

УДК: 616.98:616.36.-002.2

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ HCV- ИНФЕКЦИИ

Таджиев Б.М., Рашидов Ф.А., Алимов М.М.

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Резюме

Полученные результаты исследований показали, что 1b и 1a генотипы вызывают более выраженный некротическо-воспалительный процесс в гепатоцитах. Данный факт доказывает более агрессивные антигенные и патогенные свойства 1b и 1a генотипов по сравнению с 2a, 3a и 1b+3a генотипами HCV.

Ключевые слова. Клинико – лабораторные особенности, вирусный гепатит С, генотипы вирусного гепатита С.

HCV ИНФЕКЦИЯСИДА МОЛУКУЛЯР-ГЕНЕТИК ТАДҚИҚОТ

Таджиев Б.М., Рашидов Ф.А., Алимов М.М.

Тошкент Педиатрия тиббиёт институти

Резюме

Олинган тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, 1b ва 1a генотиплари гепатоцитларда яққол ифодаланган некротик-яллиғланиш жараёнларини келтириб чиқаради. Ушбу ҳолат HCVнинг 2a, 3a ва 1b+3a генотипларига нисбатан 1b ва 1a генотипларининг янада агрессив антиген ва патогенлик хусусиятларидан далолат беради.

Калим сўзлар. Клиник-лаборатор хусусиятлар, вирусли гепатит С, вирусли гепатит С нинг генотиплари.

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF HCV INFECTION DEPENDING ON GENOTYPE VIRUS

Tadjiev B.M., Rashidov F.A., Alimov M.M.

Tashkent Pediatric Medical Institute

Summary

The taken results of studies showed that 1b and 1a genotypes caused more expressed necrotic and inflammatory process in hepatocytes. This fact proved the more aggressive antigenic and pathogenic properties of 1b and 1a genotypes in comparison with 2a, 3a and 1b +3a genotypes HCV.

Keywords. Clinical and laboratory features, viral hepatitis C, genotypes of viral hepatitis C

Актуальность

Среди важнейших проблем практического здравоохранения и научной медицины ведущее место занимают вирусные гепатиты. По данным ВОЗ, ежегодно около 50 млн. человек в мире заболевают вирусными гепатитами, а умирают до 2 млн. человек. В последнее время всех медиков всего мира привлекает вирусный гепатит С (HCV) [1, 2]. Латентное течение с частым переходом в хроническую форму и в последующем развитии грозных осложнений создаёт серьёзную проблему для своевременного выявления и лечения таких пациентов

[3,4]. Кроме серьёзных последствий для самого больного, при отсутствии своевременного лечения они становятся источником инфекции для других лиц. Значительная морфологическая перестройка печени при ХГС, вплоть до фиброзирования происходит даже при латентном течении процесса, которое только в терминальной стадии проявляется клинически [5,6,7]. В настоящее время многие аспекты исследования и терапии ХГС остаются нерешёнными. Не до конца изучена зависимость клинических проявлений от генотипа вируса. Более глубокое изучение и сопоставление клинико-вирусологических и морфологических изменений при ВГС на современном этапе требуется в зависимости от молекулярно-генетических вариантов HCV. Всё вышесказанное определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель: Проведение молекулярно-генетические исследования при HCV- инфекции.

Материал и методы

Комплексному клинико-лабораторному обследованию в динамике наблюдения были подвержены 120 больных хроническим вирусным гепатитом С госпитализированные с 2002 по 2009 годы в клинику НИИ Вирусологии и в №5 Городскую клиническую инфекционную больницу. У всех больных было установлено наличие анти-HCV. Диагноз в динамике обследования был верифицирован обнаружением РНК HCV методом ПЦР, проведено генотипирование вируса. Больные с маркерами других вирусных гепатитов были исключены из анализа.

Установлено, что среди обследованных больных общей подборки незначительно преобладали женщины - их было 61 (50,8%), мужчин было – 59 (49,2%). Средний возраст больных составил 41.4± 1,3 года (17-70 лет). В возрастном аспекте больных в возрасте от 14 до 20 лет было 3 (2,5%), в возрасте от 21 до 30 лет -19 (15,8%) больных, в возрасте от 31 до 45 лет (41.7%), в возрасте от 46 до 60 лет 37 (30,8%) и старше 60 лет -11 (9,2%) больных (таб. 1).

