент інфікування (0,13), тривалість захворювання (0,32) та шлях інфікування (-0,22). У хворих з 1-м генотипом вірусу спостерігається істотне зростання впливу вірусного навантаження (-2,86) на перебіг захворювання, в той час, коли вік пацієнтів на момент інфікування взагалі втрачає значення. Предикторами формування фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С є зниження вмісту альбуміну в плазмі крові (-0,25), в першу чергу у пацієнтів з 1-м генотипом вірусу, тоді, як активність запального процесу в печінці достовірного впливу на розвиток фібротичних змін не має.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. При комплексному обстеженні хворих на хронічний гепатит С сучасні протоколи діагностики доповнити обов'язковим визначенням генотипу вірусу шляхом полімеразної ланцюгової реакції.
2. Пацієнтам з 1-м генотипом HCV при нормальних значеннях показників цитолізу (АЛТ, АСТ) слід рекомендувати пункційну біопсію печінки з метою встановлення достовірного ступеню активності захворювання та вираженості фібротичних змін. Причому подальше спостереження за пацієнтами має здійснюватись в залежності від гістологічної картини.
3. Враховуючи можливість виснаження системи антиоксидантного захисту, переважно у хворих з 1-м генотипом вірусу, маркерами високої активності хронічного гепатиту С слід вважати зниження рівню селену (<50 мкг/л) та падіння активності селенвмісної глутатіонпероксидази в еритроцитах периферичної крові (<500 мкмоль/хв.).

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Шкондіна О.Ф. Генетична неоднорідність вірусу гепатиту С: епідеміологічний, патогенетичний, клінічний, патоморфологічний аспекти (огляд літератури) // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2006. – №10(1). – С. 92-97. (автором особисто зібрано та проаналізовано літературу за темою, формулювання висновків).
2. Біопсія печінки: види біопсії, покази та протипокази, відбір та підго-товка пацієнта до біопсії (частина 1) / В.В. Біктіміров, Л.В. Мороз, О.О. Попович, О.Ф. Шкондіна, А.О. Гаврилюк // Сучасні інфекції. – 2006. – №3-4. – С. 58-65. (дисертантом особисто проаналізовано літературу за темою, здійснено клінічні спостереження за хворими).
3. Шкондіна О.Ф. Клініко-епідеміологічні особливості ХГС при різних генотипах вірусу // Міжвідомчий збірник «Гастроентерологія» ДУ «Інститут гастроентерології АМН України». – Дніпропетровськ, 2007. – Вип. 38.– С. 32-43. (здобувачем особисто проаналізовано літературу за темою, проведено епідеміологічне та клінічне обстеження хворих, статистична обробка даних, аналіз та узагальнення результатів дослідження, формулювання висновків).
4. Біопсія печінки: межа біопсії, правила дослідження матеріалу, ускладнення (частина 2) / В.В. Біктіміров, Л.В. Мороз, О.Ф. Шкондіна, Ю.Й. Гумінський, О.О. Попович // Сучасні інфекції. – 2007. – №1. – С. 64-69. (автором особисто проаналізовано літературу за темою, здійснено клінічні спостереження за хворими).
5. Мороз Л.В., Шкондіна О.Ф., Дудник В.М. Клініко-лабораторні особливості ХГС в залежності від генотипу вірусу // Сучасні інфекції. – 2007. – №3. – С. 4-10. (дисертантом особисто проаналізовано літературу за темою, проведено епідеміологічне та клінічне обстеження хворих, статистична обробка даних, аналіз та узагальнення результатів дослідження).
6. Морфологічні особливості ХГС при різних генотипах вірусу / Л.В. Мороз, В.В. Біктіміров, О.Ф. Шкондіна, А.О. Гаврилюк // Сучасні інфекції. – №4. – 2007. – С.31-35. (здобувачем особисто проаналізовано літературу за темою, проведено клінічні спостереження за хворими, статистична обробка даних, аналіз та узагальнення результатів дослідження).
7. Шкондіна О.Ф., Мороз Л.В., Попович О.О. Розповсюдження генотипів вірусу гепатиту С на Поділлі // Мат. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України. – Тернопіль, 2004. – С. 250. (автором особисто проаналізовано літературу за темою, проведено епідеміологічне та клінічне обстеження хворих, статистична обробка даних, аналіз та узагальнення результатів дослідження, формулювання висновків).
8. Шкондіна О.Ф. Спектр генотипів HCV у хворих на хронічний вірусний гепатит С у Вінниці // Мат. 59 наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця з міжнародною участю. – Київ, 2005. – С. 78. (дисертантом особисто проаналізовано літературу за темою, проведено епідеміологічне та клінічне обстеження хворих, статистична обробка даних, аналіз та узагальнення результатів дослідження, формулювання висновків).
9. Шкондіна О.Ф. Особливості перебігу ХГС при різних генотипах вірусу // Хвороби печінки в практиці інфекціоніста: Мат. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України. – Донецьк, 2007. – С. 48. (автором особисто проаналізовано літературу за темою, проведено епідеміологічне та клінічне обстеження хворих, статистична обробка даних, аналіз та узагальнення результатів дослідження, формулювання висновків).

