

Особенности течения манифестных форм острого гепатита С

Вильдан Хайруллаевич Фазылов¹, Альфия Ильдусовна Фазульязнова¹,
Светлана Васильевна Ткачева^{1*}, Земфира Тафкилевна Мухамердиева²,
Александр Андреевна Жеглова¹, Ирина Игоревна Резяпова¹,
Алина Игоревна Резяпова¹

¹Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия;

²Республиканская клиническая инфекционная больница
им. проф. А.Ф. Агафонова, Казань, Россия

Реферат

Цель. Выявление клинико-эпидемиологических и лабораторно-инструментальных особенностей острого гепатита С на современном этапе по данным инфекционного стационара.

Методы. В исследование были включены 111 пациентов с диагнозом острый гепатит С в возрасте от 18 до 79 лет, госпитализированных в ГАУЗ РКИБ им. А.Ф. Агафонова за 2011 — I квартал 2017 гг. Обследование на наличие острого гепатита С осуществлялось в соответствии с методическими рекомендациями МЗ РФ.

Результаты. В исследуемой группе преобладали лица женского пола в возрасте от 21 до 40 лет, неработающие, проживающие в г. Казани с медицинским путем передачи инфекции (34 %). Заболевание протекало в легкой и среднетяжелой формах (71 %). Желтушная форма наблюдалась у 94 % пациентов, у 3,6 % — с холестатическим компонентом. При сравнении лабораторных показателей маркёры цитолиза и холестаза достоверно отличались у больных в зависимости от степени тяжести ($p < 0,001$). У 21,4 % пациентов выявлены изменения стенок желчного пузыря (ультразвуковой маркёр холестаза). При специфическом обследовании РНК вируса была обнаружена у 100 % больных. Анализ серологических маркёров выявил преобладание антител к core и NS3-белкам, антитела класса М были обнаружены только у половины больных. Специфические антитела отсутствовали («темное диагностическое окно») у 3 % больных с легкой и 6 % среднетяжелой формой заболевания.

Вывод. Особенностью течения острого гепатита С явилось преобладание среднетяжелых форм (71 %) с медицинским путем передачи инфекции. Желтушные формы острого гепатита С были диагностированы у 94 % больных (в 3,6 % случаях с развитием холестатического компонента). ПЦР является обязательным методом специфической диагностики острого гепатита С, а в случае «тёмного диагностического окна» становится ведущим.

Ключевые слова: острый гепатит С, клиника, диагностика.

Для цитирования: Фазылов В.Х., Фазульязнова А.И., Ткачева С.В. и др. Особенности течения манифестных форм острого гепатита С. *Казанский мед. ж.* 2018; 99 (5): 754–759. DOI: 10.17816/KMJ2018-754.

Features of the course of manifest forms of acute hepatitis C

V.Kh. Fazylov¹, A.I. Fazulzyanova¹, S.V. Tkacheva¹, Z.T. Mukhamerdieva², A.A. Zheglova¹,
I.I. Rezyapova¹, A.I. Rezyapova¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Republican Clinical Infectious Diseases Hospital named after prof. A.F. Agafonov, Kazan, Russia

Abstract

Aim. To identify clinical, epidemiological and laboratory-instrumental features of acute hepatitis C at the present stage according to the infectious hospital data.

Methods. The study included 111 patients with acute hepatitis C aged from 18 to 79 years who were hospitalized

in Republican Clinical Infectious Diseases Hospital named after A.F. Agafonov in 2011 — I quarter of 2017. Acute hepatitis C was diagnosed in accordance with the guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Results. In the study group, females aged 21 to 40 years, non-working, predominantly living in Kazan with medical transmission of infection (34 %) prevailed. The disease was mild and moderately severe (71 %). The icteric form was observed in 94 % of patients, in 3.6 % — with a cholestatic component. When comparing laboratory parameters, markers of cytolysis and cholestasis differed significantly in patients depending on the severity ($p < 0.001$). Changes in the gallbladder walls (an ultrasound marker of cholestasis) were revealed in 21.4 % of patients. On specific examination, the viral RNA was detected in 100 % of patients. Analysis of serological markers revealed predominance of antibodies to core and NS3 proteins, M class antibodies were detected only in half of the patients. Specific antibodies were absent (“dark diagnostic window”) in 3 % of patients with mild and 6 % of moderate form of the disease.

