

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬКИЙ ИНСТИТУТ ЭПИДЕМИОЛОГИИ,
МИКРОБИОЛОГИИ И ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

На правах рукописи

УДК:616.36.-002:577.23:575.191

ТАДЖИЕВ БОТИР МИРХАШИМОВИЧ

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ HBV И HCV ИНФЕКЦИИ**

14.00.10 - Инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Ташкент – 2010

Работа выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте и Научно-исследовательском институте Вирусологии

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
ЗАКИРХОДЖАЕВ Асрал

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
ИНОЯТОВА Флора Ильясовна

доктор медицинских наук
ТУЙЧИЕВ Лазиз Нодирович

доктор медицинских наук, профессор
ВАФАКУЛОВ Саъдулла Хакимович

Ведущая организация: **Иркутский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации**

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2010 г. в ____ часов на заседании специализированного совета Д 087.11.01 при Научно-исследовательском институте Эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний Министерства здравоохранения Республики Узбекистан по адресу: 100133, г. Ташкент, ул. Решетова, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Научно-исследовательского института Эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2010 г.

Ученый секретарь
Специализированного совета,
доктор медицинских наук

АХМЕДОВА
Халида Юлдашевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность проблемы. Проблемы вирусных гепатитов В и С в начале нового столетия остаются среди важнейших медицинских проблем современности, что определяется, прежде всего, широчайшим распространением этих инфекций, а также огромным ущербом, наносимым здоровью населения и экономики (Ходжаев Ш.Х., 1999; Абдукадырова М.А., 2002; Даминов Т.А. и др., 2007; Мусабаев Э.И. и др., 2007; Абдурахманов Д.Т., 2009; Иноятова Ф.И., 2009). Трудности своевременной диагностики ХВГВ и ХВГС связывают с увеличением латентных и малосимптомных форм (Абдурахманов Д.Т., 2002; Карпов С.Ю. и др., 2006; Бабаходжаев С.Н. и др., 2010), которые диагностируются при обследовании по поводу патологии разных органов и систем или в стадии цирроза печени (Антонова Т.В. и др., 2000; Жданов К.В. и др., 2009). Острота проблемы вирусных гепатитов В и С, обусловлена сохраняющимся повсеместно, в том числе и в высоко развитых странах Европы и Северной Америке, высоким эпидемиологическим потенциалом этих инфекций (Ахмедова М.Д. и др., 2004; Лобзин Ю.В. и др., 2004; Серов В.В. и др., 2006). В последние годы в этиологической структуре вирусных гепатитов резко увеличилось количество смешанных форм (Сидиков Б.М., 2000; Печеницина Т.В., и др., 2002; Якубов В.О., 2005; Иноятова Ф.И. и др., 2008). Клинические проявления хронического вирусного гепатита многообразны и зависят в основном от биологических свойств вируса и особенностей его взаимодействия с иммунной системой хозяина. Антигенная специфичность белковых структур вируса определяется генотипической принадлежностью и возникающими мутациями, которые меняют серологическую картину вируса и влияют на течение хронического вирусного гепатита (Chan H.L. et al., 2002; Sumi H. Et al., 2003; Norder H., 2004; Baumert T.F. et al., 2005).

Степень изученности проблемы. Генотипы HBV и HCV характеризуются различным географическим распределением, которое коррелирует со значительной вариабельностью в частоте носительства в различных областях мира. Вероятно, гетерогенность в проявлениях болезни среди пациентов с хроническими гепатитами в различных регионах связана с генотипами вируса (Norder H., 1993; Chu C.J. and Lok A., 2002). Несмотря на обилие научных публикаций отечественных и зарубежных авторов, посвященных эпидемиологии, патогенезу, клиники, терапии и исходов вирусных гепатитов, многие проблемы остаются не решенными. Нет надежных критериев диагностики и прогнозирования хронизации процесса. Отмечается совершенно новая эпидемиологическая, клиническая и молекулярно-генетическая характеристика вирусного гепатита В и С на современном этапе (Закирходжаев А.Х. и др., 2004; Камилов Ф.Х. и др., 2010). Высокая заболеваемость вирусными гепатитами в Узбекистане указывает на необходимость всестороннего изучения данной проблемы с

учетом современных методов молекулярно-биологической диагностики, используя высокочувствительные молекулярно-генетические методы диагностики в совокупности с клиническими проявлениями, для установления не только этиологии вирусного гепатита, но и оценки тяжести и характера течения болезни, а также прогнозирования исхода заболевания. Требуется углубленное изучение проявления клинического течения парентеральных вирусных гепатитов в зависимости от генотипа и мутационных вариантов вируса.

Связь диссертационной работы с тематическими планами НИР. Тема диссертационной работы входит в план научно-исследовательских работ ТашПМИ.

Цель исследования: Выявить молекулярно-генетические особенности вирусов гепатита В и С, установить их значимость для диагностики, оценки клинического течения и прогнозирования исходов острых и хронических гепатитов В и С, а также микст гепатитов В+С.

Задачи исследования:

1. Определить генотипы HBV-инфекции, циркулирующие среди больных с острым, хроническим вирусным гепатитом В и микст гепатитом В+С.
2. Выявить особенности серологического профиля в зависимости от генотипов вируса HBV, HCV и мутаций HBV у больных с ОБГВ, ХВГВ, ХВГС и микст гепатите В+С.
3. Изучить зависимость формирования ХВГВ у больных с ОБГВ от серологического статуса заболевания. Выявить особенности клинико-лабораторных показателей ОБГВ, ХВГВ и ХВГС с различными молекулярно-генетическими вариантами вируса.
4. Установить особенности клинических проявлений и степени активности патологического процесса при ХВГВ у больных с различным серологическим профилем.
5. Определить частоту встречаемости микст гепатита В+С в структуре больных с ХВГ. Установить частоту встречаемости сочетания различных генотипов HBV и HCV при микст гепатите В+С.
6. Определить клинико-диагностические особенности микст гепатита В+С в зависимости от серологических и молекулярно-генетических маркеров HBV и HCV-инфекции.
7. Сравнить значимость и информативность комплексного проведения серологических и молекулярно-генетических методов диагностики при хроническом гепатите В, С и при микст гепатите В + С. На основании полученных результатов разработать алгоритм диагностики ОБГВ, ХВГВ, ХВГС и микст гепатита В+С с учетом особенностей определения серологических и молекулярно-генетических маркеров.

Объект и предмет исследования: 609 больных ХВГ, 185 больных с ОБГВ, 210 больных с ХВГВ, 120 больных с ХВГС, 94 больных с микст В+С.

Методы исследования: Клинические, лабораторные, инструментальные, молекулярно-генетические, морфологические и статистические методы исследования.

Гипотеза исследования. В связи с широким распространением среди больных ХВГ микст HBV- + HCV-инфекции, а также мутантных форм HBV-инфекции, при которых значительно снижается репликация вирусов и уменьшается частота детекции маркеров в сыворотке крови, ведущее и высоко информативное значение в диагностике ХВГВ имеет метод ПЦР ткани печени. При ХВГС, в отличие от ХВГВ, ПЦР метод имел высокую диагностическую значимость определения РНК вируса в крови.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. В настоящее время при ОВГВ и ХВГВ циркулирует 4 генотипа HBV: А, С, Д и рекомбинантный А+G генотип. При ОВГВ и ХВГВ Д генотип представлен в 2/3 случаях. Генотипы А, С и А+G диагностируются значительно реже. Среди больных с А генотипом HBV при ОВГВ в 40,0% и ХВГВ 41,2% случаях сочетается с G генотипом. Рекомбинацию HBV можно охарактеризовать как дополнительное доказательство вариабельности HBV.
2. Среди больных с ОВГВ и ХВГВ регистрируются HBeAg–негативные и оккультные формы заболевания. Атипичная серологическая картина чаще приводит к хронизации ОВГВ, в сравнении с больными инфицированными «диким» штаммом. Генотипы HBV не влияют на клинические проявления и тяжесть ОВГВ, тогда как хронизация процесса более характерна для Д и С генотипов с атипичной серологией. У больных инфицированных А и рекомбинантным А+G генотипом оккультная форма и HBeAg–негативный гепатит не диагностируется.
3. Генотипическая принадлежность HBV имеет характерные клинко-лабораторные особенности, влияя на уровень активности патологического процесса и частоту формирования ЦП. При ХВГВ отмечается зависимость серологической картины от генотипа вируса, что приводит к трудностям этиологической расшифровки заболевания.
4. Клинко-лабораторные показатели при разных генотипах HCV проявляются особенностями, характеризующие патогенные и иммуногенные свойства вируса.
5. В структуре ХВГ микст гепатит В+С регистрируется в 22,2% случаев. Микст инфекция характеризуется тяжелыми клинко-лабораторными проявлениями. При микст гепатите В+С возникают трудности в детекции как серологических, так и молекулярно-генетических маркеров вируса за счет взаимного подавляющего эффекта конкурирующих вирусов.
6. ХГВА чаще диагностируется у больных с бивиремией в сравнении с моновиремией HBV и с моновиремией HCV. Клинко-лабораторные проявления зависят от циркуляции геномов вирусов в сыворотки крови и комбинации генотипов HBV и HCV.

7. Молекулярно-генетические методы диагностики характеризуется высокой информативностью и специфичностью в этиологической расшифровке заболевания у больных с оккультной формой HBV, HCV и HBeAg–негативного ГВ.
8. Совершенствование диагностики HBV, HCV, микст гепатита В+С в совокупности серологических и молекулярно-генетических методов важный и своевременный подход к разработке алгоритма диагностики заболевания с атипичным маркерным профилем.

Научная новизна: На основе сочетания методов амплификации с типоспецифическими праймерами и PCR-RFLP изучена генетическая структура популяций HBV, HCV – инфекции. Впервые определена встречаемость HBeAg–негативных и оккультных форм заболевания, обусловленных мутациями HBV – инфекции у больных с ОБГВ, ХБГВ и микст В+С гепатитом. Впервые проанализированы особенности клинико-лабораторной диагностики острого гепатита В, хронического гепатита В, С и микст гепатита В+С с различными молекулярно-генетическими вариантами вирусов. Впервые в Узбекистане проанализирована частота встречаемости двойной инфекции В+С среди больных с хроническими вирусными гепатитами. Изучено влияние мутантных форм HBV, генотипов HBV и HCV на клиническое течение и формирование ЦП. Определены возможности серологических и молекулярно-генетических методов диагностики ХБГВ, ХВГС, а так же микст гепатита В+С на современном этапе. Разработан алгоритм диагностики с учетом молекулярно-генетических особенностей вируса при ХБГВ, ХВГС и микст гепатите В+С.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Доказана диагностическая значимость молекулярно-генетических методов для детекции ДНК HBV, РНК HCV как в сыворотке крови, так и в печени у больных при ХБГВ, ХВГС и микст гепатите В+С при атипичной серологической картине с учетом генотипа вируса. Установлены особенности детекции серологических и молекулярно-генетических маркёров инфекции в сыворотке крови и в печени при ХБГВ, ХВГС и микст гепатите В+С. Показано, что генотипирование с помощью PCR-RFLP по трем областям генома HBV может быть использовано для идентификации рекомбинантных штаммов. Обоснована необходимость выполнения больным ХБГВ и ХВГС и микст гепатитам В+С пункционной биопсии печени. Особенно при оккультных формах гепатита не только для установления степени активности, определения стадии гепатита, но и для этиологической расшифровки и прогнозирования исхода болезни с учетом молекулярно-генетических вариантов вируса. Установлена целесообразность определения всего спектра серологических, молекулярно-генетических маркеров HBV и HCV инфекции у каждого больного с ХГ в связи с распространенностью микст гепатита В+С и мутантных вариантов вируса, что приводит к атипичной серологической картине. На основании полученных данных разработан алгоритм

диагностики инфекции с учетом серологических, молекулярно-генетических особенностей при ОВГВ, ХВГВ, ХВГС и микст гепатите В+С. Обосновано, что определение молекулярно-генетического маркера в сыворотке крови и в печени является важнейшим анализом, который в совокупности с другими лабораторными исследованиями позволяет объективно диагностировать инфекцию, определять характер инфекционного процесса. Доказано, что комплексный анализ результатов молекулярно-генетических и серологических методов позволит не только диагностировать наличие вируса, но и прогнозировать клиническое течение заболевания в зависимости от сочетания маркеров в сыворотке крови и ткани печени.

Реализация результатов. Основные положения диссертационной работы отражены в методических рекомендациях “Вирусные гепатиты В и С” (Ташкент, 2008), Даволаш-профилактика муассасалари урта тиббиёт ходимларининг “Вирусология ва вирусли инфекцияларининг лаборатория ташхиси” буйича малакасини ошириш ўқув дастури (Ташкент, 2008), “Вирусли гепатит В ва С” (Ташкент, 2008), “ПЦР-диагностика: выбор, взятие, транспортировка и хранение биологического материала” (Ташкент, 2010). Результаты диссертационной работы внедрены в городскую клиническую инфекционную больницу № 5, и в клинику НИИ Вирусологии МЗ РУз. Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре детских инфекционных болезней ТашПМИ, на кафедре инфекционных болезней ТашИУВ и в НИИ Вирусологии МЗ РУз.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены и обсуждены на: научно-практической конференции “Экспериментал ва клиник фармакологиянинг долзарб муаммолари” (Ташкент, 2004), VIII съезде гигиенистов, санитарных врачей, эпидемиологов и инфекционистов Республики Узбекистан (Ташкент, 2005), международной научно-практической конференции “Актуальные проблемы парентеральных инфекций” (Бишкек, 2005), Республиканской научно-практической конференции “Современные аспекты острых кишечных инфекций” (Ташкент, 2005), III конференции гастроэнтерологов Узбекистана “Актуальные вопросы современной гастроэнтерологии и гепатологии” (Ташкент, 2007), Республиканской научно-практической конференции “Актуальные проблемы диагностики и медицинской реабилитации заболеваний внутренних органов” (Ташкент, 2007), Республиканской научно-практической конференции “Педиатрия Узбекистана: реформирование и стратегия развития” (Ташкент, 2007), Республиканской научно-практической конференции с международным участием “Актуальные проблемы паразитологии и инфекционной патологии” (Ташкент, 2007), научно-практической конференции “Реформирование санитарно-эпидемиологической службы” (Ташкент, 2008), Республиканской научно-практической конференции “Медико-биологические основы формирования здоровья детей и подростков” (Ташкент, 2008), научно-практической конференции “Ёш тиббиёт олимлари

куни” (Ташкент, 2008), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием “Актуальные вопросы инфекционной патологии” (Иркутск, 2008), Республиканской научно-практической конференции “Педиатриянинг долзарб масалалари” (Ташкент, 2009), V международной научно-практической конференции “Актуальные проблемы диагностики, лечения и профилактики инфекционных и паразитарных заболеваний” (Ташкент, 2009), VI съезде педиатров Республики Узбекистан (Ташкент, 2009), IX съезде эпидемиологов, гигиенистов, санитарных врачей и инфекционистов Республики Узбекистан (Ташкент, 2010), региональной научно-практической конференции с международным участием “Актуальные вопросы инфекционной патологии” (Иркутск, 2010), межкафедральном апробационном совете ТашПМИ (Ташкент, 2010), заседании научного семинара при специализированном совете НИИЭМИЗ МЗ РУз (Ташкент, 2010).

