

ОСТРЫЙ ГЕПАТИТ С У ЖИТЕЛЕЙ НОВОСИБИРСКА: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

[Е. Н. Усолкина¹, Н. И. Хохлова¹, И. В. Красильникова², М. А. Васильева¹, В. В. Проворова¹](#)

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава
России (г. Новосибирск)

²ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» (г. Новосибирск)

Изучены эпидемиологические и клинико-лабораторные показатели у 31-го взрослого жителя Новосибирска, больного острым вирусным гепатитом С. Преобладали пациенты молодого возраста, женщины. В эпиданамнезе превалировали парентеральные вмешательства. Доминировала желтушная, среднетяжелая форма болезни. Выявлена вариабельность показателей цитолиза и холестаза. Для верификации диагноза показана значимость выявления РНК HCV методом ПЦР при малой информативности определения антител к HCV в ИФА (33 %). Установлена высокая эффективность терапии препаратами интерферона в течение 12-ти недель (92,9 %).

Ключевые слова: острый вирусный гепатит С, заболеваемость, диагностика, ПЦР, противовирусная терапия, интерфероны.

Усолкина Елена Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 218-19-95, e-mail: ydif@mail.ru

Хохлова Наталья Игоревна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 218-19-95, e-mail: ydif@mail.ru

Красильникова Ирина Вадимовна — кандидат медицинских наук, заведующий отделением ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1», рабочий телефон: 8 (383) 218-17-87, e-mail: ydif@mail.ru

Васильева Мария Александровна — студент 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: ydif@mail.ru

Проворова Вероника Валерьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»

Введение. По данным ВОЗ, около 3 % человеческой популяции инфицировано вирусом гепатита С (HCV): от 0,2 до 26 % в различных странах. В мире насчитывается 170 млн HCV-инфицированных, каждый год диагностируется 3–4 млн новых случаев вирусного гепатита С (ВГС) и 350 тыс. человек умирают ежегодно от заболеваний, ассоциированных с HCV-инфекцией [1, 2]. В развитых странах большинство случаев острой HCV-инфекции отмечается у инъекционных наркоманов и пациентов с ВИЧ-инфекцией [3, 8].

В Новосибирской области, наряду с высоким уровнем заболеваемости хроническим ВГС (от 72,8 до 89,4 случаев на 100 тыс. населения в последние 5 лет), ежегодно регистрируется заболеваемость острым вирусным гепатитом С (ОВГС) — от 1,39 до 0,73 случаев на 100 тыс. населения в 2010–2015 годах. По данным исследований, в 15–45 % случаях острая HCV-инфекция может закончиться спонтанным выздоровлением [4, 5, 9]. В настоящее время значителен научный интерес к изучению факторов, определяющих исходы ОВГС. К ним относят как факторы вируса: состояние вирусного генома (статичность или эволюция), вирусная нагрузка в начале инфекции (высокая ассоциирована с возможностью самопроизвольного освобождения от вируса, как триггер сильного иммунного ответа), так и факторы организма хозяина: генетическая регуляция иммунного ответа хозяина, выявление единичных нуклеотидных полиморфизмов (SNPs) в регионе гена ИЛ28В (нового генетического маркера, предсказывающего самопроизвольный клиренс HCV в острую фазу инфекции) [6, 10]. Однако исследователями указывается, что в каждом индивидуальном случае прогноз исходов острой инфекции затруднителен. Известный высокий риск хронизации HCV-инфекции (до 85 %) требует ранней диагностики ОВГС, мониторинга активности вирусной инфекции и решения вопроса о проведении противовирусной терапии (ПВТ).

Цель исследования: оценить клинико-лабораторные особенности ОВГС и тактику терапии у жителей Новосибирска по данным Городской инфекционной клинической больницы № 1 (ГИКБ № 1).

