

УДК 616.36-002.14:575.22(571.63)

Л.Ф. Скляр, В.А. Иванис, А.Ф. Попов, О.Г. Полушин

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ ВИРУСА ГЕПАТИТА С НА ТЕРРИТОРИИ ПРИМОРСКОГО КРАЯ

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: вирусный гепатит С, генотипы.

Важнейшей особенностью вируса гепатита С (ВГС) является его высокая изменчивость с образованием у одного и того же больного близкородственных геномов, так называемых квазивидов [1,3]. Гетерогенность ВГС выражается также в существовании различных его групп, обозначаемых термином «генотип» и являющихся более стабильными формами, для появления которых требуется длительное время. Известно не менее 7 генотипов и более 160 подтипов ВГС с неравномерным географическим распределением. Так, генотип 1b наиболее распространен в Европе, Канаде, США, а генотипы 4 и 5 значительно чаще встречаются в некоторых странах Африки (Египет) и Ближнего Востока. В России наиболее распространен генотип 1b (60-80%), встречаются также генотипы 2 и 3. Миграция населения и попадание определенного генотипа в среду наркоманов влияет на его распространение в популяции. Так, в нашей стране в последнее время в среде молодежи получает большее распространение ВГС генотипа 3a [2, 4].

Определение генотипа вируса имеет существенное клиническое значение. Генотипы 1 и 4 обладают наибольшей изменчивостью, с чем связаны, как правило, высокий уровень виремии и наибольшая резистентность к лечению препаратами интерферона. И наоборот, инфицирование вирусом генотипа 2 и, особенно, генотипа 3 отличается невысокой вирусной нагрузкой и наилучшей чувствительностью к интерферонотерапии, что учитывается при назначении лечения и прогнозе естественного течения хронического вирусного гепатита С (ХВГС). Имеются сведения по генотипи-

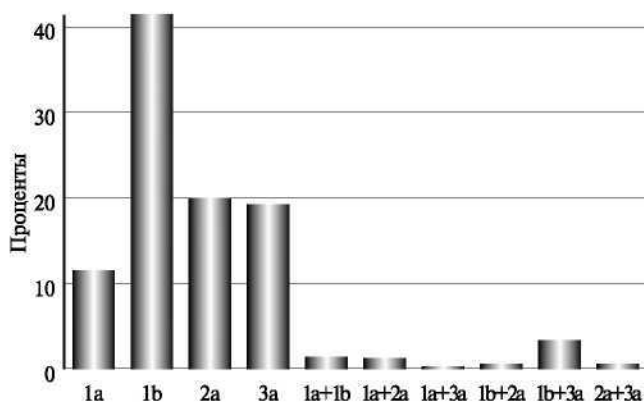


Рис. 1. Частота выявления различных генотипов ВГС на территории Приморского края.

ческому разнообразию изолятов ВГС не только в Европейской части России, но и на Дальнем Востоке [2].

В настоящем сообщении представлены данные о частоте встречаемости отдельных генотипов ВГС у жителей Приморского края во взаимосвязи с клинико-эпидемиологическими и лабораторными параметрами, включающими маркерные, общеклинические, биохимические показатели, а также результаты инструментальных и морфологических исследований печени.

Проанализированы 624 случая ХВГС за 2000-2004 годы, из них 220 случаев — сочетания с заражением другими вирусами парентеральных гепатитов. Диагноз подтверждался обнаружением РНК и ДНК вирусов гепатитов В, С, D, G в полимеразной цепной реакции, выявлением антител иммуноферментным методом. В обследование включали определение индикаторов цитолитического, мезенхимально-воспалительного и холестатического синдромов, а также данные гистологического исследования гепатобиоптатов и ультразвуковые параметры органов брюшной полости.

