

## ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ (14.01.09)

УДК 616.36-002.2:616.98-022.6(470.43)

DOI: 10.17816/2075-2354.2018.18.80-85

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ В САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ

**Е.А. Зайцева, Л.Л. Попова, Е.А. Константинова**

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Зайцева Е.А., Попова Л.Л., Константинова Е.А. Сравнительная характеристика пациентов с хроническим вирусным гепатитом различной этиологии в Самарской области // Аспирантский вестник Поволжья. – 2018. – № 1–2. – С. 80–85. doi: 10.17816/2075-2354.2018.18.80-85

Поступила в редакцию: 04.12.2017

Принята к печати: 20.02.2018

▪ В статье представлен анализ результатов комплексного обследования больных хроническим гепатитом В, С и микст-гепатитом (В + С), проживающих в Самарской области. Анализировались основные клинико-эпидемиологические, лабораторные, инструментальные данные. Больные микст-гепатитом (В + С) отличались более высокой вирусной нагрузкой по одному или двум вирусам (преимущественно по вирусу гепатита С) и характеризовались наличием быстрого прогрессирования фиброза печени (у большинства пациентов к моменту обращения зарегистрирована стадия F3), что диктует необходимость безотлагательного проведения этиотропной терапии этим больным.

▪ **Ключевые** слова: хронический гепатит В, С, микст-гепатит (В + С), Самарская область.

## COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS OF DIFFERENT ETIOLOGY IN THE SAMARA REGION

**E.A. Zayceva, L.L. Popova, E.A. Konstantinova**

Samara State Medical University

For citation: Zayceva EA, Popova LL, Konstantinova EA. Comparative characteristics of patients with chronic viral hepatitis of different etiology in the Samara region. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2018;(1-2):80-85. doi: 10.17816/2075-2354.2018.18.80-85

Received: 04.12.2017

Accepted: 20.02.2018

▪ This paper presents an analysis of the results of complex examination of patients with chronic hepatitis B, C and mixed (B + C) living in the Samara region. The main clinical-epidemiological, laboratory, instrumental data were analyzed. Patients with mixed hepatitis (B + C) were revealed to have a higher viral load of one or two viruses (mainly on virus hepatitis C) and were characterized by an advanced stage of liver fibrosis (F3). This indicates the urgent need to initiate antiviral therapy in patients of this group.

▪ **Keywords:** chronic hepatitis B, C, mixed hepatitis (B + C), Samara region.

## Введение

Вирусные гепатиты — серьезная медико-социальная и экономическая проблема мирового здравоохранения [5]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире насчитывается более 500 млн человек, инфицированных вирусами гепатита В, С и дельта, а признаки текущей или перенесенной инфекции имеются примерно у 2 млрд человек [2, 5, 6]. Среди 350 млн больных хроническим вирусным гепатитом В у 10 % обнаруживаются маркеры HCV и у 5 % — HDV-инфекции одновременно [1, 5, 6, 8]. В настоящее время

возникла реальная возможность с помощью этиотропного лечения предотвратить неблагоприятные исходы вирусных гепатитов (цирроз печени, гепатоцеллюлярную карциному). Формируемый в Самарской области регистр пациентов, по которому будет осуществляться лечение больных, нуждается в детальном изучении [2, 9]. До настоящего времени в Самарской области анализировались эпидемиологические и клинико-лабораторные данные больных моноинфекциями (хронический гепатит В и С), но сравнительная характеристика этих пациентов и боль-



ных микст-гепатитом (В + С) не проводилась [3, 4, 6].

**Цель исследования** — дать сравнительную клинико-эпидемиологическую, лабораторную и инструментальную характеристику больным хроническими гепатитами В, С и микст (В + С), находящимся в регистре Самарской области.