Материалы и методы исследования. Изучены эпидемиологические и клинико-лабораторные показатели у 31-го человека, взрослых больных ОВГС, госпитализированных в ГИКБ № 1 Новосибирска за период с 2014 по 2015 год. Возраст больных варьировал от 19-ти до 57-ми лет. У всех больных было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании с соблюдением добровольности обследования в соответствии с Федеральным законом РФ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Исследовались: гемограмма, биохимический анализ крови: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), билирубин, гаммаглутамилтрансфераза (ГГТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), протромбиновый индекс. Методом ИФА определялись суммарные антитела к ВГС (анти-HCV) и спектр антител к антигенам ВГС методом ПЦР-РНК HCV в сыворотке крови. Для исключения вирусных гепатитов А и В также исследовались в крови методом ИФА: IgMHAV, HBsAg, IgMHBcorAg.

При постановке диагноза ОВГС руководствовались следующими критериями Рекомендаций Министерства здравоохранения РФ [6]: длительность инфекции менее 6-ти месяцев, данные эпидемиологического анамнеза, укладывающиеся в сроки инкубационного периода (парентеральные манипуляции и половые контакты), клиническая картина (преджелтушный период 1–2 недели или желтуха отсутствует,

постепенное начало болезни, астеновегетативный синдром, диспепсия, редко артралгии, субфебрилитет; гепатомегалия, печень эластической консистенции, возможно — спленомегалия); повышение уровня АЛТ и АСТ больше 10 норм, наличие впервые выявленных маркеров гепатита С — анти-HCV и РНК HCV. Особую диагностическую ценность имело обнаружение антител к HCV в динамике болезни (через 4–6 недель) при отрицательном результате исследования этого маркера в ранние сроки болезни, а также исключение гепатита другой природы. Наличие РНК HCV в фазе «серологического окна» (в период отсутствия анти-ВГС) — важный критерий диагноза.

Результаты собственных исследований. У всех пациентов диагноз ОВГС был верифицирован выявлением РНК HCV в сыворотке крови методом ПЦР. В ИФА при поступлении специфические антитела к HCV выявлялись лишь у 32,3 % больных (антитела к Core антигену при отсутствии антител к неструктурным антигенам), еще у трети больных (38,7 %) антитела в ИФА впервые были обнаружены на 4-й неделе болезни (рис. 1).

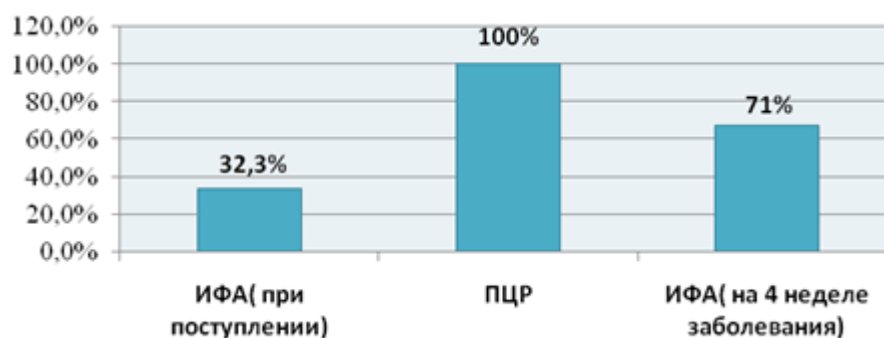


Рис. 1. Частота положительных результатов ПЦР и ИФА у больных ОВГС (n = 31)

В числе больных ОВГС преобладали женщины (51,6 %), лица молодого возраста (средний возраст $35,2 \pm 2,3$ года), рис. 2.

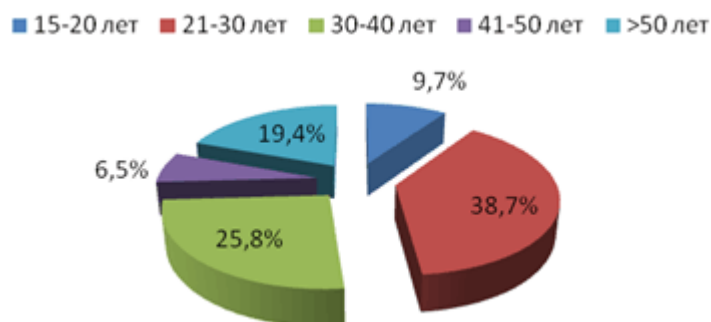


Рис. 2. Возрастная структура больных ОВГС (n = 31)

При изучении эпидемиологического анамнеза установлено, что в 38,7 % случаев выявлены парентеральные вмешательства в различных лечебно-профилактических учреждениях и быту (пирсинг, татуаж, педикюр), в 9,7 % предполагалась возможность полового пути передачи, только в 6,5 % случаев имела место внутривенная наркомания, а в половине случаев пути передачи HCV остались неуточненными (рис. 3).



