

## Эпидемиологические и клинико-иммунологические особенности хронического гепатита С в зависимости от субтипа возбудителя

Б.С. Нагоев, Ж.Б. Понежева (doktorim@mail.ru)

Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова,  
г. Нальчик

### Резюме

В статье приводятся результаты собственных исследований эпидемиологических и клинико-иммунологических особенностей при хроническом вирусном гепатите С (ХГС), в зависимости от генотипа возбудителя и активности процесса, на территории Кабардино-Балкарской Республики, исследованы показатели клеточного и гуморального иммунитета при разных генотипах вируса гепатита С. Выявлены статистически значимые различия в клинико-лабораторных и иммунологических показателях у больных ХГС в фазе репликации между группами с субтипами 3a (n = 46) и 1b (n = 43). Продемонстрирована возможность применения показателей иммунитета с целью оценки динамики и прогноза течения ХГС.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, субтипы 3a и 1b вируса гепатита С, иммунитет

### Epidemiological, Clinical and Immunological Aspects of Chronic Hepatitis C in Dependence of Subtypes

B.S. Nagoev, J.B. Ponezheva (doktorim@mail.ru)

Kabardino-Balkar State University Named After H.M. Berbekov, Nalchik

### Abstract

In this article are divided own researches' results of clinic and immunological aspects of chronic hepatitis C (CHC) in dependence of genotype and process activity. Epidemiological, clinical and immunological aspects of CHC for 146 patients are studied, indicators of cellular and humoral immunity at different genotypes of hepatitis C virus are explored. Statistically significant differences of clinical and immunological indicators of CHC patients in replication phase between groups with subtypes 3a (n = 46) and 1b (n = 43) are revealed. Here is also shown the possibility of immunity indicators' application with goal of CHC dynamics and flow prognosis estimation.

**Key words:** chronic hepatitis C, subtypes 3a and 1b of hepatitis C virus, immunity

### Введение

В настоящее время в мире около 3% населения инфицированы вирусом гепатита С. По данным официальной статистики, в Российской Федерации с 1999 по 2007 год зарегистрирован 592 071 больной хроническим вирусным гепатитом (ХВГ), из них 384 858 (65%) – хроническим гепатитом С (ХГС) [7]. Высокие показатели заболеваемости, трудности дифференциальной диагностики, возможность развития серьезных осложнений и летальных исходов, нерешенность многих вопросов противовирусной терапии, наличие различных генотипов, значительный экономический ущерб определяют ХГС как одну из самых актуальных медико-социальных проблем здравоохранения страны [3, 4]. Усугубляет проблему длительность бессимптомного течения ХГС, затрудняющего своевременную диагностику и противовирусную терапию.

Широкое распространение ХГС среди потребителей инъекционных наркотиков еще больше осложняет эпидемиологическую обстановку [3 – 5], тем более что поражается преимущественно молодое, трудоспособное население [1, 2, 5].

**Цель исследования** – изучение эпидемиологических и клинико-иммунологических особен-

ностей ХГС в зависимости от генотипа вируса ГС и активности инфекционного процесса.

### Материалы и методы

На базе кафедры инфекционных болезней медицинского факультета Кабардино-Балкарского государственного университета (КБГУ) в клинике Республиканского центра инфекционных болезней (РЦИБ) обследовано 146 больных ХГС в возрасте от 18 до 60 лет. Диагноз ХГС устанавливался на основании эпидемиологических, клинических, лабораторных данных и подтверждался выявлением специфических серологических маркеров методом ИФА (анти-ВГС, IgM, IgG, IgG + IgM; анти-ВГСcor IgM, IgG, IgG + IgM) при отсутствии маркеров вирусов гепатита А, В, G, а также детекцией РНК ВГС у всех пациентов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), у части больных (87 человек) – методом ПЦР-диагностики в количественном варианте и у 100 пациентов – с генотипированием ВГС. Фаза репликации выявлена у 112 (76,7%) больных. Проведены исследования: развернутого иммунного статуса, показателей фагоцитоза, уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Анализ морфологических данных проведен

у 32 больных на биопсийном материале печени, эластография выполнена 38 больным, УЗИ брюшной полости – всем пациентам. Статистическую обработку данных проводили общепринятыми методами вариационной статистики с использованием статистических показателей, t-критерия Стьюдента и коэффициента корреляции. Математическая обработка данных проводилась с использованием программ Windows-2007 и Excel.

