

Г. А. Мартынюк, И. В. Шахгильдян, С. А. Крамарев, С. Н. Кузин, И. С. Муляр, Е. И. Самохвалов, Р. А. Харытонюк, Е. Ф. Кучерук, И. С. Ковальчук, Л. А. Семенова, В. М. Филипцов, З. Г. Юрчишина, Н. В. Сидорук, Н. С. Батура

ГЕПАТИТ С НА ТЕРРИТОРИИ СЕВЕРО-ЗАПАДНОЙ УКРАИНЫ

НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН, Москва, Центральная городская больница, Ровно; Украинский государственный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев

При обследовании 1089 человек разного возраста, проживающих в Ровно (271 ребенок и 818 взрослых), анти-ВГС выявлены у 1,4% из них (0,4% детей, причем лишь старшего возраста, и 1,7% взрослых). Среди медработников эти антитела обнаруживались в 2,5 раза чаще (3,4%), чем среди взрослых жителей Ровно. Острый ГС в большинстве случаев протекает легко, без желтухи и с минимальной клинической симптоматикой. На 1 больного с желтухой приходилось 6 с отсутствием этого симптома. У 56% больных острым ГС с желтухой и 81,2% — без желтухи сформировались хронические формы. Среди генотипов вируса ГС, циркулирующих в Северо-Западной Украине, преобладал (85%) генотип 1b.

Ключевые слова: гепатит С, распространение, клиника и исходы, генотипы вируса.

Screening of 1987 subjects of different age (271 children and 818 adults) living in the town of Rovno revealed antibodies to hepatitis C virus (HCV) in 1.4% (0.4% of children, only older age groups, and 1.7% adults). The incidence of antibodies in children was 2.5 times higher (3.4%) than among adults in general. Acute hepatitis C (HC) ran a light course in the majority of cases, without jaundice and with minimal clinical symptoms: out of every seven patients, there was only one with jaundice. Chronic forms formed in 56% of patients with acute HC with jaundice and in 81.2% of those without jaundice. Among HCV genotypes circulating in North-West Ukraine, 85% were genotype 1b.

Key words: hepatitis C, prevalence, clinical picture and outcome, virus genotypes

Гепатит С (ГС) в настоящее время важная и актуальная проблема здравоохранения многих стран [1, 6, 8, 10, 13, 15, 16]. По данным разных авторов [2, 3, 12], ГС составляет 3,4—6,9% всех случаев острых вирусных гепатитов, протекающих с желтухой, в России (Москве), Молдавии (Кишиневе), Узбекистане (Карши), причем главным образом ГС выявляют среди взрослых больных. Так, по данным С. Э. Умирова [12], ГС выявлен у 0,9% детей, заболевших острыми вирусными гепатитами, и 11,2% взрослых. Особенностью этой инфекции является необычайно большая частота формирования хронических форм. При проведении длительных динамических наблюдений за этими больными хронический ГС диагностирован у 41,5—57,9% из них, а при отсутствии желтухи — даже у 80% [2, 10].

Интенсивное изучение ГС начато сравнительно недавно, после появления в 1989 г. за рубежом и в 1991 г. в России иммуноферментных тест-систем для индикации специфических антител, а в самое последнее время появилась возможность определения РНК вируса ГС методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) и отдельных генотипов этого вируса [1, 4, 6, 7, 8]. Неудивительно, что многие вопросы эпидемиологии и клиники ГС исследованы еще недостаточно и нуждаются в дальнейшем изучении.

Целью настоящей работы явилось определение широты распространения ГС среди различных возрастных групп взрослого и детского населения Северо-Западной Украины (Ровенской области) — региона с умеренной активностью эпидемического процесса; частоты выявления антител к вирусу ГС (анти-ВГС) у лиц, составляющих группы риска, изучение клинической картины желтушной и безжелтушной форм острого ГС и их исходов, а также

широты циркуляции в этом регионе отдельных генотипов вируса ГС.