Возраст лет	Женщины		Мужчины		Общее	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс,	%
14-20	-	-	3	2,5	3	2,5
21-30	7	5,8	12	10,0	19	15,8
31-45	29	24,2	21	17,5	50	41,7
46-60	18	15,0	19	15,8	37	30,8
60 и	7	5,8	4	3,4	11	9,2
ИТОГО	61	50,8	59	49,2	120	100

Результаты эпидемиологического анамнеза показали, что 34 (28,3±4,1) больных отмечали перенесенную в прошлом острую форму болезни.

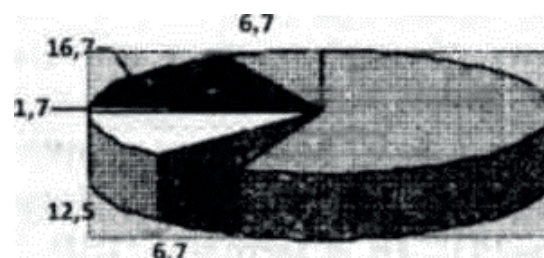
Все обследованные больные были классифицированы согласно международной классификации хронических гепатитов, принятой в 1994 г. в Лос-Анджелесе. В наблюдениях из 120 больных с хроническими вирусными заболеваниями печени, было диагностировано формирование цирроза печени (ЦП) у 20 (16,7%). Пациенты с ЦП были диагностированы согласно прогностической шкале по Чайлд-Пью, усовершенствованной А.И.Хазановым и Н.Н.Некрасовой и были включены в А, В и С классы. У остальных 100 (83,3%) больных был определен хронический вирусный гепатит С (ХВГС) различной степени активности патологического процесса. В большинстве случаев болезнь протекала в латентной форме у 67 (55,8%) больных, в 28 (23,3%) в вялотекущем варианте и у 25 (20,9%) больных болезнь протекала в активной форме. Хронический гепатит минимальной активности (ХГМА) диагностирован у 18 (15,0%) больных, хронический гепатит средней активности (ХГСА) - у 52 (43,3%) пациентов, хронический гепатит умеренной активности (ХГУА) - у 22 (18,3%) пациентов и у 28 (23,4%) хронический гепатит высокой активности (ХГВА).

Результаты и их обсуждение

В результате проведенных исследований выявлена циркуляция 3 генотипов HCV.

Молекулярно-генетические варианты циркулирующих вирусов распределялись следующим образом; среди больных диагностировался 1b генотип HCV-у 67 (55,8%) пациентов, 1a у 8 (6,7%), 2a у 15 (12,5%), 2b у 2 (1,7%), 3a- у 20 (16,7%) и микст генотип 1b+3a у 8 (6,7%) пациентов с HCV-инфекцией (рисунок 1). В дальнейшем клинические, лабораторные, инструментальные и патоморфологические исследования проводили в зависимости от генотипа HCV. У больных с 1b генотипом в 10,5% случаев клиническое течение определялось как ХГМА, ХГСА отмечено у 44,8% пациентов, ХГУА у 13,4% и у 31,4% больных ХГВА. ЦП среди больных с 1b генотипом диагностировался в 20,9% случаев. Среди пациентов с 1a генотипом у 12,5% диагностировался ХГМА, в 37,5% случаев ХГСА. ХГУА у 25,0% и у 25,0% ХГВА. Формирование ЦП выявляли у 25,0% больных. Анализ активности процесса у больных с 2a генотипом выявил ХГМА у 26,7% больных, у 46,6 % ХГСА, у 20,0% ХГУА и у 6,7% ХГВА. ЦП формировался у 13,3% больных.