Conclusion. The feature of the course of acute viral hepatitis C was the predominance of moderate forms (71 %) with medical transmission of infection. Icteric forms of acute viral hepatitis C were diagnosed in 94 % of patients (in 3.6 % cases with the development of cholestatic component). PCR is a mandatory method of specific diagnosis of acute viral hepatitis C, and in case of a “dark diagnostic window” becomes the leading method.

Keywords: acute hepatitis C, clinical picture, diagnosis.

For citation: Fazylov V.Kh., Fazulzyanova A.I., Tkacheva S.V. Features of the course of manifest forms of acute hepatitis C. *Kazan medical journal*. 2018; 99 (5): 754–759. DOI: 10.17816/KMJ2018-754.

Вирусный гепатит С (ВГС) представляет собой одну из наиболее значимых глобальных медико-социальных проблем. Это связано с широким распространением инфекции, высоким уровнем заболеваемости, склонностью к формированию хронических форм, приводящих к циррозу и первичному раку печени. Ежегодно в мире инфицируются вирусом гепатита С 3–4 млн человек [1–4]. В Российской Федерации (РФ), как и во многих странах, наблюдается неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по парентеральным вирусным гепатитам [5, 6]. Высокая распространенность ВГС определяется преимущественно бессимптомным или субклиническим течением острой формы заболевания [1, 2, 4, 6].

С 1994 по 2000 гг. в РФ наблюдался период роста заболеваемости острым гепатитом С (ОГС) с 3,2 до 20,0 на 100 тыс. населения. С 2000 г., благодаря комплексу профилактических и противоэпидемиологических мероприятий, заболеваемость ОГС снижается. В последние годы показатели по стране достигли самых низких значений (в 2017 г. — 1,02 на 100 тыс. населения).

По сравнению с более ранним периодом (1997–2003 гг.) в структуре путей передачи ВГС произошли существенные изменения. Это проявилось в снижении доли лиц, инфицированных при инъекционном употреблении наркотических средств и при внутрибольничном заражении, а также в увеличении доли лиц, заражение которых произошло посредством полового и контактно-бытового путей передачи [2]. Группой риска гепатита С в настоящее время в РФ являются лица наиболее трудоспособного возраста 20–39 лет [3, 6].

За более чем 20-летний период официальной регистрации ОГС говорится о малосимптомном субклиническом течении заболевания у 80 % пациентов [1, 4]. Однако, в последние годы собственных наблюдений выявляется отчетливая тенденция к увеличению количества госпитализаций и утяжелению течения ОГС с развитием желтушных холестатических форм заболевания, что и явилось поводом к проведению данной работы.

Цель исследования: выявление клинико-эпидемиологических и лабораторно-инструментальных особенностей ОГС на современном этапе по данным инфекционного стационара.

Материалы и методы: нами был проведен ретроспективный анализ 111 медицинских карт стационарных больных ОГС в возрасте от 18 до 79 лет, госпитализированных в Республиканскую клиническую инфекционную больницу (РКИБ) им. проф. А.Ф. Агафонова за 2011 — I квартал 2017 гг. Обследование на наличие острого вирусного гепатита С осуществлялось в соответствии с методическими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ [7] с проведением клинико-anamnestического, эпидемиологического и лабораторно-инструментального анализа течения заболевания.

