

**Динамика роста распространенности БА и распределения больных БА по степени тяжести (г. Лесной)**

Степень Тяжести	1999	2000	2001	2002 (регистр )	2000 эпид.иссл ед.
Легкая интерм.	18,4%	26,6%	28,3%	30%	45%
Легкая персист.	18,2%	22,6%	23,5%	24,5%	23%
Средней тяжести	38,8%	31,2%	30,4%	29,5%	20%
Тяжелая	24,6%	19,6%	17,8%	16%	12%
Число больных БА	353	439	494	636	2637
Доля от численности взрослого населения	0,7%	0,9%	1,0%	1,37%	5,67%

### **Характеристика внепеченочных проявлений у больных хроническим гепатитом С с генотипами 1b и 3a HCV**

М.П. Груздев, С.С. Введенская, Т.И. Северина, З.Э.Чечик

В настоящее время описан большой спектр внепеченочных проявлений (ВПП) при хронической HCV-инфекции. Частота регистрации указанных проявлений составляет в среднем 40 – 45%. При этом возможна ситуация, когда ВПП могут быть первыми клиническими стигматами хронического гепатита С (ХГС). Развитие ВПП связано с рядом факторов риска, среди которых наибольший вес имеют женский пол, возраст старше 60 лет, переливание крови и ее продуктов.

Описывается причинно - следственная связь между HCV-инфекцией и смешанной криоглобулинемией (СКГ), мембранопролиферативным гломерулонефритом и васкулитом. Криоглобулинемия при HCV-инфекции

развивается чаще у женщин, чем у мужчин, через несколько лет и даже десятилетий от начала заболевания и связана с активной репликацией вируса в В-лимфоцитах. При этом частота встречаемости СКГ варьирует от 16 % до 85%.

Вовлечение суставов, как правило, в виде артралгий - одно из наиболее частых внепеченочных проявлений ХГС. Артралгия встречается у 18,4% - 35 % больных HCV. Клиническая симптоматика в виде артралгий иногда может напоминать ревматоидный артрит, однако, явный ревматоидный артрит регистрируется менее чем у 10% больных HCV-инфекцией. Высокоспецифичные для ревматоидного артрита антикератиновые антитела либо отсутствуют, либо очень редко бывают у зараженных HCV пациентов с ревматологическими проявлениями. Ревматоидный фактор (РФ) обнаруживается у 14 -71% больных HCV- инфекцией. Однако его присутствие никак не связывается с поражением суставов при ХГС. В то же время вполне возможен вариант суставного синдрома при HCV-инфекции в виде непрогрессирующего артрита, по типу моно- или олигоартритов, с вовлечением крупных и мелких суставов без деструкции суставных поверхностей.

В литературе описывается тромбоцитопения, связанная с HCV-инфекцией. Частота тромбоцитопении по данным различных авторов составляет 10,2-41%. Установлено, что наличие анти-HCV антител в сыворотке крови, повышенный уровень АЛТ, возраст старше 65 лет и выраженный фиброз печени значительно связаны с развитием тромбоцитопении.

Проведенные исследования не ответили на вопрос, играет ли HCV-инфекция патогенетическую роль в развитии дисфункции щитовидной железы и аутоиммунного тиреоидита. Ассоциация между HCV-инфекцией и нарушением функции щитовидной железы была заподозрена в ряде исследований, но результаты их спорны. Некоторые авторы сообщают об увеличенном риске болезней щитовидной железы аутоиммунного генеза у больных ХГС. Другие считают, что HCV-инфекция не является фактором риска для развития аутоиммунного тиреоидита. Лишь небольшая часть больных, у

которых выявляются антитиреоидные антитела, имеет нарушения функции щитовидной железы, протекающие, как правило, субклинически. Было установлено, что наличие антител к щитовидной железе связано с женским полом. Выявляемость антител к щитовидной железе у лиц с хронической HCV-инфекцией в одних исследованиях составляет 14,7-31%]. При этом антитела к тиреоидной пероксидазе обнаруживаются в 5% , антитела к тиреоглобулину - в 2%, низкий уровень тироксина - в 10%. В другом исследовании отклонение от нормальных значений ТТГ( > 3,0 mU/L или <0,4 mU/L) составило 15,6 % , а тиреоидные антитела были обнаружены в 2,6%. В то же время имеется публикация, в которой не обнаружено изменений показателей тиреоидных гормонов у больных ХГС.

