

УДК 616.36-002+616.97 (575.2) (04)

КОИНФЕКЦИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С И ВИЧ

О.В. Азовцева

Изучена генотипическая структура вирусного гепатита С (ВГС) в Новгородской области, выявлено преобладание генотипа 1b у больных ВГС и генотипа 3a у больных с коинфицированием ВГС и ВИЧ. Выявлено ежегодное увеличение числа летальных случаев на фоне прогрессирования ВИЧ-инфекции вследствие ВГС в цирротической стадии.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; гепатит С; генотипы вируса; хронический гепатит; цирроз печени.

Коинфекция ВГС и ВИЧ достаточно распространена, главным образом потому, что вирусы имеют общие пути передачи. По данным различных авторов, распространенность ВГС-инфекции среди ВИЧ-инфицированных пациентов варьирует от 33 до 59% [1–3], а у лиц, употребляющих внутривенно различные наркотические средства, может превышать 80% [4].

До настоящего времени остаются нерешенными некоторые важные вопросы данной патологии. Прежде всего, к ним может быть отнесена слабая изученность генотипического разнообразия ВГС и его значение в формировании хронических форм этой инфекции [5, 6].

Частота хронизации при гепатите С может достигать 75–80%. Преимущественное формирование ХГС установлено при инфицировании ВГС – 1b [7]. Генотип 1b ассоциирован с более высоким уровнем вирусемии, большей продолжительностью заболевания и тяжестью печеночных изменений [3, 6].

В результате взаимного влияния ВИЧ и ВГС друг на друга у коинфицированных больных могут наблюдаться серьезные клинические последствия. ВГС-инфекция представляет собой неблагоприятный фактор для ВИЧ-инфицированных пациентов [1, 2].

ВГС может ускорять прогрессию ВИЧ-инфекции и возрастание риска летального исхода вследствие развития СПИДа. У ВИЧ-коинфицированных больных с ХГС концентрация РНК ВГС прямо связана с уровнем прогрессии ВИЧ-инфекции и летальностью от СПИДа [7].

Материалы и методы. В работе проведен анализ генотипического разнообразия ВГС в Новгородской области, частоты встречаемости

коинфицирования ВГС + ВИЧ, а также разбор летальных случаев ВИЧ-инфицированных, умерших вследствие цирротической стадии (кровотечение из расширенных вен пищевода, печеночная недостаточность) хронического вирусного гепатита С.

Результаты и их обсуждение. Для оценки этиологической структуры ВГ в Новгородской области было исследовано 2210 проб плазмы крови и выявлено, что на долю ВГС приходится 69,9% (табл. 1).

ВГС в Новгородской области в 2,8 раза регистрируется чаще, чем ВГВ, и в 14,5 раз чаще, чем микст-гепатиты ВГС+ВГВ, ВГС+ВГД ($P < 0,001$).

При анализе генотипического разнообразия ВГС получено, что генотип 1b и 3a превалирует как среди мужчин, так и среди женщин. Среди женщин превалирует генотип 1a, среди мужчин микст-генотипы – 1a+1b, 3a+1b, 3a+2b, 3a+1a и 1a+2b (табл. 2).

Генотипическое разнообразие ВГС оказалось неодинаковым в разных возрастных группах. Так, 1 и 3 генотипы зарегистрированы у больных в возрастных группах от 15 до 60 лет, 2 генотип определялся в возрастных группах 20–24 года, 25–29 лет и от 50 до 60 лет ($P < 0,001$).

Коинфекция ВГС и вирусом ВИЧ достаточно распространена. В результате взаимного влияния ВИЧ и ВГС друг на друга у коинфицированных больных могут наблюдаться серьезные клинические последствия.

