

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.36-002.2:616.831-076-091.8

МАЙБОГИН
Артемий Михайлович

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА
ПРИ ЦИРРОЗЕ И ГЕПАТИТЕ, ВЫЗЫВАЕМЫХ ВИРУСОМ
ГЕПАТИТА С**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия

Минск 2022

Научная работа выполнена в учреждении образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Недзьведь Михаил Константинович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры патологической анатомии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Швед Иван Адамович**, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник патоморфологической группы научно-исследовательской лаборатории государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Жаворонок Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится 8 апреля 2022 года в 13.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.03 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, e-mail: uchsovets@bsmu.by; тел. 8 (017) 302 16 21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан ____ марта 2022 года.

Ученый секретарь совета Д 03.18.03
кандидат медицинских наук, доцент



Т.А. Летковская

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая инфекция, вызываемая вирусом гепатита С (HCV), является глобальной медико-социальной проблемой нашего времени. HCV относится к семейству *Flaviviridae*, которое включает в себя ряд вирусов, вызывающих опасные нейроинфекции, в т. ч. вирус клещевого энцефалита и др. [Гасич Е. Л. и др., 2016; Razavi H., 2020]. Более чем в 90 % случаев течение хронической HCV-инфекции сопровождается внепеченочными проявлениями, в основе которых лежит способность возбудителя поддерживать репликацию в различных органах и тканях. Среди них одним из наиболее распространенных (до 50 % наблюдений) является HCV-ассоциированное поражение головного мозга. Установлено, что HCV проникает в головной мозг по механизму «тройного коня» в моноцитах периферической крови, следствием чего является цитопатическое, аутоиммунное и эксайтотоксическое повреждение нервной ткани [Cacoub P. et al., 2021; Yarlott L. et al., 2017].

Основными клиническими признаками HCV-ассоциированного поражения головного мозга являются когнитивная дисфункция, депрессивные расстройства и энцефалопатический синдром, развитие которых не зависит от степени фиброза печени, показателей вирусной нагрузки и иммунного статуса, что отличает его от церебральных расстройств при других заболеваниях печени. Это позволяет говорить об определенной нозологической самостоятельности данной патологии, для обозначения которой в литературе применяется термин «HCV-ассоциированный церебральный синдром» (HCV Brain Syndrome) [Yarlott L. et al., 2017].

Морфологическая картина поражения головного мозга при хронической HCV-инфекции в настоящее время изучена недостаточно. В литературе отсутствует единый подход в оценке ее гистологических проявлений. В связи с этим является актуальным проведение комплексного морфологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследования головного мозга при хронической HCV-инфекции, направленного на выявление гистологических изменений в различных его отделах и установление их патогенетической направленности. Большой интерес представляет изучение особенностей ИГХ экспрессии молекулярного маркера HCV NS3 в мозге и тканевых реакций клеток микроглии, которые являются основным источником вирусной репликации в веществе мозга [Cacoub P. et al., 2021; Yarlott L. et al., 2017; Wilkinson J. et al., 2010].

Внедрение результатов исследования в патологоанатомическую практику будет способствовать улучшению морфологической диагностики HCV-ассоциированного поражения головного мозга и разработке патогенетических подходов для лечения данной патологии.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами, темами

Исследование морфологических изменений головного мозга у больных хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени, вызываемых вирусом гепатита С, выполнено в рамках научно-исследовательской работы кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет», раздел «Клинико-морфологические особенности, морфогенез соматических заболеваний и злокачественных новообразований разной локализации в условиях экологического неблагополучия» (№ госрегистрации 20073666, сроки выполнения – 2007–2012).

Тема диссертации соответствует перечню приоритетных направлений фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь на 2006–2010 гг., утвержденному постановлением Совета Министров Республики Беларусь № 512 от 17.05.2005, раздел 4 «Разработка новых лечебных, диагностических, профилактических и реабилитационных технологий, приборов и изделий медицинского назначения, лекарственных и иммунобиологических препаратов, клеточных и молекулярно-биологических технологий», подраздел 4.2 «Закономерности течения патологического процесса».

Цель и задачи исследования

Цель исследования – определить характер и локализацию морфологических изменений головного мозга при хронической инфекции, вызываемой вирусом гепатита С.

Задачи исследования:

1. Проанализировать морфологическую картину поражения головного мозга при хронической HCV-инфекции и оценить интенсивность наблюдаемых изменений в различных отделах мозга.

2. Определить особенности локализации вируса гепатита С в различных отделах мозга на основании анализа ИГХ экспрессии биомолекулярного маркера HCV NS3.

3. Установить морфологические особенности тканевой реакции CD68-позитивных клеток микроглии в белом веществе головного мозга при хронической HCV-инфекции.

4. Выявить корреляционные взаимосвязи между показателями различных морфологических изменений мозга при хронической HCV-инфекции и определить их патогенетическую направленность.

Объект исследования – головной мозг умерших в исходе хронического гепатита и цирроза печени, вызываемых вирусом гепатита С.

Предмет исследования – морфологические и иммуногистохимические изменения головного мозга умерших в исходе хронического гепатита и цирроза печени, вызываемых вирусом гепатита С.

Научная новизна

Впервые дано описание морфологической картины поражения головного мозга при хронической HCV-инфекции и установлены характеристики выявленных изменений в различных отделах мозга.

Впервые с помощью метода ИГХ выявлены особенности экспрессии биомолекулярного маркера HCV NS3 в различных отделах головного мозга инфицированных.

Впервые проведена морфологическая оценка тканевых реакций CD68-позитивных клеток микроглии в белом веществе мозга при хронической HCV-инфекции; разработан метод морфологической диагностики микроглиоза в веществе головного мозга.

Выполнен анализ корреляционных взаимосвязей между показателями морфологических изменений мозга при хронической HCV-инфекции и установлена их патогенетическая направленность.

Положения, выносимые на защиту

1. В основе морфологической картины поражения мозга при хронической HCV-инфекции лежат различные дистрофические, воспалительные и пролиферативные изменения нервной ткани, выраженность которых значимо ($p < 0,05$) различается в изученных отделах мозга. Дифференциально-диагностическим признаком является ИГХ-экспрессия биомолекулярного маркера HCV NS3 в веществе мозга.

2. Экспрессия маркера HCV NS3 обнаруживается во всех исследованных отделах головного мозга и проявляется в клетках микроглии, эндотелия сосудов, воспалительного инфильтрата и перивентрикулярной эпендимы. Наибольшая интенсивность экспрессии при ИГХ реакции наблюдается в белом веществе больших полушарий и ствола мозга ($p < 0,05$).