Опубликованность результатов. По материалам диссертации опубликованы 56 научных работ, в том числе 1 монография, 23 журнальные статьи, 3 методические рекомендации, 5 учебных руководств и 1 учебная программа.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 268 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 51 таблицами и 17 рисунками. Список литературы содержит 460 источников, в том числе 283 на иностранных языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы. С целью выполнения поставленной цели и задач проведено клиническое, лабораторное и инструментальное исследование 609 больных с ОВГВ, ХВГВ, ХВГС и микст ХВГВ+ХВГС в возрасте от 14 до 80 лет. Исследования проводились в 2002-2010 гг. на кафедре детских инфекционных заболеваний Ташкентского педиатрического медицинского института и в НИИ Вирусологии МЗ РУз. Диагноз и клинические формы устанавливались на основании клинико-эпидемиологических, инструментальных и молекулярно-генетических методов, с учетом классификации хронических гепатитов (Лос-Анджелес, 1994) и согласно приказу МЗ РУз №560 от 30 октября 2000 г.

Всего было обследовано 609 больных с диагнозом вирусный гепатит. Проведенный анализ показал, что ОВГВ подтвержден у 185 пациентов, ХВГВ диагностировался у 210 больных, 120 пациентов верифицировали ХВГС и у 94 больных провели детекцию маркеров микст ХВГВ+ХВГС гепатита. Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице

1. Как видно из таблицы 1 из 609 (100%) больных, мужчин было 354 (58,1%), а женщин 255 (41,9%), мужчин было в 1,39 больше, чем женщин.

Таблица 1

Распределение по полу и возрасту

Возраст	Женщины		Мужчины		Общее	
	абс	%	абс	%	абс	%
14-20	36	14,1	49	13,8	85	14,0
21-30	63	24,7	130	36,7	193	31,7
31-45	85	33,3	108	30,5	193	31,7
46-60	53	20,8	53	15,0	106	17,4
60 и старше	18	7,1	14	4,0	32	5,2
Итого	255	100	354	100	609	100

У всех пациентов проводилось комплексное лабораторное и инструментальное обследование, включавшее клинические (общий анализ крови, мочи и кала), общепринятые биохимические исследования (АлАТ, АсАТ, уровень общего билирубина и его фракций, содержание общего белка, альбуминов, глобулинов, щелочной фосфатазы, тимоловой проб, протромбина), серологические, молекулярно-генетические, морфологические и ультразвуковое исследование.

Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости, определяли толщину правой, вертикальный размер и толщину левой долек печени, общий диаметр печеночных вен 1-го порядка, диаметр воротной вены, эхогенность паренхимы печени, размеры, состояние стенок и содержимое желчного пузыря, размеры и эхогенность поджелудочной железы, размеры селезенки. При диагностировании ЦП для оценки процесса пользовались прогностической шкалой Чайлд-Пью, усовершенствованной А.И. Хазановым и Н.Н. Некрасовой. Оценка ЦП основывалась на 5 критериях: уровень билирубина, альбумина, протромбинового индекса (ПТИ), наличия асцита и симптомов энцефалопатии. Каждый критерий оценки ЦП при А классе оценивался в 1 балл, класс В в 2 балла, класс С в 3 балла. По сумме баллов А классу соответствовало 5-6 баллов, В классу 7-9 баллов и С классу больше 10 баллов. При этом выявление ВРВП до 2мм оценивали дополнительно к прогностической шкале Чайлд-Пью в 1балл, до 3-4 мм в 2 балла и 5мм и более в 3 балла.

Для осмотра состояния слизистой оболочки пищевода и кардиального отдела желудка использовали метод эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС) в отделении интенсивной терапии клиники НИИ Вирусологии. Для эзофагогастродуоденоскопии использовали гибкий эндоскоп с волоконной оптикой (KARL STORZ_ENDOSKOPE. MODEL 201125-20, производство Германия), обеспечивающий полный обзор пищевода и кардиальной зоны желудка. Эзофагогастродуоденоскопию проводили натощак, обычно в

утреннее время или через 4-5 часов после небольшого приема пищи. После предварительной местной анестезии 10% аэрозолем лидокаина фиброскопом произведен осмотр пищевода, начиная со средней трети пищевода и заканчивая кардиальным отделом желудка.

У всех больных в динамике исследовались в сыворотке крови наличие антигенов и антител методом ИФА. При этом пользовались коммерческими иммуноферментными тест системами производства «Диагностические тест системы» Нижний-Новгород и ЗАО «Вектор-Бест» 3 поколения. Исследовали серологические маркеры HBV-инфекции; HBsAg, анти-HBs, HBeAg, анти-HBe, анти-HBcorIgM, анти-HBcorIgG. Определяли специфические маркеры HCV; анти-HCVIgM и анти-HCVIgG. У всех больных с HBsAg положительным статусом для исключения HDV-инфекции определяли анти-HDV, положительные результаты не включали в группу исследования. Для определения активности патологического процесса и степени фиброза в печени проводили пункционную биопсию больных с ХВГВ, ХВГС, микст ХВГВ+ХВГС гепатитом. Результаты пункционной биопсии печени играли решающую роль при этиологической расшифровке мутантных вирусов и при диагностике оккультных гепатитов. Использовался аспирационный метод слепой чрескожной пункционной биопсии печени при помощи иглы Менгини.

Для исследования гепатобиоптат направлялся в лабораторию морфологии вирусных инфекций НИИ Вирусологии МЗ РУз (зав. лабораторией - старший научный сотрудник д.м.н. Б.Р.Алиев). Для иммуноморфологических и общегистологических исследований образцы ткани печени больных фиксировали в 10%-нейтральном формалине (2-4 часа), жидкости Карнуа и заливали в парафин. Полученные гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по методу Ван-Гизона.

Морфологическую оценку степени активности процесса в печени у больных проводили по полуколичественной оценке в баллах по критериям индекса гистологической активности (ИГА) по методу R.G. Knodell и соавт., (1981). Шкала оценок ИГА приведена в таблице 2.

Таблица 2

Компоненты индекса гистологической активности (ИГА) при ХВГ по R.G.Knodell и соавт. (1981)

№ компонента	Компонент ИГА	Балл
1	Перипортальные некрозы гепатоцитов, включая мостовидные	0-10
2	Внутридольковые фокальные некрозы и дистрофия гепатоцитов	0-4
3	Воспалительный инфильтрат в портальных трактах	0-4
4	Фиброз	0-4

Для диагностики HBsAg в срезах ткани печени использовали окраску орсеином, предложенным Т. Shikata et al. в модификации Б.Р.Алиевым, где вместо щавелевой кислоты использовалась надуксусная кислота. Выявление HBcorAg проводили в срезах формалинфиксированных биоптатов больных иммунопериоксидазным методом. Детекцию HBcorAg проводили на депарафинизированных срезах печени и последовательно обрабатывали: 0,1%-проназой (30 мин), анти HBcIgG, конъюгированной пероксидазой хрена (45мин), диаминобензидином (10 мин в темноте) и заключали в полистирол.

Молекулярно-генетический анализ маркеров вируса гепатита В, С и идентификацию мутантных вариантов строения генома исследовали методом ПЦР. Анализы крови на предмет обнаружения ДНК HBV и РНК HCV методом ПЦР-диагностики, генотипирование и детекцию мутантных ДНК HBV проводили в Референс лаборатории МЗ РУЗ (директор профессор Э.И.Мусабаев) в лаборатории молекулярной диагностики имени профессора Р.М. Рузыбакиева Института Иммунологии АН РУЗ (директор профессор Т.У.Арипова), лаборатории генотипирования Нагойского Университета, Япония (Department of Laboratory of Medicine, Nagoya City University Medical School, руководитель профессор М.Мизоками). Для генотипирования HBV использовалось серологическое определение генотипа вируса, которое проводилось методом ИФА с использованием моноклональных антител к специфическим эпитопам кодируемым pre S2-регионом генома (HBsAg subtype EIA, Institute of Immunology, Tokyo, Japan). Чувствительность наборов-20нг/мл. Метод основан на использовании пяти моноклональных антител – b, m, k, s, и u, принцип «сэндвич». Эпитоп b в HBsAg встречается во всех генотипах и его детекция характеризует презервацию продукта pre-s регионов, который является высокочувствительным к протеиназам. Так как экспрессия четырех эпитопов зависит от генотипа вируса гепатита В, то определение шести генотипов проводится их комбинацией: bsu характерно для генотипа А, bm –для генотипа В, bks –для генотипа С, bksu –для D и E и bk –для генотипа F. В связи с тем, что генотипы D и E имеют идентичные серотипы – bksu, в работе использованы два дополнительных антитела к эпитопам f и g. С целью подтверждения достоверности серологического генотипирования, а также определения особенностей строения генома S-кодирующий HBsAg при всех генотипах, выявления генотипа при сомнительном результате ПЦР-генотипирование проводилось методом PCR-RFLP (restriction fragment length polymorphism-полиморфизм рестрикционных фрагментов отрезков).

Нуклеотидная расшифровка S гена вируса HBV проводилось с использованием флуоресцентно-меченых праймеров, с использованием наборов Big Dye Terminator Sequencing Kit (PE Japan Applied Biosystems) и ДНК-сиквенатора 373A (Applied Biosystems). Количество нуклеотидных замещений сиквенированных образцов исследовалось с помощью шести-

параметрового метода и филогенетические варианты конструировались с использованием компьютерной программы ODEn версия 1.1.1. Данные секвенса ДНК-ВГВ анализировались в соответствии с базой данных о генетической структуре и его характеристике полного генома вируса гепатита при разных генотипах. Детекцию РНК HCV и генотипа вируса проводили в полимеразной цепной реакции (ПЦР). Амплификацию производили по стандартной методике (Chomezynsky P., Sacchi N., 1987 и Okamoto H. et al, 1990 г.) с использованием тест систем Qiaamp RNK extraction kit (Qiagtn Germany). Генотипирование проводилось с применением специфических праймеров для выявления генотипов HCV.

ПЦР-диагностика HBV и HCV в периферических мононуклеарах. Геномные и репликативные цепи ДНК HBV и РНК ВГС определяли методом ОТ-ПЦР. В работе исследовали цельную кровь. Кровь забирали из локтевой вены утром натощак в пробирки с 1/10 объема 3% ЭДТА. Цельную кровь хранили при температуре 4-8°C не более 2 дней. Анализ крови на наличие ДНК HBV и РНК ВГС осуществляли с помощью аппаратов Rotor gene-6000, DT-96, Hybaid PCR Express. Методика ПЦР-анализа состояла из четырех этапов: получение лейкоцитов из цельной крови, лизис клеток с высвобождением цепей, амплификация, детекция продуктов амплификации с использованием флюоресцентных меток и в электрофорезе.

Результаты собственных исследований

Под наблюдением находились, 185 больных с диагнозом ОБГВ. У 176(95,1±1,6%) больных при первичном осмотре с диагнозом ОБГВ тестировался HBsAg. У 5(2,7±1,2%) больных при HBsAg положительном и ДНК HBV позитивном статусе в сыворотке крови не выявляли HBeAg. У 9(4,9±1,6%) больных, отмечали отсутствие основных скринирующих маркёров ОБГВ как HBsAg, так и HBeAg при позитивных результатах ДНК HBV в сыворотке. Среди госпитализированных больных мужчин было 115 (62,2±3,6%) и женщин 70 (37,8±3,6%). Анализ возраста установил следующее: от 14 до 20 лет было госпитализировано 19,5±2,9% больных, от 21 до 30 лет 44,3±3,7%, от 31 до 45 лет 25,4±3,2%, от 45 до 60 лет 8,1±2,0% и старше 60 лет 2,7±1,2% больных.

Результаты исследований показали, что у больных при ОБГВ, у 30 (16,2±2,7%) определялся генотип А, из них у 12 больных выявляли детекцию рекомбинантного генотипа А+G, у 19 (10,3±2,2%) больных генотип С и у 136 (73,5±3,2%) определялся генотип Д. Сравнительный анализ больных с А, С, Д генотипами при ОБГВ показал, что генотип Д является доминирующим генотипом вируса гепатита В, следует отметить, что немаловажную роль играли А и С генотипы HBV.

