

4. Кузник Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии: Монография. – Чита: Экспресс-издательство, 2010. – 832 с.
5. Кузник Б. И. Единая клеточно-гуморальная система защиты организма / Б. И. Кузник, Н. Н. Цыбикив, Ю. А. Витковский // Тромбоз, гемостаз, реология. – 2005. – № 2 (22). – С. 3–15.
6. Лабораторные методы исследования системы гемостаза / В. П. Балуда, З. С. Баркаган, Е. Д. Гольберг. – Томск, 1980. – 233 с.
7. Роль цитокинов в механизмах развития хронического воспаления в тканях пародонта / Л. В. Ковальчук [и др.] // Иммунология. – 2000. – № 6. – С. 24–26.
8. Самойленко А. В. Дисбаланс в системе цитокинов больных генерализованным пародонтитом и его коррекция цитокинотерапией / А. В. Самойленко, И. С. Мащенко, А. Ю. Макаревич // Современная стоматология. – 2001. – № 2. – С. 41–43.
9. Симбирцев А. С. Роль цитокинов в регуляции физиологических функций иммунной системы // Физиология и патология иммунной системы. – 2004. – № 10. – С. 3–9.
10. Шмагель К. В. Современные взгляды на иммунологию пародонта / К. В. Шмагель, О. В. Беляева, В. А. Черешнёв // Стоматология. – 2003. – № 1. – С. 61–64.
11. Correlations and Interactions in the production of Interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear Cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF / R. Schindler [et al.] // Blood. – 1990. – Vol. 75. – P. 40–47.
12. Kuznik B. I. Immune mechanisms regulating the haemostasis system / B. I. Kuznik, N. N. Tsybikov // Hematology review. – 1992. – Vol. 3. Part 2. – P. 3–20.
13. Mantovani A. Cytokine regulation of endothelial cell function: from molecular level to the bed side / A. Mantovani, F. Bussolino, M. Introna // Immunology today. – 1997. – Vol. 18. – P. 231–239.
14. Sehgal P. B. Interleukin-6-type cytokines / P. B. Sehgal, L. Wang, R. Rayanade // Annual of New York academy of sciences. – 1995. – Vol. 762. – P. 1–14.

Поступила 07.04.2011

Д. В. ДОНЦОВ, Е. Б. РОМАНОВА, Ю. М. АМБАЛОВ

МЕТОД АЛЬТЕРНАТИВНОГО АНАЛИЗА ВАЛЬДА КАК СПОСОБ ПРОГНОЗА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Кафедра инфекционных болезней Ростовского государственного медицинского университета, Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, тел. (863) 232 92 09. E-mail: d_dontcov@mail.ru

У 124 больных хроническим гепатитом С проведен ретроспективный анализ клинико-иммунологических, иммуногенетических и морфологических показателей. Определены прогностические критерии неблагоприятного течения заболевания. С помощью метода последовательного альтернативного анализа Вальда разработана шкала определения риска развития тяжелого фиброза и цирроза печени у больных ХГС.

Ключевые слова: хронический гепатит С, HLA-антигены, альтернативный анализ Вальда.

D. V. DONTSOV, E. B. ROMANOVA, Y. M. AMBALOV

THE METHOD OF ALTERNATIVE ANALYSIS WALD FOR PROGNOSIS PROGRESSION OF DISEASE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Department of infectious deceases of Rostov state medical university, Russia, 344022, Rostov-on-Don, Nahitchevansky, 29, tel. (863) 232 92 09. E-mail: d_dontcov@mail.ru

Retrospective analysis of clinical immunological, immunogenetic and morphological dates in 124 patients with chronic hepatitis C are performed. It was determined criteria poor course of disease. The system of determining risk of severity fibrosis and liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis by next alternative analysis Wald method are made.

Key words: chronic hepatitis C, HLA-antigens, alternative analysis of Wald.

Введение

Хронический гепатит С (ХГС) представляет собой одну из наиболее важных проблем здравоохранения во всем мире, что связано с широким распространением этого заболевания и высоким риском развития неблагоприятных исходов – цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы [1–3, 5, 6].

Исследованиями последних лет показана важная роль ряда факторов (пола, возраста в момент инфицирования, массы тела, исходной стадии фиброза, наличия

жировой дистрофии гепатоцитов и т. д.) в механизмах прогрессирования хронической HCV-инфекции [4, 7–9].

Совершенно очевидно, что каждый из указанных показателей в отдельности может не обладать высокой прогностической ценностью. В то же время точное прогнозирование характера течения и исходов ХГС имеет принципиальное значение для выбора адекватной тактики ведения пациента.

