

Клинико–диагностические особенности различных генотипических форм хронического гепатита С (обзор литературы)

С. С. Веденская, М. П. Груздев

МУ ГКБ №40, кафедра «Внутренних болезней №1» ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург

Резюме

В обзоре представлены данные эпидемиологических исследований, касающихся регистрации известных в настоящее время генотипов HCV в различных регионах планеты. Одновременно обсуждены результаты научных изысканий, посвященных изучению роли HCV и его генотипов в формировании многообразных клинических проявлений и особенностей патогистологических изменений хронически протекающей HCV-инфекции.

Ключевые слова: хронический гепатит, генотипы, HCV-инфекция.

Введение

Имеющийся массив научно-практических публикаций последних лет по-прежнему свидетельствует о широкой распространенности HCV-инфекции во многих странах мира, что в конечном итоге создает серьезную медико-социальную проблему для здравоохранения этих государств [1, 2, 3, 4]. Глобальная распространенность инфекции, вызываемой HCV, по данным ВОЗ оценивается в среднем как 3% [2]. Что касается России, то болезненность гепатитом С (ГС) не выходит за пределы указанной цифры, при этом сохраняется уверенная тенденция к непрерывному ее росту [5]. В связи с ежегодным приростом числа больных с острыми формами ГС и высоким риском его хронизации (50-90 %) прогнозируется значительное увеличение количества больных HCV-циррозом печени [6, 7, 8, 9] с возможным увеличением их к 2015 году в 2 раза [10].

В тоже время современные проявления эпидемиологического процесса HCV-инфекции характеризуются увеличением выявления числа лиц с наличием антител к HCV в крови, увеличением числа микст-инфекций, изменением возрастного состава больных, структуры путей передачи HCV, ростом первичной заболеваемости хроническим ГС и увеличением показателей смертности населения от хронических гепатитов и цирроза печени [11, 12].

При этом важнейшей особенностью HCV считается его высокая изменчивость с образованием у одного и того же больного близкород-

ственных геномов, называемых квазивидами [13, 14]. Кроме того, гетерогенность ГС выражается также в существовании различных его групп, обозначаемых термином «генотип» и являющихся более стабильными формами, для появления которых требуется длительное время [15]. Распространенность же генотипов зависит главным образом от географического местоположения, в силу чего идентификация генотипа становится существенно необходимой в эпидемиологическом исследовании [16]. Еще большее значение приобретает решение вопроса о возможном влиянии генотипической характеристики HCV на клинические проявления ГС с последующим установлением особенностей в клинических, лабораторно-инструментальных и морфологических стигматах HCV-инфекции на протяжении всех этапов развития этой нозологической формы в диагностических и лечебных аспектах.

Генотипы HCV

К 2004 году описано 11 генотипов и более 70 подтипов HCV с неравномерным географическим распределением [17, 18, 19, 20]. Однако, согласно последней классификации, предложенной Simmonds P. et al. выделено 6 генотипов, а генотипы, ранее обозначенные как 7,8, 9, 10, 11 отнесены к субтипам 3 и 6 генотипов [21]. Наиболее изучены 1,2,3 генотипы HCV, которые максимально распространены в Европе, Канаде, США [15, 16]. 4 и 5 генотипы значительно чаще встречаются в некоторых странах Ближнего Востока и Египте [15, 22, 23]. 6 генотип пока регистрируется исключительно в Юго-Восточной Азии [6, 24]. Что касается России, то также как и в странах Се-

С. С. Веденская — очный аспирант кафедры «Внутренние болезни №1», ГОУ ВПО УГМА Росздрава;
М. П. Груздев — д. м. н.

верного полушария, чаще всего регистрируются 1,2,3 генотип HCV [12, 15]. При этом наиболее распространенным является 1b генотип (60-80%) [12, 15]. Частота выявления генотипа 1b в различных регионах Северной Евразии составляет 64,7%, на Дальнем Востоке — 80-83%, а в Центрально-Черноземном и Волго-Вятском регионах России — 50-56%. Генотип 1a наиболее часто типирован в Центральном, Северо-Западном, Волго-Вятском регионах (11,2-21,9%), в то время как на территории Восточной Сибири, в Центрально-Черноземном районе и на Урале его выявляют крайне редко (до 5%) [12]. Генотипы 3a, 2a и 2b в России также относят к редко выявляемым у лиц с наличием ВГС (3a — 5,6-18,9%; 2a и 2b — 4,7 — 0,5%) [12].