**Результаты и обсуждение**

Всего обследовано 146 больных ХГС в возрасте от 18 до 60 лет, из них 94 мужчины и 52 женщины (табл. 1). Средний возраст составил  $33,4 \pm 1,7$  года. У 112 пациентов ХГС выявлен в фазе репликации – ПЦР(+) и у 34 больных – ПЦР(-).

При выяснении эпидемиологического анамнеза были установлены вероятные пути заражения: у 35 пациентов – гемотрансфузия и инвазивные медицинские манипуляции; у 54 – эпизодическое или постоянное парентеральное введение наркотических веществ (31 из них злоупотреблял алкоголем); тесный бытовой или половой контакт с инфицированным – у 10; профессиональный контакт с кровью и ее препаратами –

у 11; у 5 больных – пирсинг и татуировка; у 31 больного – не выяснен.

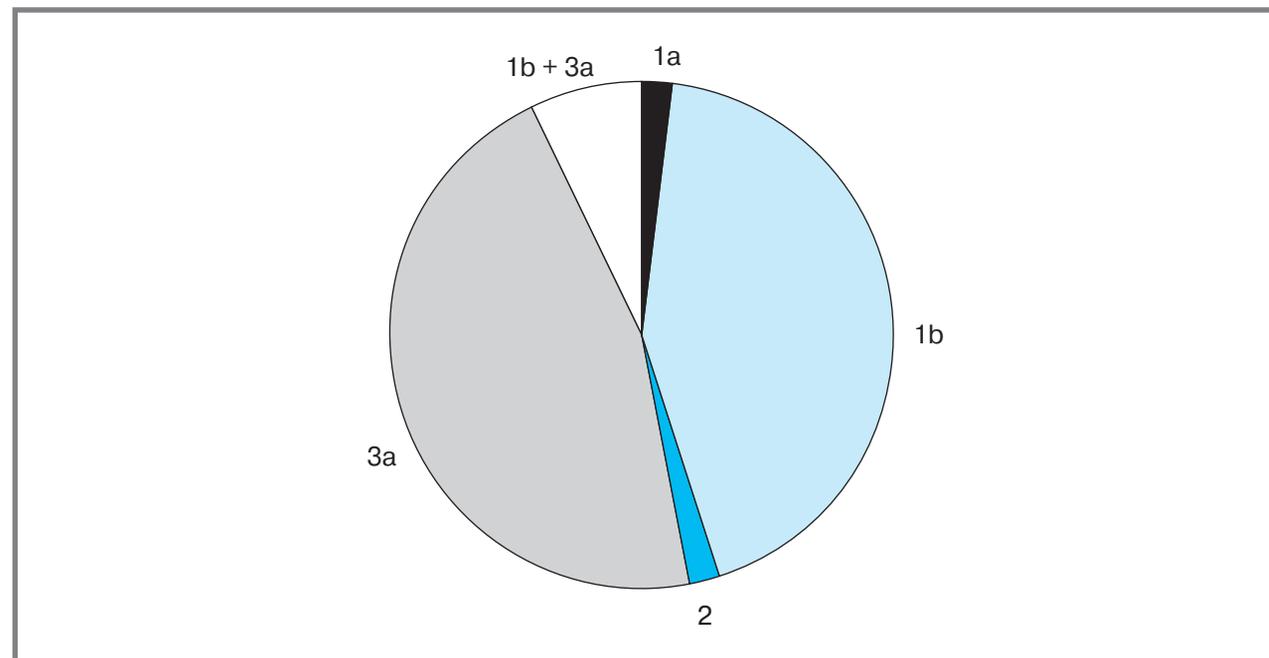
При генотипировании вируса, выделенного от больных ХГС (n = 100), были выявлены генотипы 1, 2, 3, причем с явным преобладанием субтипов 1b и 3a (рис. 1). Удельный вес субтипа 1b составил 43%, субтипа 3a – 46%. Отмечается сочетанное инфицирование субтипами 1b и 3a у 7 больных, у 2-х больных – 2-й генотип, с субтипом 1a – 2 пациента.