3. Морфологическим эквивалентом тканевой реакции CD68-позитивных клеток микроглии в белом веществе мозга при хронической HCV-инфекции является анизоморфный диффузно-очаговый микроглиоз с признаками фагоцитарной трансформации клеток микроглии и формированием микроглиальных узелков, наиболее выраженные проявления которого определяются в белом веществе больших полушарий и ствола мозга ($p < 0,05$).

4. Показатели экспрессии HCV NS3 образовывали наиболее сильные высокозначимые ($p < 0,01$) корреляционные взаимосвязи с такими категориями, как экспрессия CD68, микроглиоз и аксональная дегенерация, что позволяет рассматривать их как основные факторы, посредством которых реализуется повреждающее воздействие HCV в мозге.

5. Наибольшее количество сильных корреляционных взаимосвязей образовывали такие категории, как экспрессия CD68, микроглиоз, диффузная круглоклеточная инфильтрация, аксональная дегенерация и степень поражения нейронов, что отражает определяющую роль указанных изменений в формировании морфологической картины поражения головного мозга при хронической HCV-инфекции.

Личный вклад соискателя ученой степени

Постановка проблемы, формулировка целей и задач исследования, положения, выносимые на защиту, внедрение в практику результатов исследования проведены совместно с научным руководителем. Автором лично выполнены: анализ научной литературы и медицинской документации, проведены секционные исследования восьми случаев, в т. ч. макроскопическое описание и вырезка секционного материала, морфологическая верификация диагноза, отработка методик гистологического и ИГХ исследований, оценка и статистическая обработка результатов.

По материалам диссертации опубликованы статьи в рецензируемых научных журналах, в сборниках научных трудов конгрессов и конференций, в том числе в зарубежных изданиях. В статьях [2, 4, 5] вклад соискателя – 85 %, в публикациях [3, 7, 10, 11, 12, 14–22] вклад соискателя – 90 %, научные работы [1, 6, 8, 9, 13] написаны единолично.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: Российско-Белорусской научно-практической конференции «Роль коммуникационных систем в развитии опухолевых процессов» (Смоленск, 2009); республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической морфологии» памяти профессора Олега Анатольевича Голубева (Гомель, 2010); республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы морфологической диагностики заболеваний» (Витебск, 2010); II съезде патологоанатомов Республики Беларусь (Гомель, 2011); XIX Всероссийской конференции «Нейроиммунология. Рассеянный склероз» и II Симпозиуме «Современные возможности нейровизуализации» (Санкт-Петербург, 2013); Всероссийской

конференции с международным участием «Современные подходы в клинимоρφологической диагностике и лечении заболеваний человека»: пятых научных чтениях, посвященных памяти член-корр. РАМН, з.д.н. РФ, профессора О. К. Хмельницкого (Санкт-Петербург, 2013); III Всероссийской конференции с международным участием «Нейроинфекции» (Москва, 2013); республиканской научно-практической конференции и 22-й итоговой научной сессии Гомельского государственного медицинского университета «Актуальные проблемы медицины» (Гомель, 2013); научно-практической патологоанатомической конференции Южного Урала «Актуальные вопросы патологоанатомической практики» с участием патологоанатомов других регионов России и СНГ, посвященной 30-летию основания Челябинского областного патологоанатомического бюро (Челябинск, 2014); Одиннадцатом Европейском конгрессе нейропатологии (Бордо, 2016).

По теме диссертации получен патент на изобретение «Способ морфологического определения поражения головного мозга при циррозе и/или хроническом гепатите, вызванных вирусом гепатита С» [24], утверждена инструкция по применению «Метод морфологической диагностики патологии головного мозга на основе иммуногистохимического выявления биомолекулярных маркеров вируса гепатита С» [25]. Разработанная методика, изложенная в инструкции по применению, внедрена в клиническую практику учреждения здравоохранения «Гродненское областное патологоанатомическое бюро» и в учебный процесс учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет», что подтверждается актами о практическом использовании результатов.

Опубликование результатов диссертации

По тематике исследования опубликовано: 5 статей в рецензируемых журналах ВАК Республики Беларусь, 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, включенных в Перечень научных изданий для опубликования результатов диссертационных исследований ВАК Российской Федерации, 1 статья в международном рецензируемом журнале, 1 статья в сборнике научных статей съезда патологоанатомов, 2 статьи в сборниках республиканских научно-практических конференций, 7 статей в сборниках Всероссийских конференций с международным участием, 3 статьи в журналах Всероссийских конгрессов с международным участием, 1 статья в сборнике Европейского конгресса.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 141 странице печатного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы (глава 1), объектов

и методов исследования (глава 2), результатов собственных исследований, изложенных в главах 3–4, заключения, библиографического списка (205 наименований работ, из них 54 – на русском языке, 151 – на иностранных языках), в том числе собственных публикаций соискателя – 25 наименований. Диссертационная работа содержит 36 рисунков, в том числе 24, представленных микрофотографиями, 34 таблицы, 3 формулы, 4 приложения.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования

В работе использовался секционный материал, истории болезни и протоколы вскрытий, которые были взяты на базе ГУЗ «Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро», прозектуры Государственной службы судебных экспертиз Управления по Гомельской области и УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» г. Минска. Проведено исследование головного мозга 78 умерших, которые составляли 3 отдельные группы. *Исследуемую группу* составили 40 умерших в исходе хронической HCV-инфекции в возрасте от 35 до 76 лет, медиана возраста 47,0 (45,0–49,0) лет (таблица 1).

Таблица 1 – Общая характеристика исследованного секционного материала

Признак	Исследуемая группа	Контроль 1	Контроль 2
Количество наблюдений	40	23	15
Медиана возраста, лет	47,0 (45,0–49,0)	48,0 (48,0–52,0)	38,0 (37,0–44,0)
Количество мужчин/количество женщин	29/11	19/4	12/3
Масса головного мозга, г	1297±42,78	1257,45±83,17	1333±85,24

Во всех случаях диагноз основного заболевания был подтвержден как минимум двукратным прижизненным выявлением общих антител к HCV с интервалом не менее 6 месяцев, а также методом ПЦР согласно действующим клиническим протоколам. В исследование включали только те случаи, в которых антигены HCV определялись в веществе мозга и в ткани печени. Длительность заболевания во всех случаях составляла не менее 5 лет после установления диагноза. Непосредственными причинами смерти в данной группе явились острая постгеморрагическая анемия (n=12), гепаторенальный синдром (n=27) и острое нарушение мозгового кровообращения (n=1). Стадию заболевания печени устанавливали с применением полуколичественных шкал оценки индекса гистологической активности (ИГА) по R. G. Knodell и индекса