Рис. 3. Пути передачи инфекции у больных ОВГС (n = 31)

У всех больных ОВГС имела место желтушная форма болезни, преобладала среднетяжелая форма (96,7 %). Тяжелая форма диагностирована у 1-й пациентки в 2015 году. Более чем у половины больных (54,9 %) заболевание протекало с нормальной температурой тела. В 29,0 % случаев ОВГС начинался с субфебрильной, а у 16,1 % — с фебрильной температуры. Продолжительность лихорадочного периода варьировала от 1-го до 12-ти дней (в среднем $3,5 \pm 0,8$ дня). Астеновегетативный синдром регистрировался у всех больных. Тошнота, сниженный аппетит отмечались в 48,3 % случаев, рвота в начальном периоде болезни — у 29,0 %. Желтуха развивалась на 3-7-й дни болезни, что и являлось причиной госпитализации больных. Ее продолжительность варьировала от 6-ти до 28-ми дней ($12,1 \pm 1,1$ дня).

При анализе синдрома цитолиза отмечено, что активность АЛТ и АСТ при поступлении варьировала (рис. 4).

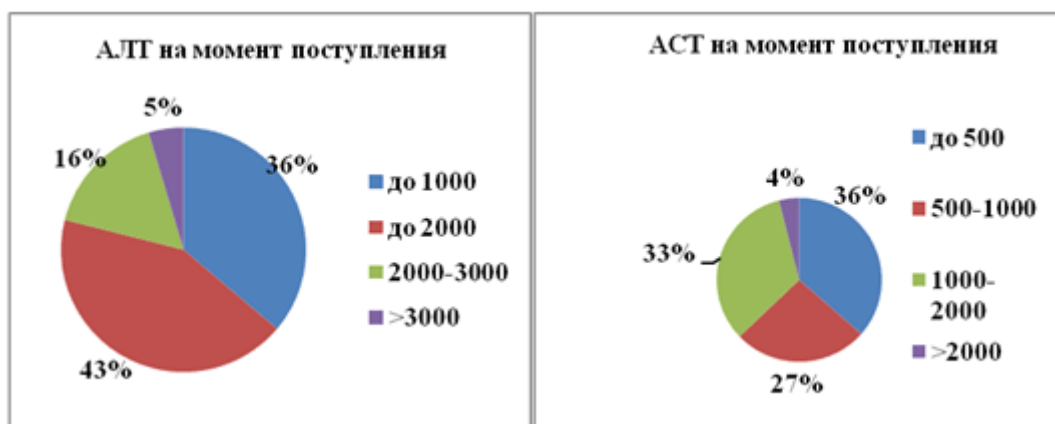


Рис. 4. Распределение показателей активности АЛТ и АСТ (ед/л) у больных ОВГС

У пятой части больных (22,6 %) отмечалась значительная выраженность синдрома цитолиза: уровень АЛТ превышал 2080 ед/л, а у 2-х больных и уровень АСТ более 2035 ед/л. Желтуха чаще была умеренной (67,7 %), редко — выраженной (12,9 %). Она сопровождалась ахолией кала у 50 %, кожным зудом — у 9,6 %. Показатели ГГТ были повышены у всех больных. У трети больных выявлялось значительное повышение активности ГГТ (более 500 ед/л, выше 10 норм). Активность ЩФ была повышена в меньшей степени (рис. 5).