Уровень общего и прямого билирубина в сыворотке крови определяли тест-системами «HumaStar 600» на автоматическом анализаторе «HumaStar 600» фирмы «Human», Германия (норма для общего билирубина — не более 21 мкмоль/л, для прямого билирубина — не более 4,3 мкмоль/л). Оценка активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) была вы-

полнена с помощью тест-системы «HumaStar 600» (норма для АЛТ — не более 20 Ед/л у женщин и не более 30 Ед/л у мужчин [8, 9], для АСТ — не более 37 Ед/л). Уровень протромбинового индекса в сыворотке крови определяли тест-системами НПО «РЕНАМ», г. Москва (норма 75–100 %). Диагноз ОГС был подтвержден выявлением методом ИФА анти-ВГС IgM диагностическим набором фирмы «Вектор Бест», спектра анти-ВГС тест-системой «РекомбиБест АНТИ-ВГС-СПЕКТР» (ЗАО «Вектор Бест», г. Новосибирск), рибонуклеиновой кислотой (РНК) вируса гепатита С в сыворотке крови методом ПЦР с применением тест-системы «АмплиСенс-НСV-FL» (ООО «ИнтерЛабСервис», г. Москва, чувствительность качественного метода 100 МЕ/мл) и исключением других вирусных гепатитов при получении отрицательных результатов исследования на маркеры вирусных гепатитов А (antiHAVIgM) и В (HbsAg) (диагностические наборы фирмы «Вектор Бест», ЗАО «Вектор Бест», г. Новосибирск). Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводилось на аппарате HITACHIЕUB-5500.

Выполнена статистическая обработка полученных данных с использованием MSExcel-2007 и подсчетом критерия Стьюдента (t).

Результаты: в исследуемой группе преобладали лица женского пола в возрасте от 21 до 40 лет (62,2 %), неработающие, проживающие в г. Казани (рис. 1, 2).

Среди установленных путей передачи ОГС превалировал медицинский (34 %), у 49 % пациентов не был выявлен (рис. 3).

У госпитализированных больных ОГС протекал в легкой (29 %) и среднетяжелой форме (71 %). Сопутствующие заболевания в большинстве случаев были обусловлены патологией желудочно-кишечного тракта (49 %), гепато-билиарной системы (27 %) и их сочетанием.

Циклическое течение ОГС характеризовалось развитием преджелтушного периода, который при легкой форме протекал преимущественно по астеновегетативному варианту, при среднетяжелой — по смешанному (сочетание астеновегетативных и диспепсических проявлений) (рис. 4).

Желтушная форма наблюдалась у 94 % пациентов: у 81 % больных при легком течении заболевания и у 100 % — со среднетяжелым, при котором в 5 % случаев отмечался холестатический вариант (рис. 5).

При анализе сроков госпитализации больных, длительности периодов заболевания не было установлено достоверных различий в зависимости от формы тяжести ОГС.

Мы провели сравнительную характеристику биохимических показателей в исследуемой группе. Лабораторные маркеры синдромов цитолиза и холестаза достоверно отличались у пациентов в зависимости от степени тяжести заболевания ($p < 0,001$) (рис. 6).

К ультразвуковым маркерам холестаза при вирусных гепатитах относятся расслоение и утолщение разной степени выраженности стенок желчного пузыря [10]. Частота изменений стенок желчного пузыря, выявленная у 21,4 % пациентов, коррелировала с тяжестью холестаза: при легкой форме встречалась у 12,5 % больных, а при среднетяжелой — у 25 % (рис. 7, 8).

Специфическое обследование включало ПЦР диагностику и детекцию антител к вирусу гепатита С. РНК вируса была обнаружена у 100 % больных. Анализ серологических маркеров выявил преобладание антител к core и NS3-белкам, антитела класса М были выявлены только у половины больных (рис. 9).

Мы обратили внимание на то, что, во-первых, одним из вариантов спектра антител было изолированное от core определение антител к неструктурным белкам. Во-вторых, у 3 % больных с легкой и 6 % среднетяжелой формой заболевания наблюдалось отсутствие серологических маркеров НCV-инфекции — «темное диагностическое окно».