степени склероза (ГИС) по V. J. Desmet, показатели которых во всех случаях составили не менее 22/16 баллов. Вторую группу (Контроль 1) составили 23 умерших от цирроза печени алкогольной этиологии в возрасте от 33 до 68 лет, медиана возраста – 48,0 (48,0–52,0) лет (таблица 1). Летальный исход среди умерших из этой группы был обусловлен печеночно-клеточной недостаточностью (n=20), острой сердечной недостаточностью (n=2) и сепсисом (n=1). В третью группу (Контроль 2) в качестве отрицательного морфологического контроля при сравнительном морфологическом исследовании, а также для оценки базальных показателей экспрессии CD68 и микроглиоза в мозге вошли 15 умерших без инфекционной и психической патологии в возрасте от 31 до 72 лет, медиана возраста – 38,0 (37,0–44,0) лет (таблица 1). Причинами смерти в данной группе явились острая коронарная недостаточность (n=12), автотравма (n=2) и механическая асфиксия (n=1). В исследование не включали умерших, у которых прижизненно определялись антитела к ВИЧ, вирусам гепатитов других типов, а также умерших с сопутствующей психической патологией, системными аутоиммунными и эндокринными заболеваниями. Клинические данные о каждом умершем получены из медицинской документации.

Морфологическое и иммуногистохимическое исследование

Головной мозг извлекали целиком. После фиксации в 10 % нейтральном формалине производили вырезку кусочков вещества мозга, которые в дальнейшем подвергали стандартной гистологической проводке с последующей заливкой в парафин. Для гистологического исследования вырезали кусочки из левого полушария: кора височной и лобной долей (поля 21 и 10 по Бродману) и подкорковое белое вещество из соответствующих областей, базальные ядра (n. lentiformis), гиппокамп (в случаях алкогольного цирроза не исследовался), мозжечок (включая зубчатое ядро) и ствол мозга (на уровне олив). Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 4–6 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином для последующего обзорного микроскопического исследования. В материале из исследуемой группы также применяли методы ИГХ исследования для определения экспрессии маркеров HCV NS3 и CD68; в группе Контроль 2 определяли ИГХ экспрессию маркера CD68. В результате обзорного исследования гистологического материала из исследуемой и контрольной группы 2 был выделен ряд особенностей, которые отличали наблюдения при хронической HCV-инфекции. Для последующего анализа были выбраны 15 наиболее распространенных гистологических признаков, отражающих различные изменения вещества мозга, частота встречаемости каждого из которых составляла не менее 30 % наблюдений из

исследуемой группы. Среди них: экспрессия вирусного белка HCV NS3 (1), экспрессия CD68 (2), периваскулярная воспалительная инфильтрация (3), паренхиматозная воспалительная инфильтрация (4), нейронофагия (5), микроглиоз (6), демиелинизация (7), аксональная дегенерация (8), степень поражения нейронов (9), периваскулярный склероз (10), выпадение нейронов (11), волокнисто-клеточный глиоз (12), периваскулярные кровоизлияния (13), гемосидероз (14) и кальцификация (15). Для верификации гистологических изменений применяли следующие элективные окраски: пикрофуксином по Ван-Гизону, на миелин по Клювер–Баррера, (Bio-Optica™, Италия), крезилвиолетом по Ниссию (Biovitrum™, Россия), на фибрин по Lendrum (Diapath™, Италия), серебрение по методу Мяггава–Александровской, методом фон Косса для выявления солей кальция (Bio-Optica™, Италия) и Прусским голубым на железо. Интенсивность выявленных изменений оценивали в 10 случайных полях зрения при 200- и 400-кратном увеличении микроскопа с применением визуально-аналоговых морфометрических шкал балльной (для критериев 1–9) и бинарной (для критериев 10–15) оценки по предложенным ранее методикам [Lemstra A. et al., 2007; Herder V. et al., 2014; Чубинидзе А. И., 1972].

Кусочки печени вырезали из правой доли, после чего фиксировали в формалине в течение суток и подвергали стандартной гистологической проводке с последующей заливкой в парафин и приготовлением гистологических срезов толщиной 4 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином по методу Ван-Гизона, а также применяли ИГХ окрашивание с первичным антителом к HCV NS3 (в наблюдениях из исследуемой группы).

Для морфометрического исследования использовался микроскоп Zeiss Axioskop 2 plus, оборудованный цифровой фотокамерой Digital Interface DFW-X710 с разрешением 1034 на 779 пикселей.

ИГХ исследования выполнены на базе Московской городской клинической больницы № 62. В исследуемой группе определяли реакцию CD68 в мозге и реакцию HCV NS3 в мозге и ткани печени. В материале из группы Контроль 2 определяли экспрессию CD68 в веществе мозга. Анализ полученных данных проводили с использованием программы для статистической обработки данных IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corporation, USA). Для порядковых признаков рассчитывали медиану и интерквартильный размах Me (LQ-UQ), где LQ – 25%-ный процентиль, UQ – 75%-ный процентиль. Категориальные переменные представлены в виде % (n случаев с наличием признака/N). Сравнительный анализ между группами проводили с использованием методов непараметрической статистики: дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса (критерий H , двухсторонний критерий значимости p) для множественных сравнений независимых групп, критерия Хи-квадрат и z -критерия для бинарных значений. Нулевые гипотезы о равенстве выборок

отвергали при $p < 0,05$. Для выявления взаимосвязи между морфологическими признаками применяли метод непараметрического корреляционного анализа с определением коэффициентов Спирмена (r_s) при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного морфологического исследования были установлены показатели балльных и бинарных признаков в различных отделах мозга. При исследовании статистической связи между балльными признаками и отделами мозга методом дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса в качестве зависимой переменной были выбраны анализируемые морфологические признаки, а независимой – исследуемые отделы головного мозга. Выдвигалась нулевая гипотеза об отсутствии различий исследуемых признаков в зависимости от отделов мозга, которая во всех случаях отвергалась при $p < 0,001$.

При проведении внутригрупповых сравнений в анализе Краскела–Уоллиса были установлены гомогенные подмножества, образованные средними рангами порядковых переменных, различия которых не являлись статистически значимыми при $p = 0,05$.

По критерию *экспрессия HCV NS3* наиболее высокие ранговые значения наблюдались в белом веществе в области лобной и височной долей, а также ствола мозга ($H = 3,826$, $p^{*1} = 0,148$). Менее выраженные показатели признака определялись в гиппокампе и базальных ядрах ($H = 0,133$, $p = 0,715$). Наименьшие показатели экспрессии отмечались в мозжечке и сером веществе больших полушарий ($H = 5,747$, $p = 0,560$). Это указывает на неравномерный характер распространения маркера HCV NS3 в мозге. В 5 случаях (12,5 %) экспрессия данного маркера выявлялась в клетках эпендимы желудочков мозга, что позволяет предполагать ликворный путь нейроинвазии вируса гепатита С.