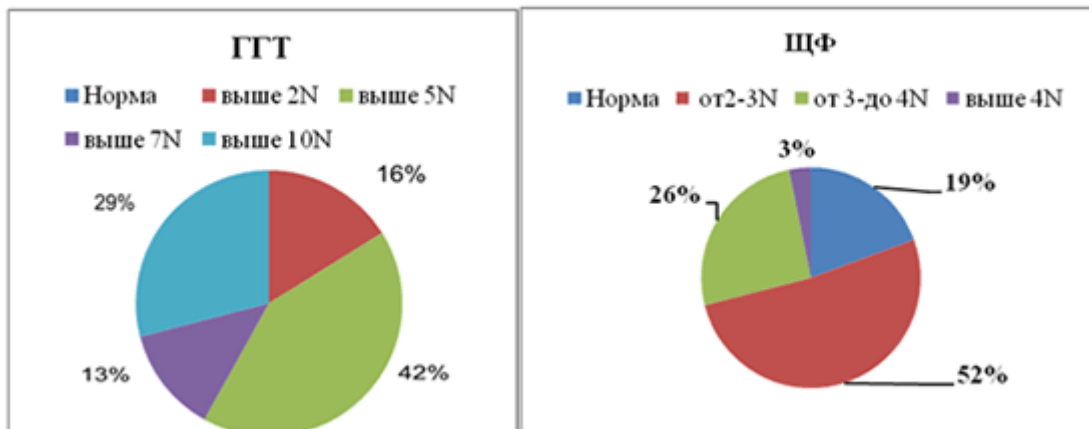


Рис. 5. Изменения активности ГГТ и ЩФ по сравнению с нормой (N) у больных ОВГС

При исследовании гемограммы установлено, что в большинстве случаев (70,9 %) показатели оставались без изменений, и только у 36 % больных регистрировался лимфоцитоз, у 12,9 % — моноцитоз, у 25,8 % больных — тромбоцитопения.

При поступлении всем пациентам проводилась патогенетическая терапия, включавшая лечебное питание (стол № 5 по Певзнеру), лечебно-охранительный режим, энтеросорбенты, гепатопротекторы (препараты урсодезоксихолевой кислоты или Адеметионин, Силимарин, Фосфоглив), антиоксиданты (Аевит). Согласно рекомендациям Минздрава РФ (2014), больным ОВГС целесообразно назначать противовирусную терапию (ПВТ) препаратами интерферона (ИФН). Своевременно начатая ПВТ при ОВГС может сопровождаться развитием устойчивого вирусологического ответа (УВО) более чем у 90 % больных как при назначении коротких, так и пегилированных ИФН [6].

ПВТ может быть отложена на 8–12 недель от начала заболевания (в связи с возможностью спонтанного выздоровления), но если выздоровления не наступило, начинать ПВТ необходимо не позднее 12-й недели. Такая выжидательная тактика согласуется с рекомендациями Европейской Ассоциации по изучению заболеваний печени (2015) о том, что пациенты ОВГС должны наблюдаться с качественным определением РНК каждые 4 недели, и только при сохранении положительной РНК через 12 недель от начала болезни нужно проводить ПВТ [7]. Монотерапия стандартными ИФН обладает высокой эффективностью, однако предпочтение может быть отдано пегилированным ИФН ввиду меньшей кратности их введения [6].

Из числа наблюдавшихся нами пациентов 14-ти больным (45,2 %) ПВТ была начата в стационаре препаратами альфа-интерферона (простыми интерферонами: Альтевир — 11 чел., Лайфферон — 2 чел., пегилированными: Альгерон — 1 чел.). Динамическое наблюдение показало, что у 13-ти из 14-ти больных (92,9 %) был достигнут непосредственный вирусологический ответ (отрицательный результат ПЦР на РНК HCV в крови по окончании терапии). У одной пациентки была выявлена РНК HCV после окончания лечения Альтевиром, и ввиду выявления 1-го генотипа вируса ей была далее рекомендована комбинированная терапия Альгероном и Рибавирином. Остальным пациентам при выписке было рекомендовано динамическое наблюдение амбулаторно.

