

СКРИПАЧЕВА
Мария Вячеславовна

**ИЗУЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ АУТОАНТИТЕЛ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ
ГЕПАТИТОМ С. ИЗМЕНЕНИЯ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПРОТИВОВИРУСНОЙ И
ГЕПАТОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ**

14.01.09 - Инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2014 г

Диссертация выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Нижегородская медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Собчак Девора Михайловна

Официальные оппоненты:

Гусев Денис Александрович доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГКВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний)

Исаков Валерий Александрович доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ПСПб ГМУ им. акад. И. П. Павлова

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» 2014 г. в ____ час. на заседании диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 208.090.02 при Первом Санкт-Петербургском Государственном Медицинском Университете имени академика И. П. Павлова в Научно-исследовательском институте пульмонологии (197022, Санкт-Петербург, ул.Рентгена, 12, зал заседаний ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Первого Санкт-Петербургского Государственного Медицинского Университета имени академика И.П.Павлова по адресу: Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого д.6/8.

Автореферат разослан «___» _____ 2014 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук
профессор

Александров Альберт Леонидович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. По статистике ВОЗ 30% взрослого населения Земли страдают теми или иными болезнями печени. Вирусные гепатиты представляют серьезную проблему для здравоохранения. Повсеместное распространение этих инфекций, высокий уровень заболеваемости, наличие хронических и фульминантных форм заболевания определяют важность этой проблемы для науки и практического здравоохранения [Ивашкин В. Т., 2001, Соринсон С. Н., 1999, Собчак Д. М., 2007, Soni P., 1995].

Результаты исследований последних лет показали, что при вирусных гепатитах существенным компонентом, отягощающим течение патологического процесса, является аутоиммунный синдром. По данным различных исследований частота аутоиммунных проявлений при ХГС составляет 10-76% [Немов В. В., 2009, Czaja A. J., 1994, Bianchi F. V., 2007, Tanaka H., 2005, Vergany D., 2008, Vogel A., 2002]. Спектр выявляемых аутоантител довольно широк [Немов В. В., 2009, Ивашкин В. Т., 2001, Майер К., 2004, Алленов М. Н., 2006]. Однако недостаточно изучена их динамическая ценность и практическая значимость.

Прогресс в лечении вирусных гепатитов связан с применением противовирусной терапии. Это, безусловно, приводит к подавлению репликативной активности вируса, активации Т-эффекторных механизмов иммунного ответа [Апросина З. Г., 1997, Богомолов Б.П., 1997, Бузина А.Б., 2004, Соринсон С. Н., 1999, Шерлок Ш., 1999]. Вместе с тем, хочется отметить важность патогенетической и гепатопротективной терапии. За последнее десятилетие появились гепатопротекторы, сочетающие в себе антихолестатическое, литолитическое, мембраностабилизирующее, антиапоптотическое и антифибротическое действие [Блюгер А. Ф., 1984, Ситников И. Г., 2004, 2006, Рейзис А. Р., 1997, Дунаева А. Н., 1999, Подымова С. Д., 1993, Ивашкин В. Т., 2007, Raungartner G., 2002, Shelly S.L.U., 1998]. Тем не менее, недостаточно изучен вопрос о влиянии патогенетической терапии на аутоиммунные маркеры и иммунные показатели.

Поток информации о значении аутоантител при вирусных заболеваниях печени носит достаточно противоречивый характер и свидетельствует о накоплении знаний в области идентификации иммунологических маркеров, позволяющих предсказать формирование стабильного вирусологического ответа на лечение противовирусными препаратами [Bayraktar Y., 1997, Dumoulin F. L., 1999, Al-Hamoudi W., 2009, Clifford B. D., 1995, Muratory P., 2005, Czaja A. J., 1994, Gutkowski K., 2007, Bianchi F. V., 2007, Mackay I. R., 2008, Manns M.P., 1997, Strassburg C. P., 1995, Tanaka H., 2005, Zachou K., 2004]. С этой точки зрения иммунологические показатели следует рассматривать как исследования, необходимые при динамическом наблюдении за больными в процессе противовирусной терапии.

Более глубокое понимание патогенеза болезни и механизмов взаимодействия вируса и макроорганизма, регуляции иммунного ответа, активации аутоиммунных механизмов будет способствовать развитию новых подходов к диагностике и лечению HCV-инфекции.

Цель исследования. Оценить содержание спектра аутоантител у больных ХГС, факторов прогрессирования болезни, разработать критерии эффективности противовирусной и патогенетической терапии по данным оценки содержания аутоантител у больных ХГС.

Задачи исследования:

- 1) Изучить пути заражения, возраст, пол, клиническое течение, сопутствующие заболевания, биохимические показатели, спектр антител, репликативную активность при ХГС.
- 2) Дать оценку содержанию аутоантител у больных ХГС в зависимости от пола, возраста, путей заражения, клинико-биохимических показателей, репликативной активности, антительного ответа, индекса гистологической активности.
- 3) Изучить влияние путей заражения, характеристики больного, клинико-биохимических особенностей, репликативной активности HCV, антительного ответа, индекса гистологической активности, показателей аутоантител на темпы прогрессирования ХГС.
- 4) Оценить динамику клинико-биохимических показателей, активности репликации HCV, антительного ответа и содержания аутоантител у больных ХГС при проведении противовирусной терапии.
- 5) Провести анализ клинико-биохимических показателей, активности репликации HCV, антительного ответа и содержания аутоантител у больных ХГС при проведении патогенетической терапии.

Научная новизна. Впервые проведен комплексный анализ показателей аутоантител в оценке ответной реакции организма на HCV-инфекцию, осуществлено прогнозирование темпов прогрессирования болезни и оценка эффективности противовирусной и патогенетической терапии.

Показано, что динамика содержания аутоантител характеризует смену периодов латенции и реактивации ХГС, снижение уровня органо-специфичных аутоантител (аутоантитела к тиреоглобулину, а/LKM-1), так и органо-неспецифичных аутоантител (аутоантитела к нативной ДНК, кардиолипину, криоглобулины, АМА, ANA, ЦИК, ферритин) сопровождается снижением ферментной и репликативной активности HCV, что соответствует фазе латенции ХГС. В фазу реактивации отмечается нарастание уровня всех изучаемых аутоантител.

Было установлено, что более высокий исходный уровень аутоантител, быстрые темпы нарастания содержания аутоантител отмечены у пациентов

с наркотическим анамнезом, у женщин, у пациентов с высоким уровнем трансаминаз, с высоким уровнем вирусемии (более 10^6 коп/мл), с высокой гистологической активностью. Согласно полученным результатам была выявлена положительная корреляция содержания аутоантител с вирусной нагрузкой при HCV-инфекции, с уровнем цитолиза, с показателями гистологической активности. Поэтому увеличение содержания аутоантител в процессе динамического наблюдения можно рассматривать как предиктор прогрессирования HCV-инфекции.

