

ческих состояниях, назначить адекватную терапию и иметь возможность неоднократного обследования пациента в динамике для оценки эффективности проводимого лечения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев А. В. Сосудистые головные боли у детей: (Клинико-доплерограф. исслед.): автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2000.
2. Бадалян Л. О. Детская неврология: учеб. пособие. – М.: МЕДпресс, 1998. – С. 607.
3. Бондаренко Е. С., Фрейдков В. Н., Ширеторова Д. Ч. Головная боль у детей: учеб. пособие. – Изд-во ЦОЛИУВ, 1997. – 56 с.
4. Зубарева Е. А., Дворяковский И. В., Зубарев А. Р. и др. Допплерография перинатальных поражений головного мозга. – М.: Видар, 1999. – 96 с.
5. Зубарева Е. А., Лобанова Л. В. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2002. – № 3. – С. 41–49.
6. Лелюк В. Г., Лелюк С. Э. // Ультразвуковая диагностика. – 1996. – №4. – С. 66–67.
7. Лелюк В. Г., Лелюк С. Э. Ультразвуковая ангиология. – М.: Реальное Время, 1999.
8. Никитин Ю. М., Труханов А. И. и др. Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых за-

болеваний. – М.: Видар, 1998. – 432 с.

9. Никитин Ю. М., Труханов А. И. и др. Ультразвуковая доплеровская диагностика в клинике. – М.; Иваново: Изд-во МИК, 2004. – 496 с.
10. Ратнер А. Ю. Поздние осложнения родовых повреждений нервной системы. – Казань, 1990. – С. 310.
11. Сузак А. Б., Дворяковский И. В., Сударова О. А. // Ультразвуковая диагностика. – 1998. – № 1. – С. 35–41.
12. Трубачева А. Н., Гузева В. И., Ковеленова М. В. и др. // IV Международный конгресс "Экологосоциальные вопросы защиты и охраны здоровья молодого поколения на пути в XXI век": сб. матер., 1–4 июня. – СПб., 1998. – С. 380–382.
13. Шахнович А. Р., Шахнович В. А. Диагностика нарушений мозгового кровообращения. Транскраниальная доплерография. – М., 1996. – 446 с.
14. Bode H. Pediatric application of transcranial Doppler sonography. – Wien; N.-Y.: Springer-Verlag, 1988. – P. 108.
15. Hegedus K., Molnar P. // Clin. Neuropathol. – 1989. – Vol. 8. – P. 92–97.
16. Martin P. J., Evans D. H., Naylor A. R. // Stroke. – 1994. – Vol. 25. – P. 390–396.
17. Shambal S., et al. // Fortschr. Neurol. Psychiatr. – 2003. – Vol. 71, № 5. – P. 271–277.
18. Tuor U. I., Grewal D. // Am. J. Physiol. – 1994. – Vol. 267. – P. 2220–2228.

УДК 616.36–002–06:616.89–008.441–053.82

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕПАТИТА С У НАРКОЗАВИСИМЫХ БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

**Е. А. Иоанниди, Е. В. Патока, С. М. Шаршова, О. А. Чернявская, О. В. Александров**  
*Кафедра инфекционных болезней с эпидемиологией и тропической медициной ВолГМУ,  
 Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова г. Санкт-Петербурга*

В статье приведены результаты сравнительного анализа клинико-лабораторных показателей, полученных при исследовании больных острым гепатитом С на фоне наркомании и без нее, на основе которого выявлены особенности клинических, биохимических и иммунологических изменений у наркопотребителей, а именно: большая длительность сохранения симптомов заболевания и биохимических нарушений, значительные изменения со стороны оксидантно-антиоксидантной системы, проявляющиеся нарастанием активности ферментов антирадикальной защиты, накоплением продуктов перекисного окисления липидов, а также развитие иммунологической недостаточности с преимущественным нарушением Т-клеточного звена иммунитета, проявлявшейся снижением CD3+, CD4+ лимфоцитов.

*Ключевые слова:* острый гепатит С, наркомания, антиоксидантная система, иммунологические расстройства.

## CLINICAL AND LABORATORY PECULIARITIES OF HEPATITIS C VIRUS INFECTION IN DRUG ABUSERS OF THE YOUNG AGE

**E. A. Ioannidy, E. V. Patoka, S. M. Sharshova, O. A. Chernyavskaya, O. V. Alexandrov**

*Abstract.* The article presents the results of the comparative analysis of clinical and laboratory indices in drug abusers with acute hepatitis C and non-abusing patients infected with hepatitis C virus. Several clinical, biochemical and immune changes in drug abusers were revealed. Greater persistence of symptoms of the disease and biochemical disorders, considerable changes of the antioxidant system such as an increase of antiradical enzyme activity, accumulation of lipid oxidation derivatives, immune insufficiency involving mainly T-cell disorders were found.

*Key words:* acute hepatitis C, drug abuse, antioxidant system, immunological disorders.