В заключение вышеизложенного приводим клинический случай.

Пациентка Р., 79 лет была госпитализирована 21 января 2017 г. в отделение вирусных гепатитов РКИБ им. проф. А.Ф. Агафонова г. Казани с диагнозом «Вирусный гепатит?» (направительный диагноз «Механическая желтуха? Паренхиматозная желтуха?»). При поступлении (8 день болезни, 6 день желтухи) предъявляла жалобы на желтуху кожи и склер, кожный зуд, выраженную слабость, плохой аппетит. Преджелтушный период был коротким (2 дня), протекал по смешанному типу с астеновегетативными и диспепсическими симптомами.

Из эпидемиологического анамнеза стало известно, что в ноябре 2016 года антитела к ВГС были отрицательными (по данным обследования в одном из стационаров города). С 29 ноября по 09 декабря 2016 г. находилась на стационарном лечении в кардиологическом отделении, где получала диагностические и лечебные парентеральные вмешательства.

Пациентка длительное время страдает гипертонической болезнью 3-й степени, риск ССО 4, ИБС (стенокардия напряжения, ФК 3), ХСН, метаболическим синдромом (ожирение 2 степени), хроническим холецистопанкреатитом, ЖКБ.

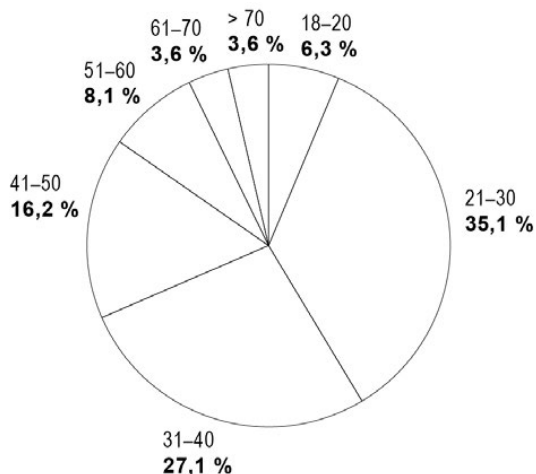


Рис. 1. Распределение больных острым гепатитом С по возрасту (от 18 до 79 лет).

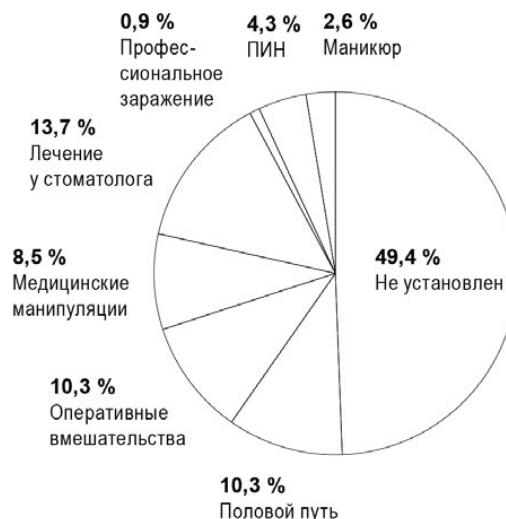


Рис. 3. Распределение путей передачи острого гепатита С. Примечание: ПИН — потребитель инъекционных наркотиков.

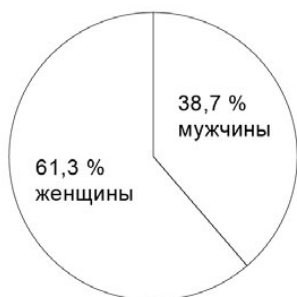


Рис. 2. Гендерное распределение больных острым гепатитом С.