Среди обследованных было 212 женщин и 412 мужчин в возрасте от 17 до 63 лет. Наиболее многочисленной была группа больных от 19 до 40 лет (520 человек), т.е. лица трудоспособного возраста. Выявлялся ХВГС чаще случайно при обследовании в соматических отделениях или амбулаторно по поводу другой патологии, перед проведением оперативных вмешательств, при скрининговом обследовании беременных, перед призывом в армию и т.д. И только 120 пациентов (19,3%) обратились в медицинские учреждения с различными жалобами, представленными в большинстве случаев дискомфортом со стороны гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта. Длительность заболевания можно было установить лишь условно, опираясь на возможные факторы риска заражения. В среднем она составила от 1 года до 9 лет.

Распределение генотипов ВГС оказалось следующим: 1a был обнаружен у 72 больных, 1b — у 259, 2a — у 125, 3a — у 120. У 48 пациентов определялись микст-субтипы: 1a+1b — в 9 случаях, 1a+2a — в 8, 1a+3a — в 2, 1b+2a — в 4, 1b+3a — в 21 и 2a+3a — в 4. Как свидетельствуют полученные данные, на территории Приморского края превалирует генотип 1b, в убывающем порядке встречаются 2a, 3a, 1a и микст-субтипы 1b+3a и 1a+1b, в одинаковом соотношении — 1b+2a и 2a+3a. Наименьший процент регистрации приходился на сочетание генотипов 1a+3a (рис. 1).

Сбор анамнеза позволил установить, что инфицирование ВГС в большинстве случаев произошло при внутривенном введении наркотиков — у 320 пациентов (51,3%). Среди них доминировало сочетанное инфицирование вирусами В и С (68%). При этом в 77,5% случаев у пациентов с генотипом 3a регистрировалось внутривенное применение наркотиков, что соответствует литературным данным о доминировании этого пути передачи инфекции в указанной группе больных [5]. Основным наркотическим пристрастием было

внутривенное введение героина, эфедрина, опия и др. Среди лиц, употреблявших наркотики, оказалось 105 женщин и 275 мужчин. В группе с генотипом вируса За 102 больных (85%) были в возрастной группе до 30 лет. При наличии генотипа 1b лица старше 30 лет составляли свыше 73% (190 случаев). Оперативные вмешательства, сочетаемые с переливанием крови, или без гемотрансфузий заняли 2-е место среди предполагаемых путей заражения. При этом наиболее часто в обеих группах определялся генотип 1b (51 и 65% соответственно). Информация о путях инфицирования, естественно относительно достоверная, была получена на консультативном приеме во время опроса. В отдельных случаях дифференцировать пути передачи инфекции было трудно из-за возможности их сочетания. Обращал на себя внимание и факт указания на такой источник заражения, как лечение, — 45 пациентов посещали стоматолога. Здесь в большинстве случаев (68,9%) определен генотип 1b. Самый низкий процент регистрации был связан с половым путем инфицирования — 0,3% (табл. 1).

Известно, что в крови больных ХВГС обнаруживаются антитела класса IgG к core-протеину и неструктурным белкам (NS3, NS4, NS5) ВГС [3,5]. Установлено, что они имеют разное время циркуляции в крови [6]. И это позволяет предположить, что интенсивность В-клеточного ответа на отдельные белки вируса может отражать фазу течения инфекции и особенности ее развития в условиях различных генотипов ВГС. Всего из 230 обследованных сывороток в 200 образцах (87%) были выявлены антитела к core-протеину, в 210 образцах (91%) — антитела к белку NS3, в 184 (80%) — анти-

тела к белку NS4, в 88 образцах (38,2%) — антитела к белку NS5. Антитела класса IgM найдены у 98 человек (42,6%). По спектру антител к ВГС с учетом генотипов больные разделились на несколько групп. У большинства обследованных с разными генотипами одновременно выявлялись антитела к core, NS3 и NS4 белкам (77%). При этом частота выявления антител к NS5 при различных генотипах ВГС была вариабельной. Интересно отметить, что отсутствие антител к core и NS3 регистрировалось только у пациентов с вирусом генотипов 1a и 2a (табл. 2).