**АНОТАЦІЯ**

**Шкондіна О.Ф. Особливості перебігу хронічного гепатиту С в залежності від генотипу вірусу.** – 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 2008.

Дисертаційна робота присвячена визначенню епідеміологічних, клінічних, морфологічних та біохімічних особливостей ХГC та встановленню взаємозв'язку перебігу захворювання з наявністю в крові хворих різних генотипів вірусу.

В Подільському регіоні переважали хворі на ХГС з 1-м генотипом вірусу, що частіше зустрічались в групі пацієнтів старше 50 років. Провідними факторами інфікування HCV у хворих з 1-м генотипом були гемотрансфузії, серед хворих з 3-м генотипом вірусу – вживання ін'єкційних наркотиків. Хворі на ХГС з 1-м генотипом мали більш важкий перебіг. Розвиток ХГС у осіб з 1-м генотипом HCV та високою активністю трансаміназ в сироватці крові супроводжувався виснаженням системи антиоксидантного захисту, про що свідчило зниження рівня селену та падіння активності ГПО в крові.

В біоптатах печінки хворих з 1-м генотипом вірусу виявлено дифузне накопичення заліза в гепатоцитах. При всіх ступенях активності запального процесу в печінці рівень вірусного навантаження був достовірно вищим у хворих з 1-м генотипом, спостерігалось зниження рівня вірусного навантаження зі зростанням ступеня фібротичних змін в печінці.

На перебіг ХГС в більшій мірі впливає величина вірусного навантаження та ступінь фібротичних змін в печінці.

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, генотипи HCV, шляхи інфікування, тривалість захворювання, селен, глутатіонпероксидаза, фіброз.

**АННОТАЦИЯ**

**Шкондина Е.Ф. Особенности течения хронического гепатита С в зависимости от генотипа вируса.** – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – инфекционные болезни. ГУ ''Институт эпидемио-логии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского АМН Украины'', Киев 2008.

Диссертационная работа посвящена определению эпидемиологических, клинических, морфологических и биохимических особенностей хронического гепатита С и установлению взаимосвязи течения заболевания с наличием в крови больных различных генотипов вируса.

В Подольском регионе Украины преобладают больные ХГС с 1-м генотипом вируса, который чаще встречается в группе пациентов старше 50 лет и имеет наибольшую длительность заболевания. Ведущими факторами инфицирования вирусом гепатита С у больных с 1-м генотипом были гемотрансфузии, среди больных с 3-м генотипом вируса – употребление инъекционных наркотиков.

Больные ХГС с 1-м генотипом имеют более тяжелое течение заболевания, которое характеризуется выраженностью астеновегетативного и диспептического синдромов, гепатомегалии и спленомегалии, внепеченочных проявлений, наличием повышенных уровней общего билирубина, ГГТ, высокой вирусной нагрузкой.

Развитие ХГС у лиц с 1-м генотипом вируса и высокой активностью трансаминаз в сыворотке крови сопровождается истощением системы антиоксидантной защиты организма, о чем свидетельствует снижение уровня селена и падение активности селенсодержащей ГПО в крови.

В биоптатах печени больных с 1-м генотипом вируса выявлено диффузное накопление железа в гепатоцитах в виде гранул гемосидерина. При всех степенях активности воспалительного процесса в печени уровень вирусной нагрузки был достоверно более высоким у больных с 1-м генотипом, и наблюдалось снижение уровня вирусной нагрузки с увеличением степени фибротических изменений в печени. Среди больных с 1-м генотипом вируса наблюдалась наибольшее количество лиц со значительными изменениями воспалительного процесса в ткани печени, и только у представителей этой группы были выявлены признаки ЦП.