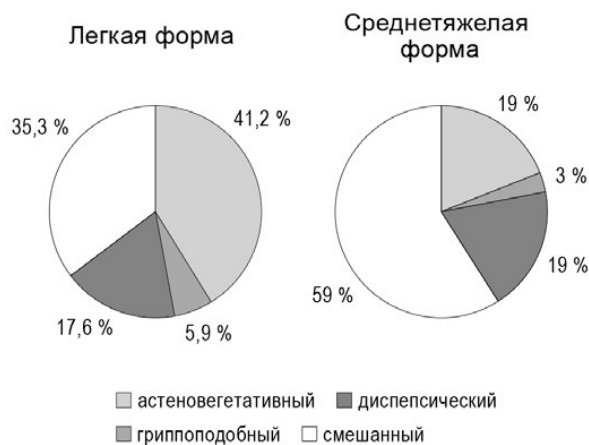


Рис. 4. Варианты преджелтушного периода острого гепатита С.

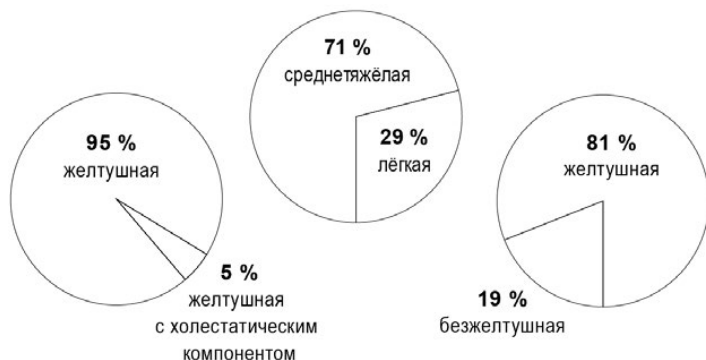


Рис. 5. Распределение больных острым гепатитом С по степени тяжести и форме заболевания.

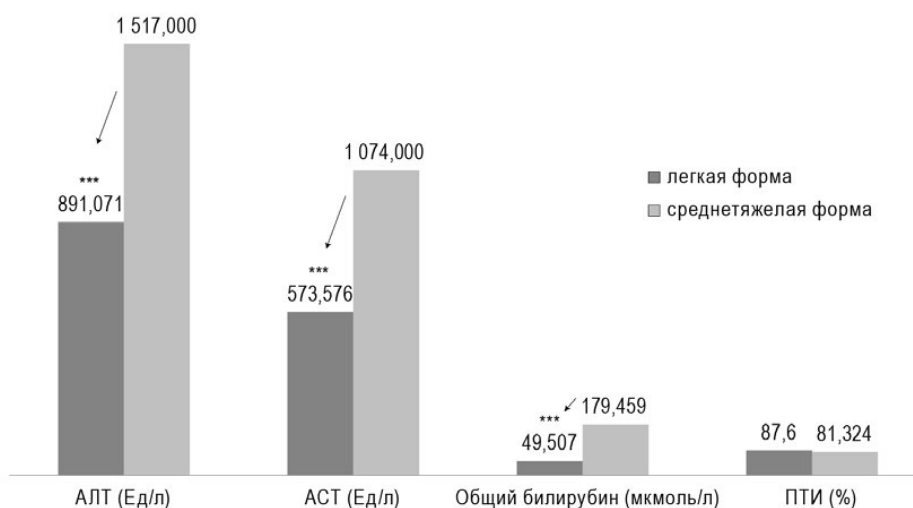


Рис. 6. Лабораторная характеристика острого гепатита С. ***($p < 0,001$) — показатели, достоверно отличающиеся друг от друга.



Рис. 7. Сонографические признаки холестаза при остром гепатите С.