В клинической картине доминировали проявления астеновегетативного синдрома, в большинстве случаев выявленные при активном расспросе. Наиболее часто данный синдром регистрировался при 1b и микст-генотипах. Жалобы на тяжесть в правом подреберье, снижение аппетита наиболее часто отмечались у пациентов с микст-генотипами. Субиктеричность кожи и склер у обследуемых наблюдались редко, причем чаще при сочетании нескольких генотипов вируса. Гепатомегалия одинаково часто отмечалась среди больных ХВГС с разными генотипами, однако при генотипе 2a она регистрировалась в два раза реже, чем при других. Внепеченочные проявления инфекции зафиксированы почти в половине случаев (43%). В основном они были представлены гастро-, эндокрино-, артро- и ангиопатиями. Их преимущественную связь с каким-либо генотипом ВГС установить не удалось. Уровень сывороточных аминотрансфераз у больных вирусом генотипом 1b в 70% случаев не превышал нормы. В то же время у пациентов с ХВГС, вызванным вирусом генотипа 3a, увеличение уровня аланинаминотрансферазы

Таблица 1

Возможные пути передачи различных генотипов ВГС

Путь заражения	Генотип					
	1a	1a	2a	3a	микст	всего
Оперативное вмешательство с переливанием крови	13	32	2	—	2	49
Оперативное вмешательство без гемотрансфузии	14	77	20	27	13	151
Лечение в стационарах и поликлиниках	2	15	5	—	3	25
Донорство	—	7	—	—	3	10
Профессиональный (медработники)	—	4	—	—	1	5
Лечение у стоматолога	2	31	10	—	2	45
Внутривенное введение наркотиков	41	85	82	93	19	320
Татуаж	—	5	—	—	—	5
Половые контакты с больными ХВГС	—	—	—	—	2	2
Не установлен	—	3	6	—	3	12
Всего	72	259	125	120	48	624

Таблица 2

Спектр антител к различным белкам ВГС с учетом его генотипов

Профиль антител	Генотип											
	1a		1b		2a		3a		микст		всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Anti-core+, anti-NS3+, anti-NS4+, anti-NS5+	10	24	19	31	18	40	20	40	11	35	78	35
Anti-core+, anti-NS3+, anti-NS4+, anti-NS5-	9	21	30	48	12	27	30	60	15	48	%	42
Anti-core+, anti-NS3+, anti-NS4-, anti-NS5-	8	19	13	21	0	0	0	0	5	16	26	11
Anti-core-, anti-NS3+, anti-NS4+, anti-NS5+	5	12	0	0	5	11	0	0	0	0	10	4
Anti-core-, anti-NS3-, anti-NS4-, anti-NS5-	10	24	0	0	10	22	0	0	0	0	20	9

Таблица 3

Распределение основных клинико-лабораторных параметров у больных ХВГС с различными генотипами возбудителя

Показатель	Генотип											
	1a		1a		2a		3a		микст		всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Астеновегетативный синдром	40	56	191	74	51	41	67	56	39	81	388	62
Тяжесть в правом подреберье	12	17	97	37	28	22	48	40	31	65	216	35
Снижение аппетита	10	14	59	23	19	15	15	13	13	27	116	19
Субиктеричность кожи и склер	8	11	35	14	7	6	11	9	8	17	69	11
Гепатомегалия	48	67	186	72	38	30	55	46	35	73	362	58
Внепеченочные проявления	36	50	141	54	40	32	31	26	21	44	269	43
Нормальные показатели АЛАТ	52	72	182	70	77	62	50	42	30	63	391	63
AnAT>Nflo3N	20	28	71	27	48	38	58	48	12	25	209	33
AnAT>3N	0	0	6	2	0	0	12	10	6	13	24	4

до 3 норм наблюдалось в 48% случаев. Все наблюдения с высокой активностью хронического вирусного гепатита С (с уровнем фермента более 5 норм) составили пациенты с вирусом генотипа 3a и микст-субтипами (1a+3a, 1b+3a и 2a+3a). При ультразвуковом исследовании, как правило, находили разной выраженности диффузные изменения печени (табл. 3).