## Материалы и методы

На базе Самарского областного гепатологического центра и клиники инфекционных болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России был проведен анализ результатов комплексного обследования больных хроническим гепатитом В (ХГВ), хроническим гепатитом С (ХГС) и хроническим гепатитом микст (В + С) (ХГ (В + С)). Характер исследования — поперечное (cross-sectional studie), обсервационное. Период формирования выборки — с 1 января 2015 г. по 28 февраля 2017 г. Критерии исключения — пациенты с циррозом печени (фиброз F4). Диагноз был поставлен в соответствии с рекомендациями, принятыми Всемирным конгрессом гастроэнтерологов (WCOG, Лос-Анджелес, 1994), Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (EASL, 2016). Анализировались клинико-эпидемиологические, лабораторные, инструментальные данные. Исследование биохимических параметров функции печени в сыворотке крови проводили на автоматическом биохимическом анализаторе «Hitachi-902» фирмы «Roch-Diagnostics». Специфическое обследование включало в себя метод ИФА с определением HBsAg, HBeAg, anti-HBc, anti-HBe, anti-HBs, анти-HCV сумм в сыворотке крови на анализаторе «Architecti 2000». Качественное и количественное вирусологическое исследование проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с помощью набора реагентов «РеалБест ДНК ВГВ» с чувствительностью 15 МЕ/мл; «РеалБест РНК ВГС» с чувствительностью 15 МЕ/мл (ЗАО «Вектор Бест»,

г. Новосибирск). Уровень АЛТ измерялся на анализаторе «Cobas INTEGRA 400 plus» фирмы «Hoffmann La Roche», Германия. Состояние ткани печени оценивалось по данным УЗИ на аппарате «Ecube 9» с применением технологии DynamicMRTM; эластографии — на аппарате «FibroScan FS-502». Стадия фиброза печени определялась с помощью пункционной биопсии с анализом биоптатов по шкале METAVIR.

Статистический анализ данных выполняли с помощью программы SPSS-21. Применяли критерии  $\chi^2$  Пирсона, Манна – Уитни-Вилкоксона, Краскела – Уоллиса. В работе при описании количественных признаков рассчитывались среднее арифметическое и его ошибка. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Под наблюдением находилось 388 пациентов с хроническими вирусными гепатитами различной этиологии. Маркеры HBV-инфекции были выявлены у 58 из них (14,9 %); HCV — у 296 (76,3 %) и микст-гепатита (В + С) — у 34 (8,8 %) пациентов.

Данные о распределении больных по полу, возрасту и индексу массы тела (ИМТ) представлены в таблице 1.

Выявлен ряд статистически значимых отличий в половозрастном составе групп: мужчин оказалось больше среди инфицированных микст-инфекцией и ХГВ, по сравнению с группой пациентов ХГС ( $\chi^2 = 5,0$ ;  $p_{2-3} = 0,027$ ;  $p_{1-2} = 0,021$ ); более старшие пациенты были выявлены в группе ХГ (В + С) по сравнению с пациентами группы ХГВ ( $p_{1-2} = 0,026$ ).

Профессиональная деятельность всех обследованных ( $n = 388$ ) была связана как с умственным трудом — студенты, служащие, частные предприниматели (41 %), так и с физическим трудом — рабочие специальности (36 %). Остальные пациенты (23 %) характер работы не указали. Факторы профессиональной вредности, влияющие на течение хрониче-

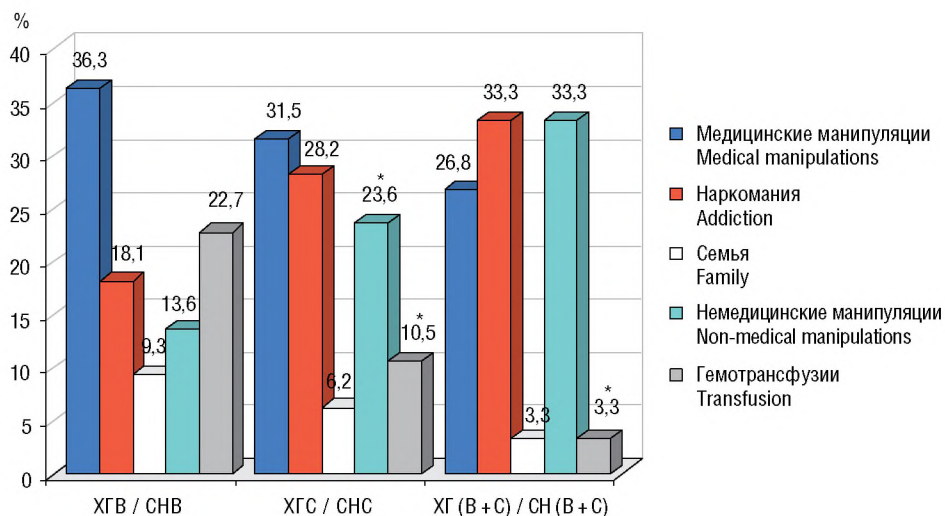
Таблица 1 / Table 1

Распределение больных хроническим вирусным гепатитом различной этиологии по полу, возрасту и ИМТ ( $M \pm m$ )  
Sex, age BMI ( $M \pm m$ ) distribution of patients with chronic viral hepatitis of various etiology