Пациенты госпитализированы в основном на 6-7 день начало болезни. Клиническая картина в большинстве случаев характеризовалась

циклическостью течения с последующей сменой периодов болезни: преджелтушный (начальный), желтушный (разгар) и период реконвалесценции. Преджелтушный период оценивался на основании анамнестических сведений. Анализ симптомокомплекса показал, что указанный период протекал с симптомами общей интоксикации, нарушениями функции желудочно-кишечного тракта, артралгией и катаральными явлениями. Необходимо отметить, что у всех обследованных независимо от генотипа вируса почти с одинаковой частотой встречались диспептические, астеновегетативные, артралгические и катаральные синдромы начального периода.

При анализе начального периода ОВГВ с учетом генотипа HBV было выявлено следующее: заболевание начиналось остро у $20,0 \pm 7,3\%$ больных с А генотипом, у $15,8 \pm 8,4\%$ с С генотипом вируса гепатита В, и у $17,6 \pm 3,2\%$ больных с Д генотипом. Развитие болезни с постепенным характером отмечено у $80,0 \pm 7,3\%$, $84,2 \pm 8,4\%$ и $81,6 \pm 3,3\%$ больных с учетом генотипа А, С и Д соответственно. У $14(7,6 \pm 1,9\%)$ с атипичной серологической картиной отсутствовали симптомы преджелтушного периода. Клинические симптомы преджелтушного периода наблюдались у больных с А генотипом в $66,7 \pm 8,6\%$, с С генотипом $84,2 \pm 8,4\%$ и с Д генотипом в $82,3 \pm 3,3\%$ случаев, разница статистически не достоверна ($P > 0,05$). Симптомы интоксикации - слабость, вялость, адинамия, утомляемость отмечена у $80,0 \pm 7,3\%$ больных с генотипом А HBV-инфекции. Диспепсические проявления в виде снижения аппетита, тошноты и рвоты (1 или 2 раза) были отмечены у $63,3 \pm 8,8\%$ больных, а также обложенность языка у $53,3 \pm 9,1\%$ больных. Повышение температуры наблюдалось у $10,0 \pm 5,5\%$, катаральные симптомы у $10,0 \pm 5,5\%$. На боли в суставах предъявляли жалобы $3,3 \pm 3,3\%$ больных с генотипом А. У 8 ($26,7 \pm 8,1\%$) больных одним из проявлений завершения преджелтушного периода было потемнение цвета мочи, у $7(23,3 \pm 7,7\%)$ изменение окраски кала.

Характер и выраженность клинических симптомов у больных с С генотипом HBV так же имели характерные для манифестных форм проявления: астеновегетативные явления регистрировались в $78,9 \pm 9,4\%$ случаев, диспепсические явления в виде снижения аппетита, тошноты и рвоты (2-3 раза) наблюдались у $63,1 \pm 11,1\%$. Обложенность языка у $11(57,9 \pm 11,3\%)$ больных. Повышение температуры тела определялось у $15,8 \pm 8,3\%$, а гриппоподобное начало с катаральными явлениями встречались у $5,3 \pm 5,1\%$, артралгический симптом наблюдался в $5,3 \pm 5,1\%$ случаях, на потемнение цвета мочи жаловались 4 ($21,1 \pm 9,4\%$) и на ахолию кала 5 ($26,3 \pm 10,1\%$) больных.

При анализе клинико-лабораторных показателей начального периода ОВГВ у больных с генотипом Д проявления астеновегетативных симптомов регистрировалось у $81,6 \pm 3,3\%$, такие диспептические симптомы как понижение аппетита, тошнота, рвота, горечь во рту и диарея наблюдались у

67,6±4,0%, а также обложенность языка отмечалась у 62,5±4,2% больных. Повышение температуры тела у 12,5±2,8%, гриппоподобное начало с катаральными явлениями болезни у 5,9±2,0% больных. На слабость жаловались 89,7±2,6% больных. Артралгический симптом отмечали 8,1±2,3% больных с острым вирусным гепатитом В при детекции Д генотипа. На потемнение мочи жаловались 92(67,6±4,0%), на ахолию кала 54(39,7±4,2) больных.

Длительность преджелтушного периода составила в среднем у больных с генотипом А HBV 5,5±0,3 дня, с генотипом С 6,1±0,1 дня и с генотипом Д HBV 5,6±0,2 дней ($P>0,05$). Больные, которые не отмечали характерные симптомы преджелтушного периода заболевания поступали в клинику уже с проявлением желтухи и интоксикации в более поздние сроки в 37(20,0±2,9%) случаях.

Среди больных с генотипом А отмечено легкое течение у 10(33,3±8,6%), среднетяжелое у 16(53,3±9,1%) и тяжелое течение болезни отмечено у 4(13,3±6,2%) больных. Среди больных с генотипом С отмечено легкое течение у 7(36,8±11,1%), среднетяжелое у 10(52,6±11,4%) и тяжелое течение болезни у 2(10,5±7,0%) больных. У больных с генотипом Д легкое течение выявлялось у 49(36,0±4,1%), среднетяжелое у 73(53,7±4,3%) и тяжелое течение болезни отмечено у 14(10,3±2,6%) больных.

При дальнейшем сравнительном изучении клинико-биохимических показателей было установлено, что у больных с генотипом А с легким, среднетяжелым и тяжелым течением регистрировалось достоверное повышение содержания общего билирубина, повышение активности АлАТ, АсАТ, а также изменение показателей тимоловой, сулемовой проб ($P<0,001$). Показатель сулемовой пробы, больных ОВГВ, также уменьшается пропорционально тяжести течения заболевания. Наиболее значительное снижение сулемовой пробы отмечено у больных с тяжелым течением болезни в сравнении со среднетяжелым и легким течением. Однако показатели протромбинового индекса были ниже контрольных значений во всех группах исследования. Уровень γ -глобулина был увеличен у больных со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания и статистически достоверно отличался от показателей больных с легким течением заболевания ($P<0,001$).

При изучении анализа частоты клинических проявлений заболевания и биохимических значений в желтушный период ОВГВ с различными генотипами HBV установлены различия, которые однако не имели статистически значимой разницы ($P>0,05$).

Анализ показателей печеночноспецифических ферментов показал, что содержания в крови общего билирубина и его фракций, белковоосадочных проб у больных ОВГВ среди диагностических тестов на современном этапе с учетом генотипических вариантов имеют значение в оценке прогноза заболевания.

Проведенные исследования показали, что клинические проявления желтушного периода (разгара) заболевания, а также клинико-биохимические

показатели при инфицировании «дикиим», а также мутантным вирусом не отличались у обследованных больных с различными генотипами HBV при ОВГВ.

Молекулярно-генетический анализ ДНК HBV позитивных гепатитов показал, что среди госпитализированных больных с острым вирусным гепатитом В преобладающим является генотип Д ($73,5 \pm 3,2\%$), однако немаловажная роль принадлежит и генотипам А ($16,2 \pm 2,1\%$) и С ($10,3 \pm 2,8\%$) HBV-инфекции. В связи с этим сочли необходимым продолжить анализ результатов и прогнозировать исход ОВГВ в зависимости от детекции серологических и молекулярно-генетических маркеров HBV.

Изучение специфических маркеров у больных с ОВГВ выявили характерные особенности для каждого периода болезни в зависимости от генотипа вируса. В начальный период желтушного периода при поступлении в клинику в сыворотке крови HBsAg определялся у $176(95,1 \pm 1,6\%)$ больных, HBeAg регистрировался у $139(75,1 \pm 3,2\%)$ больных и отсутствие детекции наблюдали у $46(24,9 \pm 3,2\%)$ больных, определение генетического маркера ДНК HBV методом ПЦР была положительной у всех больных. Вирусная нагрузка ДНК HBV имели высокие показатели 10^{6-7} копий ДНК HBV/мл при одновременной детекции как HBsAg, так и HBeAg. У $14(7,6 \pm 1,9\%)$ больных выявляли атипичную серологическую картину ОВГВ. У $9(4,9 \pm 1,6\%)$ больных выявляли отсутствие детекции основных скринирующих маркеров HBV-инфекции, что затруднило диагностику ОВГВ. У всех $9(4,9 \pm 1,6\%)$ пациентов отсутствовали HBsAg и HBeAg при позитивных тестах на ДНК HBV при средней вирусной нагрузке 10^5 копий ДНК HBV/мл. При этом у $5(2,7 \pm 1,2\%)$ больных в сыворотке при детекции HBsAg не выявлялся маркер репликации HBeAg при детекции ДНК HBV. Выявления анти-HBc_{ог} на момент исследования имело место у 100% больных и представлено антителами класса анти-HBc_{ог} IgM.

Среди всех больных с С генотипом оккультная форма встречалась у $4(21,1 \pm 9,3\%)$, HBeAg-негативный гепатит также у $4(21,1 \pm 9,3\%)$ больных. Оккультный гепатит из всех больных с Д генотипом выявляли у $5(3,7 \pm 1,6\%)$, а HBeAg-негативная форма гепатита диагностировалась у 1 ($0,7 \pm 0,7\%$) больного. Это можно объяснить тем, что в сыворотке циркулирует вирус с мутациями в р_{есог}-зоне и р_{ес}/s-зонах генома HBV. Данную группу больных с атипичной серологической картиной охарактеризовали как оккультная форма ОВГВ. Среди больных с А генотипом атипичную серологическую картину не диагностировали. У больных с А генотипом HBV во всех случаях определялось наличие HBeAg и HBsAg, а также образование антител к этим антигенам при динамическом наблюдении.

Было отмечено, что через 1 месяц после госпитализации у $144(77,8 \pm 3,1\%)$ больных наблюдали отсутствие HBeAg, при этом выработка анти-HBe и снижение вирусной нагрузки подтверждала адекватную иммунную реакцию макроорганизма. У $9(4,9 \pm 1,5\%)$ больных при отсутствии HBeAg и HBsAg,

отмечали детекцию ДНК, у 5(2,7±1,2%) больных с HBeAg-негативным статусом наблюдалось снижение в крови титров ДНК HBV с 10^6 копий ДНК HBV/мл до 10^5 копий ДНК HBV/мл.

При диспансерном наблюдении за больными через 3 месяца регистрировали циркуляцию HBeAg у 14(7,6±1,9%) больных и вирусная нагрузка ДНК HBV составила 10^5 копий HBV/мл. У 4(28,6±12,1%) из 14 больных с атипичной серологической картиной, клинический процесс болезни за этот период закончился выздоровлением, ДНК HBV в сыворотке крови у этих больных не был выявлен. Характер затяжного течения заболевания отмечен у 10(71,4±12,1%) больных с регистрацией атипичной картины по HBeAg и HBsAg, при наличии генетического маркера ДНК HBV в крови.

Очередное динамическое наблюдение было проведено через 6 месяцев и было установлено, что HBeAg продолжал определяться у 11(6,0±1,7%) больных, а HBsAg у 9(4,9±1,6%) больных. У этих больных вирусная нагрузка ДНК HBV имела показатели 10^6 копий ДНК HBV/мл. В исследуемый период наблюдения отметили интересный факт, что среди пациентов с атипичной серологией у 3(21,4±10,9%) больных выявили циркуляцию анти-HBc IgG при отсутствии детекции молекулярно-генетического маркера ДНК HBV методом ПЦР, что также доказывает элиминацию мутантного вируса из организма больных.

Анализ исхода ОВГВ в зависимости от генотипа установил формирование хронической формы у 18(9,7%) пациентов, при этом формирование хронического гепатита диагностировали у 11(61,1%) больных, инфицированных диким штаммом вируса, у 1(9,1%) больного с А генотипом и у 10(90,9%) больных с Д генотипом. Формирование хронической формы у больных с оккультным гепатитом диагностировали у 3(60,0±21,9%) больных и по HBeAg-негативному статусу у 1(100%) больного с Д генотипом. Среди больных с С генотипом HBV оккультная форма перешла в хроническое течение у 2(50,0±25,0%), а у больных с HBeAg-негативным статусом у 1(25,0±21,6%) больного. В наших исследованиях выявили зависимость детекции атипичной серологической картины ОВГВ от генотипа HBV, что необходимо учитывать при диагностике заболевания.

Анализируя серологическую и молекулярно-генетическую картину через 6 месяцев наблюдения, можем судить о переходе в хроническую форму инфекционного процесса и формирования гепатита с высокой репликативной активностью у 11(6,4±1,9%) больных, инфицированных «диким» штаммом. Формирование хронического гепатита с невысокой репликативной активностью выявляли у 7(50,0±13,3%) больных из 14(100%) пациентов с атипичной серологической картиной ОВГВ. Важно отметить, что при оккультной форме у 5(55,5±16,5%) из 9(100%) больных, а также у 2(40,0±21,9%) больных из 5(100%) пациентов с HBeAg-негативным статусом диагностировали формирование хронической формы болезни.

Было обследовано 210 больных с ХВГВ. Большинство составили лица мужского пола 128(61,0±3,4%), женщин-82(39,0±3,4%). При клиническом наблюдении у 177(84,3±2,5%) больных диагностировали ХВГВ различной степени активности процесса, а у 33(15,7±2,5%) установлено формирование ЦП, соответствовавшие по критериям Чайлд-Пью классам А, В и С. В зависимости от детекции серологических маркеров HBV-инфекции больные ХВГВ были разделены на 4 группы: I группа 74(35,2±3,3%) пациенты с детекцией в сыворотке крови классических серологических маркеров HBeAg, HBsAg и ДНК HBV в крови инфицированных так называемым «диким» штаммом HBV-инфекции. II группа 44(20,9±2,8%) пациента с HBsAg, и отсутствием HBeAg, но с определением анти-HBe, с положительным анти-HBcIgG, наличием ДНК HBV при ПЦР в крови, т.е. с серологическими признаками мутаций в пресcore/core-зоне вирусного генома, HBeAg-негативный гепатит. III группа 45(21,5±2,8%) пациентов с HBsAg-негативным и HBeAg негативным статусом, с анти-HBe и анти-HBcIgG, серологическими признаками сочетанных мутаций в pres/s и пресcore/core-зонах вирусного генома, оккультная форма гепатита. IV группа 47(22,4±2,9%) пациентов с детекцией только изолированного маркера HBV анти-HBcIgG, которая также характеризовалась как оккультная или скрытая форма течения HBV- инфекции.