У 34 пациентов ВГС обнаружен при обследовании в медицинских учреждениях по поводу сопутствующей патологии. Из этого числа больных 19 считали себя здоровыми и никаких жалоб не предъявляли, но при этом уже имелись клинические и/или лабораторные признаки заболевания (гепатомегалия, гиперферментемия) у 11 пациентов. Только у 12 из общего числа больных в анамнезе имелась желтушная форма острого вирусного гепатита, чаще – у мужчин до 35 лет с наркотической зависимостью. Отмечено, что субтип 1a и генотип 2 выявлены в группе с неустановленным путем инфицирования [1, 4], а субтипы 3a и 1b – преимущественно у пациентов с наркотической зависимостью. Все больные с субтипами 1b + 3a имели в анамнезе употребление инъекционных

**Таблица 1.**  
**Распределение больных хроническим вирусным гепатитом С**

| Пол     | Всего больных |                 |                 |      |      |
|---------|---------------|-----------------|-----------------|------|------|
|         | до 20 лет     | от 21 до 40 лет | от 41 до 60 лет | абс. | %    |
| Мужчины | 14            | 71              | 9               | 94   | 64,4 |
| Женщины | 7             | 34              | 11              | 52   | 35,6 |
| Итого   | 21            | 105             | 20              | 146  | 100  |

**Рисунок 1.**  
**Распределение генотипов и субтипов ВГС среди обследованных больных ХГС**



наркотиков. Предполагаемые сроки с момента заражения у больных ХГС – от 11 месяцев до 15 лет. Длительность заболевания предположительно составила: до 3-х лет у 42 больных (28,7%), от 3-х до 5 лет – у 47 (32,2%), от 5 до 10 лет – у 28 (19,1%), более 10 лет – у 17 больных (12,3%), у 12 (7,7%) – неизвестно.

Из полученных при изучении распространения ХГС в различных группах населения данных следует, что наибольшее число инфицированных ВГС – среди потребителей наркотиков, на втором месте – больные, подвергавшиеся частым парентеральным и инвазивным вмешательствам [7, 9].

Клинически ХГС характеризуется невыраженной симптоматикой. В последние годы болезнь часто обнаруживалась на фоне отсутствия жалоб и изменений «печеночных» проб при обследовании по поводу других заболеваний. Основной жалобой, и нередко единственной, была слабость (71%). У лиц старшего возраста, от 55 лет и выше, ХГС протекает тяжелее [8, 9].

С целью выявления значимой разницы в степени изменений клиничко-биохимических показателей нами выделены две группы больных ХГС с ПЦР(+): 46 пациентов с субтипом 3а и 43 – с 1b. При сравнительном анализе клиничко-лабораторных характеристик групп больных в зависимости от субтипа выявлено, что мужчин достоверно больше (79%) в группе с субтипом 3а, чем в группе с субтипом 1b. Средний возраст в группе 3а ниже ( $29,7 \pm 1,1$  года), чем в группе 1b ( $34,4 \pm 1,7$  года). Наиболее часто наблюдался астеновегетативный синдром – 72% инфицированных. Боли или тяжесть в правом подреберье отмечены у 60 пациентов, гепатомегалия – у 70, диспепсический синдром – у 77. Цитолитический вариант ХГС был в 52% случаев, аутоиммунный компонент – в 7%. Холестатический вариант присутствовал у 11 пациентов. Достоверных различий

в симптомах и синдромах в зависимости от субтипа не выявлено. Сопутствующие заболевания утяжеляют и/или осложняют течение вирусной инфекции [2, 1, 5]. Выявлено заболевание желудочно-кишечного тракта у 42 больных (51%), заболевания щитовидной железы у – 5 больных, сахарный диабет II типа – у 2-х больных. Отмечается частое обострение патологии почек и мочевыделительной системы (10% пациентов) при ПЦР(+)-ХГС.

