

циенток УЗ «1-я ГКБ» после физиологических срочных родов без сопутствующих заболеваний. Также проанализированы истории родов и биопсийные карты этих пациенток.

Результаты исследования

В исследуемой группе в 7 (16 %) случаях была обнаружена зрелая плацента нормального строения. В контрольной группе зрелая плацентарная ткань имела место в 85 % случаев. В остальных 37 (84 %) плацентах исследуемой группы наблюдались полиморфные изменения воспалительного и невоспалительного характера.

Структура воспалительных изменений:

- хориодецидуит — 9 (20,1 %);
- субхориальный интервиллузит — 4 (9 %);
- виллузит — 2 (4,5 %);
- хориоамнионит — 2 (4,5 %).

Воспалительная реакция при хламидиозе проявлялась в виде лимфоцитарной инфильтрации и наиболее часто возникала при манифестации хламидиоза в конце третьего триместра беременности.

Невоспалительные изменения имели следующую структуру:

- диссоциированное созревание плаценты — 28 (63,9 %);
- ангиоматоз ворсин хориона — 27 (61,3 %);
- множественные кальцинаты — 9 (20,4 %);
- выпадение фибриноида в межворсинчатое пространство — 8 (18 %);
- очаговый коллапс межворсинчатого пространства — 2 (4,5 %).

Невоспалительные изменения чаще возникали при манифестации хламидийной инфекции в ранние сроки беременности, при этом частота диссоциированного созревания плаценты (63,9 %) и ангиоматоза ворсин хориона (61,3 %), а также их сочетание (38 %) свидетельствовали о замедлении процессов физиологического старения плаценты и о напряженности компенсаторно-приспособительных реакций на фоне увеличения микробного числа условно-патогенной флоры.

Заключение

Таким образом, при манифестации хламидийной инфекции в поздние сроки беременности преобладает развитие в плаценте воспалительных изменений. Невоспалительные изменения чаще развиваются при манифестации хламидийной инфекции в ранние сроки беременности, что указывает на напряженность компенсаторно-приспособительных реакций, которые способствуют поддержанию обменных процессов между кровью матери и плода в условиях инфицирования.

Литература

1. Брусиловский, А. И. Развитие, строение и функции плаценты человека / А. И. Брусиловский. — Симферополь: Таврида, 1986. — 34 с.
2. Савичева, А. М. Урогенитальный хламидиоз у женщины и его последствия / А. М. Савичева. — Н. Новгород., 1998. — 182 с.
3. Цинзерлинг, В. А. Перинатальные инфекции: практ. рук-во. — СПб., 2002. — 352 с.

УДК 616.36–0026–091

ИДЕНТИФИКАЦИЯ КЛЕТОЧНОГО МОРФОЛОГИЧЕСКОГО СУБСТРАТА ПРИ ИНВАЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С (обзор литературы)

Майбогин А. М., Недзьведь М. К.

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

Учреждение образования

«Белорусский государственный медицинский университет»

г. Минск, Республика Беларусь

Введение

Как известно, хроническая инфекция, вызываемая вирусом гепатита С (HCV) может ассоциироваться с рядом внепеченочных изменений различных органов и систем, среди

которых можно выделить артриты (в том числе ревматоидный артрит при HCV-инфекции), полимиозиты (в том числе дерматомиозит/полимиозит и ревматическая полимиалгия), кожные васкулиты, синдром Шегрена, поражения легких (от васкулитов малого круга кровообращения до фиброзирующего альвеолита и гранулематоза), почек (гломерулонефриты, васкулиты, тубулоинтерстициальные нефриты), нервной системы (полинейропатия, синдром Гийена-Барре), эндокринной системы с развитием аутоиммунного тиреоидита, сахарного диабета, гематологические нарушения (цитопения, моноклональная лимфопрлиферация и моноклональная иммуноглобулинопатия с развитием множественной миеломы, лимфопрлиферативные заболевания) [2, 3].