Показано, что при ХГС при проведении противовирусной терапии фактором, определяющим УВО, является снижение содержания аутоантител к нативной ДНК, кардиолипину, коллагену, тиреоглобулину, ANA, ЦИК, ферритина, исчезновение криоглобулинов из крови.

При проведении противовирусной терапии у больных ХГС с УВО выявляется снижение содержания аутоантител к коллагену, ЦИК и ферритина в 1,5 – 2 раза по сравнению с исходным уровнем, исчезновение криоглобулинов из крови к 3-му месяцу лечения, что служит дополнительным критерием прогнозирования УВО. Снижение содержания аутоантител к нативной ДНК, кардиолипину, тиреоглобулину, ANA отмечено к 6-му месяцу ПВТ у всех больных.

При проведении патогенетической терапии у больных ХГС с клинико-биохимической стабилизацией выявляется снижение содержания аутоантител в 1,5-2 раза к нативной ДНК, кардиолипину, коллагену, АМА, ЦИК, ферритина к 1-2 месяцу лечения.

Практическое значение. Использование в клинической практике разработанной системы динамического контроля за клинико-биохимическими показателями, репликативной активностью, уровнем аутоантител позволяет прогнозировать течение и темпы прогрессирования ХГС, а также оценить эффективность противовирусной и патогенетической терапии.

Установлено, что снижение содержания уровня аутоантител характеризует завершение активной репликации HCV. Это соответствует снижению уровня трансаминаз и исчезновению HCV РНК, тогда как длительное стойкое сохранение высокого уровня аутоантител свидетельствует о высокой репликативной активности HCV.

Показано, что в процессе динамического наблюдения более высокий исходный уровень, быстрые темпы нарастания аутоантител определялись у больных с наркотическим анамнезом, у женщин, у пациентов с высокой ферментной, репликативной и гистологической активностью. Поэтому увеличение содержания аутоантител в процессе динамического наблюдения можно расценивать как фактор прогрессирования HCV-инфекции.

Доказано, что снижение уровня аутоантител к коллагену, ЦИК и ферритина, исчезновение криоглобулинов из крови к 3-му месяцу противовирусной терапии служит дополнительным критерием

прогнозирования УВО. Снижение содержания аутоантител к нативной ДНК, кардиолипину, тиреоглобулину, ANA отмечается к 6-му месяцу лечения у всех больных.

Установлено, что при проведении патогенетической терапии ХГС отмечается положительная динамика клинико-биохимических показателей (билирубина и АлАТ). Терапия гептралом, урсосаном и фосфогливом приводила к значительному снижению уровня аутоантител (аутоантител к нативной ДНК, кардиолипину, коллагену, АМА, ЦИК, ферритина), что доказывает уменьшение аутоиммунных феноменов при ХГС. При проведении патогенетической терапии у больных ХГС с клинико-биохимической ремиссией было зарегистрировано снижение содержания в 1,5-2 раза аутоантител к нативной ДНК, кардиолипину, коллагену, АМА, высокомолекулярных ЦИК, ферритина к 1-2 мес. лечения, что может служить предиктором эффективности патогенетической терапии.

Личное участие автора в получении результатов.

Автором проанализированы клинико-биохимические показатели, маркеры активной репликации, содержание аутоиммунных показателей, гистоморфологические проявления заболевания при первичном обследовании, динамическом наблюдении, при проведении противовирусной терапии и гепатопротективной терапии.

Автор осуществлял планирование исследования, принимал непосредственное участие в клиническом обследовании больных, организовывал проведение всех лабораторно-инструментальных и гистологических исследований. Автором лично формировалась база данных, проводилась их статистическая обработка и обобщение полученных результатов.

Положения, выносимые на защиту.

1. На современном этапе выявляются следующие особенности течения ХГС: преобладают лица молодого возраста (79,6%), мужского пола (67,9%), с наличием наркотического анамнеза (60,8%), с давностью болезни до 10 лет (81,7%), генотипом 1в (73,7%), с сопутствующими заболеваниями ЖКТ и желчевыводящих путей (69,7%).
2. Для HCV-инфекции характерно: в хронической фазе болезни отмечается повышение содержания аутоантител (аутоантител к нативной ДНК, аутоантител к кардиолипину, аутоантител к коллагену, аутоантител к тиреоглобулину, криоглобулинов, ЦИК, ферритина). К факторам, предрасполагающим к нормализации уровня аутоантител, относятся: отсутствие отягощающих факторов, небольшая давность болезни, молодой возраст, отсутствие репликативной активности возбудителя.
3. Динамика содержания аутоантител характеризует смену периодов латенции и реактивации ХГС. Снижение уровня аутоантител сопровождается снижением ферментной и репликативной активности

НСV. В процессе динамического наблюдения более высокий исходный уровень и более быстрые темпы нарастания аутоантител отмечены у пациентов с наркотическим анамнезом, у женщин, у пациентов с высокой ферментной, репликативной и гистологической активностью. Увеличение содержания аутоантител в процессе динамического наблюдения можно рассматривать как фактор прогрессирования НCV-инфекции.

4. При проведении ПВТ у больных с ХГС с генотипом «не 1в» УВО выявляется у 82,7%. У больных с генотипом 1в частота УВО определяется у 63,6% больных. У больных с УВО к 3-му месяцу лечения определяется снижение уровня аутоантител к коллагену, ЦИК, ферритина в 1,5 – 2 раза по сравнению с исходным уровнем, исчезновение криоглобулинов из крови, что является критерием эффективности противовирусной терапии. Снижение содержания аутоантител к нативной ДНК, кардиолипину, тиреоглобулину, АНА отмечено к 6-му месяцу лечения. К факторам, препятствующим появлению УВО на лечение относятся генотип "1в", большая давность болезни (более 10 лет), стабильно высокий уровень аутоантител к нативной ДНК, аутоантител к кардиолипину, аутоантител к коллагену, аутоантител к тиреоглобулину, криоглобулинов, ЦИК, ферритина, АМА, АНА, анти/LKM-1.
5. У больных с ХГС при проведении патогенетической терапии отмечается уменьшение выраженности клинических симптомов болезни и улучшение биохимических показателей. Использование в терапии гептрала, урсосана и фосфоглива способствует снижению в 1,5-2 раза аутоантител (аутоантител к нативной ДНК, кардиолипину, коллагену, АМА, высокомолекулярных ЦИК, ферритина) у больных с клинико-биохимической стабилизацией к 1-2 месяцу лечения, что можно рассматривать как предиктор эффективности патогенетической терапии.

Апробация диссертации. Материалы диссертации доложены и обсуждены на заседании проблемной комиссии по научным проблемам инфекционных болезней Нижегородской государственной медицинской академии, заседаниях Нижегородского отделения Всероссийского общества инфекционистов (2008, 2009, 2010, 2011, 2012); 12 Российской конференции «Гепатология сегодня», 19-21 марта 2007, Москва; материалах 13 Российской гастроэнтерологической недели 22-24 октября 2007, Москва; III Региональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционной патологии на Дальнем Востоке», 27-28 мая, 2008, Хабаровск; материалах IV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням, Москва, 2012.