Наибольшие показатели ИГХ *экспрессии CD68* обнаруживались в белом веществе из подкорковых отделов и ствола мозга ($H = 1,531$, $p = 0,465$). Менее выраженные значения признака определялись в гиппокампе, мозжечке, базальных ядрах и в области коры лобной и височной долей ($H = 9,181$, $p = 0,580$). Наблюдаемое увеличение количества клеток микроглии сопровождалось их фагоцитарной трансформацией, при которой преобладали клетки амебоидного типа. В отличие от этого, во всех наблюдениях из группы контроль 2 популяция микроглии была представлена преимущественно рамифицированными клетками, а ее содержание в исследованных отделах мозга не превышало нормальных значений (15–17 %).

¹ Примечание* – здесь и далее при множественных сравнениях независимых групп «р» означает двухсторонний критерий значимости.

Самые высокие показатели относительного количества клеток микроглии (*микроглиоза*) наблюдались в подкорковом белом веществе в области лобной и височной долей ($H=0,712$, $p=0,399$). В меньшей степени данный признак был выражен в белом веществе ствола мозга ($H=3,099$, $p=0,780$). Наименьшие ранговые показатели имели место в гиппокампе ($H=0,988$, $p=0,320$). Выявленные различия отражают асимметричный характер пролиферативной тканевой реакции клеток микроглии в белом веществе мозга, которая представляет собой морфологический эквивалент активации клеток микроглии под воздействием вируса гепатита С [Yarlott L. et al., 2017].

По критерию *диффузная круглоклеточная инфильтрация* наиболее высокие ранги определялись в подкорковом белом веществе в области лобной и височной долей ($H=0,185$, $p=0,667$), а наименьшие показатели – в мозжечке ($H=3,244$, $p=0,197$). В остальных отделах мозга не было выявлено значимых различий. Это подтверждается имеющимися данными об активации клеточных воспалительных реакций в подкорковом белом веществе мозга у инфицированных [Oriolo G. et al., 2019].

Наибольшие ранговые показатели *периваскулярной круглоклеточной инфильтрации* имели место в области ствола мозга ($H=194,750$, $p=0,123$); наименьшие – в сером веществе височной доли ($H=120,050$, $p=0,067$). В остальных изученных отделах мозга не было выявлено значимых различий ранговых показателей исследуемого признака.

Максимальные значения по критерию *степень поражения нейронов* были выявлены в сером веществе лобной и височной долей ($H=3,064$, $p=0,080$), в которых (преимущественно среди пирамидальных нейронов) обнаруживались отдельные клетки с признаками тяжелых дистрофических изменений по Нисслю. Менее выраженные значения признака определялись в нейронах ядер ствола мозга, мозжечка, базальных ганглиев и гиппокампа ($H=6,841$, $p=0,077$), которые характеризовались признаками острого набухания и изменением тинкториальных свойств. Наибольшие ранговые показатели *нейронофагии* также обнаруживались в сером веществе лобной и височной долей ($H=2,012$, $p=0,156$), а менее выраженные – в ядерных группах ствола мозга, базальных ядрах, зубчатых ядрах мозжечка и среди нейронов гиппокампа ($H=2,491$, $p=0,477$). Полученные результаты согласуются с имеющимися данными нейровизуализации об атрофических изменениях коры больших полушарий мозга при хронической HCV-инфекции [Tagliapietra M. et al., 2020; Prell T. et al., 2019; Kumar A. et al., 2017; Hjerrild S. et al., 2016].

Проведенное исследование показало, что повреждение нейронов сопровождалось дегенеративными изменениями волокон белого вещества. Наибольшие ранговые показатели *демиелинизации* наблюдались в подкорковом белом веществе в области лобной и височной долей больших полушарий мозга

($N=1,702$, $p=0,192$). Менее выраженные значения признака имели место в белом веществе ствола мозга, гиппокампа и мозжечка ($N=2,637$, $p=0,268$). Аналогичная структура ранговых показателей была характерна и для критерия *аксональная дегенерация*, который имел более выраженный характер в подкорковых отделах в области лобной и височной долей ($N=3,460$, $p=0,063$), а менее выраженный – в белом веществе ствола мозга, мозжечка и гиппокампа ($N=3,908$, $p=0,142$). Полученные данные указывают на то, что интенсивность процессов демиелинизации и аксональной дегенерации при HCV-инфекции в целом соответствовали друг другу, что отличает данную патологию от проявлений первичных демиелинизирующих и нейродегенеративных заболеваний, при которых на первый план выходят признаки деструкции миелиновой оболочки [Tagliapietra M. et al., 2020; Prell T. et al., 2019].

Для исследования взаимосвязи между *бинарными признаками* и отделами головного мозга выводились таблицы сопряженности, и на их основе рассчитывался тест независимости хи-квадрат. Выдвигалась нулевая гипотеза об отсутствии различий исследуемых бинарных признаков в зависимости от отделов мозга. Для всех зависимых переменных нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,001$. Для определения внутригрупповых различий в таблицах сопряженности был применен z-критерий для сравнения долей. В результате были выявлены статистически значимые различия морфологических признаков по частотам встречаемости в исследованных отделах мозга (заданный уровень значимости $p=0,05$).

Установлено, что доли встречаемости *периваскулярного склероза* при хронической HCV-инфекции были выше в базальных ядрах, гиппокампе, мозжечке и ствольных отделах мозга по сравнению с таковыми в коре больших полушарий и подкорковом белом веществе ($p=0,05$). Это согласуется с данными о нарушениях микроциркуляции в глубоких подкорковых структурах мозга при рассматриваемом заболевании [Bladowska J. et al., 2019; Prell T. et al., 2019].

По критерию *выпадение нейронов* не было выявлено значимых различий среди исследованных отделов мозга (при $p=0,05$). Это свидетельствовало об отсутствии селективного атрофического процесса в головном мозге, характерного для нейродегенеративных заболеваний.

Доли встречаемости *волокнисто-клеточного глиоза* были значимо выше в сером веществе лобной и височной долей больших полушарий мозга, а также в гиппокампе и отличались от аналогичных показателей в мозжечке (при $p=0,05$). Преимущественная локализация волокнисто-клеточного глиоза в области коры головного мозга подтверждается проведенными ранее исследованиями с использованием нейровизуализации и отражает реактивно-токсические изменения клеток макроглии при HCV-ассоциированном поражении мозга [Prell T. et al., 2019; Vokemeyer M. et al., 2011].

Периваскулярные кровоизлияния чаще обнаруживались в базальных ядрах, гиппокампе, мозжечке и стволовых отделах мозга по сравнению с белым веществом больших полушарий ($p < 0,05$). Считается, что развитие мелкоочаговых кровоизлияний в указанных отделах способствует формированию стойкого психоорганического синдрома у инфицированных HCV [Bladowska J. et al., 2019; Amirsardari Z. et al., 2019].