Рис. 1. Молекулярно-генетические варианты вируса гепатита С



Среди больных с 2b генотипом у 50% определялось ХГСА и у 50%- ХГУА, ХГМА и ХГВА и формирование ЦП у больных данной группы не регистрировали. Среди больных с 3a генотипом в 20,0% случаях отмечался ХГМА, у 40,0% ХГСА, у 25,0% больных ХГУА у 15,0% ХГВА. Формирование ЦП отмечали у 10,0% больных. При микст генотипе 1b+3a-в большинстве случаев 37,5% определялось ХГСА, у 25,0% ХГМА, у 25,0% больных ХГУА и у 12,5% пациентов ХГВА. Необходимо отметить, что формирование ЦП диагностировать среди больных с 1b, 1a, 2a, 3a генотипами HCV. Не наблюдали симптомов характерных для ЦП у пациентов с микст 1b+3a генотипом и 2b генотипом HCV. Анализ клинических проявлений показал, что 50 (74,6%) пациентов первой группы с 1b генотипом чаще жаловались на астеновегетативный синдром, который проявлялся слабостью, быстрой утомляемостью. На подобные жалобы в 5(62,5%) случаях жаловались больные с 1a генотипом и больные с 3a генотипом HCV в 9(45,0%) случаях. Пациенты, у которых выявлялся микст 1b+3a генотип в 5 (62,5%) случаях также жаловались на слабость и быструю утомляемость. В 6 (40,0%) случаях больные со 2a генотипом предъявляли жалобы на астеновегетативные симптомы. На увеличение печени, которое сопровождалось болями в области правого подреберья, вались 38 (56,7%) больных с 1b генотипом. Пациенты с 1a генотипом боли в правом подреберье отмечали в 4 (50,0%) случаях, больные с 3a генотипом - отмечали у 9 (45,0%) больных у 3 (37,5%) больных с микст генотипом HCV 1b+3a и 7 (46,7%) пациентов с 2a генотипом также отмечали неприятное ощущение и болезненность в правом подреберье. Желтуху в виде иктеричности кожи и слизистых разной интенсивности отмечали у 11 (16,4%) больных. 1b генотипом, у 1 (12,5%) с 1a генотипом, у 5 (25,0%) с 3a генотипом, у 1 (12,5%) с 1b+3b генотипом и у 2 (13,3%) со 2a генотипом HCV. В наблюдениях симптом холестаза в виде кожного зуда отмечали у 8 (11,9%) больных с 1b генотипом, 2 (25,0%) с 1a генотипом, 3 (15,0%) с 3a генотипом, 1 (12,5%) с 1b+3a генотипом. У наблюдаемых больных со 2a генотипом - у 1 (6,7%) больного.

Такие симптомы как кровоточивость слизистых, отмечали у 15 (22,4%) больных и на инверсию сна также жаловались 12 (17,9%) больных с 1b генотипом. У больных с 1a генотипом выявляли геморрагические нарушения у 2 (25,0%) больных и у 1 (12,5%) инверсию сна. Такие же нарушения выявляли у 3 (15,0%) больных и у 2 (10,0%) пациентов с 3a генотипом HCV. У больных с микст 1b+3a генотипом в 12,5% случаев отмечали кровоточивость из слизистых и у 2 (25,0%) больных отмечали инверсию сна. На геморрагические нарушения жаловались 2 (13,3%) больных и на инверсию сна - 1 (6,7%) больные со 2a генотипом HCV. На снижение массы тела жаловались 14 (20,9%) больных с 1b генотипом, 2 (25,0%) больных с 1a генотипом, 2 (10%) больных с 3a генотипом, 2 (13,3%) пациентов со 2a генотипом. Больные, инфицированные 1b+3a генотипом вируса, жалобы данного характера не предъявляли. На увеличение живота жаловались 6 (9,0%) больных с 1b генотипом, 2 (25%) с 1a генотипом, 1(5%) с 3a генотипом и 1 (6,7%) больной со 2a генотипом. Одним из основных симптомов хронического поражения печени является гепатомегалия. На увеличение размеров печени жаловались 40 (59,7%) больных с 1b генотипом, 5 (62,5%) больных с 1a генотипом, 8 (40,0%) вольных с 3a генотипом, 3 (37,5%) больных с 1b+3a генотипом и 6 (40,0%) больных с 2a генотипом HCV. Пальмарная эритема отмечалась у 38 (56,7%) больных с 1b генотипом, у 4 (50,0%) больных с 1a генотипом, у 8 (40,0%) с 3a генотипом, у 5 (33,3%) больных со 2a генотипом и у 2 (25%) больных с 1b+3a генотипом HCV. Телеангиоэктазии и сосудистые звездочки на груди и передней брюшной стенке выявляли у 14 (20,9%) больных с 1b генотипом, у 2 (25,0%) больных с 1a генотипом, у 2 (20,0%) с 3a генотипом, у 2 (13,3%) больных с 2a генотипом. Спленомегалию определяли у 13 (19,4%) больных с 1b генотипом, у 2 (25,0%) больных с 1a генотипом, у 2 (10,0%) больных с 3a генотипом и у 1