Проведенный нами анализ научной медицинской и патентной литературы позволил констатировать

наличие способов прогноза исходов, в основном острого гепатита С. Что касается ХГС, то используемые клиницистами критерии могут дать лишь весьма приблизительную прогностическую оценку.

Это явилось основанием для изучения клинико-иммунологических, иммуногенетических и морфологических показателей с целью определения возможности их комплексного использования для индивидуального прогноза быстрого прогрессирования заболевания у больных ХГС.

Методика исследования

Клинико-лабораторные и морфологические исследования проведены у 124 больных ХГС, находившихся на лечении в гепатологическом центре МЛПУЗ «Городская больница № 1 им. Н. А. Семашко» г. Ростова-на-Дону. Из числа обследованных пациентов мужчин было 56 (45,2%), женщин – 68 (54,8%). В возрастной структуре преобладали лица моложе 40 лет (80,6%). В исследование были включены пациенты с верифицированным ХГС (раздельная индикация маркеров HCV, качественное определение РНК HCV, идентификация генотипа вируса), не получавшие лечения с использованием препаратов альфа-интерферона.

Всем больным двукратно была выполнена пункционная биопсия печени с интервалом 1 год. Для оценки морфологических данных применяли полуколичественную систему учета активности гепатита (ИГА) по R. J. Knodell и стадии фиброза (ИФ) по V. Desmet. Критерием быстрого прогрессирования заболевания считали нарастание фиброза (как минимум на одну стадию) в течение 1 года.

Кроме того, у обследованных нами пациентов был рассчитан индекс массы тела (ИМТ) по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела в кг} / (\text{рост в см})^2.$$

Иммунологические исследования крови включали определение в крови CD3/CD25+, CD3/CD95+ и CD118+-лимфоцитов с помощью проточного цитофлюориметра EPICS XL (Coulter Corporation, США) по методу А. В. Филатова с соавт. (1990), а также уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) и трансформирующего фактора роста 1b (TGF-1b).

HLA-типирование антигенов субблокусов А, В и С проводилось стандартным двухступенчатым микролимфоцитотоксическим методом (P. Terasasaki, McClelland, 1964) с использованием 112 типизирующих сывороток, идентифицирующих 23 антигена HLA сублокуса А, 29 антигенов HLA-сублокуса В и 5 антиге-

нов HLA-сублокуса С (АО «Гисанс» НИИ гематологии и переливания крови, С.-Петербург). Контрольную группу составили 400 практически здоровых лиц русской национальности, являющихся представителями коренного населения г. Ростова-на-Дону.

Для определения иммуногенетических параметров применяли программу Immunogenetik VO 5.04.89 V.F.P. IKI SB AMS (Новосибирск). Оценку достоверности различий между частотой выявления антигенов HLA-системы у больных ХГС и в здоровой популяции проводили с помощью критерия Х2. Для определения силы ассоциации между изучаемыми иммуногенетическими признаками и HCV-инфекцией нами был использован критерий относительного риска (RR). При значениях показателя $RR > 1$ мы определяли атрибутивный риск или этиологическую фракцию (EF), которую вычисляли по формуле:

$$EF = RR - RR \times F,$$

где EF – этиологическая фракция, RR – показатель относительного риска, F – частота встречаемости антигена HLA у обследованного контингента больных.

Если величина RR была ниже 1, нами проводился расчет превентивной фракции (PF) по формуле:

$$PF = (1 - RR) \times F / (1 - F) \times RR + F,$$

где PF – превентивная фракция, RR – показатель относительного риска, F – частота встречаемости антигена HLA у обследованного контингента больных.

Результаты и обсуждение

Из числа обследованных больных были сформированы 2 группы. В 1-ю группу (52 чел.) вошли больные с ХГС с быстро прогрессирующим течением заболевания. Пациенты (72 чел.) с относительно медленным прогрессированием ХГС были включены во 2-ю группу.

Ретроспективный сравнительный анализ ряда клинических, иммунологических и иммуногенетических показателей в указанных группах больных позволил определить прогностические критерии неблагоприятного течения ХГС. Для количественных признаков, которые предполагалось использовать с прогностической целью, были определены их критические значения (табл. 1). Такой подход, как известно, позволяет конкретизировать процедуру прогноза.

Как видно из таблицы 1, в абсолютном большинстве случаев (88,5%) при значениях ИМТ выше 25,0 кг/м² регистрируется быстрый темп прогрессирования заболевания.