В последние годы наметилась явная тенденция к изменению в соотношениях генотипов HCV. Итак, в Европе по сравнению с прошлым десятилетием в зафиксировано увеличение доли генотипов 3a, 1a, 4 с одновременным уменьшением доли генотипов 1b и 2 [16, 22, 25]. В России также имеет место описанная выше тенденция [8, 12, 26]. Среди обсуждаемых причин к возможному изменению в будущем доминирующего сейчас 1b генотипа указывается широкое использование внутривенных наркотиков, особенно в молодежной среде [8, 26]. Дискутируется вопрос связи генотипа HCV с имеющимися путями инфицирования. По этому вопросу высказаны противоположные мнения. Есть указания об отсутствии какой-либо связи между этими феноменами [27], в других источниках установлена прямая связь между ними. При этом найдены взаимоотношения между распространением 1b генотипа с проводившимися ранее гемотрансфузиями, а 1a и 3a генотипов — с использованием наркотических веществ [28, 29, 30, 31, 32].

Клинические проявления HCV-инфекции и генотип вируса

Известно, что течение острого гепатита С в 70-80% случаев является бессимптомным [33, 34], поэтому хронический ГС часто диагностируется после клинически долгого латентного периода (от нескольких лет до 2-5 десятилетий после предполагаемого момента инфицирования), нередко уже на стадии цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы [35]. В то же время 20-25 % больных острым ГС имеют клинически очерченную симптоматику в виде желтушной формы [36, 37], а 49 — 100% больных хроническим ГС также имеют весьма отчетливые клинические проявления в виде астено-вегетативного и /или диспептического и болевого синдромов [38, 39, 40].

В этом плане вполне закономерен вопрос о вероятном влиянии генотипических особен-

ностей HCV на клиническое течение HCV-инфекции.

Однако если одна группа специалистов не усмотрела такой связи [27, 28, 41, 42], то другие авторы напрямую связывают эти явления [5, 15, 16]. К примеру, ряд исследователей не нашли никакой зависимости между генотипом HCV и наличием астеновегетативного синдрома [43, 44], другие же специалисты наоборот установили такую закономерность [5, 15, 45], правда, с разными генотипами HCV: с 1b генотипом [5, 15] и с 3a генотипом [45]. Кроме того, в ряде публикаций представлены данные о регистрации наиболее тяжелых клинических и гистологических изменений в печени у больных хроническим ГС с 1b генотипом [29, 46, 47], вплоть до развития декомпенсации цирроза печени [48].

Неоднозначно решается вопрос о взаимоотношениях генотипа HCV с риском развития гепатоцеллюлярной карциномы. Если одни авторы видят эту связь, причем через влияние 1b генотипа HCV [49, 50], то другие — напротив отвергают это положение [48].

Одновременно сделана попытка увязать высокую частоту хронизации острых форм HCV-инфекции с 1b генотипом вируса [46]. При этом среди РНК-положительных больных с генотипом 1 HCV-инфекция течет более агрессивно, чем у пациентов с указанной патологией, но имеющих 2 или 3 генотип вируса [51]. В то же время количество пациентов с РНК-негативным результатом в сыворотке крови при наличии 1 генотипа регистрируется существенно больше, нежели чем при наличии 2 или 3 генотипов HCV, что может быть связано с более частым разрешением у больных ГС с 1b генотипом [51].

Также остается нерешенным вопрос о взаимозависимости генотипа HCV с формированием внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции.

В ряде исследований не удалось найти какой-либо связи с указанным феноменом [15, 44, 52, 53, 54], и лишь в единичных работах представлены доказательства влияния 1b генотипа на клинически значимые проявления поражений других органов и систем при хроническом ГС [5]. Также в единичных работах высказаны суждения о возможной взаимобусловленности отдельных внепеченочных проявлений HCV-инфекции с генотипом HCV. К примеру, криоглобулинемия достаточно часто регистрировалась при 2-ом генотипе [55, 56], васкулит при 1генотипе [57], мембранопролиферативный гломерулонефрит при 2 генотипе [58], поражение периферической нервной системы и поздняя кожная порфирия — при 1b генотипе [59, 60].

Представлены данные о весьма высокой распространенности 2ас генотипа HCV у больных неходжкинскими В-клеточными лимфомами [61], а также такой микст — формы генотипов HCV как 1b+2b при поражении щитовидной железы в виде аутоиммунного тиреоидита у пациентов хроническим ГС с наличием антител к щитовидной железе [62]. В одном из исследований установлено, что сахарный диабет чаще возникает у лиц с 2а генотипом [63]. В то же время имеются противоположные мнения о невозможном объяснении увеличенного риска диабета у пациентов с ГС [64].