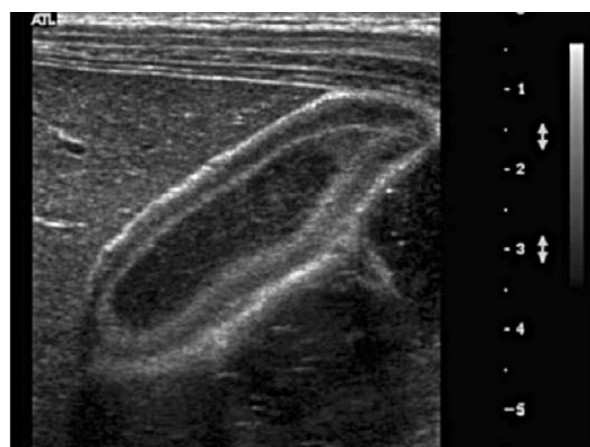


Рис. 8. Утолщение и расслоение стенок желчного пузыря при холестазах (сонограмма).

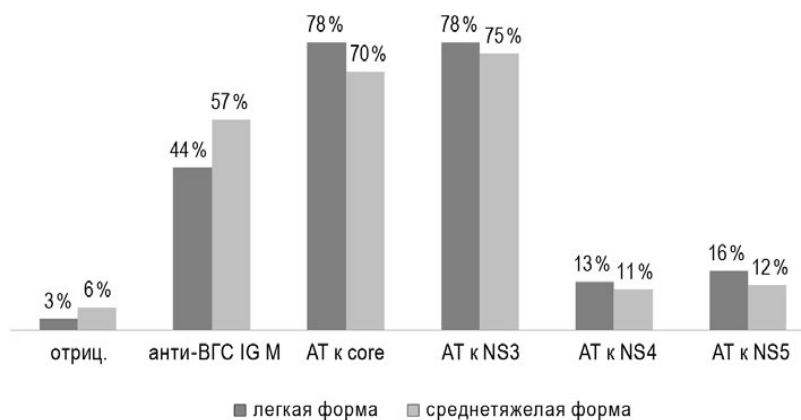


Рис. 9. Серологические маркеры острого гепатита С.

Лабораторные данные при поступлении: АЛТ — 757 ед/л, АСТ — 1389 ед/л, ПТИ — 90 %, общий билирубин — 363 мкмоль/л, прямой билирубин — 255,6 мкмоль/л. Были выявлены антиВГС IgM (коэффициент позитивности (кп) — 3,7), антиВГС coreAg (кп — 29,7), РНК ВГС.

На фоне проводимой патогенетической терапии (дезинтоксикационная, антихолестатическая) уровень цитолиза стал снижаться, в то время как холестаза продолжал нарастать (на 17 день госпитализации общий билирубин составил 572,1 мкмоль/л, прямой билирубин — 462,9 мкмоль/л). С дифференциальной целью были проведены УЗИ и КТ органов брюшной полости, данных о билиарной гипертензии, образования брюшной полости и забрюшинного пространства не было выявлено. Данный случай был расценен как острый вирусный гепатит С, желтушная форма, холестатический вариант, среднетяжелое течение.

Несмотря на сохраняющуюся желтуху, пациентка настаивала на выписке из-за длительности пребывания в стационаре (госпитализация составила 34 койко-дня). По данным катамнеза клинико-биохимические показатели пациентки Р. нормализовались.

ВЫВОДЫ

1. Особенностью течения ОГС в РТ в 2011 — I квартале 2017 гг. явилось преобладание среднетяжелых форм (71 %) с медицинским путем передачи инфекции.

2. Желтушные формы ОГС были диагностированы у 94 % больных; в 3,6 % случаях — с развитием холестатического компонента; в 21,4 % — имели место сонографические признаки холестаза.

3. ПЦР является обязательным методом специфической диагностики ОГС, а в случае «темного диагностического окна» (3 % — при легкой форме, 6 % — при среднетяжелой) становится ведущим.

ЛИТЕРАТУРА

1. Еналеева Д.Ш., Фазылов В.Х., Созинов А.С. *Хронические вирусные гепатиты В, С и D*. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ; 2011; 464 с. [Enaleeva D.Sh., Fazylov V.Kh., Sozinov A.S. *Khronicheskie virusnye gepatity V, S i D. Rukovodstvo dlya vrachev*. (Chronic viral hepatitis B, C, and D. Handbook for physicians.) Moscow. 2011; 464 p. (In Russ.)]

