

ГЕНОТИПЫ HCV У БОЛЬНЫХ НЕКОТОРЫМИ «НЕИНФЕКЦИОННЫМИ» ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

¹Омарова М.Н., ¹Шуратов И.Х., ²Таханова Г.К., ¹Джумагалиева А.Б.,
¹Ашуева Н.И., ¹Сарсенова А.Б.

¹РГКП «Научный центр гигиены и эпидемиологии им. Хамзы Жуматова» Комитета по защите прав потребителей Министерства национальной экономики РК, Алматы,
e-mail: ncgigieny@mail.ru;

²ТОО «Мегадос санэпидудит», Алматы

Исследовали патологические состояния, охватывающие органы и системы организма помимо печени, возникновение которых связывают с патогенетическим действием вируса гепатита С по г. Алматы и некоторым районам города. Методами ИФА и ПЦР исследовали сыворотки больных с предполагаемой внепеченочной локализацией HCV – инфекции и здоровых лиц (контроль) на наличие в них анти – HCV и РНК – HCV. Среди больных показатели инфицированности исследуемых групп довольно значительно (3–4,5 раза) превышают инфицированность среди здоровых (контактных) лиц и колебались от 10,0% до 30%. Наибольшая нагрузка по пораженности обследуемых больных HCV наблюдается в Алмалинском и Жетысуйском районах. Среди анти – HCV позитивных сывороток от исследуемых больных РНК – HCV выявлялась от 22,2 до 41,6% случаев, свидетельствуя о размножении вируса в организм больного. Показано, что среди исследуемых больных с соматической патологией разной локализации гено- и субтипы HCV распространены неравномерно. Наиболее часто выявляется 1b и 3a субтипы HCV, и они имеют предпочтительное преимущество к размножению у больного при некоторых патологиях.

Ключевые слова: HCV, внепеченочная манифестация, HCV-инфекция, гено- и субтипы HCV

HCV GENOTYPES IN PATIENTS WITH SOME «NONINFECTIOUS» DISEASE

¹Omarova M.N., ¹Shuratov I.H., ²Tachanova G.K., ¹Jumagaliyeva A.B.,
¹Ashueva N.I., ¹Sarsenova A.B.

¹Scientific centre of hygiene and epidemiology named after Hamza Zhumatov of Committee on protection of the rights of the consumers of the Ministry of national economy of Republic of Kazakhstan,
Almaty, e-mail: ncgigieny@mail.ru;

²Limited partnership «Megados sanitary epidemiological audit» Republic of Kazakhstan, Almaty

Pathological conditions, covering organs and systems in addition to the liver, the occurrence of which is associated with the pathogenic effect of C hepatitis virus in the Almaty city and in some regions of the city were studied. The sera from patients with suspected extrahepatic HCV – infection localization, and healthy individuals (controls) for the presence of anti – HCV RNA – HCV were examined in ELISA and PCR methods. Among the patients the studied groups infection rates quite significantly (3–4.5 times) exceed the infection among healthy (contact) persons and ranged from 10.0% to 30%. The maximum load on the prevalence of patients with HCV subjects observed in Almaty and Zhetysu areas. Among the anti – HCV positive sera from studied patients, RNA – HCV was detected from 22.2 to 41.6% of cases, indicating the virus reproduction in the patient's body. It is shown that among the studied patients with somatic diseases with different localization HCV geno- and subtypes are unevenly distributed. The most frequently detected HCV 1b and 3a subtypes, and they have a preferential advantage to reproduce in patient for some pathologies.

Keywords: HCV, extrahepatic manifestation, HCV – infection, HCV geno – and subtypes

В последние десятилетия были установлены факты размножения HCV в клетках лимфатических узлов, щитовидной, поджелудочной и слюнных желез, почек и надпочечников, селезенки, костного мозга, нейроглии сердца, мононуклеарах крови, эпителиальных клетках слизистой полости рта, кишечника и других органов [3, 5, 7, 8]. Эта особенность HCV лежит в основе широкого спектра патологии человека, связанной с этим вирусом.

На сегодняшний день описано около 40 наименований патологических состояний, охватывающих все другие органы и системы организма помимо печени, возникновение которых связывают с патогене-

тическим действием HCV [6, 9]. Полагают, что 70–74% HCV – инфекции приходится на долю внепеченочных манифестаций патологии [9] и лишь 25–30% – на долю собственно гепатитов (острых и хронических), которых официально учитывают.

Это означает, что, во – первых, огромная масса больных не учитывается как лица с HCV – инфекцией, а они представляют реальную угрозу для окружающих как источник инфекции. Во – вторых, эпидемиологический надзор за HCV – инфекцией оказывается не эффективным. В – третьих, в результате реинфекции печени из основного очага HCV – печени может развиваться хроническое поражение печени, которое

по истечении времени может осложниться циррозом печени и гепатокарциномой. В – четвертых, использование антивирусной терапии может облегчить лечение основного заболевания у пациентов.