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК.

Реализация и внедрение полученных результатов. Основные результаты и выводы, практические рекомендации применены в научной и практической работе гепатологических отделений ГБУЗ НО клинической инфекционной больницы № 2, а также кафедре инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 227 страницах компьютерного текста, состоит из введения, 6 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, главы по результатам собственных исследований), обсуждения результатов с основными выводами и практическими рекомендациями, указателя литературы, содержащего 100 отечественных и 156 иностранных наименований. Диссертация документирована 16 выписками из историй болезни, иллюстрирована 30 таблицами и 103 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика материалов и методов исследования.

Диссертационная работа выполнялась на базе городской клинической инфекционной больницы №2 (главный врач – О.А.Мажара).

В соответствии с поставленными в работе задачами исследования проведены у 268 больных хроническим гепатитом С.

Диагноз хронического гепатита С устанавливали в соответствии с общепринятыми критериями. У всех больных учитывали особенности эпидемиологического анамнеза и клинического течения болезни, результаты биохимических исследований (пигментные, ферментные и белковые тесты), продолжительность заболевания не менее 6 месяцев. Проводили исследования по выявлению серологических маркеров инфицирования (городская клиническая больница №2, лаборатория иммуноферментного анализа). Гепатит С диагностировали на основании выявления антител к антигенам структурного (а/НСVcorIgG, а/НСVcorIgM) и неструктурного (а/НСVns3, а/НСVns4, а/НСVns5) региона гена вируса (НПО «Диагностические система»).

В качестве «золотого стандарта» диагностики у всех больных ХГС определялась НCV РНК. НCV РНК выявлялась у 194 (72,4%) больных и отсутствовала у 74 (27,6%).

Исследования проводили в Нижегородском НИИЭМ с помощью амплификатора «ERKIN PALMER» в лаборатории ПЦР-диагностики. Генотипирование осуществляли с помощью тест-системы «АмплиСенс-50-R НCV-генотип». Использовались праймеры фирмы «Hoffman La Roch». У 141 больного выявлен 1в генотип, у 51 – генотип 3а.

В работе использовали клиническую классификацию ХГС, разработанную профессором С. Н. Соринсоном (1996) в Нижегородском гепатологическом центре. У больных ХГС выявление НCV-РНК

подтверждало высокую репликативную активность, отсутствие HCV-РНК – низкую репликативную активность вируса.

Аспирационная пункционная биопсия печени по Менгини проводилась во время стационарного обследования после получения информированного согласия и изучения функции системы гемостаза, УЗИ органов брюшной полости и внутрикожной пробы на новокаин. Использовались одноразовые наборы для слепой чрезкожной биопсии печени «Нераfix» (производитель компания «B.Braun Melsungen AG»). Для комплексного гистологического исследования представлялся биоптат печени длиной от 1 до 4 см. Качественно определяли следующие признаки: наличие воспалительной инфильтрации, интралобулярной дегенерации, перипортальных некрозов, внутридольковых лимфоидных инфильтратов, лимфоидных фолликулов, полиморфизма ядер гепатоцитов, поражения и пролиферации эпителия желчных протоков, наличие гидropической и жировой дистрофии гепатоцитов.

Полуколичественно оценивались активность и стадия патологического процесса в печени. Для этого использовался индекс гистологической активности (ИГА), предложенный R.G.Knodell (1981) и в дальнейшем модифицированный – без четвертой составляющей, характеризующей выраженность фиброза, а для диагностики стадии патологического процесса применялся индекс фиброза по стандартизированной системе «Metavir». Соответственно этим классификациям, различают гепатит с минимальной активностью (ИГА 1-3 балла), со слабо выраженной активностью (ИГА 4-8 баллов), с умеренной активностью (ИГА 9-12 баллов) и выраженной активностью (ИГА 13-18 баллов), а так же степень фиброза (отсутствие – F0, слабый – F1, умеренный – F2, тяжелый – F3 и цирроз печени – F4).

Пункционная биопсия печени была проведена у 50 больных ХГС. Высокая гистологическая активность (ИГА > 8 баллов, F2, F3, F4) выявлялась у 28 больных. Низкая гистологическая активность (ИГА < 8 баллов, F0, F1) определялась у 22 больных.

В ходе исследования определялись маркеры, характеризующие аутоиммунные реакции: аутоантитела к нативной ДНК, аутоантитела к кардиолипину, аутоантитела к коллагену, аутоантитела к тиреоглобулину, криоглобулины, ЦИК, ферритин, АМА, АНА, печеночноспецифические антитела – анти/LKM-1. Диагностика проводилась методом ИФА с определением индекса аутоантител и РНГА с определением титра аутоантител. Определение ЦИК разработано на основе использования линейного незаряженного полимера полиэтиленгликоля (ПЭГ) с молекулярной массой 6000, которые позволяют определять различные по молекулярной массе и размерам комплексы. Для количественной оценки криоглобулинов и АНА разработаны и применялись спектрофотометрические методы.

В целях уточнения пределов нормальных колебаний показателей аутоиммунных маркеров было обследовано 60 доноров. Среди них было 25

мужчин и 35 женщин, средний возраст – 33,4±2,4 года. Половые и возрастные характеристики этой группы соответствовали таковым больных ХГС.

Проводилась статистическая обработка полученных результатов исследования. Использовались методы описательной статистики и определение критериев Стьюдента и Манна-Уитни. Для каждого вариационного ряда рассчитывалась средняя арифметическая (M), ошибка средней величины (m). Математическая обработка информации проводилась на персональном компьютере Intel® при помощи программы статистической обработки информации «Statistica» и «Biostat». Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Была проведена оценка содержания аутоантител у больных ХГС в зависимости от пола, возраста, анамнестических данных, давности заболевания.

В процессе исследования было установлено, что у женщин уровень аутоантител (аутоантитела к нативной ДНК, кардиолипину, коллагену, тиреоглобулину, криоглобулинов, АМА, АНА, анти/LKM-1, ЦИК, ферритин) был существенно выше, чем у мужчин.

Было выявлено, что у пациентов в старшей возрастной группе (> 40 лет) содержание аутоантител (аутоантитела к кардиолипину, коллагену, аутоантитела к тиреоглобулину, АНА, ЦИК) существенно выше по сравнению с больными младшей возрастной группы (< 40 лет).

У больных с наркотическим анамнезом содержание аутоантител к кардиолипину, АМА, АНА, ЦИК было существенно выше, чем у больных с медицинскими манипуляциями.

Отмечалось значительное повышение содержания аутоантител к кардиолипину, коллагену, АМА, ферритина у больных с давностью заболевания более 10 лет по сравнению с пациентами с небольшой давностью болезни.