2. Пименов Н.Н., Чуланов В.П., Комарова С.В. и др. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012; 3: 4–10. [Pimenov N.N., Chulanov V.P., Komarova S.V. et al. Hepatitis C in Russia: epidemiological characteristics and ways to improve diagnosis and surveillance. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2012; 3: 4–10. (In Russ.)]

3. Косаговская И.И., Волчкова Е.В. Медико-социальные аспекты вирусных гепатитов с парентеральным путем передачи. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2013; 1: 28–39. [Kosagovskaya I.I., Volchkova E.V. Medico-social aspects of viral hepatitis with parenteral transmission. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2013; 1: 28–39. (In Russ.)]

4. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и др. *Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2014: 85–114. [Yushchuk N.D., Klimova E.A., Znoyko O.O. et al. *Virusnye gepatity. Klinika, diagnostika, lechenie*. (Viral hepatitis. Clinic, diagnosis, treatment.) Moscow: GEOTAR-Media. 2014: 85–114. (In Russ.)]

5. Быстрова Т.Н., Михайлова Ю.В. Молекулярно-генетическая характеристика вируса гепатита С. *МедиАль*. 2014; 12 (2): 88–102. [Bystrova T.N., Mikhaylova Yu.V. Molecular-genetic characteristics of the hepatitis C virus. *MediAl'*. 2014; 12 (2): 88–102. (In Russ.)]

6. Трифонова Г.Ф., Левакова И.А., Болсун Д.Д., Мукомолов С.Л. Острый и хронический гепатит С в Российской Федерации в 1994–2013 гг. *Инфекция и иммунитет*. 2014; 4 (3): 267–274. [Trifonova G.F., Levakova I.A., Bolsun D.D., Mukomolov S.L. Acute and chronic hepatitis C in the Russian Federation in 1994–2013. *Infektsiya i immunitet*. 2014; 4 (3): 267–274. (In Russ.)] DOI:10.15789/2220-7619-2014-3-267-274.

7. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. <https://arvt.ru/sites/default/files/rf-recom-gep-C-2014.pdf>, <https://arvt.ru/sites/default/files/iia-hcv-2017.pdf> (дата обращения 15.03.18). [Recommendations for the diagnosis and treatment of the adult patients with hepatitis C. <https://arvt.ru/sites/default/files/rf-recom-gep-C-2014.pdf>, <https://arvt.ru/sites/default/files/iia-hcv-2017.pdf> (Access date: 15.03.18). (In Russ.)]

8. Еналеева Д.Ш., Бешимова Д.Т. Зависимость активности аланинаминотрансферазы от пола пациента при вирусных гепатитах В. *Казанский мед. ж.* 2012; 93 (3): 456–457. [Enaleeva D.Sh., Beshimova D.T. The dependence of the activity of alanine aminotransferase on the gender of the patient in viral hepatitis B. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; 93 (3): 456–457. (In Russ.)]

9. Мухин Н.А. *Справочник по гепатологии*. М.: Литера. 2009; 399 с. [Mukhin N.A. *Spravochnik po gepatologii*. (Handbook of hepatology.) Moscow: Litera. 2009; 399 p. (In Russ.)]

10. Фазылов В.Х., Фазульязанова А.И., Баширова Д.К., Хаертынова И.М., Подряднова Т.В. Способ диагностики развития холестаза при острых вирусных гепатитах. Патент на изобретение РФ № 2159080. Булл. от 20.11.2000. [Fazylov V.Kh., Fazul'zyanova A.I., Bashirova D.K., Khaertynova I.M., Podryadnova T.V. Diagnostics of the cholestase syndrome in patients with chronic hepatitis C. Patent for invention RF No 2159080. Bull. issued on 20.11.2000. (In Russ.)]