Сравнительный анализ биохимических показателей крови показал, что достоверно выше только показатели тимоловой пробы ( $P < 0,05$ ) у больных с субтипом 1b. Биохимические показатели у больных ХГС в зависимости от субтипов представлены в таблице 2.

Следует отметить, что жировой гепатоз по данным УЗИ (37% больных) выявлялся чаще у пациентов, злоупотребляющих алкоголем и регулярно нарушающих диету. Отмечено повышение уровня общего белка у 39 больных, чаще обусловленное гипергаммаглобулинемией. Взаимосвязей между биохимическими показателями, уровнем вирусной нагрузки и генотипом ВГС не выявлено.

В количественном отношении вирусные нагрузки, определенные в ПЦР, – низкая (до 800 000 МЕ/мл) и высокая (выше 800 000 МЕ/мл) – были в соотношении 50 на 50%. Причем ХГС субтипа 3а чаще всего протекает с минимальной степенью активности, реже – с умеренной, а субтипа 1b – чаще с умеренной степенью активности, реже – с минимальной. Сочетание субтипов 1b и 3а предопределяет течение инфекции средней степени тяжести или тяжелой.

При гистологическом анализе биопсии (32 больных) и при эластографии (38 больных) отмечается, что у больных с субтипом ХГС 3а (17 – биопсия, 18 – эластография) – слабая степень активности воспалительного процесса в печени и слабый или умеренный фиброз. В группе с субтипом 1b

**Таблица 2.**  
**Биохимические показатели у больных ХГС в зависимости от субтипа ( $x \pm m$ )**

| Показатели                | Здоровые       | Фаза репликации |                 |
|---------------------------|----------------|-----------------|-----------------|
|                           |                | субтип 1b       | субтип 3а       |
| Общий билирубин, мкмоль/л | $14,5 \pm 1,2$ | $61,3 \pm 1,1$  | $52,5 \pm 1,5$  |
| АСТ, ммоль/л              | $0,34 \pm 0,2$ | $1,9 \pm 0,2$   | $1,61 \pm 0,1$  |
| АЛТ, ммоль/л              | $0,34 \pm 0,2$ | $2,1 \pm 0,2$   | $1,91 \pm 0,1$  |
| Тимоловая проба, ед.      | $2,8 \pm 0,2$  | $9,4 \pm 1,2^*$ | $6,5 \pm 1,1$   |
| Протромбиновый индекс, %  | $85,5 \pm 1,1$ | $71,4 \pm 1,9$  | $77,9 \pm 1,7$  |
| Общий белок, г/л          | $78,8 \pm 1,5$ | $76,5 \pm 1,2$  | $77,2 \pm 1,1$  |
| Альбумины, г/л            | $42,4 \pm 1,3$ | $37,8 \pm 2,1$  | $37,4 \pm 1,9$  |
| $\gamma$ -глобулины, г/л  | $15,1 \pm 1,1$ | $23,9 \pm 0,9$  | $21,8 \pm 1,1$  |
| Щелочная фосфатаза        | $91,9 \pm 5,7$ | $101,5 \pm 4,1$ | $101,3 \pm 4,9$ |

\* Достоверность разницы показателей между группами.

(у 15 – биопсия и у 11 – эластография) выявляются слабовыраженная степень активности воспаления в печени и тяжелый фиброз [4, 8, 9]. Таким образом, при сравнении групп с субтипами 3a и 1b по степени выраженности фиброза отмечены статистически значимые различия ( $P < 0,05$ ), в то же время по активности патологического процесса в печени у больных сравниваемые группы не различались.