ВГС-инфекция представляет собой неблагоприятный фактор для ВИЧ-инфицированных пациентов, ускоряя снижение уровня CD4+ клеток. При наличии 1 генотипа ВГС происходит наибольший риск прогрессии ВИЧ-инфекции,

Таблица 1

Верификация возбудителей ВГ методом ПЦР

| Вирусный гепатит | Общее число проб | M ± m, % |
|------------------|------------------|-------------|
| С | 2210 | 69,9±1,47* |
| В | | 25,30±2,32* |
| В+D | | 3,70±2,64 |
| В+С | | 1,10±2,69 |

Примечание. * P<0,001.

Таблица 2

Генотипическое разнообразие HCV (n = 968)

| Генотип | Уд. вес (%) | Мужчины (n= 575) | Женщины (n = 393) |
|---------|-------------|------------------|-------------------|
| | | M±m, % | M±m, % |
| 1a | 5,0 | 41,67±7,19 | 58,33±7,19 |
| 1b | 45,3 | 51,25±2,39 | 48,75±2,39 |
| 2a | 3,8 | 48,65±8,33 | 51,35±8,33 |
| 2b | 1,9 | 61,11±11,82 | 38,89±11,82 |
| 3a | 25,1 | 71,60±2,90 | 28,40±2,90 |
| 1a+1b | 2,0 | 73,68±10,38 | 26,32±10,38 |
| 3a+2b | 1,7 | 93,75±6,25 | 6,25±6,25 |
| 3a+1b | 10,2 | 71,72±4,55 | 28,28±4,55 |
| 3a+1a | 0,4 | 100,0±0,00 | 0,00±0,00 |
| 1a+2b | 0,3 | 100,0±0,00 | 0,00±0,00 |
| 2a+1b | 0,3 | 0,00±0,00 | 100,0±0,00 |
| Н/т | 4,0 | 51,28±8,11 | 48,72±8,11 |

развития СПИДа с летальным исходом по сравнению с генотипами 2 и 3. Наличие ВГС может ускорить темпы развития серьезного заболевания печени, прогрессии его в цирроз и/или гепатоцеллюлярную карциному и на ожидаемую продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных больных [1, 4].

В Новгородской области за период с 1990 по 2008 г. зарегистрирован 1031 ВИЧ-инфицированный, из которых 716 человек систематически наблюдаются в Центре по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными болезнями. Среди больных ВИЧ-инфекцией маркеры парентеральных гепатитов В и С выявлены у 49,4% пациентов (509 чел.), из них: вируса гепатита С обнаружены у 37,2% (383 чел.), вируса гепатита В – у 12,2% (126 чел.). Таким образом, коинфекция ВГС и ВИЧ достаточно распространена в Новгородской области, главным образом потому, что вирусы имеют общие пути передачи.

Согласно проведенным исследованиям, у коинфицированных пациентов в Новгородской

области главным фактором риска заражения ВИЧ+ВГС является внутривенное введение наркотиков 71,54±2,73, на втором месте – половой путь передачи в 28,46±4,32 случаев (P<0,01). Половой путь передачи чаще отмечается у женщин, чем у мужчин во всех возрастных группах (P<0,001). Внутривенное введение наркотиков распространено чаще среди мужчин, чем среди женщин (P<0,01).

В структуре ВГС доля отдельных субтипов варьировала от 1,6 до 42,6%. Среди выявленных вариантов генотипов ВГС чаще встречаются субтипы 3a (42,6%) и 1b (20,6%). Как свидетельствуют полученные данные, в выборке превалирует генотип 3a, в убывающем порядке встречаются 1b, 1b+3a, 1a+1b, 1a, 2a, 2b. Среди мужчин и женщин с коинфекцией ВИЧ+ВГС распределение генотипов ВГС существенных статистических различий не имеет (рис. 1).

