

УДК 61-036.22:616.36-002(470.34)

**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕПАТИТА С У БОЛЬНЫХ, ПРОЖИВАЮЩИХ
НА СЕВЕРЕ ВОЛГО-ВЯТСКОГО РЕГИОНА****С.В. Барамзина,**

ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия»

Барамзина Светлана Викторовна – e-mail: sw3837@mail.ru

В статье обсуждаются вопросы современного состояния проблемы по хроническому гепатиту С: эпид. ситуация, клинические особенности, разнообразие генотипов HCV у больных, проживающих в Кировской области. Приводится клинический случай длительного неблагоприятного течения хронического гепатита С с дебютом заболевания при декомпенсации цирроза печени. Цель исследования: провести анализ клинических, эпидемиологических, молекулярно-генетических данных у больных ХГС. Материалы и методы: указанные показатели изучены у 112 больных с ХГС в возрасте от 19-70 лет, находившихся на лечении в КИКБ 2010-2011 г.г. Для оценки эпидситуации по HCV-инфекции использованы данные отчётной формы №2 Роспотребнадзора в России и Кировской области по регистрируемой инфекционной заболеваемости за период с 1998-2012 г.г. Выводы. ХГС остаётся серьёзной проблемой в инфектологии в связи с постоянным ростом заболеваемости, латентным прогрессирующим течением на фоне минимальных изменений клинико-лабораторных показателей. Преобладающими генотипами HCV-вируса в Кировской области являются -1b и 3a.

Ключевые слова: хронический гепатит С, заболеваемость, пути передачи HCV, клинические и молекулярно-генетические особенности.

In article questions of a current state of a problem on chronic hepatitis C are discussed: epidemiological situation, clinical features, a variety of genotypes of HCV at the patients living in the Kirov region. The clinical case of a long adverse course of chronic hepatitis C with a disease debut is given at a cirrhosis decompensation. Research objective: to carry out the analysis of clinical, epidemiological, molecular and genetic data at patients with HCV. Materials and methods: the specified indicators are studied at 112 patients with HCV aged from 19-70 years which were on treatment in the KIDCH of 2010-2011. For an epidsituation assessment on a HCV infection data of a statistical form of account № 2 of Rospotrebnadzor in Russia and the Kirov region on registered infectious incidence from 1998-2012 are used. Conclusions. HCV remains a serious problem in an infektolegiya in connection with the continuous growth of incidence, a latent progressing current against the minimum changes of kliniko-laboratory indicators. Prevailing genotypes of a HCV virus in the Kirov region are - 1b and 3a.

Key words: chronic hepatitis C, incidence, HCV broadcast ways, clinical and molecular and genetic features.

Хронический гепатит С (ХГС) является серьёзной медико-социальной проблемой среди всех вирусных поражений печени в России и мире. Ежегодно 350 000 человек в мире умирает от связанных с гепатитом С болезней. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 150 млн. человек имеют хроническое поражение печени, вызванное вирусом гепатита С, в России около 1,1–2 млн человек [1, 2, 3]. Учитывая особенности течения инфекции и отсутствие эффективных мер профилактики, эксперты ВОЗ прогнозируют что в ближайшие 10–20 лет ХГС станет основной проблемой национальных органов здравоохранения во всем мире. Ожидаемый прирост больных циррозом печени может составить 60%, ГКЦ – 68% и повышение уровня смертности от заболеваний печени вырастет в 2 раза [1].

Цель исследования: провести изучение клинико-эпидемиологических и молекулярно-генетических особенностей ХГС на примере Кировской области.

Материалы и методы

Клинические, эпидемиологические и молекулярно-генетические показатели изучены у 112 больных с хроническим гепатитом С (19-70 лет), находившихся на лечении в Кировской инфекционной клинической больнице (КИКБ) в 2010-2011 г.г. Из них, ХГС встречался у 82 мужчин (73,2±4,2%)

и 30 женщин (26,8±4,2% случаев). Диагностика ХГС основывалась на клинико-anamnestических данных, повышении активности АЛТ и АСТ >6 мес., результатах фиброэластометрии (аппарат «Fibroscan»), УЗИ и биопсии печени, обнаружении в крови сумм.анти-HCV, анти-HCV IgM, анти-NS3,4,5 (метод ИФА) и RNA HCV методом ПЦР (формат «real time»). Для оценки эпидситуации по HCV-инфекции использованы данные статистической отчётной формы №2 Роспотребнадзора в РФ и Кировской области по регистрируемой инфекционной заболеваемости за период с 1998-2012 г.г. [4]. Статистическая обработка результатов исследования проводилась на ПК с использованием лицензионных программных средств Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение

ХГС является серьёзной и актуальной проблемой как для России в целом, так и для Кировской области [2, 3, 4]. С 2006 года наблюдается устойчивая тенденция к росту числа больных с впервые выявленными хроническими вирусными гепатитами (в основном за счёт доли ХГС) как в России так и в области: 35,8 и 40,00/000000 и 32,6 - 40,60/000000 в 2012 г. соответственно (рис. 1). Темпы прироста заболеваемости по ХГС в РФ за данный период составили -1,1; в области – 1,2 раза.

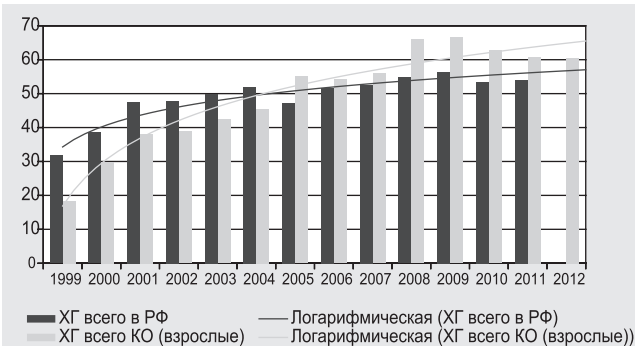


РИС. 1.
Заболеваемость ХГ у взрослых в РФ и Кировской области с 1999-2012 гг.

Начиная с момента регистрации ХГС как нозологической формы (с 1999 года) отмечается постоянный и стабильный рост заболеваемости инфекцией в области. В целом в 2010 г. в регионе зафиксирована самая высокая инцидентность по ХГС за весь период наблюдения — $43,460/00000$. В 2012 году заболеваемость по ХГС снизилась незначительно (до $40,60/00000$) и общая тенденция стабильности выявления больных сохраняется на прежнем уровне [4]. Рост заболеваемости ХГС в Кировской области с начала регистрации до 2012 года составил 8,7 раз, а в РФ — 3,5 раза. В настоящее время ХГС является преобладающей формой среди хронических вирусных поражений печени в регионе и составляет 67,2% случаев (рис. 2).

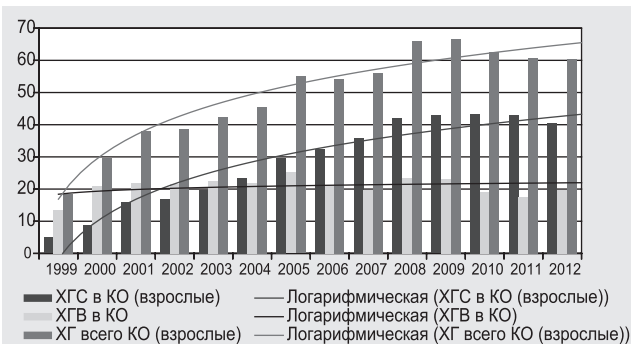


РИС. 2.
Заболеваемость ХГ, ХГВ и ХГС у взрослых в Кировской области 1999-2012 гг.

Среди 112 обследованных больных, HCV- инфекция имела место в 2,4 раза чаще у мужчин, чем у женщин ($73,2 \pm 4,2\%$ и $26,8 \pm 4,2\%$, $p < 0,01$). ХГС часто встречался у лиц молодого и среднего возраста ($88,4 \pm 3,0\%$ против $11,6 \pm 3,0\%$ больных старше 60 лет, $p < 0,01$). На преобладание случаев HCV-инфекции у мужчин по сравнению с женщинами, а также повышенную частоту встречаемости гепатита С у лиц молодого возраста указывали и другие авторы [5].