Материалы и методы

Работу проводили в 1993—1995 гг. в Ровно и Ровенской области. На наличие анти-ВГС и параллельно на наличие HBsAg (основного маркера гепатита В — ГВ) обследовано 1089 человек в возрасте от 1 мес до 40 лет (271 ребенок и 818 взрослых). Среди детей были больные с острыми заболеваниями дыхательных путей, травмами, хирургическими болезнями (102), а также посещавшие детский сад (59) и школу (110). Группу взрослых составили первичные доноры (632) и беременные женщины (186).

Одновременно определяли частоту выявления основных маркеров ГВ и ГС среди лиц, составляющих группы высокого риска инфицирования вирусами — возбудителями этих инфекций (338 человек). Эти группы составили больные гематологическими, онкологическими, гастроэнтерологическими, урологическими заболеваниями. Среди них было 195 взрослых и 143 ребенка. Кроме того, на наличие анти-ВГС и HBsAg были обследованы 206 медработников из отделений хирургии (134), урологии (38), онкологии (34). Была изучена зависимость частоты определения анти-ВГС и HBsAg от стажа работы в лечебных учреждениях.

Из 73 взрослых больных острым ГС у 25 пациентов была желтушная форма и у 48 — безжелтушная. Эти больные были сравнимы по возрасту и полу, диагноз у них подтвержден обнаружением в процессе динамического обследования анти-ВГС в сыворотке крови. Большинство этих больных (66 человек) были выявлены среди доноров двойного

плазмафереза. Регулярное (каждые 2 нед) определение у этой категории доноров наличия в крови анти-ВГС и HBsAg, а также активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и уровня билирубина, начатое после регистрации среди них 12 случаев желтушной формы острого ГС, позволило диагностировать у 8 человек желтушную форму острого ГС и у 46 — безжелтушную.

Клинико-лабораторное обследование больных ГС проводили в стационаре в остром периоде заболевания, а после выписки из больницы через 1, 3, 6 мес и далее каждые 3—6 мес (при необходимости чаще). Длительность наблюдения составила 12—30 мес. Регулярно определяли в крови анти-ВГС и HBsAg, а также активность аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, проводили тимоловую и сулемовую пробы, определяли уровень билирубина, холестерина, протромбиновый индекс, изучали протеинограмму.

Сыворотки крови различных групп населения и больных вирусными гепатитами на наличие HBsAg и анти-ВГС были исследованы в НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН, а также в лаборатории станции переливания крови Ровно. Анти-ВГС определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест-систем фирм "Ortho", "Abbott" (США), а также отечественных тест-систем "Гепаскан" ("Биосервис", Москва) и "Аквапаст" (Санкт-Петербург). Положительные результаты подтверждали с помощью иммуноблоттинга, используя наборы "RIBA-НСУ" фирмы "Chiron". HBsAg тестировали методом ИФА с помощью коммерческих тест-систем производства Нижегородского НИИ эпидемиологии и микробиологии Минздрава России. Все положительные результаты подтверждали в реакции нейтрализации.

У больных хроническим ГС, у которых были выявлены анти-ВГС, определяли в НИИ вирусологии РАМН методом ПЦР наличие РНК вируса ГС и его отдельные генотипы.

Результаты и обсуждение

Первые единичные случаи острого ГС были официально зарегистрированы в Ровенской области в 1994 г. и только среди взрослых (0,47 на 100 000 населения). В 1995 г. показатели заболеваемости ГС в области возросли в 2 раза (0,95). В Ровно эти показатели были значительно выше среднеобластных (1,6 в 1994 г., 3,2 в 1995 г.). Однако, хотя в 1993 г. случаев ГС не зарегистрировано, результаты ретроспективного исследования сывороток крови на наличие анти-ВГС всех больных с желтушными формами острых вирусных гепатитов, госпитализированных в Ровно в этом году, позволили выявить ГС у 1,7% (у 1,3% детей и 1,9% взрослых). Таким образом, в Ровно еще в 1993 г. показатель заболеваемости ГС среди взрослых составил 2,2 на 100 000 населения, а среди детей — 0,5 на 100 000.