В связи с возможностью генотипирования HCV закономерно возникает вопрос о характере ВПП HCV-инфекции. Количество научных публикаций по этому вопросу незначительно, а выводы в этих изысканиях характеризуются полярной направленностью. Если одни авторы не смогли установить какой-либо связи ВПП с известными генотипами, то другие обнаружили ее, в частности с генотипом 2ас. Что касается СКГ, то часть исследователей выявили большую распространенность этого феномена при генотипе 1b, другие - при генотипе 2, третьи - при генотипе 3а. Существуют работы, в которых не удалось найти причинно – следственных отношений СКГ с каким - либо генотипом. В исследовании Quirós-Roldán E показано отсутствие связи между уровнем циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и генотипом вируса, а в работе Никитина В.Ю. более высокие уровни всех типов ЦИК ассоциировались с генотипом 1b HCV. Единичные публикации посвящены возможности взаимосвязи генотипа HCV и таких ВПП, как тромбоцитопения и поражение щитовидной железы. Так, de Almeida et al не выявили ассоциации между тромбоцитопенией и различными генотипами, а Huang MJ et al все же сумели показать более частое распространение смешанного генотипа 1b+2b у больных, имеющих серопозитивные антитела к щитовидной железе.

В связи с вышеизложенным становится очевидной **цель настоящего исследования** – выявить особенности внепеченочных проявлений у больных ХГС молодого возраста в том числе и с различными генотипами HCV.

### **Материалы и методы**

Обследовано 92 больных ХГС. Среди обследованных было 57 мужчин и 35 женщин в возрасте от 17 до 38 лет (средний возраст  $27,14 \pm 0,48$  лет), причем 67,4 % пациентов имели возраст до 30 лет. Длительность заболевания можно было установить лишь условно, опираясь на возможные факторы риска заражения. Длительность заболевания колебалась от 0,5 до 12 лет (в среднем составляла  $2,81 \pm 0,31$  лет). Диагноз ХГС верифицирован определением содержания вирусной РНК в ПЦР с использованием тест-системы «АмплиСенс HCV-240/ВКО-440» (ЦНИИ Эпидемиологии МЗ РФ, г.Москва), антител к структурным и неструктурным белкам методом ИФА в сыворотке крови с помощью тест-системы ЗАО «Вектор-Бест» III поколения при отсутствии серологических маркеров гепатитов А, В, Д (анти-HAV IgM, HBsAg, анти-HDV). Генотипирование проводилось с помощью наборов «АмплиСенс HCV-Генотип» (ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ, г.Москва). Распределение генотипов ХГС оказалось следующим: генотип 3a выделен у 48 человек (52,2%), генотип 1b – у 41 человека (44,6 %), генотип 2 – у 3 человек (3,3%).

Полуколичественный С-реактивный белок (СРБ), РФ в сыворотке крови определялись методом латекс-агглютинации сыворотки больного с использованием анти СРБ - латекс суспензии, анти РФ – латекс суспензии фирмы «Ольвекс Диагностикум» (г. Санкт - Петербург). Общую гемолитическую активность комплемента (ГАК) определяли по методике Резниковой Л.С. Уровень ЦИК в сыворотке определяли по методу Гашковой В. Г. и соав. Качественное определение криоглобулинов проводилось в капиллярах после инкубации при температуре +4°C.