(6,7%) со 2a генотипом HCV. Необходимо отметить, что у больных данных групп в 12 (60,0%) случаях был диагностирован ЦП класса В и С, а у остальных 8 (40,0%) - выявляли класс А по классификации Чайлд-Пью - у больных с 1b генотипом в 10 (14,9%) случаях наблюдали расширение вен нижней трети пищевода. Такие же изменения наблюдались при 1a генотипе у 12,5% больных с 3a генотипом в 5,0% случаев и у больных со 2a генотипом в 6,7% случаях. Формирование асцита наблюдали при 1b генотипе у 8 (11,9%) больных, при 1a генотипе у 2 (25%) пациентов, при 3a генотипе - в 1 (5,0%) случаях и со 2a генотипом у 1 (6,7%) больного.

Внепеченочные проявления в виде аутоиммунного тиреоидита наблюдались у 13 (19,4%) больных с 1b генотипом, у 1 (12,5%) больного с 1a генотипом, у 2 (10,0%) больных с 3a генотипом, у больных с микст генотипом 1b+3a а аутоиммунный тиреоидит отмечался в 2 (25%) случаях и у 3 (20%) больных со 2a генотипом вируса. Симптомы артрита диагностированы у 14 (20,9%) больных с 1b генотипом, у 2 (25%) больных с 1a генотипом, у больных с 3a генотипом - в 4 (20,0%) случаев, при 1b+3a - у 1 (12,5%) больного и у 1 (6,7%) пациента со 2a генотипом. Почечные нарушения в виде гломерулонефрита диагностировали у 5 (7,5%) больных с 1b генотипом и у 1 (6,7%) больного с 1b+3a генотипом HCV.

Показатель АлАТ как показатель цитолиза составил: при 3a генотипе $2,8 \pm 0,4$ мкмоль/л, при 1a генотипе показатели составили $1,5 \pm 0,6$ мкмоль/л, $3,2 \pm 0,5$ мкмоль/л определялся при 1b+3a генотипе, при 1b и 2a генотипе $1,6 \pm 0,7$ мкмоль/л и $1,3 \pm 0,4$ мкмоль/л соответственно. Показатели АлАТ при 3a и микст 1b+3a генотипе достоверно отличались от показателей остальных групп ($P < 0,05$) (таблица 2).

Таблица 2.

Лабораторные показатели HCV в зависимости от генотипа вируса

Показатели	1b	1a	2a	3a	1b+3a
АлАТ мкмоль/л	$1,6 \pm 0,7$	$1,5 \pm 0,6$	$1,5 \pm 0,4$	$2,8 \pm 0,4^*$	$3,2 \pm 0,5^*$
Тимоловая проба ЕД	$33,6 \pm 12,6$	$22,6 \pm 4,6$	$14,4 \pm 3,7$	$7,0 \pm 2,0$	$19,6 \pm 6,7$
ШФ ЕД/ л	$298 \pm 56,6$	$188 \pm 17,8$	$263 \pm 19,7$	$254,5 \pm 25,5$	$282 \pm 65,2$
ПТИ %	$77,3 \pm 3,4$	$75,4 \pm 2,7$	$74,3 \pm 1,9$	$71,0 \pm 2,5$	$77,3 \pm 6,9$

*Разница достоверна в сравнении с остальными группами.