При определении частоты выявления маркеров ГС и ГВ среди жителей Ровно анти-ВГС были обнаружены у 1,4% из них (у 0,4% детей и 1,7% взрослых), HBsAg — у 1,8% (см. таблицу).

Частота выявления методом ИФА анти-ВГС и HBsAg среди различных возрастных групп населения Ровно

Возрастные группы	Количество обследованных лиц	Выявлены			
		HBsAg		анти-ВГС	
		абс.	%	абс.	%
1 мес—2 года	52	—	—	—	—
3—6 лет	61	1	1,6	—	—
7—9 "	56	1	1,8	—	—
10—14 "	102	2	1,9	1	0,9
Итого ...	271	4	1,5	1	0,4
15—19 лет	107	2	1,9	1	0,9
20—29 "	536	11	2,1	9	1,7
30—40 "	175	3	1,7	4	2,3
Итого ...	818	16	1,9	14	1,7
Всего ...	1089	20	1,8	15	1,4

Как видно из данных таблицы, анти-ВГС у детей обнаружены только в возрастной группе 10—14 лет. С увеличением возраста частота выявления этих антител возрастала от 0,9% у детей 10—14 лет до 2,3% у лиц 30—40 лет, т. е. по уровню заболеваемости ГС и частоте выявления анти-ВГС территория Северо-Западной Украины характеризуется умеренной активностью НС-вирусной инфекции.

Результаты обследования на наличие HBsAg и анти-ВГС 338 больных, находившихся на стационарном лечении в отделениях гематологии, онкологии, урологии, гастроэнтерологии, позволяют отнести их к группам высокого риска инфицирования вирусами гепатитов В и С. При исследовании 143 сывороток крови детей с гематологическими, гастроэнтерологическими, урологическими заболеваниями в возрасте от 3 до 14 лет анти-ВГС обнаружены у 5 (3,5%), HBsAg — у 8 (5,8%) детей. Частота выявления анти-ВГС в указанной группе детей была в 8,8 раза выше, чем среди детей популяции, а частота определения HBsAg — в 3,7 раза выше. Наибольшая частота выявления анти-ВГС отмечена у детей с гематологическими заболеваниями (8,3%), находившихся на стационарном лечении; этот показатель в 20,7 раза превышал таковой в детской популяции данного региона. HBsAg был обнаружен у 12,5% этих больных; этот показатель в 8,3 раза выше, чем в детской популяции. Среди 195 взрослых, находившихся на стационарном лечении с онкологическими, урологическими и гастроэнтерологическими заболеваниями, анти-ВГС выявлены у 9,7%, HBsAg — у 14,4%. Наибольшая частота выявления анти-ВГС и HBsAg отмечена у больных с онкологическими заболеваниями (13,6 и 22,7% соответственно). У урологических больных анти-ВГС и HBsAg обнаружены соответственно у 11,8 и 13,7%, у гастроэнтерологических — у 7,9 и 11%.

При исследовании сывороток крови медработников хирургического, онкологического и урологического отделений анти-ВГС выявлены у 3,4%. HBsAg — у 3,7%, т. е. в 2,5 и 2 раза чаще, чем у

взрослого населения региона. Наиболее часто анти-ВГС и HBsAg обнаруживали у медработников онкологического отделения (5,9 и 8,8% соответственно). У врачей и медицинских сестер этих отделений анти-ВГС находили почти в 3 раза чаще, чем у младшего медицинского персонала (соответственно у 5,1 и 1,9%). С увеличением стажа работы медперсонала указанных отделений нарастала частота выявления у них анти-ВГС: из 96 медработников со стажем работы до 5 лет ни у одного не удалось обнаружить анти-ВГС, в то время как у проработавших 6–10 лет и более 10 лет эти антитела выявлены соответственно у 2,1 и 9,7%. Появление HBsAg отмечено в более ранние сроки — у 2,8% медработников уже со стажем 2–3 года и 3,1% проработавших 5 лет. С дальнейшим увеличением стажа работы отчетливо нарастала частота выявления этого антигена (6,3% со стажем 6–10 лет, 8,1% — более 10 лет). Таким образом, есть все основания считать профессиональным заболеванием медработников не только ГВ, но и ГС.