I группа больных оказалась самой многочисленной и характеризовалась относительно молодым возрастом 20,0±0,5 года и эта группа характеризовалась небольшой давностью заболевания 5,3±1,8 года, что свидетельствовало о заражении HBV-инфекцией в юности. Среди обследованных больных первой группы у 44(59,5±5,7%) определялся ХГМА, у 11(14,9±4,1%) ХГНА, у 12(16,2±4,3%) ХГУА и ХГВА установлен у 7(9,4±3,4%) больных. Формирование ЦП диагностировали у 3(4,1±2,3%) больных.

У больных II группы длительность заболевания составила 10,7±8,3года, и возраст в среднем составил 42,5±1,8 года. Общее число больных, включенных в эту группу составило 44 пациента. У менее половины больных 19(43,2±7,5%) выявлялся ХГМА, у 4(9,1±4,3%) низкая активность, у 5(11,4±4,8%) умеренная активность и у 16(36,3±7,3%) ХГВА. ЦП сформировался у 10(22,7±6,3%) больных.

Результаты анализа возраста больных III группы с оккультной формой ХВГВ с признаками мутаций в пресcore/core и pres/s-зонах генома вируса составил 35,4±1,8, длительность заболевания 12,5±6,4 года. Более длительные сроки заболевания в III группе свидетельствуют о высокой вероятности возникновения мутаций под влиянием иммунной системы, а также это связано с увеличением времени персистенции хронической HBV-инфекции в макроорганизме. ХГМА выявлялся у 19 (43,2±7,5%) больных, ХГНА у 4 (9,1±4,3%) больных, ХГУА у 5 (11,3±4,8%) и ХГВА у 16(36,4±7,3%) больных. ЦП формировался у 13 (28,9±6,8%) больных.

В IV группе 47 больных, у 9 ($19,1 \pm 5,7\%$) больных выявлен ХГВА, у 4 ($8,5 \pm 4,1\%$) ХГУА, у 15 ($31,9 \pm 6,8\%$) ХГНА и у 19 ($40,4 \pm 7,2\%$) ХГМА. Длительность заболевания составила $15,4 \pm 8,6$ года, а средний возраст $41,3 \pm 1,8$ лет. ЦП диагностировался у $14,9 \pm 5,2\%$ больных. По литературным данным длительное персистирование вируса в организме больного под воздействием экзогенных и эндогенных факторов может спровоцировать возникновение мутаций в различных регионах генома HBV, которые характеризуют атипичную серологическую картину вируса у больных данной группы.

В I группе клинические проявления характеризовались в основном минимальной выраженностью патологического процесса. Наиболее яркая картина клинических проявлений была отмечена у больных II и III группы при отсутствии HBeAg, а также без детекции HBsAg и HBeAg, но с определением анти-HBe. Промежуточное положение занимала IV группа.

Минимальные показатели энзимологических нарушений наблюдали в I группе. Так средние показатели уровня активности АлАТ превышали норму в 1,5-2 раза. Лабораторные признаки печеночно-клеточной недостаточности также имели характерные особенности в сравнении с показателями больных II, III и IV групп. Показатели уровня протромбина в I группе с ХВГВ при госпитализации были снижены до $70,5 \pm 3,2\%$, альбумина до $34,3 \pm 3,3$ г/л, отмечали подъем уровня билирубина до $45,5 \pm 10,5$ мкмоль/л. Некротическо-воспалительный синдром был более выраженным, во II группе интенсивность клинико-лабораторных показателей ярко проявлялась в сравнении с I группой. Средний уровень АлАТ в периоды обострения превышал норму в 2-4 раза и показатели ИГА, ГИС в данной группе имели более выраженную тенденцию. Уровень γ -глобулинов во II группе также превышал таковые в I группе и составил $19,2 \pm 2,5\%$ и $13,4 \pm 1,4\%$, IgA $2,6 \pm 0,9$ и $1,7 \pm 0,6$, IgG $18,5 \pm 2,4$ и $12,8 \pm 2,5$ при $P < 0,05$.

У всех больных отмечали диспротеинемию. Уровень γ -глобулинов в I и IV группе были ниже, чем во 2 и 3 группе. Так данный показатель у больных I-IV групп составил $13,4 \pm 1,4\%$, $19,2 \pm 2,5\%$, $22,9 \pm 1,1\%$, $17,7 \pm 2,2\%$ соответственно разница достоверна между 2,3 группой в сравнении с I группой при $P < 0,05$. Патоморфологические проявления в I группе были незначительными. Показатели ИГА составили 1-3 балла у $59,4 \pm 5,7\%$ больных, что соответствует ХГМА, у $14,9 \pm 4,1\%$ больных 4-7 балла, что соответствует ХГСА, у $16,2 \pm 4,3\%$ больных 8-12 балла, что характерно для ХГУА и ХГВА у $9,4 \pm 3,4\%$ больных и оценивался в 13-18 баллов. ХГВА достоверно чаще регистрировался во II и III группе в сравнении с I группой при $P < 0,01$.

У больных II группы госпитализированных в период обострения отмечали подъем АлАТ до $2,2 \pm 0,5$ ммоль/л. Наблюдались клинические признаки печеночно-клеточной недостаточности со снижением уровня протромбина до $65,5 \pm 2,7\%$, альбумина до $32,3 \pm 3,2$ г/л, подъемом уровня билирубина до $53,7 \pm 9,5$ мкмоль/л. Продолжительность таких обострений

составляла 1,5-2 месяца и возникали 1 раз в год, что привело у $22,7 \pm 6,3\%$ больных к формированию ЦП. Высокие показатели некротически-воспалительного процесса отмечали в III группе. АлАТ превышал норму в 5 и более раз, и составил в среднем $3,0 \pm 0,8$ ммоль/л. Уровень γ и иммуноглобулинов также превышал таковые в других группах и показатели γ -глобулинов были $22,9 \pm 1,1$ г/л, IgG $22,8 \pm 2,4$ г/л разница достоверна в сравнении с больными I группы при $P < 0,05$. У 15 ($33,3 \pm 7,0\%$) больных отмечались периоды обострения с подъемом АлАТ до $4,0 \pm 0,7$ ммоль/л. Они сопровождались признаками печеночно-клеточной недостаточности со снижением уровня протромбина до $57,2 \pm 3,1\%$, альбумина до $28,1 \pm 4,4$ г/л, подъемом уровня билирубина до $62,4 \pm 6,7$ мкмоль/л. Длительность таких вспышек составляла 1,5-2 месяца, возникали они 1-2 раза в год. Средний уровень ИГА составил 10-12 балла, то же касалось и его компонентов: паренхиматозного повреждения $2,7 \pm 0,3$ балла, портального воспаления $2,7 \pm 0,3$ балла. Перипортальные некрозы имели достоверные различия с показателями I группой при $P < 0,001$ и составили $3,3 \pm 0,4$ балла. Повышенным был ГИС – 2-3 балла, что привело к более частому в $28,9 \pm 6,8\%$ случаев формированию ЦП среди больных данной группы.

Клинические проявления некротически-воспалительного процесса и интенсивность энзимологических нарушений в IV группе была менее выраженной, в сравнении с II и III группой. АлАТ составил $1,8 \pm 0,5$ ммоль/л. Показатели иммунного воспаления также менее выражены в 4 группе в сравнении с II и III группой при уровне γ глобулинов $17,7 \pm 2,2$, IgA – $1,9 \pm 0,8$ г/л, IgM – $1,4 \pm 0,5$ г/л и IgG – $14,4 \pm 1,6$ г/л при $P > 0,05$. ХГВА отмечался у 9 ($19,1 \pm 5,7\%$) больных, но репликативной активности с ярко выраженными клиническими проявлениями как во II и III группе не наблюдали. Уровень АлАТ в периоды обострения не увеличивался выше $1,8 \pm 0,5$ ммоль/л. Формирование ЦП у больных происходило без ярко выраженной клиники, отмечали постепенное формирование ЦП у $14,9 \pm 5,2\%$ больных. Что указывало на менее агрессивное течение оккультного хронического гепатита при длительной персистенции вируса в сравнении с II и III группой больных.

Показатели гистологической активности ниже, чем во II и III группе: паренхиматозное повреждение $2,4 \pm 0,4$ балла, портальное воспаление $2,1 \pm 0,4$ балла, перипортальные некрозы $2,0 \pm 0,5$ балла, ГИС 1-2 балла. С наибольшей частотой отмечали ХГМА у $40,4 \pm 7,2\%$ больных, ХГСА выявляли у $31,9 \pm 6,8\%$, ХГУА у $8,5 \pm 4,1\%$ и у $19,1 \pm 5,7\%$ больных ХГВА. Это свидетельствовало о относительно менее значительных процессах паренхиматозного повреждения и воспаления в печени и меньших антигенных свойствах HBV у больных IV группы.

При диагностике ХВГВ большую информативную ценность имел ПЦР метод ткани печени (таблица 3).

Генотипирование проведено 88 больным ХВГВ из всех обследуемых групп. Генотип Д выявлен у 58 ($65,9 \pm 5,1\%$) больных, генотип С у 13

(14,8±3,8%), больных с генотипом А 17 (19,3±4,2%) больных. У больных с генотипом С отмечали как отсутствие HBeAg в 13 (100,0%) случаях, так и отсутствие HBsAg у 8 (61,5±17,2%), а среди больных с Д генотипом HBsAg негативный серологический профиль выявлялся у 34 (58,6±6,5%), а HBsAg позитивный у 24 (41,4±6,5%) больных, HBeAg негативный у 17 (29,3±6,0%) больных.

Таблица 3

**Вирусологические показатели репликации HBV-инфекции
больных ХГВ**

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
ПЦР в сыворотке частота %	100	77,3±6,3	68,9±6,9	85,1±5,2
ПЦР в сыворотке копий ДНК HBV в/мл	9,1x10 ⁷	5,7x10 ⁵	6,0x10 ⁴	5,4x10 ⁴
ПЦР печени частота %	100	100	100	100
ПЦР печени копий ДНК HBV	5x10 ⁴	5x10 ³	4,7x10 ²	4,8x10 ²
Анти-HBcor IgM %	90,5±3,4	40,9±7,4	15,6±5,4	0

При выявлении серологических маркеров среди больных с А генотипом HBeAg негативный серологический профиль не выявлялся, и все больные были HBsAg позитивными.

ХГВА и ЦП достоверно чаще выявлялись у больных с С генотипом (53,8% и 46,2, соответственно), а при Д генотипе ХГВА диагностирован лишь у 22,4% , ЦП у 10,4% больных. У больных с А генотипом заболевание протекало менее выражено в сравнении с генотипом С и Д и в меньшей степени наблюдалось ХГВА (11,8%) и формирование ЦП наблюдали у 1 (5,9±5,7%) больного.

Энзимологические нарушения при HBeAg-негативном варианте Д генотипа проявлялись ярче, что характеризовалось высокими показателями АлАТ 3,4±0,6 ммоль/мл, а при HBeAg-позитивном 1,4±0,4 ммоль/мл (разница статистически достоверна, P<0,01). Морфологические нарушения также были более выражены при HBeAg-негативном статусе. Так перипортальные некрозы при HBeAg-негативном Д генотипе составили 3,0±0,4 балла, а при HBeAg-позитивном 1,6±0,4 балла (разница статистически достоверна, P<0,01). При HBeAg-негативном варианте уровень γ-глобулинов составил 21,9±1,4%, а при HBeAg-позитивном 17,2±1,3% при Д генотипе (P<0,01). Маркер активности IgM также был более выражен при HBeAg-негативном и составил 2,7±0,3 г/л и 1,6±0,4 г/л (P<0,01), IgG 18,0±1,2 г/л и 14,1±1,5 г/л (P<0,05). Показатели ГИС также были высокими при негативном статусе Д генотипа и составили 2,4±0,5 балла и 1,7±0,4 балла, P>0,05.

Полученные данные при выявлении частоты детекции ДНК HBV методом ПЦР. При HBeAg-негативном статусе Д генотипа у 47,1±8,6% отмечалась виремия, а при позитивном у 92,7±4,1% случаев (P<0,001).

Частота детекции ДНК HBV в ткани печени составили 100% при негативном и 95,8% при позитивном статусе ($P>0,05$). Сравнительный анализ больных с С и Д генотипом с HBeAg-негативным статусом установил, что показатели при HBeAg-негативном С генотипе были ярче выражены в сравнении с Д генотипом. ХГВА при HBeAg-негативном С генотипе отмечался у $46,2\pm13,8\%$, а при Д генотипе у $23,5\pm7,3\%$ хотя разница недостоверна ($P>0,05$). ХГМА у $7,7\pm7,4\%$ и $17,6\pm6,5\%$ пациентов при С и Д генотипах соответственно ($P>0,05$). Формирование ЦП диагностировали у $23,1\pm11,7\%$ с С генотипом и у $8,8\pm4,9\%$ больных с Д генотипом ($P>0,05$).

Морфологические нарушения, которые характеризовались перипортальными некрозами при С генотипе составили $3,2\pm0,4$ балла, а при Д генотипе $2,6\pm0,6$ балла ($P>0,05$). Портальное воспаление оценивалась при С генотипе $2,6\pm0,8$ балла и при Д генотипе $2,3\pm0,5$ балла ($P>0,05$). ГИС также был ярко выражен при HBeAg-негативном С генотипе и составил $3,0\pm0,8$ балла и при Д генотипе $2,4\pm0,5$ при $P>0,05$ балла. Концентрация IgG при С генотипе была выше чем при Д генотипе и составила $21,0\pm0,8$ г/л и $18,0\pm1,2$ г/л соответственно разница статистически достоверна при $P<0,05$. Частота детекции в крови ДНК HBV была выше при HBeAg-негативном С генотипе у $61,5\pm13,5\%$, чем при Д генотипе у $47,1\pm8,6\%$ больных разница статистически не достоверна при $P>0,05$. Вирусная нагрузка при С генотипе составила в среднем $6,5\times10^4$ копий ДНК HBV/мл, а при Д генотипе 5×10^3 копий ДНК HBV/мл. Частота детекции ДНК в ткани печени при HBeAg-негативном статусе не зависела от генотипа и составила 100% в сравниваемых группах. Результаты показывают о более выраженных антигенных и патогенных свойствах HBeAg-негативного С генотипа в сравнении с Д генотипом HBV.