Данные, полученные при анализе генотипической структуры ВГС в популяции коинфицированных ВГС и ВИЧ разнятся с данными анализа генотипической структуры ВГС в популя-

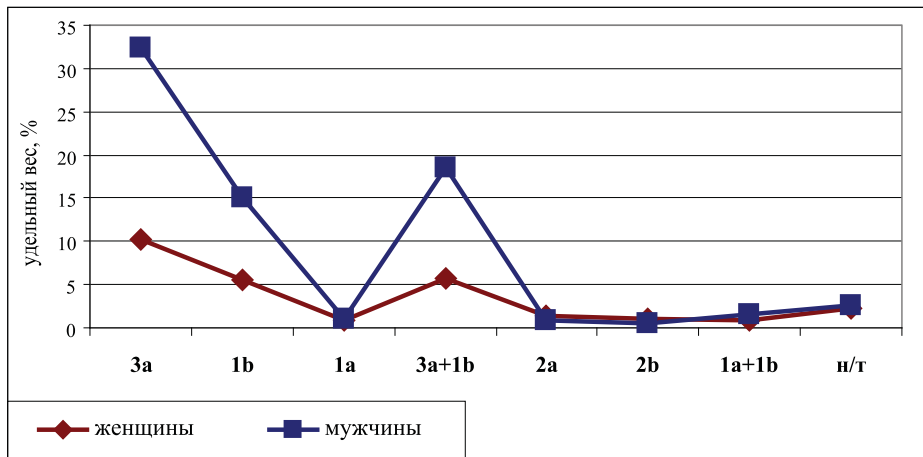


Рис. 1. Генотипическая структура ВГС среди ВИЧ-инфицированных в Новгородской области.

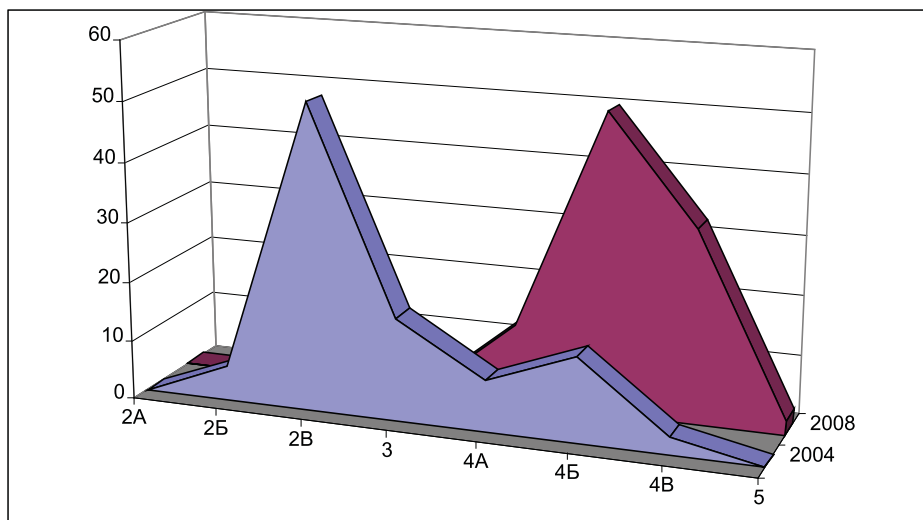


Рис. 2. Распределение ВИЧ-инфицированных по стадиям заболевания.

ции больных имеющих ВИЧ-негативный статус. Возможно, изменение генотипической структуры ВГС связано с заносом вируса ГС с генотипами 3a и 1b в среду ПИН и лавинообразное распространение вируса в данной ячейке общества.

На следующем этапе работы проведен анализ ВИЧ-инфицированных, получивших стационарную помощь в Новгородской инфекционной больнице. В период с 2004 по 2008 г. на базе специализированного отделения для ВИЧ-инфицированных стационарную помощь получили 475 больных ВИЧ-инфекцией.

Ежегодно в отделении увеличивается число ВИЧ-инфицированных с поздними стадиями заболевания и как следствие этого увеличение

частоты оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных (рис. 2).