Критерий	ХГВ $n = 58$ (1)	ХГС $n = 296$ (2)	ХГ (В + С) $n = 34$ (3)	$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
Мужской пол, абс, %	21 (78 %)	199 (61 %)	28 (82 %)	0,021	0,848	0,027
Возраст, лет	$32,4 \pm 2,9$	$36,2 \pm 2,8$	$41,3 \pm 1,3$	0,557	0,026	0,539
ИМТ, (кг/м <sup>2</sup> )	$25,3 \pm 4,1$	$26,1 \pm 1,3$	$25,6 \pm 4,5$	0,817	0,963	0,904

Примечание: статистически значимо при  $p < 0,05$ .





**Рис. 1.** Основные факторы риска инфицирования у больных хроническими вирусными гепатитами ( $n = 186$ ), %; \* статистически значимо при  $p < 0,05$

**Fig. 1.** The main risk factors for infection in patients with chronic viral hepatitis ( $n = 186$ ), %; \* statistically significant at  $p < 0.05$

ческого процесса в печени у наблюдаемых пациентов, установлены не были.

На перенесенный острый гепатит В в анамнезе указывали 30 (7,7 %) и на острый гепатит С — 12 (3,1 %) обследуемых. У 166 (42,8 %) пациентов ХГВ на стадии хронического процесса был выявлен ХГС, сопровождающийся печеночными и внепеченочными признаками. У 132 (34 %) человек хронический вирусный процесс в печени зарегистрирован при профилактическом обследовании.

Со слов пациентов, предположительный путь инфицирования удалось установить у 186 человек, что составило 47,9 % от общего числа инфицированных. Так, в анамнезе отмечались гемотрансфузии, медицинские манипуляции, внутривенное введение нарко-

тиков, донорство, профессиональный контакт с кровью (рис. 1). Изучение факторов риска инфицирования показало, что значительная часть пациентов в группах с моноинфекцией связывает свое заболевание с медицинскими манипуляциями. В группе больных с микст-гепатитом преобладали наркомания и немедицинские манипуляции.

Статистически значимо различаются доли пациентов, заразившихся при гемотрансфузиях в группах: ХГВ–ХГС ( $p = 0,021$ ) и ХГВ–ХГ (В + С) ( $p = 0,027$ ), а также доли заразившихся немедицинским путем ХГВ–ХГС ( $p = 0,031$ ).

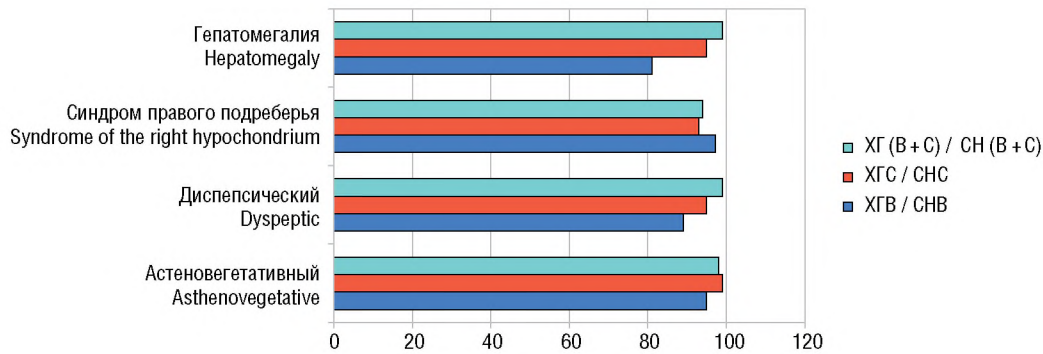
Предполагаемый срок инфицирования у пациентов с установленными путями передачи инфекции ( $n = 186$ ) оказался менее 3 лет

Таблица 2 / Table 2

**Распределение больных хроническим вирусным гепатитом по уровню вирусной нагрузки, абс. (%)**  
**Distribution of patients with chronic viral hepatitis according to the level of viral load, abs. %**