Таким образом, у женщин, пациентов старшей возрастной группы, больных с наличием наркотического анамнеза и большой давностью заболевания формируется более выраженная активация клеточных аутоантигенов и аутореактивных Т-клеток.

Следующим разделом работы была оценка содержания аутоантител у больных ХГС с разными клиническими симптомами.

Установлено, что у пациентов с артралгиями, экзантемой, лихорадкой, геморрагическим синдромом уровень аутоантител (аутоантитела к нативной ДНК, кардиолипину, коллагену, криоглобулины, АМА, АНА, анти/LKM-1) был значительно выше по сравнению с больными, у которых эти симптомы отсутствовали.

У больных с астеническим, диспепсическим синдромом, гепатоспленомегалией также отмечено повышение содержания аутоантител (аутоантитела к нативной ДНК, кардиолипину, коллагену, криоглобулины,

АМА, АНА, анти/LKM-1, ферритин) по сравнению с больными, у которых эти антитела отсутствовали.

Это характеризовало формирование токсико-аллергических симптомов, которые отражают феномен аутоиммунизации и аутоагрессии.

В процессе работы проведена оценка содержания аутоантител у больных ХГС с различными биохимическими показателями.

Было установлено, что у пациентов с гипербилирубинемией, высокой биохимической активностью уровень аутоантител (аутоантитела к нативной ДНК, кардиолипину, коллагену, АМА, АНА, анти/LKM-1, ЦИК, ферритин) был существенно выше по сравнению с больными, у которых эти показатели были в норме.

У больных с повышенными показателями гаммаглобулинов, ГГТП, щелочной фосфатазы уровень аутоантител (аутоантитела к нативной ДНК, кардиолипину, коллагену, криоглобулины, АМА, АНА, анти/LKM-1, ЦИК, ферритин) был существенно выше по сравнению с больными, у которых биохимические данные были в пределах нормы.

Таким образом, возможно, у больных с выраженными клинико-биохимическими симптомами происходит активация аутореактивных Т-клеток и формирование агрессивных аутоклонов.

Следующим этапом работы была оценка содержания аутоантител у больных ХГС с различным спектром а/НСV и разным уровнем виремии (более 10^6 – высокий, менее 10^6 – низкий уровень индикации НCV РНК).

Можно отметить существенно более высокое содержание всего спектра аутоантител (аутоантитела к нативной ДНК, кардиолипину, коллагену, криоглобулины, АМА, АНА, анти/LKM-1, высокомолекулярные ЦИК, ферритин) у пациентов с высоким уровнем виремии по сравнению с больными, у которых определялась низкий уровень виремии.

Можно отметить, что при наличии анти/НСVcore IgM определялось значительное повышение содержания аутоантител к нативной ДНК, кардиолипину, криоглобулинов, АМА, АНА, анти/LKM-1, высокомолекулярных ЦИК, ферритина по сравнению с больными, у которых эти антитела отсутствовали.

Было установлено, что у больных с положительными результатами индикации анти/НСVns3 были существенно повышен уровень аутоантител к нативной ДНК, кардиолипину, коллагену, криоглобулины, АМА, АНА, анти/LKM-1, высокомолекулярные ЦИК по сравнению с больными, у которых анти/НСVns3 отсутствовали.

У больных, у которых регистрировались анти/НСVns4, отмечено значительное повышение содержания аутоантител к нативной ДНК, кардиолипину, криоглобулины, АНА, анти/LKM-1 по сравнению с пациентами, у которых эти антитела не выявлялись.

У пациентов с положительными результатами индикации анти/НСVns5 был существенно повышен уровень аутоантител к нативной ДНК, кардиолипину, коллагену, тиреоглобулину, криоглобулины, АНА,

анти/LKM-1, высокомолекулярные ЦИК, ферритин по сравнению с больными, у которых эти антитела отсутствовали.

Проанализировано содержание аутоантител у больных ХГС с генотипом 1в и 3а. Было показано, что у больных с генотипом 1в определялось значительное повышение содержания аутоантител к нативной ДНК, кардиолипину, криоглобулинов, высокомолекулярных ЦИК по сравнению с пациентами с генотипом 3а.

Таким образом, можно предположить, что у больных с высокой репликативной активностью, положительными результатами индикации спектра анти/НСV, генотипом 1в формируется феномен перекрестно-реактивных экзогенных антигенов, появление новых антигенных детерминант, активации аутореактивных Т-клеток и формирование агрессивных аутоклонов, что способствует высокому уровню синтеза аутоантител.

Следующим этапом работы была оценка содержания аутоантител у больных ХГС с разной гистологической активностью.

Отмечено значительное повышение содержания аутоантител к коллагену, тиреоглобулину, АМА, АНА, анти/LKM-1, низкомолекулярных ЦИК, ферритина у пациентов с выраженной воспалительной инфильтрацией печени по сравнению с больными со слабой воспалительной инфильтрацией.

Существенно более высокое содержание аутоантител к коллагену, тиреоглобулину, АМА, АНА, анти/LKM-1, ЦИК, ферритина определялось у пациентов с выраженной интралобулярной дегенерацией печени, по сравнению с больными со слабой интралобулярной дегенерацией.

Более высокое содержание аутоантител к коллагену, АМА, АНА, высокомолекулярных ЦИК, ферритина было отмечено у пациентов с выраженным фиброзом, по сравнению с больными с легким фиброзом.

Можно отметить значительное повышение уровня криоглобулинов, АМА, анти/LKM-1 у больных с мостовидным некрозом по сравнению с больными с лобулярным некрозом гепатоцитов.

Таким образом, возможно, у пациентов с высокой гистологической активностью происходило формирование аутореактивных Т и В-лимфоцитов, которые приводили к появлению агрессивных аутоклонов, что способствовало прогрессированию морфологических изменений в печени и формированию фиброза и цирроза печени.

Одной из важных задач нашего исследования стало изучение клинико-биохимических показателей, активности репликации, антительного ответа, ИГА, аутоантител у больных ХГС в процессе динамического наблюдения.

При анализе исследования результатов индикации НCV РНК в течение 10 лет у больных ХГС оказалось, что частота выявления НCV РНК имела тенденцию к нарастанию (через 2 г. – 54,4%, 4 г. – 58,4%, 6 г. – 56,5%, 8 г. – 60,75%, 10 г. – 65,6%).

Частота регистрации анти/НСVcore IgM увеличивалась к 6-му, 8-му, 10-му году наблюдения (через 2 г. – 48,5%, 4 г. – 54%, 6 г. – 59,3%, 8 г. – 65,4%, 10 г. – 68,2%).

Было отмечено увеличение частоты индикации анти/НСVns3 и анти/НСVns5 в процессе динамического наблюдения: 2 г. – 49,5%, 4 г. – 50,5%, 6 г. – 62%, 8 г. – 65,7%, 10 г. – 77% и 2 г. – 49%, 4 г. – 52%, 6 г. – 57,5%, 8 г. – 58,5%, 10 г. – 65%, соответственно.