Из числа наблюдавшихся больных у 1-й пациентки 34-х лет имела место тяжелая форма ОВГС. Заболевание характеризовалось постепенным началом с субфебрилитетом, коротким преджелтушным периодом (5 дней), нарастанием астении, анорексии при появлении желтухи. Желтушный период был продолжительным, 2 месяца, и характеризовался астенией, диспепсией, артралгиями, быстрым нарастанием желтухи

до выраженной (билирубин 287 ммоль/л) и сохранением ее до 2-х месяцев. Также были выраженными синдром цитолиза (АЛТ от 1520 до 3795 ед/л, АСТ от 1240 до 1625 ед/л) и синдром холестаза (ГГТ от 550 до 1551 ед/л, ЩФ от 550 до 1287 ед/л), которые купировались лишь через 2 месяца на фоне интенсивной патогенетической терапии (инфузионная терапия, Преднизолон в/в 180 мг 7 дней, урсоседоксихолевая кислота, Адеметионин, глюкокортикостероиды, сеансы мембранного плазмафереза), рис. 6, 7. В связи с сохранением РНК в крови при выписке рекомендовано проведение противовирусной терапии.

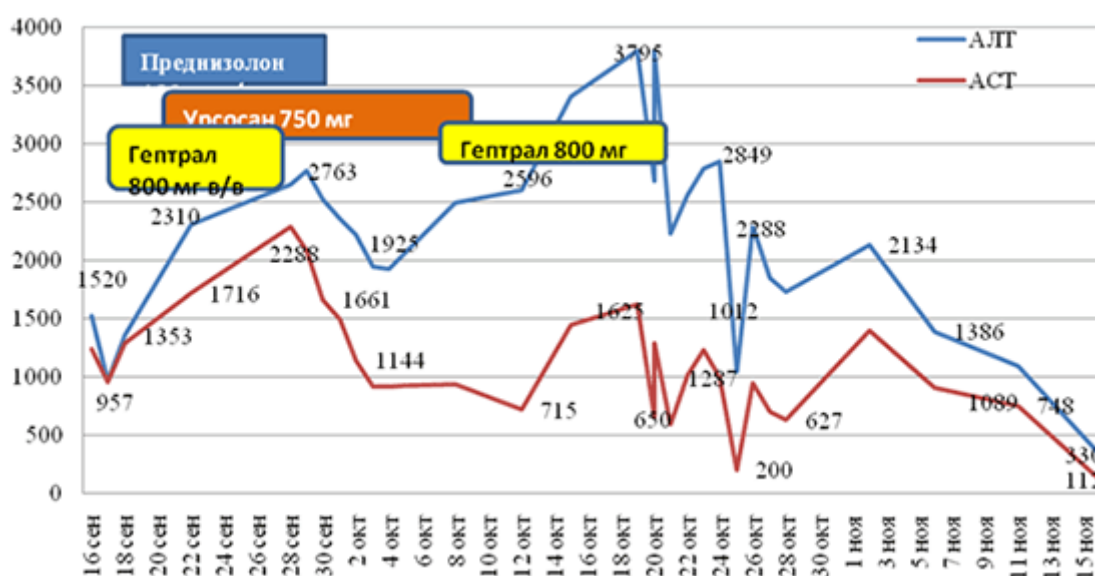


Рис. 6. Показатели АЛТ (ед/л), АСТ (ед/л) у больной на фоне терапии 16.09–16.11.2015