В структуре сопутствующих заболеваний (табл. 3) у ВИЧ-инфицированных преобладали в 84,6% вирусные гепатиты В, С и Д в различных сочетаниях (ВГВ, ВГС, ВГС+ВГВ, ВГВ+ВГД, ВГВ+ВГС+ВГД). При одновременном присутствии в одном организме нескольких вирусов гепатита существует ингибирующее взаимодействие между вирусами, и в большинстве случаев один из них является доминирующим, а второй – подавленным. Известно, что ВГС-инфекция представляет собой неблагоприятный фактор для ВИЧ-инфицированных пациентов, ускоряя снижение уровня CD4+ клеток, что ускоряет

Частота сопутствующих заболеваний у ВИЧ-инфицированных

| Сопутствующее заболевание | Абс. значение | Отн. значение, % |
|-------------------------------------|---------------|------------------|
| Хронический вирусный гепатит С | 203 | 84,6 |
| Хронический вирусный гепатит В | 71 | |
| Хронический вирусный гепатит В+С | 135 | |
| Хронический вирусный гепатит В+Д | 19 | |
| Хронический вирусный гепатит В+С+Д | 7 | |
| Кандидозное поражение ЖКТ и ДС | 363 | 76,4 |
| Пневмония | 275 | 44 |
| В том числе пневмоцистная пневмония | 49 | |
| Туберкулез | 63 | 9,5 |
| Сепсис, различной этиологии | 202 | 39,7 |
| Герпетический везикулярный дерматит | 173 | 59,5 |
| Опоясывающий лишай | 82 | |
| ЦМВ-инфекция | 34 | |

прогрессию ВИЧ-инфекции и возрастание риска летального исхода вследствие развития СПИДа.

Благодаря исследователям США, Испании, Италии накоплена информация о том, что у ВИЧ-инфицированных больных первоочередной причиной летального исхода можно считать осложнения, развившиеся в результате прогрессии хронического заболевания печени, такие как печеночная недостаточность [6].

Нами проведен анализ летальных исходов среди пациентов на разных стадиях ВИЧ-инфекции. За указанный период наблюдения отмечается высокая частота смертности вследствие хронического вирусного гепатита С цирротической стадии. Так, в 2005 г. вследствие осложнения (кровотечение из расширенных вен пищевода, печеночная недостаточность) умерло 25% больных, в 2008 г – 66,7% больных.

Больные, умершие от ХВГС, по возрасту распределились следующим образом: от 18 до 25 лет – 5,55% , от 26 лет до 35 – 83,3%, от 36 лет до 55 лет – 11,1%. Мужчин было 77,7%.

По этиологическому фактору умершие распределились следующим образом:

- хронический вирусный гепатит С – 61,1%;
- хронический вирусный гепатит В + С – 27,7%;
- хронический вирусный гепатит В + С + Д – 11,1%.

ХВГС в цирротической стадии явился непосредственной причиной смерти у больных в стадии СПИДа при уровне СД4-лимфоцитов ниже 200 кл/мкл в 44,4% случаев. Смертельные исходы от вирусных циррозов печени наблюдались

и на ранних стадиях ВИЧ-инфекции, при этом уровень СД4-лимфоцитов был выше 200 кл/мкл соответственно в 55,5% случаев.

У 83,3% больных с ХГС был диагностирован уже в цирротической стадии; с наличием асцита и других признаков портальной гипертензии. Гистологически диагноз хронического гепатита в цирротической стадии был подтвержден у всех больных по результатам аутопсий.

Сопоставляя данные литературы и наши наблюдения, можно говорить о том, что на фоне ВИЧ-инфекции ХВГ в варианте “микст инфекции” имеют преимущественно тяжелое течение с наличием ярко выраженных признаков синдрома холестаза, фиброза и склероза, прогрессирующих некробиотических и воспалительных изменений в печени в зависимости от сроков инфицирования и длительности болезни. Основными причинами смерти являлись кровотечения из варикозных вен пищевода и желудка, асцит, перитонит и другие бактериальные осложнения.