Анти/НСVns4 свидетельствуют о длительности инфекционного процесса; в нашем исследовании отмечен стабильно одинаковый процент выявления антител данного класса в процессе динамического наблюдения (2 г. – 61%, 4 г. – 60%, 6 г. – 61,4%, 8 г. – 62,5%, 10 г. – 63,8%).

Была проведена оценка клинико-биохимических показателей с разными результатами индикации НCV РНК у больных ХГС в процессе динамического наблюдения.

У больных ХГС с высоким уровнем вирусемии (НСV РНК определялась более 10^6 коп/мл) в течение десятилетнего наблюдения по мере увеличения сроков болезни отмечалось значительно более частое выявление внепеченочных знаков, гепатомегалии, спленомегалии, геморрагического синдрома по сравнению с больными, у которых выявлялся низкий уровень вирусемии (НСV РНК определялась в концентрациях менее 10^6 коп/мл).

Было установлено, что у больных с высокой вирусемией уровень АлАТ, γ -глобулинов, имел более высокий исходный уровень и быстрые темпы нарастания по сравнению с пациентами, у которых определялась низкая вирусная нагрузка.

Удалось показать, что более высокий уровень и более быстрые темпы нарастания содержания аутоантител к нативной ДНК, кардиолипину, коллагену, тиреоглобулину, криоглобулинов, АМА, АНА, анти/LKM-1, ЦИК, ферритина было отмечено у женщин по сравнению с мужчинами (абс. 3,1 и 1,9; 2,8 и 1,84; 3,3 и 2; 2,2 и 0,9; 2,3 и 1,02; 2,1 и 1; 1,04 и не выявлено; 1,04 и не выявлено; 2,3 и 0,8; 1,8 и 0,9; $p_1=0,002$; $p_2=0,010$; $p_3=0,001$; $p_4=0,001$; $p_5=0,007$; $p_6=0,006$; $p_7=0,002$; $p_8=0,002$; $p_9=0,008$; $p_{10}=0,014$, соответственно). У мужчин было выявлено незначительное снижение содержания аутоантител к коллагену, нативной ДНК, к кардиолипину к 4-му и 6-му году наблюдения.

Таким образом, у женщин можно отметить более быстрые темпы прогрессирования болезни, что возможно связано с активацией аутоиммунных механизмов, формированием аутоантигенов и агрессивных аутоантител.

Следующим этапом работы было изучение содержания аутоантител у больных с разными анамнестическими данными. У пациентов, употребляющих наркотики, выявлены более высокие исходные показатели и более быстрые темпы нарастания содержания аутоантител к кардиолипину, коллагену, криоглобулины, аутоантител к тиреоглобулину, АМА, ЦИК по сравнению с больными без наркотического анамнеза (абс.

3,02 и 1,9; 3,3 и 1,5; 1,9 и 1,5; 2,1 и 1,2; 2,1 и 1,2; 2,1 и 0,9; $p_1=0,009$; $p_2=0,005$; $p_3=0,029$; $p_4=0,004$; $p_5=0,033$; $p_6=0,007$, соответственно).

Согласно поставленным задачам было проведено изучение содержания аутоантител у больных с различными биохимическими показателями в процессе динамического наблюдения.

Удалось установить, что у больных с высокой биохимической активностью при многолетнем наблюдении определялся более высокий уровень и темпы нарастания содержания аутоантител к нативной ДНК, кардиолипину, коллагену, криоглобулины, аутоантитела к тиреоглобулину, АМА, АНА, ЦИК, ферритин по сравнению с пациентами, у которых отмечена низкая биохимическая активность (абс. 1,9 и 1,3; 2,3 и 1,1; 3,3 и 1,5; 1,4 и 0,1; 2,1 и 0,5; 1,8 и 0,6; 0,8 и 0,1; 2,2 и 0,7; 1,7 и 0,5; $p_1=0,010$, $p_2=0,024$, $p_3=0,011$, $p_4=0,003$, $p_5=0,004$, $p_6=0,022$, $p_7=0,014$, $p_8=0,003$, $p_9=0,001$, соответственно). Наиболее высокого уровня достигали аутоантитела к коллагену и сохранялся их высокий уровень к 10-му году наблюдения.

У пациентов с низкой ферментативной активностью отмечена тенденция к снижению уровня аутоантител (аутоантител к нативной ДНК, аутоантител к кардиолипину, коллагену, ЦИК, ферритина) к 10-му году наблюдения.

Таким образом, у пациентов с наркотическим анамнезом и высокой биохимической активностью в процессе динамического наблюдения происходит нарастание уровня аутоантител, что характеризует активацию аутоиммунных механизмов, формирование аутореактивных антител, что способствует прогрессированию болезни.

Следующим важным этапом нашей работы была оценка содержания аутоантител у больных ХГС с разным уровнем виремии в течение 10 лет.

Было установлено, что у больных ХГС с высокой вирусной нагрузкой в процессе динамического наблюдения отмечен более высокий уровень и темпы нарастания содержания аутоантител к нативной ДНК, кардиолипину, коллагену, криоглобулины, аутоантитела к тиреоглобулину, АМА, ЦИК по сравнению с пациентами, у которых определялся низкий уровень виремии (абс. 1,9 и 0,8; 2,1 и 1,6; 2,7 и 1,1; 2,4 и 0,1; 1,2 и 0,5; 1,7 и 0,7; 1,1 и 0,4; 2,5 и 0,5; $p_1=0,014$; $p_2=0,037$; $p_3=0,001$; $p_4=0,002$; $p_5=0,012$; $p_6=0,002$; $p_7=0,001$, соответственно).

У пациентов с низкой вирусной нагрузкой отмечены более низкие значения абсолютных показателей аутоантител без тенденции к нарастанию.

Таким образом, вероятно, у пациентов с высоким уровнем виремии в процессе динамического наблюдения стабильно высокие показатели аутоантител способствуют формированию новых аутоантигенов, аутореактивных клонов Т- и В-лимфоцитов.

В ходе нашего исследования проводилось изучение содержания аутоантител у пациентов с разными показателями гистологической активности в процессе наблюдения в течение 10 лет.

Удалось установить, что у пациентов с высокой гистологической активностью выявлен более высокий уровень аутоантител к нативной ДНК, кардиолипину, коллагену, криоглобулины, аутоантитела к тиреоглобулину, АМА, ЦИК, ферритин с тенденцией к нарастанию по сравнению с пациентами, у которых зарегистрирована низкая гистологическая активность. (абс. 2,2 и 1,3; 2,4 и 1,3; 3,4 и 1,6; 1,7 и 0,2; 2,02 и 0,9; 1,7 и 0,6; 2,5 и 0,9; 1,5 и 0,5; $p_1=0,001$; $p_2=0,011$; $p_3=0,014$; $p_4=0,004$; $p_5=0,003$; $p_6=0,001$; $p_7=0,008$; $p_8=0,017$, соответственно).