При HBsAg-негативном варианте формирование ЦП диагностировано у больных с Д генотипом в $5,9\pm4,0\%$ случаев. При С генотипе у $25,0\pm15,3\%$ больных ($P>0,05$). Серологический профиль с HBsAg-позитивным вариантом характеризовался тем, что ЦП выявлялся у $5,9\pm5,7\%$ больных с А генотипом, у $4,2\pm4,1\%$ больных с Д генотипом и у $20,0\pm17,8\%$ больных с С генотипом HBV. Необходимо отметить, что при HBeAg-негативном HBV формирование ЦП установлено у $8,8\pm4,9\%$ больных с Д генотипом и у $23,1\pm11,7\%$ больных с С генотипом инфекции ($P>0,05$). Данный факт указывает на более агрессивный характер течения и частое формирование ЦП при С генотипе в сравнении с Д и А генотипами.

При анализе показателей некротически-воспалительного процесса выявили также характерные особенности. Так уровень γ -глобулинов при HBsAg-негативном варианте С генотипа был выше и составил $22,2\pm1,7\%$, а при HBsAg-позитивном $18,5\pm1,2\%$ при $P>0,05$. При HBsAg-негативном варианте Д генотипа данный показатель составил $19,1\pm1,9\%$, при HBsAg-позитивном $16,8\pm1,9\%$. Характерная тенденция при С генотипе отмечалась и при анализе показателей IgM $2,6\pm0,4$ г/л против $2,2\pm0,5$ г/л, IgG $18,2\pm0,2$ г/л и

14,5±0,5г/л соответственно. А при HBsAg-негативном варианте Д генотипа данные показатели составили IgM 2,4±1,5 г/л против 1,8±1,2 г/л при P>0,05, IgG 16,5±0,7 г/л против 13,7±0,6 при P>0,05 соответственно.

Морфологическая картина ГИС также была более высокой при HBsAg негативном варианте генотипа С и Д в сравнении с HBsAg-позитивным статусом. При HBsAg негативном С генотипе компоненты ГИС составили 2,7±0,3 балла против 2,0±0,6 балла при HBsAg-позитивном (P>0,05), а при HBsAg негативном Д генотипе 1,9±0,4 балла против 1,7±0,4 балла при HBsAg позитивном варианте (P>0,05).

Частота выявления ДНК HBV в сыворотке крови была достоверно выше при HBsAg-позитивном варианте в сравнении с HBsAg-негативным, так при HBsAg негативном С генотипе ДНК HBV выявлялась у 50,0±17,6% больных и при HBsAg-позитивном у 80,0±17,6% (P>0,05). При HBsAg-негативном Д генотипе ДНК в крови определялась у 35,3±8,2% больных, а при HBsAg позитивном у 83,3±7,6%, разница статистически достоверна (P<0,001). Частота обнаружения ДНК вируса в печени методом ПЦР составила 100% при HBsAg негативном С и Д генотипе, а при HBsAg позитивном С генотипе 80,0±17,9% и Д генотипе у 87,5±6,7% больных (P>0,05).

Генотип С составил 14,8±3,8% и вызывал значительное повреждение паренхимы печени и более выраженную иммуновоспалительную реакцию, более частое в 46,2±13,8% случаев формирование ЦП. Генотип Д встречался среди больных чаще 65,9±5,1% и вызывал относительно легкое течение гепатита с умеренно выраженным некротически-воспалительным синдромом и более редким формированием ЦП (10,4±4,0%) в сравнении с С генотипом. А генотип HBV характеризовался менее выраженными клиническими и патоморфологическими нарушениями в сравнении с С и Д генотипами, достоверно реже отмечалось формирование ЦП (5,9±5,7%, P<0,01). Сравнительный анализ С и Д генотипов в зависимости от детекции HBeAg и HBsAg показал большую роль выраженности клинических проявлений и морфологических изменений в печени больных с ХВГВ. В свою очередь HBsAg негативный и HBeAg негативный статус при С и Д генотипах оказывал более выраженное патологическое влияние на течение и исход болезни в сравнении с HBsAg-позитивным и HBeAg позитивным статусом Д генотипа. При этом ярко выраженное влияние на клиническое течение и более высокая активность патологического процесса наблюдалась при С генотипе в сравнении с Д и А генотипами HBV при ХВГВ.

При детекции молекулярно-генетических маркеров HCV-инфекции установлена циркуляция 3 генотипов. Так 1в генотип у 67(55,8±4,5%), 1а генотип у 8(6,7±2,3%), 2а генотип у 15(12,5±3,0%), 2в генотип у 2(1,7±1,2%), 3а генотип у 20(16,7±3,4%) и микст генотип 1в+3а у 8(6,7±2,3%). У больных с 1в генотипом в 10,5±3,7% случаев клиническое течение определялось как ХГМА, ХГНА отмечен у 44,8±6,1%

пациентов, ХГУА у $13,4 \pm 4,2\%$ и у $31,4 \pm 5,7\%$ больных ХГВА. ЦП у больных с 1в генотипом диагностировался в $20,9 \pm 4,9\%$ случаев.

Среди пациентов с 1а генотипом в $12,5 \pm 11,7\%$ ХГМА, в $37,5 \pm 17,1\%$ случаев ХГНА, ХГУА у $25,0 \pm 15,3\%$ и у $25,0 \pm 15,3\%$ ХГВА. Формирование ЦП выявляли у $25,0 \pm 15,3\%$ больных с 1а генотипом.

Анализ активности процесса в печени у больных с 2а генотипом выявил ХГМА у $26,7 \pm 11,4\%$ больных, у $46,6 \pm 12,9\%$ ХГНА, у $20,0 \pm 10,3\%$ ХГУА и у $6,7 \pm 6,5\%$ ХГВА. ЦП формировался у $13,3 \pm 8,8\%$ больных.

Среди больных с 2в генотипом у $50,0 \pm 35,3\%$ определялся ХГНА и у $50,0 \pm 35,3\%$ ХГУА, ХГМА и ХГВА и формирование ЦП у в данной группе не регистрировали.

У больных с 3а генотипом в $20,0 \pm 8,9\%$ случаев отмечался ХГМА, у $40,0 \pm 10,9\%$ ХГНА, у $25,0 \pm 9,7\%$ больных ХГУА у $15,0 \pm 7,9\%$ ХГВА. Формирование ЦП отмечали у $10,0 \pm 6,7\%$ больных с детекцией в крови 3а генотипа HCV.

При микст генотипе 1в+3а в большинстве случаев $37,5 \pm 17,1\%$ определялся ХГНА, у $25,0 \pm 9,7\%$ ХГМА, у $25,0 \pm 15,3\%$ больных ХГУА и у $12,5 \pm 15,3\%$ пациентов ХГВА.

Анализ клинических проявлений показал, что 50 ($74,6 \pm 5,3\%$) пациентов первой группы с 1в генотипом чаще жаловались на астеновегетативный синдром, проявляющийся слабостью, быстрой утомляемостью. На подобные симптомы в 5 ($62,5 \pm 17,1\%$) случаях жаловались больные с 1а генотипом и больные с 3а генотипом HCV в 9 ($45,0 \pm 11,1\%$) случаях, разница статистически достоверна ($P < 0,01$). Пациенты, с микст 1в+3а генотипом в 5 ($62,5 \pm 17,1\%$) случаях также отмечали слабость и быструю утомляемость. В 6 ($40,0 \pm 12,6\%$) случаях больные с 2а генотипом жаловались на астеновегетативные симптомы. Увеличение печени, сопровождавшееся болями в области правого подреберья, наблюдали у 38 ($56,7 \pm 6,1\%$) больных с 1в генотипом. Пациенты с 1а генотипом боли в правом подреберье отмечали в 4 ($50,0 \pm 17,7\%$) случаях, с 3а генотипом боли в правом подреберье отмечали 9 ($45,0 \pm 11,1\%$) больных. У 3 ($37,5 \pm 17,1\%$) больных с микст генотипом HCV 1в+3а и 7 ($46,7 \pm 12,8\%$) пациентов с 2а генотипом также отмечали неприятное ощущение и болезненность в правом подреберье. Иктеричность кожи и слизистых разной интенсивности отмечали у 11 ($16,4 \pm 4,5\%$) больных с 1в генотипом, у 1 ($12,5 \pm 11,7\%$) с 1а генотипом, у 5 ($25,0 \pm 9,7\%$) с 3а генотипом, у 1 ($12,5 \pm 11,7\%$) с 1в+3а генотипом и у 2 ($13,3 \pm 8,8\%$) с 2а генотипом. Симптом холестаза в виде кожного зуда отмечали у 8 ($11,9 \pm 3,9\%$) больных с 1в генотипом, 2 ($25,0 \pm 15,3\%$) с 1а генотипом, 3 ($15,0 \pm 8,0\%$) с 3а генотипом, 1 ($12,5 \pm 11,7\%$) с 1в+3а генотипом и у 1 ($6,7 \pm 6,4\%$) больного с 2а генотипом. Внепеченочные проявления в виде аутоиммунного тиреоидита наблюдались у 13 ($19,4 \pm 4,8\%$) больных с 1в генотипом, у 1 ($12,5 \pm 11,7\%$) больных с 1а

генотипом, у 2 ($10,0 \pm 6,7\%$) больных с 3а генотипом, у больных с микст генотипом 1в+3а аутоиммунный тиреоидит отмечался у 1 ($12,5 \pm 11,7\%$) и у 3 ($20,0 \pm 10,3\%$) больных с 2а генотипом. Симптомы артрита диагностированы у 14 ($20,9 \pm 4,9\%$) с 1в генотипом, у 2 ($25,0 \pm 15,3\%$) больных с 1а генотипом, у больных с 3а генотипом в 4 ($20,0 \pm 8,9\%$) случаях, и у 1 ($6,7 \pm 6,4\%$) пациента с 2а генотипом. Почечные нарушения в виде гломерулонефрита диагностировали у 5 ($7,5 \pm 3,1\%$) с 1в генотипом и у 1 ($12,5 \pm 11,7\%$) больного с 1в+3а генотипом HCV.

Анализ морфологических нарушений выявил наиболее высокий ИГА в $10,2 \pm 3,1$ балла при 1в и $12,5 \pm 2,4$ балла при 1а генотипе. Ниже был ИГА при 1в+3а форме ХГС $8,7 \pm 1,3$ балла, при 3а $8,5 \pm 1,6$ и 2а генотипе вируса $8,2 \pm 1,7$ балла ($P > 0,05$). Паренхиматозное повреждение было максимально выражено при 1а генотипе $4,1 \pm 1,8$, затем при 1в $3,7 \pm 1,6$, ниже при 3а генотипе $2,7 \pm 1,2$ и при 1в+3а $3,0 \pm 0,9$ балла, минимальным было при 2а генотипе вируса $2,7 \pm 1,2$ балла ($P > 0,05$). Степень перипортальных некрозов также максимальной была при 1а генотипе $3,7 \pm 1,1$ и 1в $3,5 \pm 1,9$ балла, ниже при 1в+3а $2,9 \pm 1,6$, при 3а $2,2 \pm 1,2$ и 2а генотипе $2,2 \pm 1,9$ балла ($P > 0,05$). Портальное воспаление при 1в и 1а генотипе составило $3,2 \pm 1,1$ балла и $3,1 \pm 0,9$ балла, при микст 1в+3а генотипе $3,0 \pm 1,1$, при 3а генотипе $3,0 \pm 1,7$ балла и при 2а генотипе $2,6 \pm 1,2$ балла. Показатели ГИС составили при 1а генотипе $2,6 \pm 0,9$ балла, при 1в генотипе $2,3 \pm 1,1$, при 3а генотипе $1,9 \pm 0,7$, при микст 1в+3а генотипе $1,7 \pm 0,5$ и при 2а генотипе $1,2 \pm 0,6$ балла ($P > 0,05$).

Жировая дистрофия (ЖД) печени выявлялась среди инфицированных 1а генотипом у $50,0 \pm 17,7\%$, при 1в генотипе у $40,3 \pm 6,0\%$, при 1в+3а у $37,5 \pm 17,1\%$, при 3а генотипе у $60,0 \pm 11,0\%$ и при 2а генотипе HCV у $33,5 \pm 12,2\%$ больных. При определении вирусной нагрузки существовала зависимость между детекцией РНК и степенью ЖД при ХВГС и самые высокие показатели ЖД отмечались при 3а и при 1а генотипе. При 1в+3а, при 1в и при 2а генотипе данные изменения были менее выраженными ($P > 0,05$). Частота и выраженность фиброза печени существенно была выше при 1в и 1а генотипе, чем при 1в+3а, 3а и при 2а генотипах. Данный факт показывает о высоких антигенных и цитопатогенных свойствах 1в и 1а генотипов по сравнению с 3а генотипом, 1в+3а и 2а генотипами. Однако стеатоз, являющийся морфологическим маркером ХВГС, был сильнее выражен при 3а генотипе. Фиброз при всех генотипах HCV был выражен при детекции РНК в ткани печени, но не в сыворотке крови. А при 3а генотипе выраженность фиброза чаще была связана со степенью жировой дистрофии печени. Жировая дистрофия печени была ярче выражена при 3а генотипе, в сравнении с 1в, 1а, 1в+3а и 2а генотипами. Показатели γ -глобулинов были относительно высокими при 1в и 1а генотипах $22,6 \pm 2,4\%$ и $22,3 \pm 2,3\%$ соответственно в сравнении с 2а

14,9±3,2%, 3а 16,8±2,6% и при 1в+3а 21,4±2,9% ($P>0,05$). Концентрация IgM при 1в генотипе составила 3,2±1,2г/л, при 1а генотипе 4,0±2,9 г/л, при 2а генотипе 1,9±1,7г/л, при 3а 2,2±0,3г/л и при 1в+3а генотипе 2,2±0,6г/л. Показатели уровня IgG при 1в, 1а и 2а генотипе составили 17,8±2,9г/л, 16,9±2,6г/л и 16,6±2,3г/л соответственно, а при 3а генотипе 15,7±1,7г/л и при 1в+3а генотипе 15,3±1,5г/л.