В 97,3% случаев инфицирование произошло посредством парентерального механизма передачи. При бытовом контакте заражения HCV-вирусом не установлено. Определена ведущая роль в трансмиссии HCV различных оперативных вмешательств в анамнезе ($31,3 \pm 4,4\%$), трансфузий крови, плазмы и внутривенного введения наркотиков (ВВН) (по $16,1 \pm 3,7\%$). Чаще всего инфицирование HCV наблюдалось при проведении хирургических

операций. Возраст прооперированных пациентов составил $48,1 \pm 2,3$ лет. У женщин в прошлом зафиксировано от 4-7 аборт, у мужчин — обширные полостные операции. Наличие в анамнезе оперативного лечения является существенным фактором риска заражения HCV- вирусом.

Значительную роль в инфицировании при гепатите С играло переливание компонентов крови и употребление внутривенных наркотиков. Длительность наркомании — $2,7 \pm 1,3$ лет. Данный путь передачи отмечался только у молодых мужчин ($32,6 \pm 2,2$ года). Доноры также составили группу риска в отношении развития гепатита С ($14,3 \pm 3,3\%$). Средний возраст доноров — $49,5 \pm 2,6$ лет. Учитывая, что 15-20 лет назад когда пациенты этой группы являлись активными донорами ещё не было одноразовых систем — риск инфицирования был высок. С улучшением диагностики ХГС в настоящее время выявляемость больных возросла. Основная масса доноров диагностирована за последние 3-4 года. Установлено, что возраст больных в группе ВВН был достоверно меньше, чем при заражении в результате операций и донорства ($48,1 \pm 2,3$ лет; $49,5 \pm 2,6$ лет и $32,6 \pm 2,2$ года ($p < 0,001$ и $p < 0,001$)). Не было выявлено случаев трансмиссии HCV при парентеральном введении лекарственных препаратов и проведении мед. манипуляций (бронхоскопии, ФГДС, гинекологических осмотров). Доля полового пути — $4,5 \pm 2,3\%$ случаев. Эти факты наглядно доказывают эффективность профилактических мероприятий в медицинских учреждениях, предпринятые в последние годы в отношении парентеральных вирусных гепатитов (использование одноразовых инструментов, жёсткий контроль за качеством стерилизации) и низкую значимость передачи ХГС половым путём [2, 6, 7].

Актуальным на современном этапе является инфицирование ХГС при нанесении татуировки и маникюре в салонах ($8,9\% \pm 2,6$ случаев); лечении у стоматолога $8,0 \pm 2,3\%$. Сегодня намного чаще, чем прежде пациенты прибегают к услугам салонов маникюра и тату, где нет строгого контроля за стерилизацией приборов и инструментов. Также лечение у стоматолога остаётся серьёзным фактором риска трансмиссии HCV.

При хроническом гепатите С в 53,5% случаев наблюдалось течение процесса с минимальной или слабовыраженной активностью. В 43,6% случаев пациенты жалоб не предъявляли, наблюдался изолированный синдром цитолиза. В 56,4% случаев у больных ХГС при тщательном опросе выявлялись незначительные жалобы. Чаще пациентов беспокоили слабость ($89,5\%$), тянущие боли в правом подреберье ($64,9\%$), периодическая тошнота ($23,8\%$). В единичных случаях отмечался суставной синдром. При осмотре определялась субиктеричность склер только у 29 обследованных. Печень была умеренно увеличена, < 2 см ($68,3\%$), с плотным, в 40,5% случаев болезненным краем.

При лабораторном обследовании наблюдалось повышение АЛТ в 2,5 раза ($92,7 \pm 12,7$ Ед/л), незначительное увеличение АСТ и билирубина ($48,3 \pm 10,1$ Ед/л, $27,1 \pm 10,9$ мкмоль/л), снижение ПТИ ($77,8 \pm 3,5\%$), гипоальбуминемия, гипергаммаглобулинемия ($21,6 \pm 2,0\%$), понижение индекса А/Г, незначительный лимфоцитоз ($39,5 \pm 3,1\%$).

В ходе УЗ-исследования печени и селезенки у 54% больных выявлена гепатомегалия, у 17,8% — спленомегалия.

лия. При биопсии наблюдались дистрофические и воспалительные изменения ткани печени, слабый фиброз. Индекс Knodell составил $5,1 \pm 0,9$ балла. При проведении фиброэластометрии показатель эластичности ткани печени соответствовал 2 стадии фиброза ($8,5 \pm 1,2$ kPa). В 80,1% случаев определялись маркеры репликации HCV: анти-HCV IgM и HCV RNA.