Таким образом, вероятно, у пациентов с высокой гистологической активностью сохранялся высокий уровень провоспалительных медиаторов, прогрессирование некрвоспалительных изменений в печени, что сопровождалось активацией аутоиммунных механизмов, способствовало формированию агрессивных клонов Т-лимфоцитов, прогрессированию фиброза, воспалительной инфильтрации, мостовидных некрозов печени.

Согласно полученным результатам была выявлена положительная корреляция содержания аутоантител с уровнем виремии при HCV-инфекции, с ферментной и гистологической активностью. Поэтому, увеличение содержания аутоантител в процессе динамического наблюдения можно расценивать как фактор прогрессирования хронического гепатита С.

Одним из важных направлений работы явилась оценка содержания аутоантител у больных ХГС при проведении ПВТ.

Исследования были проведены у 62 больных ХГС, получавших ПВТ (1 группа). Проводилась комбинированная ПВТ, которая включала комбинацию пегелированного ИФН- $\alpha 2a$ в дозе 180 мкг/нед и рибавирина 15 мг/кг/сут. Сроки лечения в зависимости от генотипа составили 24 и 48 недель (у больных с 1 и 3 генотипом соответственно). Длительность наблюдения была 24 месяца. Сравнение проводилось с группой контроля (2 группа) 35 больных, которые получали только базисную терапию.

Было установлено, что БВО в 1 группе определялся у 40,3% (25) больных, тогда как во 2 группе HCV РНК сохранялась у подавляющего большинства больных.

Частота УВО составила 75,8% больных, HCV РНК выявлялась у 24,2% больных. В контрольной группе HCV РНК сохранялась у 94,3%.

У больных с генотипом 1в УВО определялся у 66,6% больных. У больных с генотипом 3а УВО зарегистрирован у 86,2% больных.

У больных ХГС на фоне ПВТ к 24 неделе лечения у 74,1% больных исчезали HCV РНК и а/HCVcor Ig M, тогда как у пациентов на фоне базисной терапии сохранялись маркеры активной репликации HCV-инфекции.

Проводилась оценка динамики содержания спектра а/HCV у больных на фоне ПВТ и у пациентов с базисной терапией.

Было выявлено, что у больных к моменту окончания ПВТ происходило постепенное снижение частоты индикации а/HCVns3 и а/HCVns5, тогда как у больных с базисной терапией спектр а/HCV сохранялся у большинства больных.

У больных ХГС на фоне ПВТ отмечена стойкая нормализация АлАТ, снижение уровня тимоловой пробы, щелочной фосфатазы, ГГТП, уменьшались размеры печени и селезенки. У пациентов на фоне базисной терапии клинико-биохимические показатели сохранялись на прежнем уровне.

Следующим этапом анализа была оценка клинико-биохимических показателей, спектра а/НСV, репликативная активность у больных ХГС с наличием и отсутствием УВО.

У больных с УВО наблюдалось исчезновение НCV РНК уже к концу первого месяца лечения. В дальнейшем к 3, 6, 12 мес. наблюдения у этих больных НCV РНК в крови не определялась. У пациентов без УВО отмечено снижение вирусной нагрузки на 2-4 log, но полного исчезновения вирусной РНК не происходило.

Аналогичная тенденция была отмечена в отношении спектра а/НСV. Больных с УВО выявлена тенденция к снижению частоты индикации а/НСVcore IgM, а/НСVns3, ns5 к 6-му месяцу наблюдения. У пациентов без УВО показатели спектра а/НСV практически не изменялись.

У больных с УВО определялась более существенная тенденция к снижению уровня АлАТ и уменьшению размеров печени, в отличие от пациентов, у которых не определялся УВО.

Одним из важных направлений нашей работы явилось изучение содержания аутоантител у пациентов ХГС на фоне ПВТ. Оценка показателей аутоантител проводилась до лечения, через 1, 3, 6, 12, 24 месяца наблюдения.

Было установлено незначительное увеличение аутоантител к нативной ДНК, кардиолипину, тиреоглобулину к 3 месяцу ПВТ. Однако, к 6 месяцу лечения отмечено снижение уровня аутоантител, тогда как на фоне базисной терапии сохранялся монотонно высокий уровень аутоантител (абс. в 1,6 и 2,8; 1,0 и 2,9 раза выше нормы; \lg_{10} -1,6 и -2,6; $p_1=0,018$; $p_2=0,047$; $p_3=0,010$, соответственно).

При проведении ПВТ уровень аутоантител к коллагену достоверно снижался к 3 мес. наблюдения. На фоне базисной терапии сохранялись монотонно-высокие титры аутоантител на всем протяжении наблюдения (абс. \lg_{10} -1,5 и -3,1; $p_1=0,050$).

В группе больных, получавших ПВТ, отмечено снижение частоты индикации криоглобулинов к 3 месяцу лечения. У больных, получавших базисную терапию, криоглобулинемия отмечалась весь период наблюдения.

При исследовании содержания ферритина и ЦИК обнаружено снижение их уровня к 1 и 3 мес. лечения соответственно. На фоне базисной терапии сохранялся монотонно-высокий уровень ЦИК и ферритина (абс. в 0,8 и 2,2; 1,1 и 1,8 раза выше нормы; $p_1=0,046$; $p_2=0,003$, соответственно).

При изучении содержания АМА, АНА и анти/LKM-1 не выявлено существенных различий на фоне базисной терапии и ПВТ.

Следующим направлением работы явилась оценка содержания аутоантител у больных ХГС с наличием или отсутствием УВО.

Можно отметить, что в группе больных с УВО аутоантитела к нативной ДНК и аутоантитела к кардиолипину снижались к 6 месяцу от начала терапии и достигали нормы к 12 и 24 месяцам наблюдения. Тогда как у пациентов без УВО эти показатели умеренно снижались через 6 месяцев наблюдения, но их уровень оставался в 1,2 – 1,5 раза выше нормы при последующем динамическом наблюдении (абс. в 1,3 и 2,1; 1,6 и 2,8 раза выше нормы; $p_1=0,046$; $p_2=0,032$, соответственно).

Было установлено, что у больных с УВО аутоантитела к коллагену снижались к 3 мес. наблюдения. В группе без УВО также отмечена тенденция к снижению данного показателя, но уровень аутоантител к коллагену был существенно выше по сравнению с соответствующими результатами у больных с УВО (абс. $\lg 10$ -0,8 и -2,2; $p_1=0,010$).

При обследовании больных на криоглобулинемию установлено, что у пациентов с УВО, криоглобулины не выявлялись к 3 месяцу наблюдения. В группе без УВО сохранялся стабильно высокий уровень криоглобулинов весь период наблюдения с тенденцией к снижению (абс. 0,0 и 1,3 раза выше нормы; $p_1=0,019$).

Следует отметить, что у больных с УВО и без УВО отмечен повышенный уровень аутоантител к тиреоглобулину весь период наблюдения. Достоверных различий между группами выявлено не было.