Морфологические проявления HCV-инфекции и генотип вируса

Анализ имеющихся немногочисленных данных литературы свидетельствует о крайней противоречивости полученных результатов. Представлены работы, в которых не обнаружено никакой связи между патологическими изменениями в гепатобиоптатах у больных хроническим ГС и генотипом HCV [65]. В других изысканиях найдены определенные различия у пациентов с изучаемой патологией в зависимости от генотипа HCV [66]. К примеру, ряд авторов считают, что стеатоз печени чаще встречается при 3а генотипе HCV [65, 67, 68, 70], в то время как другие полагают, что этот морфологический феномен может сосуществовать с HCV независимо от его генотипа [69, 71, 72]. При изучении стадийности морфологического субстрата хронического ГС одним исследователям удалось доказать наличие более выраженной степени фиброза при 1b генотипе [66], а другие не смогли найти какой-либо закономерности между генотипом HCV и процессом формирования фиброза [73]. Немаловажный интерес представляют работы, посвященные выявлению предполагаемой связи активности патологического процесса с генотипом HCV у больных хроническим ГС. Однако, подобные исследования представлены лишь единичными публикациями, в которых сделаны попытки увязать умеренную степень активности с 1b генотипом, а минимальную — с 3а генотипом HCV [5, 15, 16].

Заключение

Представленный анализ литературных данных свидетельствует о существенных противоречиях в сугубо важных для клиницистов вопросах, связанных с ролью HCV и его генотипов в инициации ряда клинических проявлений при поражении вирусной инфекцией печени, а также других органов и систем человеческого организма, решение которых может быть использовано в установлении предикторов клинического течения заболевания,

в решении диагностических задач и в выборе оптимальных схем лечебно-корректирующих мероприятий. Данная проблема требует дальнейшего интенсивного изучения с привлечением доказательного фактического материала.

Литература

1. Ершова О.Н., Шахгильдян И.В., Колонова Т.В. и др. Естественные пути передачи вируса гепатита С — современный взгляд на проблему. *Детские инфекции* 2006; 5(1): 16-18.
2. Bellentani S, Miglioli L, Bedogni G, Croce LS, Tiribelli C. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2005; 51(1): 15-29.
3. Blum H.E. Hepatitis C : state — of the art problem *РЖГПК* 2005; 15(1): 20-25.
4. Global Epidemiology of HCV infection. Public health challenges for controlling HCV infection. Geneva, Switzerland, May 13-14. 2002. *Viral Hepatitis* 2002, 7-11.
5. Дуданова О.П. Клинико-диагност. особенности и прогноз эффективности терапии различных фенотипических и генотипических форм хрон. гепатитов В,С и микст-гепатитов [Автореферат диссертации ...д.м.н.] СПб 2006.
6. Leung N. HCV Infection in Asia [abstract]. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: A5.
7. Бондаренко А.Л., Барамзина С.В. Неблагоприятные прогностические иммунологические и иммуногенетические факторы формирования цирроза печени у больных хроническим гепатитом С. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2006; 4: 54-59.
8. Цыкина М.Н., Севостьянова М.Н. Спектр генотипов вируса гепатита С, циркулирующих на территории Тамбовской области. *Мир вирусных гепатитов* 2007; 2: 2-7.
9. Brass V., Moradpour D., Blum H. *Molecular Virology of Hepatitis C Virus (HCV): 2006 Update.* *Int J Med Sci* 2006; 3: 29-34.
10. Sweeting M. J., De Angelis D., Brant L. J., Harris H. E., Mann A. G., Ramsay M. E. The burden of hepatitis C in England. *J Viral Hepat* 2007; 14: 570-576.
11. Ершова О.Н., Колонова Т.В., Шахгильдян И.В., Кузин С.Н., Кириллова И.Л., Розова А.В. Современная эпидемиологическая характеристика HCV-инфекции (на примере крупного промышленного центра Северо-Запада России — города Череповца). *Мир вирусных гепатитов* 2006; 3: 9-15.
12. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ; 2003.
13. Балаян М.С., Михайлов М.И. Энциклопедический словарь: вирусные гепатиты. — М.: Амипресс; 1999.
14. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. СПб.: Теза; 1998.
15. Складар Л.Ф., Иванис В.А., Попов А.Ф., Полушин О.Г. Распределение генотипов вируса гепатита С на территории Приморского края. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2005; 2: 72-74.
16. Svrtlih N., Delic D., Simonovic J. et al. Hepatitis C virus genotypes in Serbia and Montenegro: The prevalence and clinical significance. *World J Gastroenterol* 2007; 13(3): 355-360.
17. Henquell C., Cartau C., Abergel A. et al. High prevalence of hepatitis C virus type 5 in central France evidenced by a prospective study from 1996 to 2002. *J Clin Microbiol.* 2004; 42(7): 3030-5.
18. Hoofnagle J. C. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (5B): s21-s29.
19. Tokita H., Okamoto H., Luengrojjanakul P. et al. Hepatitis C virus variants from Thailand classifiable into five novel genotypes in the sixth (6b), seventh (7c, 7d) and ninth (9b, 9c) major genetic groups. *J Gen Virol* 1995; 76 (Pt 9): 2329-2335.

Полный список литературы см. на сайте www.urmj.ru