При морфологическом исследовании гепатобилотатов установлено, что у пациентов с умеренной активностью процесса в подавляющем большинстве случаев (78%) определялся вирус генотипа 1b, в то время как при минимальной активности обнаруживался вирус генотипа 3a — 70% случаев (рис. 2). Относительно высокий показатель степени активности ХВГС, вызванного вирусом генотипа 1b, отмечался за счет лобулярного компонента, т.е. наличия воспалительных клеточных инфильтратов и степени их распространенности внутри дольки и в месте внутридольковых некрозов. У больных гепатитом, вызванным вирусом генотипа 3a, регистрировались белковая дистрофия гепатоцитов, рассеянная лимфоцитарная инфильтрация, единичные фокальные внутридольковые некрозы. В портальных трактах имелись лимфоцитарные инфильтраты с разрушением пограничной пластинки. У 63,2% больных было зафиксировано несоответствие биохимической и гистологической активности процесса. У большинства из них (66,7%) гистологическая активность процесса преобладала над биохимической, и только в 33,3% случаев показатели цитолиза были выше гистологической активности процесса.

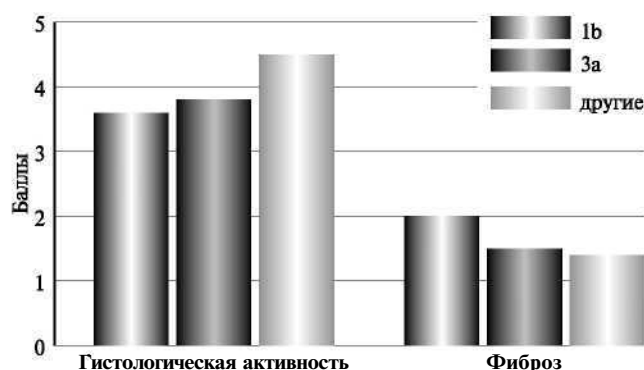


Рис. 2. Степень гистологической активности и выраженность фиброза в зависимости от генотипа ВГС.

Результаты данного пилотного исследования показали, что на территории Приморского края наиболее распространенным генотипом ВГС является 1b (43%), затем в убывающем порядке следуют 2a, 3a, 1a и микст-варианты (среди которых наиболее значимым является сочетание 1b и 3a). Наши данные совпадают с мнением о доминировании циркуляции вируса генотипа 1b среди больных ХВГС. При этом среди возможных факторов риска заражения главенствует внутривенное использование наркотических препаратов и, соответственно, связанный с этим механизмом риск инфицирования. ВГС генотипа 3a также получил достаточно большое распространение (24% с учетом микст-вариантов) на территории Приморского края.

Литература

1. Баян М.С., Михайлов М.И. Энциклопедический словарь : вирусные гепатиты. — М.: Аминпресс, 1999.
2. Львов Д.К., Самохвалов Е.И., Миширо С. и др. // *Вопр. вирусол.* - 1997. - №4-С. 157-161.
3. Соринсон С.Н. *Вирусные гепатиты.* — СПб.: Теза, 1998.
4. Шахгильдян И.В. // *Гепатит В, С и Д — проблемы диагностики, лечения и профилактики.* — М., 2001. - С. 381-384.
5. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. *Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика).* — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003.
6. Alberti A., Chemello L., Benvenuto L. // *J. Hepatol.* — 1999. - Vol. 31 (Suppl. 1). - P. 17-24.

Поступила в редакцию 05.11.04.

DISTRIBUTION OF VIRUS C HEPATITIS GENOTYPES IN PRIMORSKY REGION

L.F. Sklyar, V.A. Ivanis, A.F. Popov, O.G. Polushin

Vladivostok State Medical University

Summary — The prevailing virus C hepatitis genotype in Primorsky Region is 1b (43%), then follow in descending order 2a, 3a, 1a and mixed variants (among which the most important is the combination of 1b and 3a). Intravenous introduction of drugs (and mechanism of infection, thereafter) predominates among the infection risk factors.

Pacific Medical Journal, 2005, No. 1, p. 72-74.