В обеих группах наблюдения при оценке содержания АМА можно отметить незначительное повышение уровня АМА к 6-му мес. и тенденцию к снижению при последующем наблюдении.

А/LKM-1 незначительно снижались к 3 мес. наблюдения у больных с разными результатами вирусологического ответа.

Было установлено, что у больных с УВО ANA перестали регистрироваться через 6 мес. наблюдения. У пациентов без УВО выявлена такая же тенденция, но полного исчезновения аутоантител не отмечено (абс. 0,0 и 0,8 норм; $p_1=0,020$).

В группе больных с УВО при исследовании ЦИК и ферритина обнаружено снижение их уровня к 3 месяцу лечения. У больных без УВО, сохранялся монотонно высокий уровень ЦИК и отмечалась тенденция к снижению ферритина (абс. в 1,1 и 2,2; 0,8 и 1,9 выше нормы), ($p_1=0,006$; $p_2=0,015$, соответственно).

Таким образом, можно утверждать, что у пациентов ХГС на фоне ПВТ с УВО определялось снижение аутоантител к нативной ДНК, кардиолипину, коллагену, криоглобулинов, ANA, ЦИК и ферритина к 3-6-го месяцу лечения, в отличие от больных с отсутствием УВО. Это, по-видимому, связано с уменьшением вирусемии, что способствует снижению содержания аутоантигенов, уменьшению формирования аутореактивных клонов Т- и В-лимфоцитов и агрессивных аутоантител.

Следующим важным направлением работы явилась оценка клинико-биохимических показателей, содержания аутоантител при проведении гепатопротективной терапии. Показаниями к проведению патогенетической терапии служит невозможность проведения ПВТ (побочные эффекты,

декомпенсация функции печени, тяжелые сопутствующие заболевания, высокая стоимость лечения и др.), симптомы клинко-биохимического обострения.

Больные получали гептрал (48 больных). Препарат применялся в/в струйно по 800 мг/сут. в течение 10 дней с переходом на пероральный прием в таблетках 1600 мг/сут. в течение 3 месяцев. 39 больных получали урсосан по 250 мг x 3 раза в день в течение 3-х месяцев. Фосфоглив получали 24 больных в дозировке 2,5 г в/в струйно в течение 10 дней с последующим переходом на пероральный прием препарата в капсулах 2 капсулы 3 раза в день в течение 3-х месяцев.

При проведении лечения гепатопротекторами было выявлено значительное улучшение самочувствия: уменьшение слабости, нормализация сна, улучшение аппетита, уменьшение артралгий, нормализация размеров печени и селезенки по сравнению с пациентами, у которых проводилась базисная терапия.

У больных, получавших лечение гепатопротекторами, отмечено значительное снижение уровня билирубина и АлАТ. Тогда как в контрольной группе все клинко-биохимические показатели сохранялись на прежнем уровне.

Гепатопротективная терапия не оказала существенного влияния на маркерный спектр HCV. Не выявлено изменений спектра а/HCV и репликативной активности до и после лечения.

Однако, весьма интересной оказалась оценка результатов, характеризующих содержание аутоантител у больных на фоне лечения гепатопротекторами.

Терапия гептралом способствовала достоверному снижению аутоантител к кардиолипину класса IgM, коллагену, АМА, высокомолекулярных ЦИК, ферритина по сравнению с контрольной группой (абс. 2,4 и 3,5 индекс; -2,4 и -2,0 lg10; 12,2 и 19,1 IU/мл; 44,8 и 118,1 у.е.; 262,0 и 450,2 мкг/л; $p_1=0,002$; $p_2=0,010$; $p_3=0,050$; $p_4=0,041$; $p_5=0,049$, соответственно).

При лечении урсосаном отмечено достоверное снижение практически всего спектра аутоантител (аутоантитела к нативной ДНК класса IgM и IgG, кардиолипину класса IgM и IgG, коллагену, АМА, АНА, высокомолекулярные ЦИК, ферритин) по сравнению с контролем (абс. 1,4 и 2,8 индекс; 1,9 и 2,8 индекс; 1,8 и 3,5 индекс; 1,9 и 2,4 индекс; -1,9 и -2,4 lg10; 11,1 и 19,1 IU/мл; 0,05 и 0,8 у.е.; 37,1 и 118,1 у.е.; 175,1 и 450,2 мкг/л; $p_1=0,001$, $p_2=0,010$; $p_3=0,003$; $p_4=0,024$; $p_5=0,010$; $p_6=0,049$; $p_7=0,003$; $p_8=0,039$; $p_9=0,004$, соответственно).

Терапия фосфогливом также способствовала достоверному снижению аутоантител к нативной ДНК класса IgM, аутоантител к кардиолипину класса IgM и IgG, коллагену, криоглобулинов, АМА, ферритина (абс. 2,3 и 2,8 индекс; 1,8 и 3,5 индекс; 1,7 и 2,4 индекс; -2,4 и -1,9 lg10; 0,3 и 2,4 опт.ед.; 10,2 и 19,1 IU/мл; 200,2 и 450,2 мкг/л; $p_1=0,048$; $p_2=0,003$; $p_3=0,003$; $p_4=0,010$; $p_5=0,002$; $p_6=0,040$; $p_7=0,003$, соответственно).

Далее в нашей работе мы провели оценку содержания аутоантител у больных ХГС с разными результатами гепатопротективной терапии.

У больных с клинико-биохимической ремиссией к 1-2 месяцу терапии отмечалась улучшение общего состояния. У большинства больных исчезали астено-вегетативный, диспепсический синдром, отмечена нормализация трансаминаз. Тогда как у больных 2 группы сохранялись симптомы клинико-биохимического обострения.

При оценке содержания аутоантител было отмечено снижение содержания аутоантител (аутоантител к нативной ДНК, кардиолипину, коллагену, АМА, ЦИК, ферритина) в 1,5-2 раза к 1-2 месяцу наблюдения у больных с клинико-биохимической стабилизацией по сравнению с пациентами, у которых отсутствовала клинико-биохимическая стабилизация (абс. 1,4 и 2,4; 1,4 и 2,6; -1,5 и -2,8 lg10; 0,4 и 1,9; 1,3 и 2,1; 1,1 и 2,4; $p_1=0,002$; $p_2=0,004$; $p_3=0,010$; $p_4=0,030$; $p_5=0,010$; $p_6=0,001$, соответственно).

Таким образом, можно предположить, что на фоне лечения гепатопротекторами отмечается снижение содержания аутоантител, что характеризует мембраностабилизирующее действие препаратов, уменьшение цитолиза, уменьшение концентрации активных форм кислорода и снижение содержания аутоантигенов, аутореактивных клонов иммунных клеток, что также способствует снижению уровня аутоантител.