Для исследования функционального состояния щитовидной железы в сыворотке крови определяли количественное содержание гормона СТ4 (свободный тироксин), ТТГ (тиреотропный гормон), АТ-ТГ (антитела к

тиреоглобулину) и АТ-ТПО (антитела к тиреоидной пероксидазе) методом иммуноферментного анализа с использованием наборов ТироидИФА (ЗАО Алкор Био, г. Санкт-Петербург). В связи с малым количеством больных, имевших генотип 2, они были исключены из исследования. Таким образом, в работе оказалось 89 пациентов ХГС, которые были разделены на две группы:

-1-я группа - 41 больных с генотипом вируса 1b

-2-я группа - 48 больных с генотипом 3a.

### Результаты

Полученные в результате анализа литературы данные свидетельствуют о большом разбросе частоты выявления криоглобулинемии и ревматоидного фактора у больных ХГС: соответственно 16-62%; 14-71%. Результаты собственных исследований не вышли за пределы колебаний вышеуказанных параметров.

Данные о частоте клинико-лабораторных изменений у больных ХГС с генотипами 1b и 3a представлены в табл. 1

Таблица 1

**Частота клинико-лабораторных изменений у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса(%)**

Показатель	Генотип 1b, n= 36	Генотип 3a, n=43	P
Повышение СРБ	5,6	11,6	0,344
Повышение РФ	13,9	30,2	0,085
Повышение ЦИК	77,8	55,8	0,040 *
Снижение СН50	58,3	44,2	0,261
Криоглобулинемия	19,4	23,3	0,681
Артралгии	11,1	14,0	0,748
Тромбоцитопения	19,4	18,6	0,924

\*Статистически достоверное отличие

Анализ изменения иммунологических показателей обнаружил достоверно большую частоту повышения ЦИК у пациентов с генотипом 1b в сравнении с генотипом 3a (соответственно 77,8% против 55,8%,  $p=0,04$ ). Повышение РФ чаще отмечалось у больных с генотипом 3a в сравнении с больными с генотипом 1b. При этом отмечена тенденция к достоверному результату (соответственно 30,2% против 13,9%,  $p=0,085$ ).

Данные о значениях иммунологических показателей, выраженных в абсолютных величинах, представлены в табл. 2

Таблица 2

**Абсолютные значения иммунологических показателей крови у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса (M±m)**

Показатель	Генотип 1b, n= 36	Генотип 3a, n=43	P
СРБ (мг/мл)	2,0±1,29	3,63±1,59	0,440
РФ (МЕ/мл)	12,67±5,91	37,09±9,22	0,036*
ЦИК (у.е.)	80,06±4,55	85,02±6,71	0,440
ГАК (Ед)	39,89±0,70	42,20±0,87	0,047*

\*Статистически достоверное отличие

Сопоставление результатов выявило существенное увеличение абсолютных значений РФ у лиц с генотипом 3a в сравнении с пациентами, имевшими генотип 1b (соответственно 37,09± 9,22 МЕ/мл против 12,67 ± 5,91 МЕ/мл,  $p=0,036$ ), а также достоверное снижение гемолитической активности комплемента при генотипе 1b в сравнении с пациентами с генотипом 3a (соответственно 39,89 ± 0,70 против 42,20±0,87,  $p=0,047$ ).

Данные о патологических изменениях функционально-иммунологического состояния щитовидной железы у больных ХГС с генотипами 1b и 3a представлены в табл. 3

Таблица 3

Частота патологических изменений функционально-иммунологического состояния щитовидной железы у больных ХВГ-С в зависимости от генотипа вируса

Показатель	Генотип 1b, n= 32	Генотип 3a, n=44	P
ТТГ (%)	3,1	6,8	0,477
СТ4 (%)	3,1	4,5	0,754
АТТГ (%)	0	2,3	0,391
АТТПО (%)	6,3	9,1	0,650
ТТГ (мкМЕ/мл)	1,74±0,15	1,55±0,14	0,330
СТ4 (пмоль/л)	16,84±0,85	16,10±0,66	0,298
АТТГ (Ед/мл)	7,14±1,47	7,72±1,65	0,409
АТТПО (Ед/мл)	14,42±7,66	11,72±3,07	0,559