По – видимому, все сказанное обосновывает необходимость широкого обследования на HCV пациентов с внепеченочными проявлениями HCV – инфекции.

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования служили сыворотки исследуемых больных с предполагаемой внепеченочной локализацией HCV – инфекции и здоровых лиц (контроль), которые собирали в профильных клиниках города и ряде частных клиник, а также в поликлиниках по трем районам города.

Сыворотки до исследования хранились при температуре минус 18°С.

Сыворотки исследовали методом ИФА на наличие в них анти – HCV total с использованием диагностических и подтверждающих тест – наборов производства ЗАО «Вектор – Бест» (г.Новосибирск, Россия). Все исследования проводили в строгом соответствии с инструкцией фирмы – производителя. Учет реакции проводили на спектрофотометре «Тека» (Австрия).

Сыворотки, содержавшие анти – HCV total по результатам ИФА, далее исследовали методом ПЦР на наличие РНК – HCV. Для индикации РНК – HCV пользовались тест – набором для ПЦР – анализа ЗАО «Вектор – Бест» и комплектом оборудования для ПЦР фирмы «Bio Rad laboratories» (США). Постановка ПЦР и учет результатов проводили согласно инструкции ЗАО «Вектор – Бест».

Статистическую обработку результатов проводили по общепринятой методике [2].

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования сывороток больных и здоровых лиц на инфицированность HCV методом ИФА путем выявления анти – HCV total приведены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, выявляемость анти-HCV среди здоровых лиц составляла 3,4 – 6,6 % по районам. Среди больных хроническим панкреатитом она колебалась по районам г. Алматы от 10,3% до 17,3%, среди больных сахарным диабетом 2 – типа – от 17,3% до 30%, ХОБЛ – от 10% до 15,6%, апластической анемией – от 10,5% до 13,6% и красным плоским лишаем – от 16,1% до 19,0%. Эти показатели инфицированности исследуемых групп больных довольно значительно (3–4,5 раза) превышают инфицированность среди здоровых (контактных) лиц. Подобную распространенность HCV среди ряда соматических больных отмечают и другие исследователи [5]. Интересно, что среди больных хроническими гастритом выявляемость анти – HCV находится на уровне контрольной группы.

По-видимому, кислая среда содержимого желудка подавляет активность HCV.

В целом надо отметить, что наибольшая нагрузка по пораженности обследуемых больных HCV наблюдается в Алмалинском и Жетысуйском районах.

Однако при внепеченочной манифестации HCV – инфекции вирус обычно находится в фазе активной репликации, о чем может свидетельствовать обнаружение РНК – HCV у больного.

В связи с этим для выявления РНК – HCV сыворотки больных с одной нозологией болезни, позитивных в ИФА на анти – HCV и выявленных в исследуемых районах суммировали и исследовали в ПЦР (табл. 2).

Как видно, среди анти-HCV позитивных сывороток от исследуемых больных РНК – HCV выявлялась от 22,2 до 41,6% случаев, свидетельствуя о размножении вируса в организм больного.

Таблица 1

Выявление анти – HCV в сыворотках больных соматическими заболеваниями

Нозология заболевания	Общее количество сывороток и сывороток позитивных по районам на анти – HCV (абс., M ± m %)		
	Алмалинский	Жетысуйский	Турксибский
Хронический панкреатит	n=29; 3(10,3±5,64)	n=24; 3(12,5±6,75)	n=23; 4(17,3±7,88)
Хронический гастрит	n=33; 1(3,03±2,9)	n=26; 0(0,0)	n=25; 1(4,0%)
Сахарный диабет 2 типа	n=30; 9(30,0±8,36)	n=21; 6(28,5±9,05)	n=23; 4(17,3±7,88)
Хроническая обструктивная болезнь легких ХОБЛ	n=22; 5(15,6±6,41)	n=30; 3(10,0±5,47)	n=26; 1(3,8%)
Апластическая анемия	n=28; 3(10,7±5,84)	n=19; 2(10,5±7,03)	n=22; 3(13,6±7,30)
Красный плоский лишай	n=31; 5(16,1±6,60)	n=16; 3(18,7±9,74)	n=21; 4(19,0±8,56)
Здоровые лица (контроль)	n=29; 1(3,4%)	n=30; 2(6,6±4,53)	n=25; 1(4,0%)

Таблица 2

Выявление РНК – HCV в сыворотках, позитивных на анти-HCV в ИФА

Нозология заболевания	Количество анти – HCV позитивных сывороток по районам			Количество сывороток	Выявлено РНК – HCV (абс., М ± m %)
	Алмалинский	Жетысуйский	Турксибский		
Хронический панкреатит	3	3	4	10	3 (30±14,49)
Хронический гастрит	1	0	1	2	0
Сахарный диабет 2 типа	9	6	4	19	6(31,5±10,65)
ХОБЛ	5	3	1	9	2(22,2±13,85)
Апластическая анемия	3	2	3	8	2(25±15,30)
Красный плоский лишай	5	3	4	12	5(41,6±14,22)
Здоровые лица (контроль)	1	2	1	4	0

В научной литературе также имеются указания на патогенетическую роль HCV в развитии тех или иных болезней внепеченочной локализации [1, 5].