Доли встречаемости *гемосидероза* в базальных ядрах, гиппокампе и мозжечке были значимо выше по сравнению с таковыми в сером и белом веществе больших полушарий мозга (при $p = 0,05$). Это согласуется с данными о нарушении микроциркуляции и повреждении стенок мелких сосудов в подкорковых структурах мозга при рассматриваемом заболевании [Bladowska J. et al., 2019].

Кальцификаты наиболее часто встречались в гиппокампе (40 % наблюдений), показатели признака в котором значимо отличались от таковых в базальных ядрах, мозжечке и в стволовых отделах мозга (при $p = 0,05$). Дистрофические изменения гиппокампа, который является структурно-функциональным компонентом лимбической системы, следует рассматривать как важный патогенетический фактор развития когнитивной дисфункции у инфицированных [Glass C. K. et al., 2010].

Проведенное исследование материала головного мозга из группы *Контроль I* показало, что в основе морфологической картины поражения головного мозга у больных с первичным тяжелым заболеванием печени алкогольной и вирусной (HCV) этиологии лежит повреждение глио-ангио-нейронального комплекса [Claeys W. et al., 2021]. Вместе с тем, в материале из обеих исследуемых групп наблюдался ряд морфологических особенностей, различавших их между собой. Наиболее яркие из них касались проявлений глиальной реакции. Установлено, что при алкогольном циррозе в различных отделах мозга преобладали изменения астроцитов, в т. ч. появление множественных клеток АГ II типа. Также отмечалось формирование очагов глиально-кистозной дистрофии и спонгиоморфных изменений. В отличие от этого при хронической HCV-инфекции наблюдалось повышение относительного количества фракции клеток микроглии – микроглиоз, который имел наиболее выраженный характер в подкорковых отделах больших полушарий.

Результаты корреляционного анализа

Для определения степени взаимовлияния и патогенетической направленности различных морфологических изменений мозга при хронической HCV-инфекции был проведен анализ корреляционных связей между ними. В результате было установлено более 200 различных

взаимосвязей, что отражало интегративный характер повреждения мозга при рассматриваемом заболевании. В связи с этим в настоящем исследовании рассматривались только высокозначимые ($p < 0,01$) корреляционные связи.

По критерию *экспрессия HCV NS3* установлены сильные прямые корреляционные взаимосвязи с такими категориями, как экспрессия CD68 ($r_s = 0,801$, $p < 0,001$), микроглиоз ($r_s = 0,751$, $p < 0,001$) и аксональная дегенерация ($r_s = 0,723$, $p < 0,001$). Это позволяет рассматривать их как основные факторы, которые определяют характер повреждения вещества мозга при хронической HCV-инфекции.

Проведенный анализ показал, что наибольшее количество сильных корреляционных взаимосвязей были ассоциированы с такими критериями, как экспрессия CD68, микроглиоз, диффузная круглоклеточная инфильтрация, аксональная дегенерация и степень поражения нейронов.

Экспрессия CD68 была ассоциирована сильными взаимосвязями с показателями микроглиоза ($r_s = 0,815$, $p < 0,001$), экспрессии NS3 ($r_s = 0,801$, $p < 0,001$), периваскулярной круглоклеточной инфильтрации ($r_s = 0,735$, $p < 0,001$), диффузной круглоклеточной инфильтрации ($r_s = 0,737$, $p < 0,001$) и аксональной дегенерации ($r_s = 0,730$, $p < 0,001$).

Показатели *микроглиоза* образовывали сильные корреляционные связи с такими категориями, как степень поражения нейронов ($r_s = 0,884$, $p < 0,001$), нейрофагия ($r_s = 0,839$, $p < 0,001$), экспрессия CD68 ($r_s = 0,815$, $p < 0,001$), аксональная дегенерация ($r_s = 0,746$, $p < 0,001$), выпадение нейронов ($r_s = 0,772$, $p < 0,001$), диффузная круглоклеточная инфильтрация ($r_s = 0,760$, $p < 0,001$), экспрессия вирусного белка NS3 ($r_s = 0,751$, $p < 0,001$) и демиелинизация ($r_s = 0,714$, $p < 0,001$). Выявленные взаимосвязи отражают разнонаправленное патогенетическое воздействие инфицированных HCV клеток микроглии, включая опосредуемые ими провоспалительный эффект, эксайтотоксическое повреждение нейронов и аутоиммунное повреждение белого вещества в различных отделах мозга [Tagliapietra M. et al., 2020; Prell T. et al., 2019; Yarlott L. et al., 2017].

Диффузная круглоклеточная инфильтрация ассоциировалась сильными прямыми корреляционными связями с такими категориями, как аксональная дегенерация ($r_s = 0,856$, $p < 0,001$), степень поражения нейронов ($r_s = 0,812$, $p < 0,001$), микроглиоз ($r_s = 0,760$, $p < 0,001$), периваскулярная круглоклеточная инфильтрация ($r_s = 0,743$, $p < 0,001$), волокнисто-клеточный глиоз ($r_s = 0,722$, $p < 0,001$) и нейрофагия ($r_s = 0,708$, $p < 0,001$). Характер выявленных корреляционных взаимосвязей отражает роль клеточных воспалительных реакций в развитии церебрального повреждения при рассматриваемом заболевании [Dirks M. et al., 2019; Oriolo G. et al., 2019; Mathew S., 2016].

Степень поражения нейронов была ассоциирована сильными взаимосвязями с микроглиозом ($r_s=0,884$, $p<0,001$), аксональной дегенерацией ($r_s=0,831$, $p<0,001$), диффузной воспалительной инфильтрацией ($r_s=0,812$, $p<0,001$), нейронофагией ($r_s=0,808$, $p<0,001$), демиелинизацией ($r_s=0,803$, $p<0,001$) и клеточным глиозом ($r_s=0,726$, $p<0,001$). Дистрофические изменения нейронов коры больших полушарий являются морфологическим субстратом прогрессирующей когнитивной дисфункции, которая является одним из характерных клинических признаков HCV-ассоциированного поражения головного мозга [Tagliapietra M. et al., 2020; Prell T. et al., 2019; Hjerrild, S. et al., 2016].