Высокая частота детекции анти-HCV IgM при 1в генотипе (80,6±4,8%), при 1а генотипе (75,0±15,3%), указывала на высокую репликативную активность в сравнении с 2а генотипом (66,7±12,1%), 3а генотипом у 50,0±11,2% и 1в+3а генотипом у 62,5±17,1% больных. Частота обнаружения серологического маркера HCV, анти-HCV IgG при 1в генотипе составила 100% , при 1а генотипе 87,5%, при 2а 80,0 %, при 3а генотипе 80,0% и при микст 1в+3а генотипе составила 87,5%. Частота детекции РНК HCV в крови была высокой при всех генотипах в сравнении с анти-HBcorIgM. Данный показатель при 1в генотипе составил 94,0±2,9%, при 1а генотипе 87,5±11,7%, при 2а генотипе 86,7±8,8%, 3а генотипе 90,0±6,7% и при микст 1в+3а генотипе составил 75,0±7,3%.

Частота детекции РНК в ткани печени составили при 1в генотипе 79,1±5,0%, при 1а генотипе 87,5±11,7%, при 2а 73,3±11,4%, при 3а генотипе 95,0±4,9% и при микст 1в+3а генотипе выявлялся у 62,5±17,1% больных. Результаты исследований выявили, что частота детекции РНК HCV в крови при 1в, 2а и 1в+3а генотипах была выше таковой в печени. Данный феномен объясняется наличием внепеченочной репликации данных генотипов.

Среди больных с ХВГ доля микст гепатита составила 22,2±2,0%, что доказывает о высокой распространенности смешанной формы В+С гепатита. Наибольшая группа, у которых выявляли одновременную виремию HBV+HCV-инфекции составила 33(35,1±4,9%) больных, которых отнесли в I-группу. Моновиремию HCV наблюдали у 25(26,6±4,6%) - II группа. Моновиремия HBV отмечалось у 21 (22,3±4,3%) – III группа. У IV-группы пациентов не выявляли серологических маркеров репликации микст инфекции при виремии ДНК HBV и РНК HCV у 15 (16,0±3,8%)больных.

Клиническая и лабораторная картина микст-гепатитов В+С характеризовалась у 26 больных 27,7±4,6% случаев высокой активностью процесса, у 21 больного 22,3±4,3% умеренной активностью, у 24 больных 25,5±4,5% низкой и у 23 больных 24,5±4,4% больных минимальной степенью активности патологического процесса.

Быстро прогрессирующее и тяжелое течение наблюдали в I- группе. У 25 (75,8±7,5%) больных I группы отмечался астеновегетативный синдром с различной степенью выраженности в виде общей слабости и утомляемости. Гепатомегалия выявлялась у 24 (72,7±7,7%) больных. На кожный зуд жаловались 8 (24,2±7,5%)больных и на похудание 4 (12,1±5,7%).

Анализ клинического течения больных с детекцией только РНК HCV в крови имела также характерные особенности, и частота всех клинических симптомов характеризовалась относительной скудностью проявления по сравнению с I группой больных. Астеновегетативный синдром в виде слабости и быстрой утомляемости наблюдался у 14 ($56,0 \pm 9,9\%$) больных. У 12 ($48,0 \pm 9,9\%$) больных выявлена тяжесть в правом подреберье. В III группе при наличии детекции в крови только ДНК HBV выраженность клинических симптомов практически не отличалась от показателей 1 группы с бивиремией HBV+HCV. Астеновегетативный синдром, проявляющийся слабостью и быстрой утомляемостью, отмечали 15 ($71,4 \pm 9,8\%$) больных. У 13 ($61,9 \pm 10,6\%$) больных отмечалась тяжесть в правом подреберье. При пальпации гепатомегалия выявлялась у 12 ($57,1 \pm 10,8\%$) больных.

В IV группе клиническая картина имела схожесть со II группой больных, т.е. с моновиремией HCV-инфекции. Симптомы астеновегетативного синдрома, такие как слабость и утомляемость отмечали 8 ($53,3 \pm 12,9\%$) больных. Гепатомегалия пальпировалась у 5 ($33,3 \pm 12,2\%$) больных. Тяжесть в правом подреберье отмечали 7 ($46,7 \pm 12,9\%$) больных. Минимальным был показатель АлАТ в IV группе и составил $1,3 \pm 0,2$ ммоль/мл. У больных II группы $1,6 \pm 0,5$ ммоль/мл, у больных III группы – $2,2 \pm 0,5$ ммоль/мл и у больных I группы данный показатель составил – $2,8 \pm 0,8$ ммоль/мл. Содержание общего белка у больных I-II-III-IV составили 70,7 г/л; 72,6 г/л; 71,4 г/л; 75,4 г/л соответственно. Уровень альбуминов в сравниваемых группах четко отличался. Он составил у больных I-группы $35,7 \pm 5,6\%$, II-группы $57,4 \pm 4,3\%$, III-группы $45,5 \pm 4,6\%$ и у больных IV-группы $54,0 \pm 6,5\%$. Самые высокие показатели γ -глобулинов отмечались у больных I-группы и составили – $23,4 \pm 2,2\%$, II-группы $19,7 \pm 3,3\%$, III-группы $21,7 \pm 4,2\%$ и более низкими эти показатели были у больных IV-группы, которые составили $15,6 \pm 1,2\%$. Средние показатели ИГА в I-IV группах составили 13,6 $\pm$ 2,3 балла, 8,6 $\pm$ 2,1 балла, 10,4 $\pm$ 1,9 балла и 6,0 $\pm$ 2,1 балла соответственно.

Анализ образцов крови больных с микст гепатитом были генотипированы. А генотип HBV выявлялся – у $26,6 \pm 4,6\%$ больных, С генотип HBV у $19,1 \pm 4,1\%$ больных и у $54,3 \pm 5,1\%$ больных выявлялся Д генотип HBV. Распределение больных по генотипам HCV было следующим: 1в генотип HCV выявлялся у $55,3 \pm 5,1\%$ больных, 3а генотип у $24,5 \pm 4,1\%$ больных и 2а генотип у $20,2 \pm 4,1\%$ больных. Доминирующими генотипами были Д генотип HBV и 1в генотип HCV. 1в генотип HCV в 36 ($70,6 \pm 6,4\%$) случаях определялся вместе с Д генотипом HBV, 3а генотип сочетался с Д генотипом в 8 ($15,7 \pm 5,1\%$) случаях и 2а генотип имел тропизм к Д генотипу в 7 ($13,7 \pm 4,8\%$) случаях. Генотип А HBV в 9 ($36,0 \pm 9,6\%$) случаях встречался с 2а HCV, с 1в генотипом в 6 ($24,0 \pm 8,5\%$) и в 10 ($40,0 \pm 9,8\%$) с 3а генотипом HCV. С генотип в 10 ($55,5 \pm 11,7\%$) случаях определялся с 1в генотипом, в 3 ($16,7 \pm 8,8\%$) случаях с 2а генотипом и в 5 ($27,8 \pm 10,6\%$) случаях с 3а

генотипом HCV. При 1в генотипе показатель АлАТ составил – $2,4 \pm 0,7$ ммоль/мл, γ -глобулинов $22,6 \pm 2,1\%$, IgG – $20,7 \pm 2,9$ г/л, показатели ИГА 8-12 балла, а при 3а генотипе АлАТ составил $1,9 \pm 0,9$ ммоль/мл, γ -глобулинов – $18,7 \pm 1,9\%$, IgG – $16,1 \pm 3,2$ г/л и ИГА 4-8 балла. Показатели АлАТ при 2а генотипе составили $1,4 \pm 0,5$ ммоль/мл, γ -глобулинов – $15,3 \pm 2,9\%$, IgG $15,9 \pm 3,9$ г/л, а показатели ИГА составили 3-8 балла.

При циркуляции в крови Д генотипа у больных с бивиремией наблюдалась более высокая активность некротически-воспалительного синдрома, чем при А и С генотипах HBV. АлАТ при Д генотипе составляла $2,6 \pm 1,2$ ммоль/мл против $2,1 \pm 0,9$ ммоль/мл при А генотипе, ИГА 8-12 баллов против ИГА 5-8 балла соответственно. Уровень γ -глобулинов при Д генотипе составил $19,6 \pm 2,1\%$, IgG $16,4 \pm 3,6$ г/л, а при А генотипе γ -глобулины составили $17,1 \pm 3,1\%$, IgG – $14,6 \pm 3,3$ г/л. Выше при Д генотипе была вирусная нагрузка в крови 10^7 копий ДНК HBV/мл против 10^5 копий ДНК HBV/мл при А генотипе. Показатель некротически-воспалительного синдрома у больных с С генотипом HBV АлАТ составил $1,5 \pm 0,5$ ммоль/мл, уровень γ -глобулинов $23,3 \pm 3,7\%$, IgG – $17,6 \pm 4,2$ г/л, ИГА составила 8-15 балла.

Клинико-лабораторные проявления во всех сравниваемых группах были ярко выражены при комбинации 1в генотипа HCV и Д генотипа HBV. Показатели активности патологического процесса при Д генотипе были выше показателей при А и С генотипе вируса, свидетельствуя о большей патогенности Д генотипа по сравнению с А и С генотипами. Выраженность клинической характеристики при 1в генотипе была выше в сравнении с 3а и 2а генотипами во всех сравниваемых группах.

При сравнительном анализе клинических проявлений выявлено, что хронический микст гепатит высокой активности чаще диагностировался при одновременной детекции ДНК HBV и РНК HCV у $39,4 \pm 8,5\%$ и формирование ЦП в данной группе выявляли у $12,1 \pm 5,7\%$ больных на ранних стадиях болезни первые 5 лет. Во II группе с моновирией HCV ХГВА диагностировался у $24,0 \pm 8,5\%$ и формирование ЦП наблюдали у $24,0 \pm 8,5\%$, в течение 10-15 лет. Относительно высокие показатели частоты формирования ЦП во II группе объясняется длительным сроком персистенции HCV-инфекции в макроорганизме.

Наблюдения больных III группы с моновирией HBV выявили, что ХГВА отмечали у $14,3 \pm 7,6\%$ больных и наличие симптомов ЦП диагностировали у $23,8 \pm 9,3\%$ пациентов, также в течении 10-15 лет болезни. Больные IV группы характеризовались диагностированием ХГВА у $26,7 \pm 11,4\%$ и формированием ЦП у $6,7 \pm 6,4\%$ больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы:

1. Среди больных с ОВГВ у 73,5% определяется генотип Д HBV, у 10,3% больных С генотип и у 16,2% генотип А из них у 12 больных выявляется

- рекомбинантный А+G генотип. Клинико-лабораторные показатели при ОВГВ в зависимости от генотипа не имеют достоверных различий. Формирование затяжных и хронических форм болезни диагностируется чаще при С и Д генотипах с атипичной серологической картиной.
2. Серологическая картина ОВГВ в 92,4% случаях характеризуется детекцией HBsAg и HBeAg, у 7,6% больных выявляется атипичная серологическая картина HBV. Окультная форма ОВГВ диагностируется у 4,9% больных и HBeAg-негативный гепатит у 2,7% больных. У 4,4% больных с Д генотипом выявляется атипичная серологическая картина, а при генотипе С у 42,2% больных. У 6,4% больных с классической серологической картиной диагностируется формирование ХВГВ, при окультной форме у 55,6% больных и при HBeAg-негативном статусе у 40,0% пациентов.
 3. У больных с ХВГВ генотип Д выявляется в 58(65,9%) случаев, генотип С у 14,8% больных и у 19,3% больных генотип А из них у 17 больных определяется рекомбинантный А+G генотип. Частота встречаемости HBeAg-негативного статуса при ХВГВ составляет 20,9%, окультная форма диагностируется у 43,9% больных. Клинико-лабораторная картина при HBeAg-негативном гепатите характеризуется ХГВА у 36,4% больных, при окультной форме у 31,1% с частым формированием ЦП у 22,7% и у 28,9% больных соответственно. При инфицировании диким штаммом ХГВА диагностируется у 7(9,4%) и формирование ЦП у 3(4,1%) больных.
 4. Астеновегетативный синдром, желтушность, инверсия сна, увеличение селезенки, асцит, внепеченочные знаки и боль в правом подреберье встречается у большинства больных всех групп, но достоверно чаще отмечается у больных с атипичной серологической картиной ($P < 0,001$). Клинические симптомы ЦП такие как асцит, внепеченочные знаки, кровоточивость, инверсия сна диагностируются также чаще у больных с атипичным серологическим пейзажем.
 5. 5. Диагностика HBV имеет свои характерные особенности. Так вирусемию при инфицировании диким штаммом выявляют у 100% больных, при HBeAg-негативном статусе у 77,3%, при окультной форме у 68,9% больных, а у больных только с анти-HBc IgG у 85,1% больных.
 6. Серологическая картина зависит от генотипа HBV. Атипичная серологическая картина у больных с генотипом С (HBeAg-негативный) отмечается у 100% и отсутствие HBsAg у 61,5%. Среди больных с Д генотипом HBsAg-негативный статус выявляется у 58,6% больных, HBeAg-негативный у 29,3% больных. При А и рекомбинантном А+G генотипе атипичная серологическая картина не диагностируется.
 7. Среди больных ХВГС циркулируют 3 генотипа HCV: 1в, 1а, 2а, 2в и 3а. Генотип 1в HCV является преобладающим, и выявляется у 55,8% пациентов. Клиническая картина при 1в и 1а генотипах характеризуется прогрессирующим течением, частым формированием