Уровень нагрузки	ХГВ (1)	ХГС (2)	ХГ (В + С) (3)		$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-4}$
			ХГВ (3)	ХГС (4)			
Низкая	20 (28 %)	23 (22 %)	9 (26 %)	6 (18 %)	0,411	0,972	0,751
Умеренная	40 (56 %)	47 (47 %)	11 (32 %)	16 (47 %)	0,267	0,044	0,856
Высокая	12 (16 %)	32 (31 %)	14 (42 %)	12 (35 %)	0,031	0,012	0,779

**Примечание:** статистически значимо при  $p < 0,05$ . При ХГВ уровень вирусной нагрузки считался низким при ПЦР ДНК HBV менее 2000 МЕ/мл, умеренным — от 2000 до 20 000 МЕ/мл, высоким — более 20 000 МЕ/мл; при ХГС уровень вирусной нагрузки считался низким при ПЦР РНК HCV менее 400 000 МЕ/мл, умеренным — 400 000–800 000 МЕ/мл, высоким — более 800 000 МЕ/мл.



**Рис. 2.** Частота встречаемости ведущих клинических синдромов у больных ХВГ (%); \*  $p < 0,05$  по сравнению с другими синдромами

**Fig. 2.** Occurrence of the main clinical syndromes in patients with CVH (%); \*  $p < 0.05$  in comparison with other syndromes

у 8 % обследуемых; от 3 до 7 лет установлен у 18 %; от 7 до 10 лет — у 23 %; 10 и более лет — у 51 % обследуемых. Проанализировав возможные сроки инфицирования в разных группах, были получены следующие данные: у 68 % больных ХГВ срок инфицирования составил от 7 до 10 лет, в группе пациентов с ХГС у 84 % — более 10 лет, при микст-гепатите (В + С) у 56 % — от 5 до 7 лет.

При исследовании ИФА НВsAg позитивных больных были получены следующие данные: НВsAg-негативных пациентов было 51 (87,9 %), НВsAg-позитивные составили 7 (12,1 %) случаев. При исследовании генотипа ДНК НВV в 49 (84,5 %) случаях выявлены больные с генотипом D, больных с генотипом А было 6 человек (10,3 %), комбинированный генотип А + D встретился в двух случаях (3,4 %), у одного больного генотип не типировался. При исследовании генотипа РНК HCV у 187 (63,2 %) пациентов был выявлен генотип 3a, у 91 (30,7 %) — генотип 1b, а у остальных 18 (6,1 %) — генотип микст (1b + 3a, 1b + 2).

В группе пациентов с микст-гепатитом (В + С) вирус гепатита В был представлен в 100 % случаев НВsAg-негативным, D генотипом; вирус гепатита С у 18 (52,9 %) человек представлен 3a генотипом; у 16 (47,1 %) — генотипом 1b.

Проведя анализ уровня вирусной нагрузки, мы получили следующие данные, представленные в таблице 2.

Среди наблюдаемых больных во всех группах преобладали пациенты с умеренным или высоким уровнем вирусной нагрузки по одному или двум вирусам (В, С). При сравнении между собой групп пациентов с моноинфекциями, мы видим значимые различия только при высокой вирусной нагрузке, где доля таких пациентов в группе ХГС выше ( $p_{1-2} = 0,031$ ).

При сравнении вирусной нагрузки у больных ХГВ при моно- и микст-инфекциях чаще регистрировались пациенты с высокой вирусной нагрузкой при микст-инфекции ( $p_{1-3} = 0,012$ ). Между группами пациентов с ХГС и микст-инфекцией значимых различий не выявлено.

Учитывая присутствие клинических признаков заболевания у 93,8 % обследуемых, анализ был проведен в группе из 364 человек, у которых были обнаружены следующие синдромы: астеновегетативный — у 98 %, диспепсический — у 90,9 %, синдром правого подреберья — у 81 %. Статистически значимых различий между группами по этим синдромам не получено.

Из объективных признаков: гепатомегалия регистрировалась у больных при микст-инфекции в 99 %, что статистически значимо отличалось от данных группы ХГВ. Удельный вес этих синдромов в структуре клинических проявлений у больных в группах сравнения представлен на рисунке 2.