Показатели *аксональной дегенерации* образовывали сильные прямые корреляционные связи с диффузной воспалительной инфильтрацией ($r_s =0,856$, $p<0,001$), степенью поражения нейронов ($r_s=0,831$, $p<0,001$), выпадением нейронов ($r_s=0,813$, $p<0,001$), нейронофагией ($r_s=0,776$, $p<0,001$), экспрессией CD 68 ($r_s=0,730$, $p<0,001$), экспрессией HCV NS3 ($r_s=0,723$, $p<0,001$) и микроглиозом ($r_s=0,714$, $p<0,001$). Это свидетельствует о том, что деструкция нервных волокон при рассматриваемом заболевании имеет преимущественно вторичный характер на фоне воспалительной инфильтрации и гибели нейронов в различных отделах мозга [Bladowska J. et al., 2019; Mathew S., 2016].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Морфологическая картина поражения головного мозга при хронической HCV-инфекции представлена сочетанием различных гистологических изменений, выраженность которых значимо ($p<0,05$) различается в зависимости от отделов мозга. Наибольшие ранговые показатели нейронофагии ($H=2,012$, $p=0,156$) и степени поражения нейронов ($H=3,064$, $p=0,800$) определяются в сером веществе больших полушарий; микроглиоза, ($H=0,712$, $p=0,399$), паренхиматозной круглоклеточной инфильтрации ($H=0,185$, $P=0,667$), демиелинизации ($H=1,70$, $p=0,192$) и аксональной дегенерации – в подкорковом белом веществе ($H=3,460$, $p=0,063$); экспрессии CD68 – в белом веществе больших полушарий и ствола мозга ($H=1,531$, $p=0,465$), периваскулярной круглоклеточной инфильтрации – в области ствола мозга ($H=194,750$, $p=0,123$). Доли встречаемости периваскулярного склероза (при заданном уровне значимости z-критерия $p=0,05$) выше в базальных ядрах, гиппокампе, мозжечке и стволе мозга по сравнению с серым и белым веществом больших полушарий; доли волокнисто-клеточного глиоза выше в сером веществе больших полушарий мозга, а также в гиппокампе по сравнению с мозжечком (при $p=0,05$), доли периваскулярных кровоизлияний

выше в базальных ядрах, гиппокампе, мозжечке и стволовых отделах мозга по сравнению с подкорковым белым веществом (при $p=0,05$), доли гемосидероза выше в базальных ядрах, гиппокампе и мозжечке выше по сравнению с серым и белом веществом больших полушарий (при $p=0,05$), доли встречаемости кальцификации в гиппокампе выше по сравнению с базальными ядрами, мозжечком и стволовыми отделами мозга (при $p=0,05$). Показатели выпадения нейронов не имели значимых (при $p=0,05$) различий в исследованных отделах мозга. Дифференциально-диагностическим маркером HCV-ассоциированного поражения мозга при морфологическом исследовании является ИГХ экспрессия антигена HCV NS3 в веществе мозга [1–3, 6, 8, 12, 14, 16, 17–20].

2. Положительная экспрессия HCV NS3 обнаруживается во всех исследованных отделах мозга и характеризуется наибольшей интенсивностью в подкорковом белом веществе больших полушарий и ствола мозга ($N=3,82$, $p=0,148$, $p<0,05$). Во всех случаях ИГХ реакция HCV NS3 отмечалась в клетках микроглии, эндотелия мелких церебральных сосудов и в клетках воспалительного инфильтрата в периваскулярных пространствах. В 12,5% наблюдений экспрессия маркера HCV NS3 обнаруживалась в клетках эпендимы желудочков мозга [8, 9, 11, 15, 23].

3. Показатели экспрессии HCV NS3 образуют сильные прямые высокозначимые корреляционные связи с такими категориями, как экспрессия CD68 ($r_s=0,801$, $p<0,001$), микроглиоз ($r_s=0,751$, $p<0,001$) и аксональная дегенерация ($r_s=0,723$, $p<0,001$), что позволяет рассматривать их как основные факторы, посредством которых реализуется повреждающее действие HCV в мозге. Наибольшее количество сильных корреляционных взаимосвязей образуют такие признаки, как экспрессия CD68, микроглиоз, паренхиматозная круглоклеточная инфильтрация, аксональная дегенерация и степень поражения нейронов, что говорит о ведущей роли этих факторов в формировании морфологической картины поражения головного мозга при хронической HCV-инфекции [5, 6, 9].

4. При хронической HCV-инфекции в белом веществе мозга наблюдаются пролиферативные изменения CD68-позитивных клеток микроглии по типу анизоморфного диффузно-очагового микроглиоза с образованием клеточных узелков, который имеет наиболее выраженный характер в подкорковом белом веществе больших полушарий мозга ($N=0,71$, $p=0,399$, $p<0,05$) [4, 6, 7, 10, 13, 22].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Разработка метода морфологического определения поражения головного мозга при циррозе и/или хроническом гепатите, вызываемых вирусом гепатита С, основанная на оценке различных гистологических

изменений нервной ткани, позволит объективизировать патологоанатомическую диагностику данной патологии [24].

2. Внедрение разработанной в ходе исследований методики морфологической диагностики микроглиоза в веществе мозга на основе иммуногистохимического выявления экспрессии маркера CD68 даст возможность определения, количественной оценки и интерпретации степени выраженности данного заболевания [25].

**СПИСОК РАБОТ,
ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

Статьи в научных журналах

1. 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.
2. Майбогин, А. М. Острое нарушение мозгового кровообращения у больной хроническим вирусным гепатитом С (случай из клинической практики) / А. М. Майбогин., М. К. Недзьведь, Д. В. Терешков // Проблемы здоровья и экологии. – 2012. – № 4. – С. 153–158.
3. Майбогин, А. М. Морфологические изменения гиппокампа при циррозе печени в исходе хронического вирусного гепатита С / А. М. Майбогин, М. К. Недзьведь // Проблемы здоровья и экологии. – 2013. – № 2. – С. 66–70.
4. Майбогин, А. М. Морфологическая оценка реакций микроглии белого вещества головного мозга при хронической инфекции, вызываемой вирусом гепатита С / А. М. Майбогин, М. К. Недзьведь, А. И. Курочкина // Проблемы здоровья и экологии. – 2016. – № 1. – С. 22–27.
5. Майбогин, А. М. Факторный анализ структурных изменений головного мозга при хронической инфекции, вызываемой вирусом гепатита С / А. М. Майбогин, М. К. Недзьведь, А. И. Курочкина // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. – 2016. – № 2. – С. 45–49.
6. Майбогин, А. М. Морфометрический анализ структурных изменений головного мозга при хронической инфекции, вызываемой вирусом гепатита С / А. М. Майбогин // Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – № 1 (55), Ч. 1. – С. 135–143.
7. Майбогин, А. М. Микроглиоз в белом веществе головного мозга при хронической HCV-инфекции: морфологическое исследование / А. М. Майбогин, М. К. Недзьведь // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2019. – Т. 11, № 3. – С. 49–56.
8. Майбогин, А. М. Характерные морфологические признаки поражения головного мозга при хронической HCV-инфекции, выявляемые на аутопсийном материале. / А. М. Майбогин // Альманах клинической медицины. – 2020. – Т. 48, № 1. – С. 34–43.
9. Майбогин, А. М. Особенности экспрессии иммуногистохимического маркера HCV NS3 в аутопсийном материале головного мозга умерших в исходе хронической инфекции, вызываемой вирусом гепатита С / А. М. Майбогин // Acta Biomedica Scientifica. – 2020. – Т. 5, № 2. – С. 17–23.