Результаты сравнительного анализа групп больных с различными генотипами ГС представлены в таблице 3.

Изучение особенностей иммунного статуса [2, 6] у больных ХГС с субтипами 3a и 1b выявило достоверное повышение уровня НК-Т-клеток, CD95 и количества активированных Т-лимфоцитов по сравнению с контрольной группой. В группе пациентов с субтипом 3a повышение уровня CD95-клеток регистрировалось в 89% случаев, а в группе субтипа 1b – в 75%. Число НК-Т-клеток и активированных Т-лимфоцитов ( $P < 0,05$ ) выше в группе больных ХГС субтипа 1b в фазе репликации. Отмечено, что уровень В-лимфоцитов значительно выше ( $P < 0,05$ ) у больных ХГС субтипа 3a. Анализ уровня иммуноглобулинов выявил повышение ( $P < 0,01$ ) относительного числа IgM у большинства больных ХГС независимо от

генотипа. Изучение фагоцитарной активности нейтрофилов показало увеличение их поглотительной функции и активности кислородозависимых систем фагоцитов, а также и снижение их поглотительной способности независимо от генотипа ВГС.

Корреляционный анализ не выявил взаимосвязи между уровнем вирусной нагрузки и субтипами 3a и 1b. В то же время он показал, что у больных ХГС 1b-субтипа иммунные изменения (уровень НК-Т-клеток и число Т-активированных лимфоцитов) достоверно коррелируют со степенью фиброза и повышением АЛТ. Кроме того, установлено, что с возрастом у больных с субтипом 1b ухудшается прогноз течения заболевания [8]. Больные с субтипом 3a имеют статистически значимые обратные связи уровня АЛТ и количества Т-лимфоцитов, при этом отмечено, что при повышении АЛТ у пациентов этой группы снижаются уровень Т-цитотоксических лимфоцитов и фагоцитарное число. По мнению некоторых исследователей [5, 8, 9], такие изменения тормозят прогрессирование заболевания и улучшают прогноз при ХГС субтипа 3a.

#### Выводы

1. По данным эпидемиологического анамнеза, наибольший удельный вес инфицирования

**Таблица 3.**  
**Показатели иммунитета больных ХГС**

| Показатель                             | Здоровые<br>(n = 25) | Больные ХГС с ПЦР(+)  |                       | P        | P1       |
|--|----------------------|-----------------------|-----------------------|----------|----------|
|  |                      | субтип 1b<br>(n = 43) | субтип 3a<br>(n = 46) |          |          |
| CD3, %                                 | 61,8 ± 1,7           | 60,5 ± 1,3            | 57,9 ± 1,4            | P < 0,05 | P < 0,01 |
| CD4, %                                 | 39,5 ± 1,2           | 35,8 ± 1,01           | 37,4 ± 0,8            | P < 0,05 | P < 0,01 |
| CD8, %                                 | 20,8 ± 1,1           | 23,7 ± 1,7            | 25,1 ± 1,4            | P > 0,05 | P < 0,05 |
| CD16, %                                | 10,5 ± 0,8           | 7,8 ± 1,1*            | 8,9 ± 1,5*            | P < 0,01 | P < 0,05 |
| CD16, CD56, %                          | 4,5 ± 0,8            | 7,9 ± 1,5*            | 5,9 ± 1,5             | P < 0,05 | P < 0,05 |
| CD19, %                                | 11,5 ± 0,9           | 12,9 ± 0,6            | 13,1 ± 0,5            | P > 0,05 | P < 0,05 |
| CD95, %                                | 5,8 ± 0,7            | 16,6 ± 1,1*           | 12,3 ± 1,2            | P < 0,01 | P < 0,01 |
| CD4/CD8, ИРИ                           | 1,8 ± 0,1            | 1,41 ± 0,1            | 1,38 ± 0,02           | P < 0,05 | P < 0,01 |
| Фагоцитарное число, у.ед.              | 7,4 ± 0,1            | 6,8 ± 0,2*            | 6,1 ± 0,5             | P < 0,05 | P < 0,05 |
| Индекс завершенности фагоцитоза, у.ед. | 1,00 ± 0,04          | 0,78 ± 0,01           | 0,67 ± 0,01*          | P < 0,05 | P < 0,05 |
| НСТ-тест, спонтанный, у.ед.            | 15,0 ± 1,4           | 38,2 ± 1,8*           | 42,4 ± 1,6            | P < 0,05 | P < 0,05 |
| IgA, г/л                               | 2,14 ± 0,3           | 2,2 ± 0,2             | 2,1 ± 0,2             | P > 0,05 | P > 0,05 |
| IgM, г/л                               | 1,3 ± 0,2            | 1,9 ± 0,3             | 2,1 ± 0,2             | P < 0,05 | P < 0,05 |
| IgG, г/л                               | 12,1 ± 0,3           | 13,2 ± 0,2            | 12,1 ± 0,2            | P < 0,05 | P < 0,05 |
| ЦИК, ед.                               | 101,4 ± 7,4          | 149,4 ± 7,6*          | 129,6 ± 7,1           | P < 0,05 | P < 0,05 |