При исследовании биохимических показателей более высокая степень цитолитической активности наблюдалась в группе больных с микст-гепатитом ХГ (В + С) (таблица 3).

В зависимости от выраженности фиброза исследуемые больные распределились следующим образом: у 28,5 % человек был диагностирован слабый фиброз (F1), у 37,7 % — умеренный (F2) и у 33,8 % обследуемых — выраженный фиброз печени (F3).

При проведении межгруппового сравнительного анализа были получены данные, представленные на рисунке 3. В группе больных микст-гепатитом пациенты с минимальным фиброзом (F1) составили 14,7 %, т. е. статистически значимое меньшее число таких пациентов, чем в группах сравнения: ХГВ (28,5 %) и ХГС (32,7 %), и, напротив, в группе



Таблица 3 / Table 3

Сравнительная характеристика биохимических показателей у больных ХВГ ( $M \pm m$ )  
Comparative characteristics of biochemical parameters in patients with CVH ( $M \pm m$ )

Биохимические показатели	Референс-значения	ХГВ ( $n = 58$ )	ХГС ( $n = 296$ )	ХГВ + С ( $n = 34$ )
Общий билирубин, мкмоль/л	8,5–20,5 мкмоль/л	14,1 ± 0,9	11,3 ± 2,1	29,3 ± 6,4 <sup>**^</sup>
Прямой билирубин, мкмоль/л	0–3,4 мкмоль/л	4,1 ± 1,5	3,2 ± 0,7	8,4 ± 2,6 <sup>^</sup>
АЛАТ, Ед/л	до 35 Ед/л	74,2 ± 9,3	83,4 ± 3,1	160,6 ± 4,3 <sup>**</sup>
ГГТП, Ед/л	до 40 Ед/л	35,7 ± 11,6	44,1 ± 2,3	35,6 ± 2,4
ХС, ммоль/л	до 6,2 ммоль/л	4,7 ± 0,8	4,9 ± 1,5	4,0 ± 1,2
ЩФ, Ед/л	30–110 Ед/л	154,6 ± 9,5	152,5 ± 6,1	194,6 ± 11,3 <sup>^</sup>

Примечание: статистически значимые различия: \*  $p < 0,05$  и \*\*  $p < 0,01$  по сравнению с группой больных ХГВ; <sup>^</sup>  $p < 0,05$  и <sup>^^</sup>  $p < 0,01$  по сравнению с группой больных ХГС.

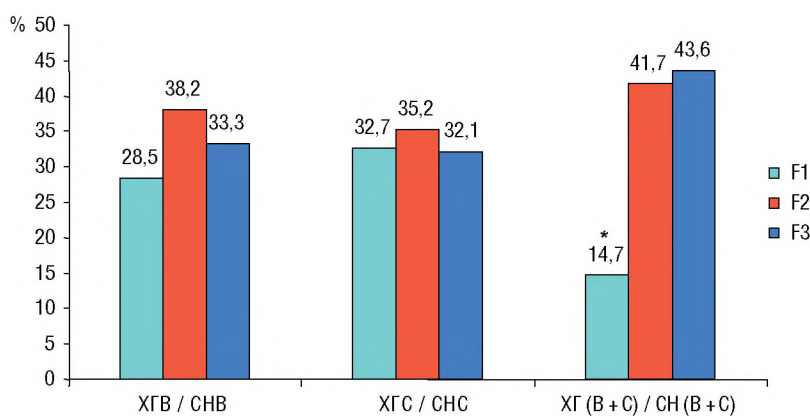


Рис. 3. Распределение больных ХВГ по стадиям фиброза печени, %; \* статистически значимо при  $p < 0,05$

Fig. 3. Distribution of patients with CHV depending on the hepatic fibrosis stages, %; \* statistically significant at  $p < 0.05$

с микст-гепатитами (В + С) преобладали больные с более продвинутой стадией фиброза (F2 и F3 по METAVIR), составившие 85,3 % от числа обследованных, что превышало показатели пациентов с моноинфекцией ХГС (67,3 %) и ХГВ (71,5 %).

инфекциях на момент первичного обращения. Это свидетельствует о более быстром прогрессировании процесса у пациентов ХГ (В + С), что необходимо учитывать при планировании этиотропной терапии пациентам регистра.

Конфликт интересов отсутствует.