При изучении генотипов HCV-вируса, было установлено преобладание 1b генотипа — 62,5%; 3a генотип выявлен в 25,8%. 2 генотип — у 5 обследованных (4,4%), 1a — у 3 (2,7%), генотип не определялся в — 4,6%.

1b генотип чаще регистрировался у пациентов, инфицированных в результате оперативного лечения, 3a генотип у лиц с половыми и наркотическими контактами. Описанная выше клиническая картина ХГС свидетельствует, о латентном течении инфекции и, нередко, постановка диагноза происходит только на стадии декомпенсации цирроза.

Примером впервые выявленного ХГС на стадии субкомпенсированного цирроза может служить следующее клиническое наблюдение.

Больная Ш. 48 лет, в сентябре 2011 г. появились жалобы на кожный зуд, слабость. Обратилась за помощью к дерматологу, выставлен диагноз: чесотка. Лечилась в течение 1,5 мес. (местная терапия: обтирания с 20% эмульсией бензилбензоата) с отрицательной динамикой — кожный зуд нарастал, появились расчёсы на теле, перестала спать ночью, однако биохимические анализы крови (ферменты холестаза), ОАК не проводились.

Обратилась в терапевту через 2 мес. от начала заболевания, когда помимо имеющихся жалоб появился асцит, отёки на ногах, желтуха кожи и склер. При обследовании на маркёры вирусных гепатитов выявлены сумм. анти-HCV и для дальнейшего лечения больная направлена в КикБ.

При поступлении пациентка жалуется на слабость, тянущие боли в области печени, отёки голеней, увеличение в объёме живота.

Эпидемиологический анамнез: 17 лет назад проводилось переливание плазмы и крови после осложнённых кровотечением родов, желтухи не было. В контакте с инфекционными больными не была, алкоголь и наркотики не употребляет, работает продавцом.

Объективно: состояние средней тяжести, сознание ясное, вялая, ориентирована в месте и времени. Нормостеник, ИМТ — 20, живот увеличен в объёме из-за асцита, кожа бледная, сухая, определяется желтуха кожи и склер, телеангиоэктазии на груди и шее. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные, пульс-54 уд/мин., АД-130/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, болезненный в правом подреберье, размеры печени по Курлову 12^{+3} -11-9. Край печени каменистой плотности, чувствительный. Симметричные отёки стоп. Стул и в норме, диурез снижен.

Проведено обследование: ОАК от 15.11.11. Hb — 104 г/л, Эр — $4,7 \cdot 10^{12}$ /л, ЦП — 0,8, Тр- $143 \cdot 10^9$ /л, Лейк — $3,4 \cdot 10^9$ /л, сегм. — 70%, лимф. — 17%, мон. — 10%, СОЭ — 7 мм/ч. В ОАМ: уд. вес — 1011, белка нет, Лейк — 0-1 п/зр.

15.11.11. БАК: билирубин общий — 35,3 мкмоль/л, прямой — 18,1; АЛТ — 58,3 Ед, АСТ — 148,7 Ед (N-40 Ед), тимо-

ловая проба — 11,43 Ед, общий белок — 59,4 г/л, альбумины-30,2%, гамма-глобулины -29,2%, индекс А/Г-1,06, протромбин 59,3%, ЩФ — 385,5 U/L (64-258), ГГТП — 300,4 U/L (до 61,0).

Маркёры вирусных гепатитов: HCV-RNA- $3,3 \cdot 10^{5ME}$ /мл, порог чувствительности 1^{5ME} /мл, анти-HCVсумм+; анти-HCV IgM+, анти-HCVcore+; NS3,4,5+, ИА-100%, генотип 1b.

Узи органов брюшной полости от 17.11.11 Правая доля печени — 156 мм, левая — 68 мм, эхоструктура неоднородная, интенсивность отражения от паренхимы повышена, сосудистый рисунок ослаблен. Воротная вена — 14 мм, холедох 4,4 мм. Размеры селезенки: 136-76 мм ($S-80$ см²) эхогенность паренхимы повышена, структура однородная, сосудистый рисунок сохранен, селезеночная вена — 7 мм. В брюшной полости определяется свободная жидкость.

Заключение: Гепато-спленомегалия, диффузные изменения печени, УЗ-признаки перехода хронического гепатита в цирроз печени, портальная гипертензия, асцит.