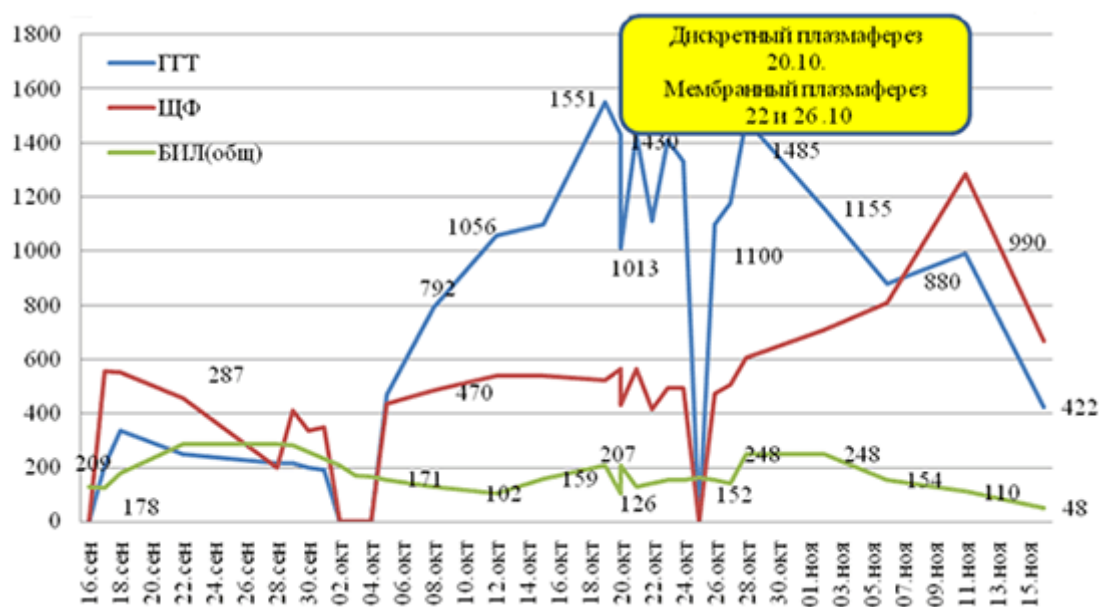


Рис. 7. Показатели ГГТ (ед/л), ЩФ (ед/л), билирубина (ммоль/л) у больной на фоне терапии

Выводы

1. В структуре больных ОВГС преобладали пациенты молодого возраста (75 %), женщины.
2. В эпиданамнезе преобладали парентеральные вмешательства, однако не у всех больных удалось установить путь заражения и «точку отсчета» инфекции.
3. У госпитализированных больных преобладала желтушная, среднетяжелая форма

- болезни. Выявлена вариабельность показателей цитолиза и холестаза.
4. Для верификации диагноза ОВГС показана значимость выявления РНК HCV методом ПЦР при малой информативности определения антител к HCV в ИФА (32,3 %).
 5. Установлена высокая эффективность монотерапии препаратами интерферона в течение 12-ти недель, начатой в острую фазу болезни (92,9 %).

Список литературы

1. Global epidemiology of hepatitis C virus infection : new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence / K. Mohd Hanafiah [et al.] // *Hepatology*. — 2013. — Vol. 57. — P. 1333-1342.
2. Te H. S. Epidemiology of hepatitis B and C viruses : a global overview / H. S. Te, D. M. Jensen // *Clin. Liver Dis.* — 2010. — Vol. 14. — P. 1-21.
3. Grebely J. Treatment of acute HCV infection / J. Grebely // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 8, N 5. — P. 265-274.
4. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection [electron resource]. — Access mode : (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>). — Access date : May 20.2014.
5. Saito T. Transmission of hepatitis C virus : self-limiting hepatitis or chronic hepatitis? / T. Saito, Y. Ueno // *World J Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 41, N 19. — P. 6957-6961.
6. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С Минздрава РФ. — М., 2014. — 91 с.
7. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 // *Journal of Hepatology*. — 2015. — Vol. 63. — P. 199-236.
8. Патоморфоз и современная эволюция профессиональных и производственно обусловленных заболеваний / И. О. Маринкин, Е. Л. Потеряева, Л. А. Шпагина, А. Я. Поляков // *Медицина труда и промышленная экология*. — 2010. — № 8. — С. 1-6.
9. Особенности распределения хондроитинсульфатов и коллагена в области триад и центральных вен в зависимости от морфологических изменений в печени при персистенции бактериальной инфекции / И. П. Жураковский, М. Г. Пустоветова, С. А. Архипов, Т. А. Кунц, М. В. Битхаева, И. О. Маринкин // *Кубанский научный медицинский вестник*. — 2011. — № 4. — С. 79-83.
10. Особенности развития фиброза печени на фоне формирования синдрома дистрофически-дегенеративных изменений мезенхимальных производных при локальном хроническом воспалительном процессе / И. П. Жураковский, С. А. Архипов, М. Г. Пустоветова, Т. А. Кунц, М. В. Битхаева, И. О. Маринкин // *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. — 2011. — Т. 26, № 3-2. — С. 140-143.