Статьи в сборниках материалов конференций

10. Майбогин, А. М., Иммунологические особенности морфологических изменений нервной системы при хронической HCV-инфекции / А. М. Майбогин, М. К. Недзведь // Актуальные вопросы морфологической диагностики заболеваний: сб. материалов Республ. науч.-практ. конф., Витебск, 30 сентября–1 октября 2010 г. / Витебский гос. ордена Дружбы народов мед. ун-т; редкол.: В. П. Дейкало (предс.) [и др.]. – Витебск, 2010. – С. 147–151.

11. Майбогин, А. М. Идентификация клеточного морфологического субстрата при инвазии головного мозга вирусом гепатита С (обзор литературы) / А. М. Майбогин, М. К. Недзведь // Проблемы патоморфологической диагностики современных инфекций и других заболеваний: сб. науч. ст. II съезда патологоанатомов Республики Беларусь, Гомель, 26–27 мая 2011 г. / Респ. науч.-практ. центр радиац. медицины и экологии чел., Гом. гос. мед. ун-т; редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2011. – С. 150–154.

12. Майбогин, А. М. Изменения гиппокампа и стволовых отделов головного мозга при циррозе печени в исходе хронического вирусного гепатита С / А. М. Майбогин, М. К. Недзведь // XIX Всероссийская конф. «Нейроиммунология. Рассеянный склероз». II Симпозиум «Современные возможности нейровизуализации»: материалы, Санкт-Петербург, 23-25 мая 2013 г. // Нейроиммунология; редкол.: И. Д. Столяров (гл. ред.) [и др.]. – Санкт-Петербург, 2013. – Т. XI, № 1–2. – С. 93–94.

13. Майбогин, А. М. Ведущие клинико-морфологические проявления хронической инфекции, вызываемой вирусом гепатита С, в нервной системе (обзор литературы) / А. М. Майбогин // «Современные подходы в клинико-морфологической диагностике и лечении заболеваний человека»: пятые научные чтения, посвящ. памяти чл.-корр. РАМН, з.д.н. РФ, проф. О. К. Хмельницкого: сб. науч. тр. Всероссийской конф. с международным участием, Санкт-Петербург, 4–5 октября 2013 г. – Санкт-Петербург, 2013. – С. 207–209.

14. Майбогин, А. М. Особенности воспалительной инфильтрации в различных отделах головного мозга при хронической инфекции, вызываемой вирусом гепатита С / А. М. Майбогин, М. К. Недзведь // «Современные подходы в клинико-морфологической диагностике и лечении заболеваний человека»: пятые научные чтения, посвящ. памяти чл.-корр. РАМН, з.д.н. РФ, проф. О. К. Хмельницкого: сб. науч. тр. Всероссийской конф. с международным участием, Санкт-Петербург, 4–5 октября 2013 г. – Санкт-Петербург, 2013. – С. 209–212.

15. Майбогин, А. М. Поражение эндотелиальных клеток гематоэнцефалического барьера вирусом гепатита С / А. М. Майбогин, М. К. Недзведь // «Современные подходы в клинико-морфологической

диагностике и лечении заболеваний человека»: пятые научные чтения, посвящ. памяти чл.-корр. РАМН, з.д.н. РФ, проф. О. К. Хмельницкого: сб. науч. тр. Всероссийской конф. с международным участием, Санкт-Петербург, 4–5 октября 2013 г. – Санкт-Петербург, 2013. – С. 212–213.

16. Майбогин, А. М. Клинико-морфологические особенности стволового инфаркта головного мозга при хронической HCV-инфекции / А. М. Майбогин, М. К. Недзведь // Всероссийский ежегодный конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика», Санкт-Петербург, 8–9 октября 2013 г. // Журнал инфектологии; гл. ред. академик РАМН Ю. В. Лобзин. – Санкт-Петербург, 2013. – Приложение Т. 5, № 4. – С. 72–73.

17. Майбогин, А. М. Периферическая нейропатия у пациентов с хронической HCV-инфекцией / А. М. Майбогин, М. К. Недзведь // Всероссийский ежегодный конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика», Санкт-Петербург, 8–9 октября 2013 г. // Журнал инфектологии; гл. ред. академик РАМН Ю. В. Лобзин. – Санкт-Петербург, 2013. – Приложение Т. 5, № 4. – С. 73.

18. Майбогин, А. М. Расстройства нервной системы, ассоциированные с хронической инфекцией, вызываемой вирусом гепатита С / А. М. Майбогин, М. К. Недзведь // Всероссийский ежегодный конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика», Санкт-Петербург, 8–9 октября 2013 г. / Журнал инфектологии; гл. ред. академик РАМН Ю. В. Лобзин. – Санкт-Петербург, 2013. – Приложение Т. 5, № 4. – С. 73–74.

19. Майбогин, А. М. Морфологические особенности воспалительного процесса и склеротических изменений головного мозга при хронической инфекции вызываемой вирусом гепатита С / А. М. Майбогин, М. К. Недзведь // III Всероссийская конференция с международным участием «Нейроинфекции»: сб. материалов, Москва, 16–17 декабря 2013 г. / Российская академия медицинских наук; ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН; Научный совет по неврологии Российской федерации; Международная Ассоциация организаций в области неврологии и нейронаук. – Москва, 2013. – С. 11–13.

20. Майбогин, А. М. Морфологическая оценка воспалительного процесса и склеротических изменений головного мозга при хронической HCV-инфекции / А. М. Майбогин, М. К. Недзведь // Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. Республ. науч.-практ. конф. и 22-й итоговой научной сессии Гомельского государственного медицинского университета. В 4 т. Гомель, 14–15 ноября 2013 г. – Гомель, 2013. – Т. 3. – С. 80–83.

21. Майбогин, А. М. Патоморфоз и нозологическая принадлежность изменений центральной нервной системы при хронической инфекции, вызываемой вирусом гепатита С / А. М. Майбогин, М. К. Недзведь // Актуальные вопросы патологоанатомической практики: материалы науч.-практ.

патологоанатомической конф. Южного Урала с участием патологоанатомов других регионов России и СНГ, посвящ. 30-летию основания Челябинского областного патологоанатомического бюро, Челябинск, 10–11 апреля 2014 г. / под ред. проф. Е. Л. Казачкова. – Челябинск: Издательство Южно-Уральского государственного медицинского университета, 2014. – С. 55–56.