Транзиентная эластометрия печени (асцит купирован) — 49 kPa, цирроз печени, многочисленные портальные центральные септы (F4 по шкале METAVIR).

В результате комплексного обследования, больной был выставлен клинический диагноз: Хронический гепатит С с исходом в цирроз печени класс «В» по Child-Pugh 8 баллов, (F4 по шкале METAVIR — 49 kPa), 1b генотип, высокая вирусная нагрузка, фаза высокой репликации, активность слабовыраженная.

Заключительный диагноз был просто ошеломляющим для больной, поскольку симптомы заболевания определялись только в течение нескольких месяцев. В данной ситуации в проведении противовирусной терапии пациентке было отказано, рекомендована трансплантация печени, которая в России является практически невозможной для этой категории пациентов.

Представленный клинический случай наглядно иллюстрирует скрытое течение ХГС 1b генотипа на фоне длительной персистенции вируса с исходом в цирроз печени. Дебют заболевания произошёл при декомпенсации цирроза, когда проведение противовирусной терапии малоэффективно и рискованно, а трансплантация печени недоступна.

Согласно данным исследования G. Fattovich et al., при естественном течении HCV-цирроза печени и его декомпенсации, 5-летняя выживаемость больных не превышает 50% [8]. Наличие асцита является фактором худшей выживаемости, и увеличивает риск летального исхода в 2,9 раза. У больных с асцитом вероятность смерти в течение 1,5 лет превышает 50% [9, 10].

Выводы

1. ХГС остаётся серьёзной проблемой в инфектологии в связи с латентным прогрессирующим течением на фоне минимальных изменений клинико-лабораторных показателей.

2. В Кировской области выявлена стойкая тенденция к повышению заболеваемости ХГС в течение 14 лет наблюдения, преимущественное инфицирование больных при оперативном лечении, гемотрансфузиях и внутривенном введении наркотиков.

3. Для ХГС характерно течение с минимальными жалобами, умеренным изменением лабораторных показателей: невысоким цитолизом, гипербилирубинемией, слабовыраженным фиброзом.

4. Преобладающими генотипами HCV-вируса в Кировской области являются -1b и 3a.

5. Запоздалая диагностика ХГС на стадии декомпенсации цирроза лишает больных возможности проведения противовирусной терапии, значительно сокращает продолжительность и качество жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. ВОЗ. Гепатит С // Информационный бюллетень ВОЗ, № 164, Женева: ВОЗ; 2011.
2. Шахгильдян И.В., Ершова О.Н., Михайлов М.И. и др. Современная эпидемиологическая характеристика гепатита С в России и пути совершенствования профилактики этой инфекции. // Тез. докладов IX Научно-практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства»; Москва, 2011: 11-13.
3. Онищенко Г.Г. «О взаимодействии территориальных органов и учреждений Роспотребнадзора с референс-центром по мониторингу за

вирусными гепатитами» // Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека № 01/2390-1-32 от 04.03.2011.

4. Данные учётно-отчётных статистических форм №2 по инфекционной заболеваемости в Кировской области и РФ за 1999-2011 г.г. [дата доступа 10.02.13] // <http://www.43.rospotrebnadzor.ru>, <http://rospotrebnadzor.ru>

5. Жаров С.Н., Санин Б.И., Лучшев В.И. Гепатит С // Лечащий врач. Приложение «Гастроэнтерология». 2008; (2): 30-33.

6. Соколова Т.В., Кирьянова Е.В., Мазурок И.Б. Внимание: вирусный гепатит С // Мат. научно-практической конференции «Актуальные проблемы эпидемиологии на современном этапе». Москва: Издательство Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; 2011: 361-363.

7. Zylberbeg H., Thires V., Lagorce D. et al. Epidemiological and virological analysis of couples infected with hepatitis C virus. // Gut. -1999. vol.45; 112-116.

8. Fattovich G., Giustina G., Degos F. et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. Gastroenterology. 1997; 112 (2): 463-472.

9. Алентьев Г. А. Клинико-лабораторная и морфологическая характеристика HCV-цирроза печени. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2006; 24.

10. Рачковский М. И. Прогнозирование выживаемости при циррозе печени различной этиологии. Автореф. докт. диссерт. ... мед. наук. Москва, 2009; 41.