Изучение морфологических проявлений HCV инфекции в нервной системе началось около десяти лет назад, после обнаружения репликации HCV в головном мозге. К настоящему времени таковыми считаются периферическая нейропатия, мелкоочаговая демиелинизация, лейкоэнцефалопатия, прогрессирующий энцефаломиелит, фокальный экссудативный и (или) некротический васкулит (проявляющийся в форме криоглобулинемии I и II типов), различные расстройства кровообращения и церебральная ишемия [3, 5]. При этом очевидно, что эти изменения не являются морфологически однородными и описаны вне возможной связи между ними.

На данный момент остается неясным, вызываются ли вышеуказанные изменения непосредственным влиянием вируса на клетки мозга, либо возникают в ответ на иммунные и метаболические нарушения ЦНС [5]. При этом, встречающиеся в опубликованных исследованиях данные о том, какие именно клетки головного мозга представляют собой морфологический субстрат нейроинвазии HCV являются немногочисленными и противоречивыми. Еще менее изученными остаются этапы и механизмы взаимодействия вируса с клеточным субстратом в ЦНС, равно как и их последствия.

Цель исследования

Поиск, систематизация и обобщение новейших данных научной литературы по этому вопросу.

Среди неврологических расстройств у больных хронической HCV-инфекцией чаще всего отмечаются нарушения качества жизни, слабость, депрессивные состояния и когнитивные расстройства, которые у данной категории больных проявляются в большей степени, чем у страдающих заболеваниями печени другой этиологии [3, 5]. Чаще всего неврологические проявления HCV-инфекции связаны с когнитивными нарушениями. Так исследованиями Forton с применением метода магнитно-резонансной спектроскопии было установлено повышение отношения холин/креатин в базальных ганглиях и белом веществе головного мозга у больных вирусным гепатитом С по сравнению со здоровыми волонтерами, а также больными невирусным гепатитом [5]. Аналогичные изменения уровня холин/креатин среди HCV-позитивных больных по сравнению с контрольной группой указываются и в исследованиях других авторов. Изменения, установленные методом магнитно-резонансной спектроскопии при HCV-инфекции, отличались от изменений при печеночной энцефалопатии (при которой уровень холина снижен), однако оказались сходными с теми, что были обнаружены у инфицированных вирусом иммунодефицита человека. Еще одним биологическим основанием связи когнитивных расстройств с HCV-инфекцией можно считать исследования, в результате которых была установлена разница экспрессии определенной группы генов ткани головного мозга среди HCV-позитивных и HCV-негативных пациентов.

Вирус гепатита С (HCV) относится к роду *Hepaticivirus* семейства *Flaviviridae*, к которому, как известно, относятся несколько вирусов, обладающих выраженным нейротропизмом, в том числе вирус денге и вирус желтой лихорадки. Для HCV характерен линейный одноцепочечный позитивный РНК геном ((+)РНК), состоящий из около 6900 нуклеотидных оснований (IV группа классификационной системы Балтимора). Однако в процессе репликации вируса присутствует репликативный интермедиат-отрицательно заряженная одноцепочечная РНК ((-)РНК), являющаяся матрицей для синтеза геномной (+) РНК, которая, в свою очередь, может служить матричной РНК (мРНК), либо включаться в состав вирионов. Таким образом, наличие именно (-)РНК считается индикатором репликации вируса. Различают 6 генотипов HCV, наиболее частыми из которых являются геноти-

пы 1–3. Наиболее резистентным к лечению считается генотип 1. Лабораторная диагностика HCV заключается в серологическом определении антивирусных антител в плазме, что должно подтверждаться определением вирусной РНК в плазме с помощью различных молекулярно-генетических методик [1]. HCV является в первую очередь гепатотропным вирусом, однако в литературе имеются отдельные данные о том, что этот вирус может являться непосредственной причиной различных расстройств в центральной и периферической нервной системе. Это согласуется с полученными в последнее время данными об участках экстрапеченочной репликации HCV, в том числе в ткани головного мозга [1–3, 5].