Проведенные исследования позволили выявить в сравниваемых группах отличия в количественном

Таблица 1

Сравнительный анализ ИМТ и исходных иммунологических показателей у больных ХГС с быстрым и медленным прогрессированием заболевания

Прогностический признак	Характеристика признака	Частота выявления признака (в %)	
		Больные с медленным течением ХГС (n=72)	Больные с быстрым течением ХГС (n=52)
ИМТ	>25,0 кг/м ²	16,7±6,2	88,5±6,4*
CD3/CD25+(%)	>10%	11,1±5,2	79,6±8,4*
CD3/CD95+(%)	>12%	8,3±4,6	73,1±8,7*
CD118+(%)	>40%	22,2±6,9	84,6±7,2*
IGF-1	<250 нг/мл	11,1±5,2	69,2±9,2*
TGF-1β	<700 пг/мл	25,0±7,2	88,5±6,4*

Примечание: * – различия в сравниваемых группах достоверны.

уровне ряда показателей иммунной системы. Так, у больных ХГС с последующим неблагоприятным течением болезни содержание в крови CD3/CD25+, CD3/CD95+ и CD118+-лимфоцитов оказалось более высоким, чем в группе сравнения. И, наоборот, при быстром прогрессировании ХГС в отличие от относительно медленного течения болезни регистрировались более низкие значения концентрации в крови таких ростовых факторов, как IGF-1 и TGF-1b.

В нашем исследовании установлена взаимосвязь ряда лейкоцитарных антигенов системы HLA с различными вариантами течения ХГС (табл. 2). При этом наибольший риск быстрого прогрессирования заболевания ассоциирован с наличием в HLA-фенотипе антигенов B7 (RR = 2,1; EF = 9,6) и Cw1 (RR = 2,4; EF

= 11,7). В то же время у пациентов с медленным течением ХГС наиболее значимая ассоциация была обнаружена с HLA B40 (RR = 1,9; EF = 6,1).

К числу признаков, определяющих неблагоприятный прогноз, также было отнесено одновременное присутствие в крови 1b и 3a геновариантов HCV. У этого контингента больных ХГС регистрировалось достоверное ($p < 0,05$) повышение показателей ИГА и ИФ ($9,2 \pm 1,7$ и $2,5 \pm 0,3$ балла соответственно).

Полученные данные легли в основу разработанной нами шкалы прогноза быстрого прогрессирования заболевания у больных ХГС (табл. 3).

С этой целью был применен метод альтернативного последовательного анализа Вальда, с помощью которого путем суммирования условных величин, ха-

Таблица 2

Распределение отдельных HLA-антигенов (%) у больных ХГС в зависимости от темпа прогрессирования заболевания

HLA-антигены	Здоровые (n=400)	Больные с медленным течением	RR	EF	PF	Больные с быстрым течением	RR	EF	PF
B7	21,3	14,8	0,6	–	0,8	28,8	2,1	9,6	–
B40	12,0	13,1	1,9	6,1	–	0	–	–	–
Cw1	9,5	4,9	0,5	–	0,7	20,0	2,4	11,7	–

Таблица 3

Шкала определения риска развития тяжелого фиброза и цирроза печени у больных ХГС

Прогностический признак	Характеристика признака	A (%)	B (%)	ПК (в усл. баллах)
ИМТ	>25 кг/м ²	88,5	16,7	+7
	≤25 кг/м ²	11,5	83,3	-1
Одновременное присутствие 1b и 3a генотипов HCV	Есть	25,0	8,4	+5
	Нет	75,0	91,6	-1
CD3/CD25+	>10%	76,9	11,1	+8
	≤10%	23,1	88,9	-5
CD3/CD95+	>12%	73,1	8,3	+9
	≤12%	26,9	91,7	-5
CD118+	>40%	84,6	22,2	+6
	≤40%	15,4	77,8	-6
IGF-1	<250 нг/мл	69,2	11,1	+8
	≥250 нг/мл	30,8	88,9	-5
TGF-1β	<700 пг/мл	88,5	25,0	+5
	≥700 пг/мл	11,5	75,0	-7
HLA B7	Есть	28,8	14,8	+3
	Нет	71,2	85,2	-1
HLA B40	Есть	0	13,1	0
	Нет	100	86,9	-1
HLA Cw1	Есть	20	4,9	+6
	Нет	80	95,1	-1

рактически информативность отдельных показателей, можно получить конкретную информацию для получения индивидуального прогноза.