Тимоловая проба в среднем составила $33,3 \pm 12,6$; $22,6 \pm 4,6$, $19,6 \pm 6,7$; $14,4 \pm 3,7$ и $7,0 \pm 2,0$ ЕД при 1b, 1a, 1b+3a, 2a и при 3a генотипе соответственно, и при динамическом наблюдении имела тенденцию к снижению. Значительно повышалась активность щелочной фосфатазы, средние показатели, которых составили $298 \pm 56,6$, $188 \pm 17,8$ $282,0 \pm 65,2$, $263 \pm 19,7$, и $254,5 \pm 25,5$ ммоль/л при 1b, 1a, 1b+3a, 2a и при 3a генотипе соот-

ветственно. Средний уровень протромбинового индекса составил $77,3 \pm 3,4\%$, $75,4 \pm 2,7\%$, $77,3 \pm 6,9\%$, $74,3 \pm 1,9\%$, и $71,0 \pm 2,5\%$ при 1b, 1a, 1b+3a, 2a и при 3a генотипе соответственно.

Таким образом, полученные результаты клинических исследований показали, что 1b и 1a генотипы вызывают более выраженный патологический процесс, что свидетельствует о более агрессивных антигенных и патоген-

ных свойствах данных генотипов по сравнению с 2a, 3a и 1b+3a генотипами HCV. При микст 1b+3a генотипах показатели степени активности патологического процесса можно было сравнить с показателями инфицированных больных 1b генотипом, что в свою очередь свидетельствует о ведущей роли 1b генотипа при инфицировании микст генотипами HCV. Показатели некротически-воспалительного процесса в печени при 3a генотипе имели не выраженный характер, что свидетельствовало - о неагрессивных антигенных и патогенных свойствах данного генотипа. На наш взгляд минимальная активность патологического процесса в печени при 2a генотипе HCV, связана с менее выраженными цитопатическими и антигенными свойствами данного генотипа в сравнении с вышеуказанными генотипами HCV.

Резюмируя можно утверждать, что у больных при разных генотипах отмечались характерные свойства вируса, что отражалось в клинических и лабораторных нарушениях при HCV-инфекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ньматова Н.Ў., Файзибоев П.Н. Парентерал вирусли гепатитлар В, С ва ОИВ-инфекциясининг эпидемиологик хусусиятлари //Замонавий инфектология: юкумли ичак, вирусли ва паразитар касалликларни даволашга замонавий ёндашув, Тошкент, 2016. 157 б.
2. Соколова Т.В. Преподавание в высшей школе проблемы вирусных гепатитов, возбудители которых передаются парентеральным путем /Т. В. Соколова //Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2003. - N2, - С.59.

3. Игнатова Т.М., Серов В.В. Натогенез хронического гепатита С //Архив патологии. - 2001. -Т.63,N3.-С.54-59.
4. Орлова И.И., Зайнутдинов З.М., Каганов Е.С. Хронический гепатит С. //Вопросы современной педиатрии. -2002. -Т. 1 ,N4. -С .36-43.
5. Абдукадырова М.А. Вирусный гепатит С., /Автореф. Дисс... д-ра мед. наук.— Ташкент, 2002.—36 с.
6. Покровский В.И., Непомнящих Г.И., Толоконская Н.П. Хронический гепатит С: современные представления о пато- и морфогенезе. Концепция антивирусной стратегии гепатоцитов. //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.-2003.-Т. 135,N4.-С.364-376.
7. Миртазаев О.М., Юлдашев К.Х., Мустафаева Э.М., Мирзабаев Д.С. Гепатит С в Узбекистане //Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2003. - N4.-С.23-26.
8. Журкин А.Т., Хомченко И.В., Цинзерлип В.А., Фирсов С.А. Клинико-эпидемиологическая, социальная и морфологическая характеристика больных хроническим гепатитом С. //Эпидемиология и инфекционные болезни. -2002. - N6.-С.33-36.
9. Sandeep Satsangi, Yogesh K. Chawla Viral hepatitis: Indian scenario // Medical journal armed forces india 72 (2016) 204-210
10. Xuan Guo, Jin-Yi Zhong, Jun-Wen Li, Hepatitis C Virus Infection and Vaccine Development //Journal of clinical and experimental hepatology 2018

Поступила 16.05. 2019