\* Достоверность различий между группами:

P – при сравнении показателей больных ХГС с субтипом 1b с показателями группы здоровых;

P1 – при сравнении показателей между группами больных с субтипом 3a с показателями группы здоровых.

ВГС обнаруживается среди потребителей наркотиков (36,1%), высоким остается процент инфицирования лиц, которым часто назначались гемотрансфузии и инвазивные вмешательства (24%).

2. При генотипировании вируса гепатита С на территории Кабардино-Балкарской Республики отмечается преобладание субтипов 3а (46%) и 1b (43%).
3. У больных ХГС субтипа 3а при гистологическом анализе имеют место слабая степень воспалительного процесса в печени и слабый или умеренный фиброз, а в группе пациентов с 1b-субтипом выявляются слабовыраженная степень активности воспаления печени и среднетяжелый или тяжелый фиброз.
4. Течение ХГС характеризуется длительностью и значительной вариабельностью, особое зна-

чение имеют пол больного, возраст в момент инфицирования, наличие сочетанной инфекции и/или фоновой патологии печени.

5. Изменения иммунной системы при ХГС 1b-субтипа характеризуются достоверным, по сравнению с группой больных ХГС 3а-субтипа, повышением уровней Т-киллеров, естественных киллеров, активированных Т-лимфоцитов, ЦИК и прямой корреляционной связью этих показателей с фиброзом печени; уровень апоптоза иммунокомпетентных клеток (CD95) повышен независимо от генотипа вируса гепатита С.
6. В целях дифференциальной диагностики стадии и прогноза заболевания рекомендуется контроль иммунного статуса в динамике всем больным ХГС, особенно с субтипом 1b.

**Литература**

1. Баранов А.В. Эпидемиологические факторы и клинико-иммунологические аспекты патогенеза ХГС: Автореф. дис. ... д.м.н. – М., 2009.
2. Нагоев Б.С., Абидов М.Т., Понежева Ж.Б. Хронические вирусные гепатиты: иммунопатогенетические, клинико-диагностические и терапевтические аспекты. – Майкоп: ГУРИПП «Адыгея», 2005. – 300 с.
3. Онищенко Г.Г. О государственных мерах по предупреждению распространения в Российской Федерации заболеваемости инфекционными гепатитами // Эпидемиол. и инфекц. бол. 2002. № 3. С. 4 – 8.
4. Покровский В.И., Непомнящих Г.И., Толоконская Н.П. Хронический гепатит С: современные представления о пато- и морфогенезе.

Концепция антивирусной стратегии гепатоцитов // Эксперим. биол. и мед. 2003. Т. 135. № 4. С. 364 – 376.