### Заключение

Среди пациентов с ХГВ, ХГС и ХГ (В + С), находящихся в регистре Самарской области, преобладали лица молодого трудоспособного возраста, с уровнем АЛАТ более 2–3N, с умеренной и высокой вирусной нагрузкой. Больные ХГ (В + С) отличались более высокой вирусной нагрузкой по одному или двум вирусам (преимущественно по вирусу гепатита С) и характеризовались наличием продвинутой стадии фиброза печени (F3) при меньшей длительностью заболевания, чем при моно-

### Список литературы

1. Абдурахманов Д.Т., Крель П.Е., Лопаткина Т.Н., и др. Хронический гепатит D: клиническая характеристика, течение и прогноз // Клиническая гепатология. – 2010. – № 1. – С. 47–50. [Abdurakhmanov DT, Crelle PJe, Lopatkina TN, et al. Khronicheskiy gepatit D: klinicheskaya kharakteristika, techenie i prognoz *Klinicheskaya gepatologiya*. 2010;(1):47-50. (In Russ.)]
2. Есмембетов К.И., Абдурахманов Д.Т., Одинцов А.В., и др. Риск прогрессирования и причины летального исхода при хроническом вирусном микст-гепатите // Российский журнал гастроэнтерологии,

- гепатологии, колопроктологии. – 2013. – Т. 23. – № 3. – С. 49–55. [Esmembetov KI, Abdurakhmanov DT, Odintsov AV, et al. Risk progressirovaniya i prichiny letal'nogo iskhoda pri khronicheskom virusnom mikstgepatite. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2013;23(3):49-55. (In Russ.)]
3. Зайцева Е.А. Характеристика больных хроническим вирусным гепатитом В в Самарской области // Аспирантский вестник Поволжья. – 2015. – № 5–6. – С. 252–255. [Zaytceva EA. Characteristics of patients with chronic viral hepatitis in the Samara region. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2015;(5-6):252-255. (In Russ.)]
  4. Константинов Д.Ю. Клинико-эпидемиологическая характеристика больных хроническим гепатитом С в зависимости от генотипа вируса, проживающих в Самарской области // Аспирантский вестник Поволжья. Медицина. – 2013. – № 5–6. – С. 30–34. [Konstantinov DYU. Clinoco-epidemic features of patients with chronic hepatitis C considering virus genotype in the Samara region. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2013;(5-6):30-34. (In Russ.)]
  5. Нечаев В.В., Мукомолов С.Л., Назаров В.Ю., и др. Хронические вирусные гепатиты: прошлое, настоящее, будущее // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – № 3. – С. 4–9. [Nechaev VV, Millers SL, Nazarov VYu, et al. Chronic viral hepatitis: past, present, future. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2013;(3):4-9. (In Russ.)]
  6. Попова Л.Л. Клинико-патогенетическое обоснование стратегии и тактики иммунотерапии при хроническом вирусном гепатите С: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Санкт-Петербург, 2009. – 337 с. [Popova LL. Kliniko-patogeneticheskoe obosnovanie strategii i taktiki immunoterapii pri khronicheskom virusnom gepatite S. [dissertation] Saint Petersburg; 2009. 337 p. (In Russ.)]
  7. Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus hepatitis C virus coinfection: Epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(4):512-20. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05384.x.
  8. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012;57(1):167-185. doi: 10.1016/j.jhep.2012.02.010.
  9. World Health Organization. Hepatitis B Fact sheet, July 2012. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>. Accessed November 1, 2012. – 6.

#### ■ Информация об авторах

Екатерина Александровна Зайцева — аспирант кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии.  
E-mail: ekasokova@mail.ru

Лариса Леонидовна Попова — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии. E-mail: ll\_popova@mail.ru

Елена Александровна Константинова — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии.  
E-mail: a.konstanta@mail.ru

#### ■ Information about the authors

Ekaterina A. Zayceva — Postgraduate student, Department of Infectious Diseases with the Course of Epidemiology.  
E-mail: ekasokova@mail.ru

Larisa L. Popova — Doctor of Medicine, Professor, Department of Infectious Diseases with the Course of Epidemiology. E-mail: ll\_popova@mail.ru

Elena A. Konstantinova — Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Infectious Diseases with the Course of Epidemiology. E-mail: a.konstanta@mail.ru