На сегодняшний день считается, что HCV проникает в головной мозг из спинномозговой жидкости в перивентрикулярные зоны или, что представляется более вероятным, по механизму «тройного коня». При этом вирус проникает в головной мозг в моноцитах, происходящих из костного мозга, которые, в дальнейшем трансформируются в клетки микроглии. Молекулярно-генетическими методами установлены разные генетические линии (квазивиды) HCV, возникающие за счет точечных мутаций высоко консервативного участка вирусного генома и отличающиеся скоростью и эффективностью трансляции. Это позволило выдвинуть гипотезу компартиментализации — эволюции тканеспецифичных популяций HCV в отдельных компартаментах. Это с одной стороны создает предпосылки для реинфекции, а с другой стороны является приспособительной реакцией, исключая подавление репликации квазивидов доминирующей линией HCV в печени [3].

В ряде исследований ЦНС рассматривается как один из возможных участков внепеченочной репликации HCV. Целью исследований Radkowski явилось определение (–)РНК в аутопсийных образцах тканей 6 пациентов с установленной HCV-инфекцией, 5 из которых страдали циррозом печени, а 3 — имели коинфекцию ВИЧ. При этом прижизненно у всех пациентов был диагностирован активный хронический гепатит, протекавший, однако, без выраженной неврологической симптоматики. Во всех шести случаях была исследована ткань головного мозга (подкорковое белое вещество и кора лобной доли, чечевицеобразное ядро, мозжечок, и продолговатый мозг). Также были исследованы медиастенальные лимфатические узлы в четырех случаях. Для определения (–)РНК применялась полимеразная цепная реакция обратной транскрипции (ОТ–ПЦР). В результате в 3 случаях, среди которых 1 случай коинфекции ВИЧ, вирусная (–)РНК была обнаружена в продолговатом мозге, мозжечке либо подкорковом белом веществе. При этом концентрация последней в ткани мозга была в 100 раз меньше, чем концентрация геномной РНК, аналогичной таковой в ткани печени. Методом конформационного анализа одноцепочечных РНК в 2 из 3 указанных случаев было установлено различие вирусных (–)РНК в плазме крови и ткани мозга, что дало основание исследователям предположить в этих случаях наличие суперинфекции и (или) коинфекции разными популяциями HCV. В одном случае имело место совпадение последовательностей (–)РНК из ткани мозга и лимфатических узлов. Для уточнения, являются ли мононуклеары периферической крови источником вирусной (–)РНК было проведено фенотипирование мРНК HCV методом ОТ–ПЦР на клетках CD2 (Т-клетки), CD19 (В-клетки), CD14 (моноциты/макрофаги) из ткани мозга в 3-х указанных случаях выявленной вирусной РНК в мозге. В результате этой части исследования экспрессия (–)РНК в клетках CD14 отмечалась во всех 3 случаях, в клетках CD2 — в 1 случае, а в CD19 — отсутствовала.

Таким образом, по наличию (–)РНК в ткани мозга, отличной от других вирусных РНК, авторы постулировали репликацию HCV в ЦНС, обусловленную, очевидно проникновением вируса в мозг в инфицированных клетках моноцитарно-макрофагального ряда. В то же время, имевшее место в одном случае совпадение последовательностей вирусной (–) РНК из ткани мозга и лимфатических узлов свидетельствует в пользу «лимфогенной» природы нейроинвазии.

Опираясь на результаты приведенного выше исследования, и в противоположность ему, Vargas изучал случаи хронической HCV инфекции с прижизненно доказанными неврологическими проявлениями. С целью установить, является ли головной мозг источником внепеченочной репликации HCV, были исследованы два аутопсийных случая с рецидивом HCV инфекции после пересадки печени. Клинически были отмечены выраженные