У больных с желтушной формой ГС инкубационный период составил в среднем 42 дня. У пациентов с посттрансузионным ГС он был короче (в среднем 35 дней). Длительность преджелтушного периода составила в среднем 8,5 дня. У 8% пациентов острым ГС преджелтушный период не отмечен. Заболевание, как правило, начиналось постепенно. Основными клиническими симптомами преджелтушного периода были слабость (64%), снижение аппетита (68%), тошнота (52%), дискомфорт в области правого подреберья и эпигастрия (44%). Рвота была у 24% больных, боли в суставах — у 16%, головная боль — у 12%, субфебрильная температура — у 28%, температура выше 38°C — у 4% больных. С появлением желтухи самочувствие большинства больных ГС не улучшалось, у 80% сохранялись умеренно выраженные симптомы интоксикации, наблюдавшиеся обычно в течение 3–6 дней. При поступлении в стационар у 92% больных определяли увеличение размеров печени (чаще всего на 1,5–2,5 см ниже края ребер), у 8% больных печень была не увеличена. Край печени, как правило, был безболезненный, эластичный. У 20% пациентов находили увеличение размеров селезенки.

В первые 10 дней желтухи уровень билирубина в крови был повышен в среднем до 80,7 мкмоль/л (при норме 20 мкмоль/л). Средняя длительность гипербилирубинемии достигала 20,2 дня. У 72% больных нормализация уровня билирубина наступила к 30-му дню желтухи. Средний уровень активности АлАТ составил в первые 10 дней желтушного периода 5,7 ммоль/л (от 3,6 до 8,7 ммоль/л) при норме до 1 ммоль/л. У 12% пациентов в течение первых 30 дней желтухи отмечено повторное, чаще однократное повышение активности АлАТ, превышавшее ее уровень при поступлении в стационар. Волнообразный характер гиперферментемии в первые 60 дней от начала желтухи наблюдали у 52% больных ГС. У 16% больных одновременное повышение уровня АлАТ и билирубина коррелировало с ухудшением самочувствия. Тимоловая проба была повышена умеренно (в среднем 10,4 ед. при норме до 4 ед.). Уровень холестерина, актив-

ность щелочной фосфатазы, сулемовая проба, протеинограмма чаще были в пределах нормы.

Из 25 больных с желтушной формой острого ГС у 10 имелась легкая, у 14 — среднетяжелая и 1 — тяжелая формы болезни. У большинства больных острым ГС заболевание протекало без желтухи с минимальной клинической симптоматикой. На 1 больного острым ГС с желтухой приходилось 6 больных с безжелтушными формами. У 46 пациентов с безжелтушной формой острого ГС заболевание протекало легко, в большинстве случаев без жалоб и с минимальной клинической симптоматикой. Лишь у 4 больных имелись жалобы на кратковременное недомогание, тяжесть в правом подреберье, слабовыраженные диспепсические симптомы, а у 6 больных этой группы были незначительно увеличены размеры печени. Повышение активности АлАТ и обнаружение в дальнейшем при динамическом обследовании анти-ВГС служили основанием для диагностики острого ГС, несмотря на отсутствие клинических признаков болезни. Средние показатели активности АлАТ в остром периоде ГС у больных с безжелтушной формой были почти в 2,5 раза ниже, чем у пациентов с желтушной (соответственно 2,1 и 5,7 ммоль/л).

Анализ результатов клинико-лабораторного обследования больных ГС через 3, 6, 12, 18, 24 и 30 мес от начала заболевания показал, что хронический гепатит диагностирован у 56% лиц, перенесших желтушную, и у 81,2% — безжелтушную форму. Основанием для диагноза хронического ГС служило повышение активности АлАТ более 6 мес в виде постоянной или волнообразной гиперферментемии после мнимого клинического выздоровления в сочетании со стойким сохранением в крови анти-ВГС, а у большинства (66%) и РНК вируса ГС.