22. Майбогин, А. М. Изменение микроглии белого вещества головного мозга при хронической инфекции, вызываемой вирусом гепатита С и их морфогенетическое значение / А. М. Майбогин, М. К. Недзьведь // Вопросы организации патологоанатомической работы в мирное и военное время: сб. науч. тр. Всероссийской конференции, посвящ. 75-летию Центральной патологоанатомической лаборатории (МО РФ) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, 21 апреля 2017 г. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 84–87.

Тезисы докладов

23. Maybogin, A. M. Detection of NS3 HCV antigen in human ependymal cells: molecular mimicry or viral affinity / A. M. Maybogin, M. K. Nedzvedz // Clinical Neuropathology. Abstracts 11th European Congress of Neuropathology July 6–9, 2016. – Bordeaux, France, 2016. – № 35/4. – С. 259.

Патент

24. Способ морфологического определения поражения головного мозга при циррозе и/или хроническом гепатите, вызванных вирусом гепатита С: пат. 19979 Респ. Беларусь: МПК G01N33/50(2006.01) / А. М. Майбогин, М. К. Недзьведь. – № а20120438; заявл. 23.03.2012; опубл. 30.04.2016 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2016. – № 2. – С. 114.

Инструкция по применению

25. Метод морфологической диагностики микроглиоза в белом веществе головного мозга: инструкция по применению № 059-0614; утв. 17.10.2014 г. / А. М. Майбогин, М. К. Недзьведь, Г. М. Карапетян; учрежд.-разработчик: УО «ГомГМУ»: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь. – Гомель: ГомГМУ, 2014. – 17 с.

Майбогін Арцёмій Міхайлавіч

**Марфалагічныя змены галаўнога мозга пры цырозе і гепатыце,
выкліканых вірусам гепатыту С**

Ключавыя словы: галаўны мозг, вірус гепатыту С, маркер HCV NS3, CD68, мікрагліёз, нейроны, дэміелінізацыя, запаленчая інфільтрацыя, марфалагічны субстрат.

Мэта даследавання: вызначыць характар і лакалізацыю марфалагічных змен галаўнога мозга пры хранічнай інфекцыі, выкліканай вірусам гепатыту С.

Аб’ект даследавання: галаўны мозг памерлых у зыходзе хранічнага гепатыту і цырозу печані, выкліканых вірусам гепатыту С (40 выпадкаў).

Метады даследавання: марфалагічныя з ужываннем імунагістахіміі, статыстычныя.

Выкарыстаная апаратура: мікраскоп Zeiss Axioskop 2 plus з лічбавай фотакамерай Digital Interface DFW-X710.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: выяўлены тыповыя марфалагічныя прыкметы паражэння галаўнога мозга пры хранічнай HCV-інфекцыі і вивучана іх патагенетычная накіраванасць, устаноўлены асаблівасці экспрэсіі біямалекулярнага маркера HCV NS3 у розных аддзелах мозга і тканкавай рэакцыі CD68-пазітыўных клетак мікрагліі ў белым рэчыве мозга.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: прапанаваны спосаб марфалагічнага вызначэння паражэння галаўнога мозга пры цырозе і/або хранічным гепатыце, выкліканых вірусам гепатыту С, які дазволіць праводзіць аб’ектыўную ацэнку розных патагісталагічных змен нервовай тканкі, што можа быць выкарыстана для паляпшэння паталагаанатамічнай дыягностыкі дадзенага захворвання і ацэнкі эфектыўнасці праведзенага лячэння.

Галіна прымянення: вынікі даследавання могуць быць выкарыстаны ў практычнай і навукова-даследчай дзейнасці паталагаанатамаў, інфекцыяністаў, неўрапатолагаў.

РЕЗЮМЕ

Майбогин Артемий Михайлович

Морфологические изменения головного мозга при циррозе и гепатите, вызываемых вирусом гепатита С

Ключевые слова: головной мозг, вирус гепатита С, маркер HCV NS3, CD68, микроглиоз, нейроны, демиелинизация, воспалительная инфильтрация, морфологический субстрат.

Цель исследования: определить характер и локализацию морфологических изменений головного мозга при хронической инфекции, вызываемой вирусом гепатита С.

Объект исследования: головной мозг умерших в исходе хронического гепатита и цирроза печени, вызываемых вирусом гепатита С (40 случаев).

Методы исследования: морфологические с применением иммуногистохимии, статистические.

Использованная аппаратура: микроскоп Zeiss Axioskop 2 plus с цифровой фотокамерой Digital Interface DFW-X710.

Полученные результаты и их новизна: выявлены типичные морфологические признаки поражения головного мозга при хронической HCV-инфекции и изучена их патогенетическая направленность, установлены особенности экспрессии биомолекулярного маркера HCV NS3 в различных отделах мозга и тканевой реакции CD68-позитивных клеток микроглии в белом веществе мозга.

Рекомендации по использованию: предложен способ морфологического определения поражения головного мозга при циррозе и/или хроническом гепатите, вызываемых вирусом гепатита С, который позволит проводить объективную оценку различных патогистологических изменений нервной ткани, что может быть использовано для улучшения патологоанатомической диагностики данного заболевания и оценки эффективности проведенного лечения.

Область применения: результаты исследования могут быть использованы в практической и научно-исследовательской деятельности патологоанатомов, инфекционистов, невропатологов.

SUMMARY

Maybogin Artsemy Mikhajlovich

Morphological changes in the brain with liver cirrhosis and hepatitis of caused by hepatitis C virus

Key words: brain, hepatitis C virus, marker HCV NS3, CD68, microgliosis, neurons, demyelination, inflammatory infiltration, morphological substrate.

Objective: to establish the nature and localization of morphological changes of the brain in chronic infection caused by hepatitis C.

The object of the study: the brain of the dead in the outcome of chronic hepatitis and liver cirrhosis caused by the hepatitis C virus (40 cases).

Methods: morphological using immunohistochemistry, statistical.

Equipment used: microscope Zeiss Axioskop 2 plus with digital camera Digital Interface DFW-X710.

Results and Innovations: typical morphological signs of brain damage in chronic HCV infection have been revealed and their pathogenetic direction has been studied, the peculiarities of expression of the HCV NS3 biomolecular marker in various parts of the brain and the tissue reaction of CD68-positive microglia cells in the white matter of the brain have been established.

Recommended practice: the method for the morphological determination of brain damage in cirrhosis and/or chronic hepatitis caused by the hepatitis C virus is proposed. It allows to assess objectively various histopathological changes in the nervous tissue, which can be used to refine the pathological diagnosis of this disease and evaluate the effectiveness of the performed treatment.

Scope: the results can be used in practice and research activities of pathologists, infectious disease specialists, and neurologists.

Подписано в печать 01.03.22. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Херох office».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,36. Тираж 60 экз. Заказ 76.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.