Ранее было показано, что в юго-восточном регионе Казахстана среди больных гепатитом С распространенность 1-го генотипа HCV составляет 45,6%, 2-го – 12,2%, 3-го – 17,7%, 4-го – 0,7%. Смешанные генотипы выявлялись в 8,5% и в 15% не удавалось определить генотип HCV [4].

Далее мы попытались определить гено – и субтипы HCV, выявленного в изучаемых сыворотках больных (табл. 3).

Как видно, среди больных хроническим панкреатитом выявлялись гено – и субтипы 1b (40%) и 3a(30%). Среди больных сахарным диабетом обнаруживался в основном 3a(40%), при апластической анемии – 1b(37,5%) и 3a(25%). При ХОБЛ у больных преобладал 1b генотип (33,3%) и в 22,2% случаев определялся 2b генотип. Среди больных красным плоским лишаем в 58% случаев выявлялся 1b гено – и субтип HCV.

К сожалению, связать развитие того или иного заболевания с конкретным гено – и субтипом HCV не представляется возмож-

Таблица 3

Определение гено- и субтипов HCV в сыворотках больных

Нозология заболевания	Количество РНК – HCV + сывороток	Выявленные гено- и субтипы HCV (абс., М ± m %)				
		1a	1b	2a	2b	3a
Хр. панкреатит	10	¾	4(40±15,5)	¾	¾	3(30±14,5)
Сахарный диабет 2 типа	19	1(5,2)	¾	2(10,4±7,0)	¾	8(42,1±11,3)
Апластическая анемия	8	1(12,3)	3(37,5±17,3)	¾	¾	2(25±15,3)
ХОБЛ	9	1(11,1)	3(33,3±15,7)	¾	2(22,2±13,8)	¾
Красный плоский лишай	12	—	7(58,3±14,2)	2(16,6±10,7)	2(16,6±10,7)	—

ным. Можно лишь предположить, что те гено – и субтипы HCV, которые чаще определяются у больных с конкретной нозологией болезни, имеют предпочтительное преимущество к размножению в данном органе (органотропизм).

Таким образом, наши исследования показали, что среди соматических больных различной нозологии анти – HCV выявляются в 3 – 4,5 раза чаще, чем среди здоровых лиц. Среди анти – HCV позитивных исследуемых больных частота выявления РНК – HCV колебалась от 22,2 до 41,6%. Обнаруженные HCV относились к генотипам 1, 2, 3 и к субтипам 1a, 1b, 2a, 2b и 3a. Наиболее распространенными среди исследуемых больных оказались субтипы 1b (33–58%) и 3a (25–42%).

Список литературы

1. Апросина З.Г. и др. Внепеченочные проявления хронических вирусных заболеваний печени // *Арх. патол.* – 1999. – №5. – С.51–54.
2. Каспаров Т.Ю., Шиган Е.Н. Статистические методы в эпидемиологии. – М., 1998. – 46с.
3. Шуратов И.Х., Омарова М.Н., Хан О.Е и др. Вирус гепатита С и вирусный гепатит С. (учебно-методическое пособие). – Алматы. – 2009. – 32 с.
4. Шуратов И.Х., Музыка Н.К., Созина И.А., Сапарбеков М.К. Генотипы вируса гепатита С, циркулирующие в Казахстане // *Медицина.* – 2000. – №5. – С.16–18.
5. Arietta J.J., Rodriques – Jingo E., Casqueiro M. et al. Detection of hepatitis C virus on patients with and without oral lichen planus // *Hepatology.* – 2000. – V.32. – P.97–103.
6. Extrahepatit manifestation of HCV // *HCSF. Version 7.* July 2015. www.hcvadvocate.org.
7. Jascu T., Radkowsky M., Nang J.L. Uneven distribution of HCV quasispecies in tissues from subjects with end-stage liver disease: confounding effects of viral adsorption and mounting evident for present at low-level extrahepatic replication // *J. Virol.* – 2000. – V.74. – P. 1014–1017.
8. Jssaragrisi L.S., Kaufman D. Association of seropositivity for hepatitis viruses and aplastic anemia in Thailand // *Hepatology.* – 1997. – V.25. – P.1255–1257.
9. Jan F., Hao F., Zhao J. Study of expression of HCV antigens and Viral replication in extrahepatic tissues // *Chung. Hua, Kan. Tsang. Ping. Tsa. Chin.* – 2000. – V.8. – P.40–42.
10. Zein N.N. et al. Prevalence of diabetes mellitus in patient with end-stage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol or cholestatic disease // *Hepatol.* – 2000. – V.32. – P.209–217.