Печеночная энцефалопатия у больных с ХВГ имела непрерывно прогрессирующий или рецидивирующий характер. При этом из осложнений, чаще других сопутствовавших энцефалопатии, наибольшего внимания заслуживали кровотечения, предупреждение которых возможно при адекватной терапевтической тактике индивидуализации терапии, правильном назначении ВААРТ.

Выводы

1. В структуре парентеральных вирусных гепатитов в Новгородской области доля ХГС составляет 69,9%.

2. Среди населения Новгородской области в 2005–2008 гг. циркулируют следующие генотипы ВГС: 1b – 45,3%, 3a – 25,1%, 1a – 5,0%, 2a – 3,8%, 2b – 1,9%. Существенное значение имеет сочетание нескольких генотипов ВГС: 3a+1b (10,2%), 1a+1b (2,0%) и 3a+2b (1,7%).

3. При сочетанном течении ВИЧ+ВГС преобладает парентеральное введение наркотиков (77,1±2,54), на втором месте – половой путь передачи (22,9±4,03) ($P<0,01$).

4. У коинфицированных ВИЧ+ВГС генотипическая структура представлена субтипами: 3a (42,6%), 3a+1b (24,3%), 1b (22,7%), 1a+1b (1,8%), 1a (1,3%), 2a (1,3%) и 2b (1,0%). Генотипы 1b, 3a и 1b+3a определяются чаще, чем другие генотипы ($P<0,001$).

5. На стадии прогрессирования ВИЧ-инфекции (4В и 5 ст.) наблюдается увеличение летальных случаев вследствие хронического вирусного гепатита С в цирротической стадии.

Литература

1. Бобкова М.Р. Генетические варианты вируса гепатита С среди ВИЧ-инфицированных потребителей наркотических препаратов в России / М.Р. Бобкова, Е.И. Самохвалов, А.В. Кравченко и др. // Вопросы вирусологии. – 2002. – №3. – С. 15–20.
2. Попов А.Ф. и др. Распространение генотипов вируса гепатита С во Владивостоке / А.Ф. Попов, А.В. Невзоров, Т.А. Иванец и др. // Вирусный гепатит В – диагностика, лечение и профилактика (к 40-летию открытия HBsAg): тез. докл. рос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, 19–20 мая 2004 г. – М., 2004. – С. 340.
3. Тленкопачев Р.С. Структура путей передачи вируса гепатита С на территории Кабардино-Балкарии / Р.С. Тленкопачев, Г.Г. Власова и др. // Вирусный гепатит В – диагностика, лечение и профилактика (к 40-летию открытия HBsAg): тез. докл. рос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, 19–20 мая 2004 г. – М., 2004. – С. 187.
4. Cooremon M.P. HCV biological and clinical consequences of hepatitis C heterogeneity / M.P. Cooremon, E.M.E. Schoohdermork. // Scand. J. Gastroenterol. Dis. – 1996. – V.31. Suppl. – №218. – P. 106–115.
5. De Francesco R. Approaching a new era for hepatitis C virus therapy: inhibitors of the NS3-4A serine protease and the NS5B RNA-dependent RNA polymerase / R.De. Francesco, L. Tomey, S. Altamura et al. // Antiviral Res. – 2003. – Vol. 58. – №1. – P. 1–16.
6. Daar E.S. Hepatitis C virus load in associated with human immunodeficiency virus type 1 disease progression in hemophiliacs / E.S. Daar, H. Lynn, S. Donfield, et al // J. Infect. Dis. – 2001. – Vol. 183. – P. 589–595.
7. Yang S.H. Internal cleavage of hepatitis C virus NS3 protein is dependent on the activity of NS3-4A protease / S.H. Yang, C.G. Lee, M.K. Song et al. // Virology. – 2000. – Vol. 268. – №1. – P. 132–140.