Сравнение полученных результатов не выявило достоверных отличий как по функциональным (ТТГ, СТ4), так и по иммунологическим (АТТГ, АТТПО) параметрам у больных ХГС с 1b и 3a генотипами. Однако следует отметить, что повышение ТТГ и АТ-ТПО у пациентов с генотипом 3a встречалась соответственно в 2,2 и 1,4 раза чаще, чем у лиц с генотипом 1b.

#### Обсуждение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что такие признаки ВПП как артралгии, СКГ, РФ, тромбоцитопения, изменения в тиреоидном статусе, не вышли за пределы частоты встречаемости указанных стигматов, опубликованных в научных изысканиях. Однако анализ полученных данных позволяет сделать вывод, что частота встречаемости СКГ имеет закономерную тенденцию к учащению по мере увеличения возраста больных ХГС и длительности заболевания. Так, частота криоглобулинемии в исследуемой нами группе больных со средним возрастом больных 27,14±0,48 лет и средней длительностью заболевания 2,81 ± 0,31 лет, составляла 21,5%, в то время как по данным Zignego A. и Casoub P. – соответственно у 32,2% и 46

% больных со средним возрастом соответственно  $60 \pm 7,5$  лет и  $46 \pm 16$  лет и средней длительностью заболевания соответственно  $8,4 \pm 5,5$  лет и  $29,5$  лет.

Частота выявления РФ также возрастала с увеличением возраста пациентов. Если в нашем исследовании частота выявления РФ составляла 21,2% при среднем возрасте больных  $27,14 \pm 0,48$  лет, то в исследованиях Ramos-Casals M. et al и Pawlotsky JM. соответственно 56% и 71% при среднем возрасте пациентов 50 лет и 52 года.

Что касается феномена артралгии, то выявляемость этого симптома, по - видимому, явно не зависит от возраста. Так, артралгии регистрируются в 12,7% случаев в нашем исследовании при среднем возрасте пациентов  $27,14 \pm 0,48$  лет, а в работах Sacoub P. et al и Lee YH. – соответственно у 19% и 35% больных со средним возрастом соответственно  $46 \pm 16$  лет и  $56,9$  лет.

Тот же самый вывод можно сделать в отношении тромбоцитопении и изменений в тиреоидном статусе. Тромбоцитопения в нашем исследовании выявлена у 19% больных со средним возрастом  $27,14 \pm 0,48$  лет, а публикации Stefanova-Petrova DV у 31,6 % больных со средним возрастом 60 лет. Антитела к тиреоглобулину и пероксидазе в нашем исследовании выявлялись соответственно в 1,3% и 7,9% при среднем возрасте  $27,14 \pm 0,48$  лет, а в исследовании Sacoub P. соответственно в 2% и 5% при среднем возрасте  $46,7$  лет. Суммарная частота выявления антител к щитовидной железе в нашем исследовании составила 10% при среднем возрасте пациентов  $27,14 \pm 0,48$  лет, а в исследовании Stefanova-Petrova DV и Бушуева Н.В соответственно у 14,7% и 22,4% больных со средним возрастом соответственно  $50,16 \pm 16,08$  лет и мужчины-  $30,5$  лет, женщины –  $37,5$  лет.