- ЦП у 20,9% с 1в генотипом и у 25,0% с 1а генотипом вируса. Частота детекции серологических и молекулярно-генетических маркеров при 1в генотипе проявляется высокими показателями, что характеризует высокую репликативную и иммуногенную активность данного генотипа.
8. Частота диагностирования микст гепатитов В+С в структуре ХВГ составляет 22,7% больных. Микст HBV+HCV гепатит вызывает прогрессирующее клиническое течение с частым формированием ЦП, в сравнении с HBV и HCV моноинфекциями. Часто при микст В+С гепатите наблюдается превалирование одного из вирусов, что приводит к снижению серологических и молекулярно-генетических маркеров соответственно HBV или HCV.
 9. Выявлена частота встречаемости определенных генотипов HBV и HCV при микст гепатите В+С. Так, 1в генотип HCV в 70,6% случаев определяется вместе с Д генотипом HBV, 3а генотип сочетается с Д генотипом в 15,7% случаев и 2а генотип имеет тропизм к Д генотипу в 13,7% случаев. Генотип А HBV в 36,0% случаев встречается с 2а HCV, с 1в генотипом в 24,0% и в 40,0% с 3а генотипом HCV. С генотип в 55,5% случаев определяется в комбинации с 1в генотипом, в 16,7% случаев с 2а генотипом и в 27,8% случаев с 3а генотипом HCV.
 10. Клинико-лабораторные изменения при микст гепатите В+С зависят от генотипа и виремии HBV и HCV. Быстро прогрессирующее течение с ярко выраженным астеновегетативным синдромом, гепатомегалией, внепеченочными проявлениями, холестазом и частым формированием ЦП наблюдается при активной репликации HBV и HCV. Наиболее высокие показатели диагностируются при комбинации 1в генотипа HCV и Д генотипа HBV. Моновиремия HBV при микст В+С гепатите характеризуется выраженным клиническим течением в сравнении с моновиремией HCV. Для выявления репликативной активности, клинического течения и прогнозирования исходов заболевания у больных с атипичной серологической картиной необходимо использовать алгоритм диагностики с применением комплекса современных молекулярно-генетических методов.

Практические рекомендации:

1. На современном этапе HBsAg и HBeAg не являются основными скринирующими маркерами HBV. Для диагностики ОБГВ рекомендуется динамическое наблюдение за циркуляцией серологических и молекулярно-генетических маркеров в связи с диагностированием HBeAg-негативных и оккультных форм HBV-инфекции.
2. В связи со снижением циркуляции серологических маркеров HBV и HCV при микст В+С гепатите у больных с клиническими проявлениями ХВГ в динамике рекомендуется проводить комплексный анализ результатов

серологических и молекулярно-генетических методов исследования маркеров HBV и HCV-инфекции для мониторинга микст гепатита В+С.

3. При occultных формах HBV и HBeAg-негативных вариантах при ХВГВ рекомендуется проведение пункционной биопсии печени не только для определения степени активности и стадии хронического гепатита, но и для этиологической расшифровки болезни с применением молекулярно-генетических методов исследования.
4. У больных с ОВГВ, ХВГВ, ХВГС, микст ХВГВ+ХВГС необходимо определение генотипа HBV и HCV, от которого зависит серологический маркерный профиль вирусных гепатитов, клиническое течение, степень активности процесса и прогноз заболевания.
5. С целью установления диагноза ОВГВ, ХВГВ, ХВГС, микст ХВГВ+ХВГС с атипичным маркерным профилем болезни, определения репликативной активности, прогнозирования исходов заболевания рекомендуется использование алгоритма, который базируется на применении комплекса специфических серологических и молекулярно-генетических методов диагностики.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

I. Монография

- 1 Закирходжаев А.Х., Таджиев Б.М. Вирусные гепатиты. - Ташкент: Янги аср авлоди, 2009. – 219 с.

II. Статьи, опубликованные в журналах

- 2 Таджиев Б.М. Характеристика заболеваемости вирусным гепатитом В в отдельных возрастных группах населения Ташкентской области// Педиатрия. – Ташкент, 2005. - №3-4. – С. 26-29.
- 3 Таджиев Б.М. Сравнительная характеристика эпидемического процесса при вирусном гепатите В в Ташкентской и Навоийской областях// Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. – Ташкент, 2006. № 1. - С.47-49.
- 4 Таджиев Б.М. Эффективность вакцинации против вирусного гепатита В в Республике Узбекистан// Педиатрия. - Ташкент, 2006. - №2. – С. 6-9.
- 5 Таджиев Б. М. Клинические особенности вирусного гепатита В у больных различными генотипами вируса// Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2006. - № 2. - С. 140-143.
- 6 Таджиев Б. М. Хронический гепатит, ассоциированный с вирусом гепатита В с наличием мутации В precore// Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2006. - № 5. - С. 112-113.
- 7 Таджиев Б.М. Особенности клинического течения вирусного гепатита В в зависимости от некоторых структурных изменений в геноме

макроорганизма// Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2006. - № 6. - С.101-102.

- 8 Таджиев Б. М. Навоий вилоятида вирусли гепатит В билан касалланиш ҳолати// Патология. - Тошкент, 2006. - № 2 – Б. 88-90.
- 9 Таджиев Б. М. Динамика определения маркёров ВГВ в ходе клинического течения заболевания// Вестник врача. - Самарканд, 2007. - № 1. - С. 99-100.
- 10 Боймуродова Ш.М., Закирходжаев А.Х., Таджиев Б.М. Клинические особенности вирусного гепатита С в зависимости от генотипа вируса// Вестник врача. - Самарканд, 2007. - №2. - С. 37-38.
- 11 Закирходжаев А.Х., Таджиев Б.М. Иммунологические показатели у больных с «HBeAg-минус» гепатитом// Педиатрия. – Ташкент, 2007. - №3-4. - С. 66-68.
- 12 Таджиев Б.М., Закирходжаев А.Х. Особенности клинико-лабораторных показателей у больных хроническим вирусным гепатитом В с С-генотипом возбудителя//Журнал инфекционной патологии. - Иркутск, 2007. - Т. 14. - № 1-4. - С. 45-46.
- 13 Закирходжаев А.Х., Авазова Д.Э., Таджиев Б.М. Клинические проявления хронического гепатита «В» и «С» в зависимости от генотипа вируса //Журнал инфекционной патологии. - Иркутск, 2008. - Т. 15. - № 1-4. - С. 38-40
- 14 Таджиев Б.М. Клинико-лабораторная характеристика хронического вирусного гепатита «В» в зависимости от фенотипа вируса //Журнал инфекционной патологии// Журнал инфекционной патологии. - Иркутск, 2008. - Т. 15. - № 1-4. - С. 69-70.
- 15 Таджиев Б.М. Некоторые особенности циркуляции генотипов HBV в Узбекистане// Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2008. – Т. 82. - № 7. - С. 98-99.
- 16 Закирходжаев А.Х., Алиев Б.Р., Таджиев Б.М. Клинико-лабораторные и морфологические показатели хронического гепатита С// Проблемы биологии и медицины. - Самарканд, 2008. - №2 (52). - С. 42-43.
- 17 Таджиев Б.М. Генотипические варианты возбудителя у больных с хроническим вирусным гепатитом В// Педиатрия. – Ташкент, 2008. - № 1-2. - С. 58-60.
- 18 Таджиев Б.М. Некоторые клинико-лабораторные особенности вирусных циррозов печени //Журнал инфекционной патологии. - Иркутск, 2009. – Т. 16. - №1. - С. 44-46.
- 19 Таджиев Б.М. Особенности клинико-лабораторных проявлений хронического микст-гепатита В+С в зависимости от различных серологических и генетических маркеров вируса// Педиатрия. – Ташкент, 2009. - № 1-2. - С. 35-38.

- 20 Закирходжаев А.Х., Таджиев Б.М. Клиническое течение и диагностические особенности микст-гепатитов В+С// Проблемы биологии и медицины. - Самарканд, 2009. - № 3 (58). - С. 67-69.
- 21 Tadjiev B.M., Musabaev E.I., Zacirhodjaev A.H. Molecular-Genetic peculiarities of chronic virus hepatitis B and C in Uzbekistan// Журнал инфекционной патологии. - Иркутск, 2009. - Т 16. - №4. – С. 26-30.
- 22 Tadjiev B., Zakhirhodjaev A., Hegay T., Aliev B. Morphological features of chronic viral hepatitis “B” depending on the virus genotype. //Medical and Health Science Journal. - Czech Republic. 2010.- V. 1. - P. 38-41.
- 23 Таджиев Б.М, Хегай Т.Р., Закирходжаев А.Х. Клинико-диагностические и молекулярно-генетические особенности HBV-инфекции в Узбекистане// Журнал инфекционной патологии. – Иркутск, 2010. – Т. 17. - №1-2. - С. 46-51.
- 24 Tadjiev B. Clinical, diagnostic and molecular genetic features of chronic mixed-hepatitis B + C in Uzbekistan // Medical and Health Science Journal. - Czech Republic - 2010. – V. 3. - P. 47-51.

III. Статьи, опубликованные в сборниках, тезисы

- 25 Закирходжаев А.Х., Таджиев Б.М. Проблема вирусных гепатитов в Республике Узбекистан// Мат. VIII съезда гигиенистов, токсикологов, эпидемиологов и инфекционистов Узбекистана. – Ташкент, 2005. Ч. 2. - С. 42-43.
- 26 Таджиев Б. М. Результаты изучения частоты встречаемости генотипов вирусного гепатита В у взрослых// Современные аспекты острых кишечных инфекций: Сб.тез. Респ. научно-практ. конф. - Ташкент, 2005. - С. -102.
- 27 Закирходжаев А.Х., Таджиев Б.М., Хакимов Б.М. Ранняя диагностика и патогенетическая терапия острой печеночной энцефалопатии при вирусном гепатите В// Актуал. вопросы современной гастроэнтерологии и гепатологии: Сб.тез. III конф. гастроэнтерологов Узбекистана. – Ташкент, 2007. - С. 46-48.
- 28 Закирходжаев А.Х., Таджиев Б.М. Особенности иммунного статуса при остром вирусном гепатите С// Актуал. вопросы современной гастроэнтерологии и гепатологии: Сб.тез. III конф. гастроэнтерологов Узбекистана. – Ташкент, 2007. - С. 48-50.
- 29 Закирходжаев А.Х., Таджиев Б.М., Боймуродова Ш.М. Молекулярно-генетический пейзаж вирусного гепатита С// Актуал. пробл. диагностики, лечения и медицинской реабилитации заболеваний внутренних органов: Сб.тез. Респ. научно-практ. конф. - Ташкент, 2007. - С.-117.
- 30 Закирходжаев А.Х., Таджиев Б.М. Клинические проявления вирусного гепатита В в зависимости от генотипа возбудителя// Актуал. пробл. диагностики, лечения и медицинской реабилитации заболеваний внутренних органов: Сб.тез. Респ. научно-практ. конф. - Ташкент, 2007. - С. -117.

- 31 Закирходжаев А.Х., Таджиев Б.М. Молекулярная биология: новое в диагностике в прогнозе вирусного гепатита В// Педиатрия Узбекистана: Реформирование и стратегия развития: Сб.тез. Респ. научно-практ.конф. - Ташкент, 2007. - Т.1. - С. -120.
- 32 Таджиев Б. М. Тактика вакцинопрофилактики гепатита В среди различных групп населения// Педиатрия Узбекистана: Реформирование и стратегия развития: Сб.тез. Респ. научно-практ.конф. - Ташкент, 2007. - Т.1. - С. 246-247.
- 33 Боймуродова Ш. М., Закирходжаев А.Х., Таджиев Б.М. Клинико-диагностическое значение генотипа вируса при хроническом гепатите В// Актуал. пробл. паразитологии и инфекционной патологии: Сб.тез. Респ. научно-практ. конф. – Ташкент, 2007. - С. 25-26.
- 34 Закирходжаев А.Х., Таджиев Б.М. Частота встречаемости генотипов вирусного гепатита С// Актуал. пробл. паразитологии и инфекционной патологии: Сб.тез. Респ. научно-практ. конф. – Ташкент, 2007. - С. 45-46.
- 35 Таджиев Б. М. Молекулярная биология вирусного гепатита С// Актуал. пробл. паразитологии и инфекционной патологии: Сб.тез. Респ. научно-практ. конф. – Ташкент, 2007. - С. 75-76.
- 36 Закирходжаев А.Х., Алиев Б.Р., Таджиев Б.М. Характер морфологических изменений печени при ХГС в зависимости от генотипа HCV// Реформирование санитарно-эпидемиологической службы: Мат. научно-практ. конф. – Ташкент, 2008. - С. 44-45.
- 37 Закирходжаев А.Х., Таджиев Б.М. Разнообразие клинических форм хронического вирусного гепатита В с разными фенотипами и генотипами// Медико-биологические основы формирования здоровья детей и подростков: Сб.тез. Респ. научно-практ. конф. – Ташкент, 2008. - С. 119.
- 38 Таджиев Б.М, Закирходжаев А.Х. Клинико-диагностические особенности различных фенотипических и генотипических форм хронического гепатита В// Медико-биологические основы формирования здоровья детей и подростков: Сб.тез. Респ. научно-практ. конф. – Ташкент, 2008. - С. 228-229.
- 39 Абдусаттаров А.М., Таджиев Б.М. Спектр генотипов HBV у больных острым и хроническим гепатитом «В» в Узбекистане// Дни молодых ученых: Сб.тез. научно-практ.конф. - Ташкент, 2008. – С. 14-15.
- 40 Таджиев Б.М, Закирходжаев А.Х. Применение метода биопсий в диагностике хронического гепатита С// Журнал инфекционной патологии. Мат. Всерос. научно-практ. конф. – Иркутск, 2008. – Т. 15. №1-4. - С. -117.
- 41 Закирходжаев А.Х., Таджиев Б.М. Результаты определения генотипа HBV и HCV// Актуал. пробл. педиатрии: Сб.тез. научно-практ.конф. - Ташкент, 2009. - С. 22-23.
- 42 Таджиев Б.М., Закирходжаев А.Х., Авазова Д.Э., Абдусаттаров А.М. Клинико-лабораторная характеристика хронического вирусного гепатита В с HBV-мутантным вирусом// Актуал. пробл. диагностики, лечения и

профилактики инфекционных и паразитарных заболеваний: Сб.тез. V Междунар. научно-практ.конф. - Ташкент, 2009. - С. 48.