депрессивные расстройства. Причиной смерти в данных случаях явились полиорганная недостаточность и септицемия, вызванная *St. aureus*. Для исследования были взяты образцы ткани головного мозга из подкоркового белого вещества и коры лобной доли, а также участки ствола мозга. При этом, в обоих случаях в плазме крови определялась (+)РНК HCV. Методом ОТ-ПЦР «репликативная» (-)РНК была определена в секционном материале белого вещества одного пациента и коре другого. Использование метода анализа конформационного полиморфизма одноцепочечных РНК позволило установить идентичность вирусной (+)РНК из ткани мозга с таковой в плазме при различии отрицательных РНК аналогичных локализаций. Это несоответствие объяснялось авторами тем, что геномная (+)РНК является результатом плазменной контаминации ткани головного мозга, в то время как наличие (-)РНК указывает на репликацию вируса в ткани мозга.

Эти исследования, в свою очередь, затрагивают вопрос о потенциальной роли репликации вируса в ЦНС у больных хроническим гепатитом С, течение которого сопровождается неврологической симптоматикой, которая, в свою очередь имеет тенденцию к купированию в условиях назначения адекватной противовирусной терапии.

Среди большинства работ подобного направления, которые, как правило, посвящены изучению собственно ткани мозга, выделяется работа Bagaglio по изучению спинномозговой жидкости (СПМЖ) у 21 пациента с коинфекцией ВИЧ и HCV. ВИЧ-инфицированные пациенты были специально включены авторами в исследование, так как у них наиболее часто встречается геномная РНК HCV в мононуклеарах периферической крови а также микстинфекции с различными генотипами этого вируса по сравнению с больными исключительно HCV инфекцией. Это возможно связано с особым иммунодепрессивным статусом больных 1-й группы. У 5 из 21 больных РНК HCV наблюдалась в СПМЖ вне статистически достоверной связи с плазменным уровнем вирусной нагрузки HCV и ВИЧ. В другой группе в 5 случаях отмечалось повышенное содержание ВИЧ РНК в СПМЖ, что позволило авторам предполагать, что проникновение ВИЧ в СПМЖ может усиливать трансмиссию ВГС, что подтверждалось также наличием у 3 пациентов из этой группы высокого уровня клеток и белка в СПМЖ. Последнее, очевидно, свидетельствовало о нарушении гематоэнцефалического барьера, что в свою очередь, по мнению исследователей, могло предопределить большую нейровирусность для HCV. Методом секвенирования в данном случае было установлено 2 различных генотипа HCV: 1в в СПМЖ и 3а в мононуклеарах периферической крови, что говорит о возможной суперинфекции или реинфекции организма хозяина различными линиями HCV. Полученные данные согласуются с гипотезой компартиментализации, предложенной ранее Forton (независимая репликация различных популяций /квазивидов/ вируса в разных тканевых компартаментах). С одной стороны это может служить постоянным источником реинфекции, а с другой стороны — приспособительной реакцией, исключающей подавление репликации различных квазивидов доминирующей линии HCV в печени [9, 10].

Относительно же субклеточной локализации HCV в восприимчивых клетках нервной системы данные литературы весьма немногочисленны. Объектом исследований Younis явился биопсийный материал нервных пучков и мышечных волокон голени 10 больных хроническим гепатитом С, ассоциированным с периферической нейропатией и миозитом. При этом в 7 случаях в указанных объектах наблюдалась как ядерная, так и цитоплазматическая локализация HCV в инфицированных клетках. Однако, наиболее исчерпывающую и новую к настоящему времени информацию по этому вопросу дают исследования Vivithanarom, в которых производилось искусственное заражение вирусом гепатита С супернатанта культур фетальных человеческих нейронов, астроцитов и глии. Для этого HCV выделяли из аутопсийных образцов ткани головного мозга инфицированных больных. В результате, методом иммунофлюоресценции было установлена цитоплазматическая локализация HCV в фетальных астроцитах и микроглии. Помимо этого, авторы приводят данные о различном влиянии core-белка HCV на воспалительную активность микроглии и астроцитов. В подтверждение, клетки культуры фетальных астроцитов и микроглии культивировали в присутствии обработанного β -галактозидазой core-белка (Gal-core). В результате было обнаружено существенное повышение экспрессии провоспалительных цито-