ВЫВОДЫ

1. В структуре хронической HCV-инфекции преобладают лица молодого возраста (79,6%), мужчины (67,9%), с наличием наркотического анамнеза (60,8%), давностью болезни до 10 лет (81,7%), генотипом 1в (73,7%), сопутствующими заболеваниями ЖКТ и желчевыводящих путей (69,7%).
2. К факторам, способствующим повышению содержания аутоантител у больных ХГС относятся: женский пол, лица старше 40 лет, клинически активные формы болезни (наличие диспептического, астенического синдромов, гепатоспленомегалии, геморрагического синдрома, сыпи, лихорадки, артралгий), высокий уровень виремии (более 10^6 коп/мл), генотип вируса "1в", высокие показатели индекса гистологической активности (некротические и фибротические изменения в печени).
3. Повышение уровня аутоантител (аутоантител к нативной ДНК, аутоантител к кардиолипину, аутоантител к коллагену, аутоантител к тиреоглобулину, криоглобулинов, ЦИК, ферритина, реже АМА, АНА, анти/LKM-1) соответствует высокой биохимической и репликативной активности HCV. Снижение аутоантител (аутоантител к нативной ДНК, аутоантител к кардиолипину, аутоантител к коллагену, аутоантител к тиреоглобулину, криоглобулинов, ЦИК, ферритина) характеризует фазу латенции и снижение репликативной активности HCV. Более высокий

исходный уровень и быстрые темпы нарастания аутоантител отмечены у пациентов с наркотическим анамнезом, у женщин, у пациентов с высоким уровнем АлАТ, с высокой вирусной нагрузкой, с высокой гистологической активностью.

Была выявлена положительная корреляция содержания аутоантител с вирусной нагрузкой при HCV-инфекции, с уровнем цитолиза, с показателями гистологической активности. Таким образом, увеличение содержания аутоантител в процессе динамического наблюдения можно рассматривать как предиктор прогрессирования HCV-инфекции.

4. При проведении ПВТ у больных ХГС выявлено снижение уровня аутоантител (аутоантител к нативной ДНК, аутоантител к кардиолипину, аутоантител к коллагену, тиреоглобулину, криоглобулинов, АНА, ЦИК, ферритина) к 3-6-му месяцу лечения.

У больных с УВО происходит снижение содержания аутоантител к коллагену, ЦИК, ферритина в 1,5 – 2 раза по сравнению с исходным уровнем, исчезновение криоглобулинов из крови к 3-му месяцу ПВТ. Это можно рассматривать как критерий эффективности противовирусной терапии. Снижение содержания аутоантител к нативной ДНК, кардиолипину, тиреоглобулину, АНА отмечается к 6-му месяцу лечения.

5. Проведение патогенетической терапии (гептралом, урсосаном, фосфогливом) способствует снижению клинко-биохимической активности и уровня аутоантител в крови у больных ХГС с клинко-биохимической стабилизацией. Снижение содержания аутоантител в 1,5-2 раза к нативной ДНК, кардиолипину, коллагену, АМА, ЦИК, ферритина к 1-2 месяцу терапии может служить предиктором эффективности патогенетической терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1) Использование в клинической практике разработанной системы динамического контроля за уровнем аутоантител способствует прогнозированию эффективности противовирусной терапии. При проведении ПВТ у больных с хроническими формами HCV-инфекции, прогноз УВО осуществляют следующим образом: у больного до начала лечения определяют содержание в сыворотке крови аутоантител коллагену, ЦИК, ферритин, криоглобулины. Далее определяют содержание этих показателей к 3-му месяцу лечения. Если уровень аутоантител к коллагену, ЦИК, ферритина, криоглобулинов ниже в 1,5-2 раза и более от исходных данных, то возможно прогнозирование УВО.

2) При проведении патогенетической терапии снижение содержания аутоантител в 1,5-2 раза к нативной ДНК, кардиолипину, коллагену,

АМА, ЦИК, ферритина к 1-2 месяцу лечения может служить предиктором эффективности патогенетической терапии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Корочкина О.В., Скрипачева М.В. Влияние гептрала на выраженность нарушения пигментного обмена и цитолиза в группах больных с острой и хронической патологией печени. Дальневосточный журнал инфекционной патологии.- №7.- 2005.- С. 126.
2. Скрипачева М.В. Изменение биохимических показателей билирубина и Алат в группах больных с острой и хронической патологией печени при терапии урсосаном. Омский научный вестник. №4 (тридцать третий).- декабрь 2005.- С. 123.
3. Корочкина О.В, Скрипачева М.В., Бузина А.Б., Соболевская О.Л. Результаты клинических исследований комбинированной терапии интерферонами и рибавирином больных ХГС. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 29.- Материалы 12 Российской конференции «Гепатология сегодня», 19-21 марта 2007.- Москва.- № 104.- С. 31.
4. Скрипачева М.В., Соболевская О.Л. Изучение эффективности препарата ЭФЛ у больных ХГС. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 30.- Материалы 13 Российской гастроэнтерологической недели 22-24 октября 2007.- Москва.- № 348.- С. 94.
5. Скрипачева М.В. Клиническое применение препарата «Фосфоглив» у больных ХГС. III Региональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы инфекционной патологии на Дальнем Востоке», 27-28 мая, 2008, Хабаровск. Дальневосточный журнал инфекционной патологии.- № 12.- 2008.- С. 195-196.
6. Скрипачева М.В., Собчак Д.М., Ефимов Е.И., Попкова М.И. Характеристика спектра аутоантител у больных ХГС в зависимости от пола, возраста, анамнестических, клинико-лабораторных данных, репликативной и гистологической активности и выраженности фиброза. Медицинский альманах.- №2 (21).- апрель 2012.- С. 114-118.
7. Скрипачева М.В., Собчак Д.М., Михайлова Е.А., Соболевская О.Л. Оценка содержания аутоантител у больных хроническим гепатитом С в зависимости от проводимого лечения. Материалы IV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням.- М.- 2012.- С. 346.

Список сокращений

НСV – вирус гепатита С

НСV РНК – рибонуклеиновая кислота НСV

ХГС – хронический гепатит С

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПВТ – противовирусная терапия

ПБП – пункционная биопсия печени

В/в – внутривенное введение

В/м – внутримышечное введение

а/НСVcore IgM – антитела класса М к структурному белку НСV

а/НСVcore IgG – антитела класса G к структурному белку НСV

а/НСVns3 – антитела к неструктурному белку 3 НСV

а/НСVns4 – антитела к неструктурному белку 4 НСV

а/НСVns5 – антитела к неструктурному белку 5 НСV

БВО – быстрый вирусологический ответ

РВО – ранний вирусологический ответ

УВО – устойчивый вирусологический ответ

ЭФЛ – эссенциальные фосфолипиды

УДХК – урсодезоксихолевая кислота

ФХ – фосфатидилхолин

АлАТ – аланинаминотрансфераза

ГГТП – гаммаглутамилтранспептидаза

ЩФ – щелочная фосфатаза

Тимол – тимоловая проба

ммоль/л – миллимоль на литр

мкмоль/л – микромоль на литр

HAV – вирус гепатита А

HBV – вирус гепатита В

HDV – вирус гепатита D