Расчет величины прогностического коэффициента (ПК) осуществляли по формуле:

$$ПК = 10 \times \lg(A : B),$$

где ПК – прогностический коэффициент, А – частота признака у пациентов с неблагоприятным течением ХГС; В – частота признака у пациента с благоприятным течением ХГС. Значения величины ПК могут иметь как положительный, так и отрицательный знак. По достижении в результате последовательного алгебраического суммирования значений ПК пороговой суммы ± 13 баллов процедура завершается, и с уровнем надежности 95,5% прогнозируется либо благоприятное течение заболевания (-13 баллов), либо неблагоприятное, т. е. развитие тяжелого фиброза или цирроза печени (+13 баллов). Если суммарный показатель ПК составляет +20 или +30 баллов, вероятность точного прогноза достигает соответственно 99% и 99,9%. Так, наиболее надежными прогностическими критериями неблагоприятного течения ХГС можно считать сочетание таких показателей, как $ИМТ > 25 \text{ кг/м}^2$, $CD3/CD25 > 10\%$, $CD3/CD95 > 12\%$, $IGF-1 < 250 \text{ нг/мл}$.

Разработанная нами система прогноза прогрессирования ХГС может быть рекомендована к использованию в клинической практике врачей разных специальностей для выбора адекватной тактики ведения данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мамаев С. Н., Рамазанов Ш. Р., Буверов А. О. и др. Динамика уровней цитокинов сыворотки крови при противовирусной терапии // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2008. – № 2. – С. 28–31.
2. Михайлов М. И., Асратян А. А., Исаева О. В. Тенденции и анализ эпидемической ситуации по парентеральным вирусным гепатитам В и С в РФ и отдельных регионах // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2005. – № 4. – С. 40–45.
3. Майер К.- П. Гепатит и последствия гепатита. – М.: Гэотар Медицина, 2004. – 720 с.
4. Толоконская Н. П., Коненков В. И., Прокофьев В. Ф. Клинико-иммуногенетическая характеристика вирусного гепатита С в популяции европеоидов Западной Сибири // Мед. иммунология. – 2000. – Т. 1. № 2. – 77 с.
5. Шахгильдян И. В., Ясинский А. А., Михайлов М. И. и др. Хронические гепатиты в Российской Федерации // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 6. – С. 12–15.
6. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 864 с.
7. Canbay A., Friedman S., Gores G. J. Apoptosis: the nexus of liver injury and fibrosis // Hepatology. – 2004. – № 39. – P. 273–278.
8. Swain M., Foster G., Fried M. et al. Clustering of poor prognostic factors in patients with chronic hepatitis C // J. hepatol. – 2005. – № 42 (Suppl. 2). – P. 222.
9. Svejgaard A., Ruder L. P. HLA and disease association // Tissue antigens. – 1994. – № 43. – P. 18–27.

Поступила 01.03.2011

Э. В. ДУДНИКОВА, О. Р. КОРСУН

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКИМ ЭРОЗИВНЫМ ГАСТРОДУОДЕНИТОМ

Кафедра детских болезней № 4

Ростовского государственного медицинского университета,

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пр. Нахичеванский, 29. E-mail: korsun88@yandex.ru

В течение последних лет отмечается рост числа заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей. Начинаясь в детском возрасте, гастроэнтерологические заболевания приобретают прогрессирующее течение, могут осложняться и приводить к развитию предраковых состояний. В развитых странах мира наблюдается отчетливая тенденция к увеличению числа больных эрозивными поражениями гастродуоденальной зоны. Разработка новых неинвазивных методов диагностики гастродуоденита у детей является актуальной темой научных работ. Обследовано 86 детей в возрасте 9–14 лет с I–III стадиями полового развития, страдающих хроническим эрозивным гастродуоденитом. Выявлена диагностическая ценность показателей перекисного окисления липидов в слюне как неинвазивного метода диагностики хронического эрозивного гастродуоденита у детей.

Ключевые слова: гастродуоденит, перекисное окисление липидов, слюна.

E. V. DUDNIKOVA, O. R. KORSUN

SOME FEATURES OF INDICATORS PEROXIDE OXIDATIONS OF LIPIDS AT CHILDREN, SUFFERING CHRONIC EROSIIVE GASTRODUODENITIS

Department of children's diseases № 4 Rostov state medical university,

Russia, 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevanskiy, 29.

E-mail: korsun88@yandex.ru

For the last few years growth of number of diseases of a gastroenteric path at children is marked. Beginning at children's age, gastroenteric diseases get progressive a current, can become complicated and development of precancer conditions. In the developed countries of the world the distinct tendency to increase in number sick erosive is observed by defeats of a gastroduodenal zone. Development of new non-