ACUTE HEPATITIS C AT NOVOSIBIRSK RESIDENTS: CLINICAL LABORATORY FEATURES AND APPROACHES TO THERAPEUTIC

[*E. N. Usolkina¹, N. I. Hokhlova¹, I. V. Krasilnikova², M. A. Vasilyeva¹, V. V. Provorova¹*](#)

¹FSBEI HE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health» (Novosibirsk)

²SBHE NR «City infectious hospital N 1» (Novosibirsk)

Epidemiological and clinical laboratory indicators at the 31 adult Novosibirsk residents suffering from acute viral hepatitis C are studied. Patients of young age and women prevailed. Parenteral interventions prevailed In epidemiological anamnesis. Icteric medium-weight form of illness dominated. Variability of indicators of cytolysis and cholestasia is registered. The importance of RNA identification of HCV is shown for diagnosis verification by the PCR method at small informational content of definition of HCV antibodies in EIA (33 %). High efficiency of therapy by interferon drugs within 12 weeks (92,9 %) is established.

Keywords: acute viral hepatitis C, case rate, diagnostics, PCR, antiviral therapy, interferons.

About authors:

Usolkina Elena Nikolaevna — candidate of medical science, assistant professor of infectious diseases chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 218-19-95, e-mail: ydif@mail.ru

Khokhlova Natalya Igorevna — candidate of medical science, assistant professor of infectious diseases chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 218-19-95, e-mail: ydif@mail.ru

Krasilnikova Irina Vadimovna — candidate of medical science, head of unit at SBHE NR «City infectious hospital N 1», office phone: 8 (383) 218-17-87, e-mail: ydif@mail.ru

Vasilyeva Maria Aleksandrovna — fifth-year student of medical faculty at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», e-mail: ydif@mail.ru

Provorova Veronika Valeryevna — candidate of medical science, assistant professor of infectious diseases chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 218-19-95, e-mail: Ydif@mail.ru

List of the Literature:

1. Global epidemiology of hepatitis C virus infection : new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence / K. Mohd Hanafiah [et al.] // Hepatology. — 2013. — Vol. 57. — P. 1333-1342.
2. Te H. S. Epidemiology of hepatitis B and C viruses : global overview / H. S. Te, D. M. Jensen // Clin. Liver Dis. — 2010. — Vol. 14. — P. 1-21.
3. Grebely J. Treatment of acute HCV infection / J. Grebely // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.

— 2011. — Vol. 8, N 5. — P. 265-274.

4. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection [electron resource]. — Access mode : (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>). — Access date : 20.05.2014.
5. Saito T. Transmission of hepatitis C virus: self-limiting hepatitis or chronic hepatitis? / T. Saito, Y. Ueno // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 41, N 19. — P. 6957-6961.
6. References on diagnostics and treatment of adult patients with hepatitis C of the Ministry of Health of the Russian Federation. — M., 2014. — 91 p.
7. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 // *J. of Hepatology.* — 2015. — Vol. 63. — P. 199-236.
8. Pathomorphism and modern evolution of professional diseases and diseases attributable with production / I. O. Marinkin, E. L. Poteryaeva, L. A. Shpagina, A. Y. Polyakov // *Medicine of work and industrial bionomics.* — 2010. — N 8. — P. 1-6.
9. Features of distribution of chondroitin sulfate and collagen in the field of triads and the central veins depending on morphological changes in liver at persistence of bacterial infection / I. P. Zhurakovsky, M. G. Pustovetova, S. A. Arkhipov, T. A. Kuntz, M. V. Bitkhayeva, I. O. Marinkin // *Kuban scientific medical bulletin.* — 2011. — N 4. — P. 79-83.
10. Features of development of fibrosis of liver against the formation of syndrome of dystrophic and degenerative changes of mesenchymal derivatives at local chronic inflammatory process / I. P. Zhurakovsky, S. A. Arkhipov, M. G. Pustovetova, T. A. Kuntz, M. V. Bitkhayeva, I. O. Marinkin // *Siberian medical magazine (Tomsk).* — 2011. — Vol. 26, N 3-2. — P. 140-143.