В отношении влияния генотипа на присутствие криоглобулинемии, следует признать, что нами, как в работе Nogсајаdа JP не получено достоверных различий по вышеуказанному феномену у больных ХГС с различными генотипами HCV. Однако существуют исследования, в которых выявлена связь криоглобулинемии с определенным генотипом более старших возрастных групп. Так, в исследовании Viganі AG. криоглобулинемия чаще выявлялась при



За генотипе у больных со средним возрастом - 43 года, в публикации Zignego AL при генотипе 2 со средним возрастом  $60 \pm 7,5$  лет. Особо следует подчеркнуть, что получены существенные различия в изменении ряда иммунологических показателей таких, как ГАК, РФ, ЦИК у больных ХГС молодого возраста в зависимости от генотипа HCV. Так, гиперпродукция патогенных ЦИК и снижение ГАК достоверно чаще регистрируются при генотипе 1b HCV (соответственно  $p=0,04$  и  $p=0,047$ ), в то время как повышение содержания РФ – достоверно чаще при генотипе 3a ( $p=0,036$ ). Что касается повышенного содержания ЦИК у больных ХГС, то здесь наши данные также совпадают с работой Никитина В.Ю., в которой показаны достоверно более высокие уровни ЦИК при генотипе 1b, при этом возраст больных в указанной публикации и в нашей сопоставим (соответственно  $32,4 \pm 0,52$  года и  $27,14 \pm 0,48$  лет). Не получено существенных различий в частоте регистрации тромбоцитопении у больных ХГС молодого возраста в зависимости от генотипа HCV. Подобный вывод сформулирован и в работе de Almeida AJ., где возраст пациентов был явно больше в сравнении с исследованной нами группой больных (соответственно  $57,1 \pm 12,6$  лет и  $27,14 \pm 0,48$  лет). Кроме того, также не удалось получить репрезентативных данных по изменению тиреоидного статуса у больных с генотипами 1b и 3a HCV.

#### **Выводы**

1. Выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости патогенных ЦИК ( $p=0,04$ ) и снижение ГАК ( $p=0,047$ ) при генотипе 1b HCV у больных ХГС молодого возраста.
2. Установлено достоверное увеличение активности РФ ( $p=0,036$ ) при генотипе 3a HCV у больных ХГС молодого возраста.
3. Зафиксировано достоверное увеличение частоты встречаемости РФ ( $p=0,020$ ) у больных ХГС молодого возраста с криоглобулинемией в сравнении с группой пациентов без криоглобулинемии.

4. У больных ХГС молодого возраста в сочетании с криоглобулинемией длительность инфекционного процесса в 3,2 раза превышает соответствующий показатель у пациентов без криоглобулинемии ( $p < 0,0001$ ).

## **ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С РАЗЛИЧНЫМИ ГЕНОТИПАМИ HCV**

Груздев М.П., Веденская С.С., Крохина Н.Б.

В литературных источниках последних лет описаны определенные морфологические изменения в ткани печени у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГ-С). При этом ряд патологических признаков представлен в качестве достаточно характерных для хронической HCV - инфекции, с квалификацией их как «неспецифические морфологические маркеры ХВГ-С». Среди них по данным литературы наибольшее внимание уделено количественным и качественным характеристикам жировой дистрофии, наличию лимфоидных фолликулов, а также изменениям желчных проточков. Частота обнаружения этих маркеров колебалась в очень большом диапазоне. Так, стеатоз выявлялся в 15,3% – 89,5% случаях, лимфоидные фолликулы в 17,8% - 84,6%, изменения в желчных проточках в 14,9%-39,3%.

Естественно возникал вопрос о возможной причине обсуждаемых феноменов. В частности среди многих нерешенных вопросов в проблеме ХВГ-С существенное значение имеют аспекты, касающиеся морфологических изменений в печени в зависимости от генотипа. Опубликованы весьма немногочисленные работы, пытавшиеся изучить данную проблему. При этом полученные результаты отличались достаточной противоречивостью. Так, стеатоз по мнению ряда авторов чаще встречался при генотипе 3а HCV, в то время как другие полагали, что этот морфологический феномен может сосуществовать с HCV независимо от его генотипа и даже чаще встречаться при генотипе 1b. Повреждение желчных проточков чаще фигурировало при