кинов IL-1 β и IL-6 в клетках фетальной микроглии по сравнению с астроцитами. Нам представляется особенно интересным то, что исследователи приводят данные о прямом и непрямом поражении нейронов под воздействием core-белка *in vitro*. Так, core-белок в высоких концентрациях (100 nM) оказывает прямой цитотоксический эффект на нейроны, который выражается в снижении экспрессии β -III-тубулина по сравнению с контролем. С целью установления непрямого цитотоксического эффекта Gal-core на нейроны, в культуру последних добавляли супернатанты культуры фетальных человеческих клеток глии и астроцитов, культивированных до 48 часов в присутствии Gal-core, при чем, добавление супернатанта инфицированной глии вызывало выраженный цитотоксический эффект среди нейронов. Исследователями также приводятся данные о том, что core-белок HCV способен воздействовать на мембраны нейронов, изменяя аутофагию последних, способствуя в конечном итоге их гибели.

Заключение

Очевидно, что в большинстве опубликованных работ, посвященных проблемам морфологического проявления HCV в нервной системе, решаются следующие типичные задачи:

- 1) определение репликации вируса в структурах нервной системы;
- 2) установление генотипических различий между популяциями вируса в мозге и других компартментах организма хозяина (что исключает возможность проявления плазменной контаминации ткани мозга);
- 3) идентификация восприимчивых к HCV клеток нервной системы — собственно морфологического субстрата, взаимодействующего с вирусом;

При этом поставленные задачи являются, по сути, атрибутами феномена вирусной нейроинвазии как таковой, а их решение в отношении HCV, в свою очередь, позволяет рассматривать ее одним из возможным проявлений хронической HCV инфекции.

Безусловно, современные научные взгляды далеки от того, чтобы рассматривать поражение ЦНС при HCV как классические проявления нейроинфекции. Однако, новейшие данные о возможности вируса изменять реактивность клеток мозга и его прямых нейротоксических свойствах, позволяют выделить некоторые особенности поведения HCV в мозге, а следовательно предполагать определенную «нозологическую самостоятельность» поражения ЦНС вирусом HCV. Последнее же представляется особенно актуальным для понимания причин развития неврологических и психических нарушений, ассоциированных с хронической HCV инфекцией [3, 4].

Литература

1. Зинченко, А. И. Основы молекулярной биологии вирусов и антивирусной терапии: учеб. пособие / А. И. Зинченко, Д. А. Паруль. — Минск: Выш.шк., 2005. — 214 с.
2. Внепеченочные проявления хронических вирусных гепатитов В и С / О. Л. Арямкина [и др.] // Российский медицинский журнал. — 2006. — № 1. — С. 6–8.
3. Майбогин, А. М. Морфологические изменения в головном мозге у больных вирусным гепатитом С / А. М. Майбогин // Проблемы здоровья и экологии. — 2010. — № 1. — С. 36–38.
4. Недзьведь, Г. К. О нозологической самостоятельности рассеянного склероза / Г. К. Недзьведь, М. К. Недзьведь // Нейроиммунология — 2003. — Т. 1–2. — С. 103–104.
5. Cerebral dysfunction in chronic hepatitis C infection / D. M. Forton [et al.] // J. Viral Hepat. — 2003. — Vol. 10. — P. 81–86.

УДК 616–001.52

БИОПЛАСТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БИОТРАНСПЛАНТАТОВ, СТЕРИЛИЗОВАННЫХ И КОНСЕРВИРОВАННЫХ В АНТИСЕПТИЧЕСКОМ КОМПЛЕКСЕ ПРИ ЗАМЕЩЕНИИ ДЕФЕКТОВ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ

Максимович М. М.

Учреждение образования

«Государственная служба медицинских судебных экспертиз»

г. Минск, Республика Беларусь

Введение

Замещение дефектов трубчатых костей остается актуальным вопросом травматологии и ортопедии. Наряду с совершенствованием различных способов лечения, остеопла-