43 Закирходжаев А.Х., Таджиев Б.М., Хегай Т.Р., Авазова Д.Э., Алиев Б.Р. Лабораторные особенности микст гепатита В+С// Мат. VI съезда педиатров Республики Узбекистан: Сб.тез. - Ташкент, 2009. -С. 174.

44 Закирходжаев А.Х., Алиев Б.Р., Таджиев Б.М. Пункционная биопсия «Золотой стандарт» при диагностике больных с ХВГС// IX Республиканский съезд эпидемиологов гигиенистов, сан.врачей и инфекционистов Узбекистана: Сб.тез. - Ташкент, 2010. - С. 61-62.

45 Таджиев Б.М., Алиев Б.Р., Закирходжаев А.Х. Сравнительная характеристика морфологических нарушений в печени больных хроническим вирусным гепатитом С и микст гепатитом В+С// IX Республиканский съезд эпидемиологов гигиенистов, сан.врачей и инфекционистов Узбекистана: Сб.тез. - Ташкент, 2010. - С. 141-142.

46 Таджиев Б.М., Алиев Б.Р., Закирходжаев А.Х. Морфологические особенности HCV-инфекции в зависимости от генотипа вируса// IX Республиканский съезд эпидемиологов гигиенистов, сан.врачей и инфекционистов Узбекистана: Сб.тез. - Ташкент, 2010. - С. 142-143.

47 Таджиев Б.М., Закирходжаев А.Х. Частота детекции генома HCV при хроническом гепатите С// Актуал. вопросы инфекционной патологии: Мат. региональной научно-практ. конф. с междунар.участием. - Иркутск, 2010. - С. 64.

IV. Методические рекомендации

48 Закирходжаев А.Х., Ниязматов Б.И., Алимов А.В., Мухитдинов И.М., Мирисмаилов М.М., Таджиев Б.М. Синдром желтухи. - Руководство по инфекционным болезням для студентов медицинских вузов, магистров, педиатров и врачей инфекционистов. - Ташкент, 2003. – Ч. 1. - С. 4-29.

49 Закирходжаев А.Х., Ниязматов Б.И., Алимов А.В., Мухитдинов И.М., Мирисмаилов М.М., Таджиев Б.М., Кучкорова Н.М. Сариклик синдроми. - Юқумли касалликлар бўйича тиббиёт олий ўқув юрти талабалари, магистрлар педиатрлар ва юқумли касалликлар шифокорлари учун кўлланма. - Тошкент, 2003. Қ. 1. - Б. 4-42.

50 Закирходжаев А.Х., Умиров Т.У., Ахмкдов Ш.Р., Таджиев Б.М. Хронические гепатиты. - Руководство по инфекционным болезням для студентов медицинских вузов, магистров, педиатров и врачей инфекционистов. - Ташкент, 2005. Ч. 4. – С. 182-192.

51 Закирходжаев А.Х., Рашидов Ф.А., Ахмедов Ш.Р., Махмудов У.У., Таджиев Б.М., Халикова Ш.А., Тошпулатов З. Вирусный гепатит С. - Руководство по инфекционным болезням для студентов медицинских вузов, магистров, педиатров и врачей инфекционистов. - Ташкент, 2005. - Ч. 4. - С 192-206.

52 Закирходжаев А.Х., Умаров Т.У., Таджиев Б.М., Рихсиева Г.М., Халикова Ш.А., Тошпулатов З.Ф. Цирроз печени. - Руководство по

- инфекционным болезням для студентов медицинских вузов, магистров, педиатров и врачей инфекционистов. - Ташкент, 2005. Ч. 1. - С. 213-219.
- 53 Мусабаев Э.И., Байжанов А.К., Файзуллаева Д.Б., Мурадов Н.Н., Таджиев Б.М. Даволаш профилактика муассасалари ўрта тиббиёт ходимларининг «Вирусология ва вирусли инфекцияларнинг лаборатория ташхиси» бўйича малакасини ошириш дастури. - Тошкент, 2008. - 1-16.
- 54 Закирходжаев А.Х., Таджиев Б.М., Хакимов Б.М. Вирусные гепатиты «В» и «С». Методические рекомендации для резидентов магистратуры медицинских ВУЗов. –Ташкент, 2008. - 43 с.
- 55 Закирходжаев А.Х., Таджиев Б.М., Хакимов Б.М. Вирусли гепатит «В» ва «С». - Тиббиёт олий ўқув юртлари магистратура резидентлари учун услубий қўлланма. - Тошкент, 2008. - 34 б.
- 56 Арипова Т.У., Хегай Т.Р., Хакимова Г.Б., Григорьянц К.Э., Ходжаева А.Ш., Зуфарова К.А., Таджиев Б.М. ПЦР-диагностика: выбор, взятие, транспортировка и хранение биологического материала. Методические рекомендации. – Ташкент, 2010. – 26 с.

Тиббиёт фанлари доктори илмий даражасига талабгор Таджиев Ботир Мирхошимовичнинг 14.00.10 – Юқумли касалликлар ихтисослиги бўйича “HBV ва HCV инфекцияларнинг клиник ташхисоти ва молекуляр-генетикасининг хусусиятлари” мавзусидаги диссертациясининг

РЕЗЮМЕСИ

Таянч сўзлар: Вирусли гепатитлар, генотип, мутациялар, молекуляр-генетика.

Тадқиқот объектлари: 609 та бемор СВГ, 185 нафар бемор ЎВГВ, 210 та бемор СВГВ, 120 та бемор СВГС, 94 та бемор микст В+С гепатит.

Ишнинг мақсади: Гепатит В ва С вирусларнинг молекуляр-генетик хусусиятларини аниқлаш ва бу кўрсаткичларни ўткир гепатит В, сурункали гепатит В, С ва микст В+С гепатитларнинг ташхисига, клиник кечишига ва оқибатларига аҳамиятини ўрганиш.

Тадқиқот услублари: Клиник, лаборатор, инструментал, молекуляр-генетик, морфологик ва статистик услублар.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: ВГВда HBVнинг А, рекомбинант А+G, С ва Д генотипларининг циркуляцияси аниқланган. Серологик маркерларнинг детекцияси генотипларга боғлиқлиги исботланди. Тадқиқотлар натижасида ЎВГВ ва ЎВГСда касалликнинг оккульт ва HBeAg-негатив серологик кўринишининг мавжудлиги исботланди. Биринчи бўлиб HBV ва HCV инфекцияларида генотипларининг СВГВ ва СВГСнинг клиник кечишига ва оқибатларига боғлиқлиги кузатилди. СВГСнинг 1в, 1а, 2а, 2в, 3а ва микст 1в+3а генотипларининг циркуляцияси аниқланди. Касалликнинг оғир кечиши ва патологик жараённинг тез ривожланишини HCVнинг 1в ва 1а генотипларда кузатилди. Биринчи бўлиб микст В+С гепатитда вирусларнинг молекуляр-генетик хусусиятлари ва аҳамиятлари исботланди. Қон зардоби ва жигарда HBV ДНКси ва HCV РНКсининг детекциясининг касалликнинг клиник кўринишига ва оқибатларига боғлиқлиги аниқланди.

Амалий аҳамияти: ПЦР усулининг HBV ДНК ва HCV РНКнинг СВГВ, СВГС ва микст В+С гепатитларда қон зардоби ва жигар тўқимасида аниқлашнинг аҳамияти исботланди. СВГда ИФА ва ПЦР услубининг комплекс анализнинг натижалари касалликнинг оккульт ва HBeAg-негатив ҳолатларида этиологик ташхисни аниқлашда аҳамияти исботланди.

Татбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: Тадқиқот натижалари асосида 1 та монография, методик ва услубий қўлланмалар, ўқув программаси, Тиббиёт олий ўқув юртлари ўқув жараёнига ҳамда гепатологик марказларда амалиётга тадбиқ қилинган. Ўз вақтида аниқланган СВГ касаллигининг эрта ташхисоти ноҳўя асоратларнинг олдини олишда ва аниқ даволаш программасини танлашда ёрдам беради ва иқтисодий самарадорлик ҳар бир бемор учун 190 минг сўм ташкил қилади.

Қўлланиш соҳаси: Тиббиёт, юқумли касалликлар шифохонаси, гепатологик марказлар, олий ўқув юртлари.

РЕЗЮМЕ

диссертации Таджиева Ботира Мирхашимовича на тему: «Клинико-диагностические и молекулярно-генетические особенности HBV и HCV инфекции» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.00.10 – Инфекционные болезни

Ключевые слова: Вирусные гепатиты, генотипы, мутации, молекулярная генетика.

Объект исследования: 609 больных ХВГ, 185 больных с ОВГВ, 210 больных с ХВГВ, 120 больных с ХВГС, 94 больных с микст В+С.

Цель исследования. Выявить молекулярно-генетические особенности вирусов гепатита В и С, установить их значимость для диагностики, оценки клинического течения и прогнозирования исходов острых и хронических гепатитов В и С, а также микст гепатитов В+С.

Методы исследования: Клинические, лабораторные, инструментальные, молекулярно-генетические, морфологические и статистические методы исследования.

Полученные результаты и их новизна: Установлено, что при ВГВ циркулирует А, рекомбинантный А+G, С и Д генотипы HBV. Выявлена зависимость атипичной серологической картины от генотипа HBV. Установлена оккультная форма и HBeAg-негативная серологическая картина ОВГВ и ХВГВ. Впервые определены влияние генотипов вируса на клиническое течение и исходы ХВГВ. При ХВГС циркулируют 1в, 1а, 2а, 2в, 3а и 1в+3а генотипы HCV. Тяжелое и быстро прогрессирующее течение диагностировано при 1в и 1а генотипах. Впервые выявлены особенности молекулярно-генетической диагностики микст В+С гепатита. Установлена зависимость влияния детекции ДНК HBV и РНК HCV как в сыворотке крови, так и в печени на тяжесть клиники и исход патологического процесса.

Практическая значимость: Установлена диагностическая значимость ПЦР метода для детекции ДНК HBV, РНК HCV как в сыворотке крови так и в печени у больных при ХВГВ, ХВГС и микст В+С гепатита. Доказано, что именно комплексный анализ результатов ПЦР и ИФА позволит расшифровать этиологический диагноз при оккультных и HBeAg-негативных формах ХВГ.

Степень внедрения и экономическая эффективность: Полученные результаты, отражены в монографии, методических рекомендациях, руководствах, в учебных программах и внедрены в учебный процесс медицинских ВУЗов, в практику гепатологических центров. Своевременная диагностика ХВГ позволит правильному выбору программы терапии и предупреждению формирования осложнений и снижает затраты на диагностику одного больного на 190 тыс. сум.

Область применения: Медицина, инфекционные стационары, гепатологические центры, ВУЗы.

RESUME

Thesis of Botir Mirhashimovich Tadjiev on the scientific degree competition of the doctor sciences in medical on speciality 14.00.10 - Infectious diseases subject "Clinical-diagnostic and molecular-genetic features of HBV and HCV infection"

Key words: Viral hepatitis, genotypes, mutations, molecular genetics.

Subject of research: 609 patients with chronic viral hepatitis, 185 patients with acute viral hepatitis B, 210 patients with chronic viral hepatitis B, 120 patients with chronic viral hepatitis C, 94 patients with mixed HBV+HCV infection.

Purpose of work: Identify the molecular and genetic features of hepatitis viruses B and C, to establish their relevance to the diagnosis, assessment of clinical course and outcome prediction of acute and chronic hepatitis B and C, as well as mixed hepatitis B + C.

Methods of research: Clinical, laboratory, instrumental, molecular genetic, morphological and statistical methods.

The results obtained and their novelty: It is found that the HBV circulating A, recombinant A + G, C and D genotypes of HBV. The dependence of atypical serological patterns from the genotype HBV. Established an occult form and HBeAg-negative serologic pattern acute viral hepatitis B and chronic viral hepatitis B. For the first time determined the influence of genotypes on the clinical course and outcome chronic viral hepatitis B. In chronic HCV circulates 1b, 1a, 2a, 2b, 3a and 1b+3a genotypes of HCV infection. Heavy and rapidly progressive course diagnosed with genotypes 1b and 1a. New peculiarities of molecular genetic diagnosis of mixed HBV +HCV hepatitis. Dependence influence detection of HBV DNA and HCV RNA in serum and in the liver on the severity of clinical and pathological out come of the process.

Practical value: The diagnostic value of PCR method for detection of DNA of HBV, HCV RNA in serum and in liver in patients with chronic viral hepatitis B, chronic viral hepatitis C and mixed HBV+HCV hepatitis. We prove that it is a comprehensive analysis of the results of PCR and ELISA will decrypt the etiological diagnosis of occult and HBeAg-negative forms of chronic viral hepatitis.

Degree of embed and economic effectivity: The results are reflected in the monograph, methodical recommendations, and guidelines, training curricula and introduced into the educational process honey. Medical institutes, in practice hepatologic centers. Early diagnosis of chronic viral hepatitis will correct choice of treatment programs and prevent the formation of complications and reduces the cost of diagnosis per patient for 190 thousand sums.

Field of application: Medicine, infectious disease hospitals, hepatology centers, universities.