Была разработана и построена структурная модель ХГС и протестирована гипотеза схожести / отличия течения ХГС при различных генотипах HCV, для чего сравнивались структурные модели – базисная и при различных генотипах HCV. Разработанная структурная модель ХГС установила, что течение заболевания на 99,999% зависит от генотипа вируса.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, генотипы HCV, пути инфициро-вания, длительность заболевания, селен, глутатионпероксидаза, фиброз.

**ANNOTATION**

**Shkondina O.F. Peculiarities of chronic hepatitis C course in dependence from genotypes HCV.** – Manuscript.

The dissertation for scientific degree of Candidate of Medical Sciences on specialization 14.01.13 – infection diseases. SE ''Institute of Epidemiology and Infection Diseases named after L.V. Gromashevsky, AMS of Ukraine'', Kyiv, 2008.

The dissertation is devoted to the determination of epidemiological, clinical, biochemistrical and morphological peculiarities of CHC and determination of correlation of disease course with different genotypes HCV.

The patients with genotypes HCV 1 were predominant in Vinnitsa region among the patients in >50 years age group. The main way of infection for genotype HCV 1 were transfusions and for genotype HCV 3 were intravenous drug using.

The correlation between the heavy of CHC course and the genotypes HCV was investigated. The patients with 1 genotype HCV has more heavy disease course.

Development of CHC in patient with genotype HCV 1 and high activity of transaminases is accompanied by exhaust of antioxidant system (decreased level of selen and glutationperoxidase in blood).

The morphology research of liver bioptates of patients with CHC with different genotypes HCV was performed. The patients with genotypes HCV 1 have more severe activity and fibrosis in the liver. In the patients with genotypes HCV 1 on the increased degree of fibrosis is noticed decreased level of viral load. The patients with genotypes HCV 1 have diffuse accumulation of iron in hepatocytes. It testifies about deeper damage of liver at them.

Was elaborated and constructed the model of viral hepatitis and tested the hypothesis of identical/difference of CHC course in dependence on genotypes HCV. We compared the structural basic model and models with different genotypes HCV.

**Key word:** chronic hepatitis C, genotypes HCV, way of infection, duration of infection, selen, glutationperoxidase, liver biopsy, activity, fibrosis.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ANA – антинуклеарні антитіла

Anti-HCV – сумарні антитіла до вірусу гепатиту С

Anti-HCV NS3 – антитіла до неструктурного білку 3

Anti-HCV NS4 – антитіла до неструктурного білку 4

Anti-HCV NS5 – антитіла до неструктурного білку 3

Anti-HCVcor – антитіла до серцевинного антигену

CHC – chronic hepatitis C

HCV – вірус гепатиту С

HCV-RNA – рибонуклеїнова кислота вірусу гепатиту С

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АСТ – аспартатамінотрансфераза

ГГТ – гамаглутамілтрансфераза

ГПО – глутатіонпероксидаза

ГС – гепатит С

ІГА – індекс гістологічної активності

ІФА – імуноферментний аналіз

ЛДГ – лактатдегідрогеназа

ПБП – пункційна біопсія печінки

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

ТТГ – тиреотропний гормон

ХГС – хронічний гепатит С

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА**

**''ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ**

**ІМ. Л.В. ГРОМАШЕВСЬКОГО**

**АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ''**

**ШКОНДІНА ОЛЕНА ФЕЛІКСІВНА**

УДК 575.191:616.36-002:616.9-036.2:616-071:616

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С**

**В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ГЕНОТИПУ ВІРУСУ**

**14.01.13 – інфекційні хвороби**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата медичних наук**

**Київ 2008**

Дисертацією є рукопис.

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

**Науковий керівник:**

**Мороз Лариса Василівна,** доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України, завідувач кафедри інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України.

**Офіційні опоненти:**

* доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки, **Гураль Анатолій Леонтійович**, ДУ ''Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України'', завідувач лабораторії вірусних гепатитів та ВІЛ-інфекції;
* доктор медичних наук, доцент кафедри інфекційних хвороб **Дуда Олександр Костянтинович**, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України.

Захист відбудеться «13» березня 2008 р. об 11.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д26.614.01 при ДУ ''Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України'' (01015, м. Київ, вул. Мазепи, 23)

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці ДУ ''Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України'' (03038, м. Київ, вул. Амосова, 5)

Автореферат розісланий « 8 » лютого 2008 р.

**Вчений секретар**

**спеціалізованої вченої ради**

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

Підписано до друку 18.01.2008 р. Замовл. № 14.

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

Наклад 110 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>