Методом ПЦР из 30 больных хроническим гепатитом с наличием анти-ВГС у 20 (66,6%) в сыворотке крови обнаружена РНК вируса ГС. Преобладал генотип 1b (85%), генотип 3a выявлен у 10%, в 5% случаев определить генотип вируса ГС не удалось.

Таким образом, данные о частоте обнаружения анти-ВГС среди детей (0,4%) и взрослых (1,7%), при низком уровне заболеваемости острым ГС позволяют отнести Северо-Западную Украину к регионам с умеренной активностью эпидемического процесса по HCV-инфекции. Такая же активность эпидемического процесса при ГС отмечена на территории Северо-Восточной Украины [11]. Установлено редкое вовлечение детей в эпидемический процесс ГС на Украине, что полностью совпадает с данными других авторов, полученными в регионах с разными уровнями заболеваемости ГС и большими различиями в частоте выявления анти-ВГС у населения [9, 11, 12, 14].

Результаты наших исследований и данные других авторов [2, 6, 8, 10] показали, что острый ГС чаще всего протекает легко, без желтухи и с минимальной клинической симптоматикой. В Северо-Западной Украине соотношение желтушных и безжелтушных форм острого ГС составило 1:6. У 56% больных, перенесших желтушную форму острого ГС, и 81,2% пациентов с безжелтушной формой отмечено формирование хронических форм. Есть все основания разделить точку зрения Д. К. Львова

[4], считающего ГС "ласковым убийцей". Среди генотипов вируса ГС, циркулирующих в Северо-Западной Украине, выявлено преобладание генотипа 1b (85%), что совпадает с данными, полученными при изучении генотипов вируса ГС в других регионах России [5, 6].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Балиян М. С., Михайлов М. И.* // Вирусные гепатиты: Энциклопедический словарь. — М., 1994. — С. 69—78.
2. *Знайко О. О.* Острый вирусный гепатит С. (Клиника, диагностика, исходы): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1994.
3. *Кострица С. С.* Сероэпидемиологическая характеристика вирусного гепатита С на территории республики Молдова: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1993.
4. *Львов Д. К.* // Рос. гастроэнтерол. журн. — 1995. — № 1. — С. 4—6.
5. *Львов Д. К., Миширо С., Селиванов Н. А.* и др. // *Вопр. вирусол.* — 1995. — № 6. — С. 251—253.
6. *Львов Д. К.* // *Журн. микробиол.* — 1997. — № 1. — С. 70—77.
7. *Михайлов М. И., Попова О. В., Павлова И. П.* и др. // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 1995. — Т. 5, № 2. — С. 21—26.
8. *Мукомолов С. Л.* Вирусный гепатит С. Клинико-эпидемиологическая и лабораторная характеристика: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 1994.
9. *Муляр И. С.* Широта распространения маркеров гепатитов В и С у воспитанников детских интернатных учреждений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1993.
10. *Соринсон С. Н.* // Вирусные гепатиты в клинической практике. — СПб., 1996. — С. 204—234.
11. *Третьяк Т. А., Шахгильдян И. В., Яшина Т. Л.* и др. // *Вопр. вирусол.* — 1993. — № 3. — С. 137—138.
12. *Умиров С. Э.* Широта распространения и эпидемиологическая характеристика гепатита С в Южном Узбекистане: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1994.
13. *Шахгильдян И. В., Онищенко Г. Г., Хухлович П. А.* и др. // *Журн. микробиол.* — 1994. — № 5. — С. 26—32.
14. *Шахгильдян И. В., Кузин С. Н., Хухлович П. А.* и др. // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 1995. — Т. 5, № 2. — С. 15—20.
15. *De Mitri M. S., Poussin K., Vaccarini P.* et al. // *Lancet.* — 1995. — Vol. 345. — P. 413—415.
16. *Sharara A. I., Humi C. M., Hamilton J. D.* // *Ann. intern. Med.* — 1996. — Vol. 125. — P. 658—668.

Поступила 28.10.97