5. Хроническая HCV-инфекция: современные иммуноморфологические аспекты. Под ред. проф. Ю.В. Каминского. – М.: Изд-во РУДН, 2006. – 214 с.
6. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекций // Иммунология. 2000. № 1. С. 61 – 64.
7. Шахгильдян И.В., Ясинский А.А., Михайлов М.И. и др. Вирусные гепатиты в РФ // Инфекционные болезни. 2009. Т. 7. Приложение 1. С. 234, 235.
8. Afdhal N.H., Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review // Am. J. Gastroenterol. 2004. V. 99, № 6. P. 1160 – 1174.
9. Chang K.M. Immunopathogenesis of hepatitis virus infection // Clin. Liver Dis. 2003. V. 7. № 1. P. 89 – 105.

**Информация Роспотребнадзора**

**Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за пять месяцев 2010 года (извлечения)**

По сравнению с аналогичным периодом 2009 года зарегистрировано снижение заболеваемости по следующим нозологическим формам: бактериальная дизентерия – на 6,2%, энтеровирусные инфекции – на 25,5% (в т.ч. энтеровирусный менингит – в 2,5 раза), острый гепатит А – на 14,6%, острый гепатит В – на 20,2%, острый гепатит С – на 11,9%, коклюш – на 6%, краснуха – в 2,3 раза, эпидемический паротит – в 2,1 раза, менингококковая инфекция – на 24%, геморрагические лихорадки – в 2,1 раза, сифилис впервые выявленный – на 15,5%, острые инфекции верхних дыхательных путей – на 5,2%, грипп – в 11,6 раза.

Снизилась на 7,6% заболеваемость впервые выявленными активными формами туберкулеза.

Зарегистрировано 30 случаев впервые выявленной малярии (2009 г. – 42 случая).

Отмечается рост заболеваемости сальмонеллезными инфекциями – на 2,4%, острыми кишечными инфекциями установленной этиологии – на 17,3% и неустановленной – на 25,3%, впервые выявленным бруцеллезом – в 1,9 раза, клещевым боррелиозом – на 7,8%, лихорадкой Ку – на 48,7%, трихинеллезом – в 1,7 раза.

Зарегистрировано 17 случаев брюшного тифа (12 – в 2009 г.), 8 случаев бешенства (в 2009 г. – 4), 12 случаев туляремии (в 2009 г. – 9), 85 случаев трихинеллеза (в 2009 г. – 49 случаев).

На 15 июня (с 1987 г.) зарегистрировано 547 143 случая ВИЧ-инфекции, в том числе 4709 среди детей, из них 3204 ребенка, инфицированных при перинатальном контакте. За пять месяцев 2010 года выявлено 25 535 новых случаев инфицирования (наиболее неблагоприятные: Самарская, Иркутская, Ленинградская, Оренбургская, Свердловская, Челябинская, Ульяновская, Кемеровская, Калининградская, Тверская, Московская области и Санкт-Петербург).

Свыше 82% ВИЧ-инфицированных – лица от 20 до 40 лет.

На 18 июня в 40 субъектах зарегистрировано 274 больных клещевым вирусным энцефалитом (КВЭ), из них 35 детей. Лабораторно подтвержденных – 250 случаев, 7 летальных исходов.

За аналогичный период 2009 года в 35 субъектах было зарегистрировано 445 заболевших (в т.ч. 43 ребенка), из них лабораторно подтвержденных – 377 случаев, 7 летальных.

В 69 субъектах в ЛПУ обратились 289 602 пострадавших от укусов клещей, в том числе 67 576 детей (2009 г. – 315 067 пострадавших, в том числе 73 625 детей).

На 18 июня привито от КВЭ 2 406 836 человек (2009 г. – 2 869 082 человека).

В субъектах Южного федерального округа на 18 июня зарегистрирован 41 случай Крымской геморрагической лихорадки (2009 г. – 47).

В Москве зарегистрировано 2 случая заболевания холерой – у гражданки Российской Федерации и ее ребенка, прибывших из Индии.

**Руководитель – Г.Г. Онищенко**