Гепатит С (ГС) широко распространен как во всем мире, так и в России, при этом наиболее

уязвимы лица молодого возраста, что, вероятно, связано с эпидемией наркомании в молодежной среде. В многолетнем течении ГС разграничивают три последовательные фазы – острую, латентную и реактивации [3]. У больных, являющихся наркопотребителями, довольно часто удается выявить заболевание в острой фазе, причем его течение отличается от картины болезни у пациентов, не страдающих наркоманией [1]. Вероятно, особенности течения острого гепатита С (ОГС) у лиц, потребляющих наркотики, напрямую связаны с особенностями биохимических процессов в печени и иммунного реагирования.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявить особенности клинических проявлений, биохимических и иммунологических изменений при ОГС у наркозависимых больных молодого возраста на основе сравнительной оценки клинико-лабораторных показателей пациентов, страдающих наркоманией, и без нее.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 57 человек в возрасте 18–30 лет, преимущественно мужчины (80,7 %), из них 37 – больные острым гепатитом С, 20 человек – здоровые доноры, обследованные в качестве контрольной группы для оценки иммунологических и биохимических показателей. Больные проходили обследование и лечение (одинаковое) в Областной клинической инфекционной больнице № 1 г. Волгограда и клинике ВМедА г. Санкт-Петербурга. Наблюдаемые пациенты с ОГС были разделены на 2 группы: 1 группа – лица, не принимающие наркотики ( $n = 16$ ), 2 группа – наркопотребители ( $n = 21$ ). Диагноз у всех больных был подтвержден путем определения вирусной РНК методом полимеразной цепной реакции. Поскольку известно о влиянии генотипа вируса на течение заболевания [2], группы наблюдения были сопоставимы по этому признаку (и в 1-й и во 2-й преобладали 1в и 3а генотипы). Перед началом исследования информированное согласие больных получено.

Проводились общеклинические исследования, биохимические, иммунологические. Определение трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ), тимоловой, сулемовой проб, определение общего количества белка и белковых фракций, показателей свертывания крови проводились по общепринятым методикам на 1-й, 2-й и 4-й неделях заболевания. В эти же сроки исследовались другие биохимические показатели, а именно: активность супероксиддисмутазы, каталазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глутатионредуктазы, содержание глутатиона, малонового диальдегида [4]. Иммунологические показатели исследовались дважды: в периоде разгара (1-я неделя) и в перио-

де ранней реконвалесценции (4-я неделя). Определялось количество CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ и CD20+ лимфоцитов (методом проточной цитофлюорометрии). Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ "STATISTICA"V 6.0 и "EXCEL".

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами был проведен анализ клинического течения острого гепатита С у молодых людей, страдающих и не страдающих наркоманией. При этом выявлено, что для клинической картины у лиц из обеих групп характерно преимущественно легкое и среднетяжелое течение заболевания, слабо выраженная интоксикация. Преджелтушный период и в том и другом случае был, в основном, по смешанному, реже диспепсическому вариантам, однако среди наркопотребителей он характеризовался большей длительностью – в среднем  $6,2 \pm 1,4$  дня, тогда как у больных без наркомании –  $4,8 \pm 1,1$  дня. В желтушном периоде астеновегетативный синдром у больных первой группы наблюдался в 62 % случаев, диспепсический – в 69 %, а во второй – в 76 и 85 % случаев соответственно. Больные, потребляющие наркотики, чаще жаловались на слабость, нарушение сна, снижение аппетита, тошноту, боли в эпигастрии и правом подреберье, длительность сохранения этих симптомов у них была несколько большей, чем у больных без наркомании. В периоде разгара заболевания цитолитический синдром был выражен умеренно у лиц обеих групп, показатели были сопоставимы: уровень аланинаминотрансферазы (АлАТ) у пациентов, не употребляющих наркотики, в среднем составил  $3,25 \pm 0,8$  ммоль/л, общего билирубина –  $103,78 \pm 1,2$  мкмоль/л, во второй группе – АлАТ –  $4,39 \pm 0,9$  ммоль/л, билирубин –  $118,16 \pm 1,3$  мкмоль/л, однако длительность этих изменений была большей у наркопотребителей. Так, на 4-й неделе заболевания АлАТ оставалась повышенной в первой группе у 62,5 % пациентов, а во второй – у 81 %. Лабораторные показатели мезенхимально-воспалительной реакции в периоде разгара у пациентов наблюдаемых групп отличались незначительно, но в периоде реконвалесценции выраженность гаммаглобулинемии, уровень тимоловой пробы были достоверно выше у больных, страдающих наркоманией.

Кроме стандартных биохимических исследований, используемых на практике, мы определяли активность и других ферментов: супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионредуктазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, а также содержание глутатиона в эритроцитах, малонового диальдегида. У первой группы больных ОГС в разгаре клинических проявлений болезни увеличивалась лишь активность каталазы, составляю-

(24)

щая  $3856 \pm 324$  ед/мл×мин ( $p < 0,001$ ), а также имелось некоторое увеличение содержания глутатиона в эритроцитах ( $1136,5 \pm 97,0$  мкмоль/л). По мере удлинения сроков заболевания активность супероксидазы продолжала оставаться на контрольном уровне, а активность каталазы лишь в незначительной степени была выше, чем в начале заболевания. Содержание глутатиона увеличилось по сравнению с предыдущим сроком наблюдения и превысило аналогичный показатель у здоровых людей, составляя  $1258,2 \pm 72,8$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). Не отмечено существенных изменений активности глутатионредуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. У больных ОГС, страдающих наркоманией, активность супероксидазы была в норме. Тогда как активность каталазы в эритроцитах достоверно превышала контрольные показатели, составляя в разгар заболевания  $4145 \pm 290$  ед/мл×мин ( $p < 0,001$ ), и несколько возрастая в динамике. Достоверных отличий активности каталазы в сравниваемых группах больных ОГС с наркозависимостью и без нее не выявлено. Содержание малонового диальдегида, отражающее активность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), у больных ОГС, страдающих наркоманией, увеличивалось более значительно ( $p < 0,05$ ), нежели у пациентов, не принимающих наркотики, оставаясь на достаточно высоком уровне и на 3-й – 4-й неделе заболевания, составляя  $361,0 \pm 27,5$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ). Уровень глутатиона значительно повышался в начале острой фазы болезни –  $1395,4 \pm 82,1$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ), и еще более возрастал в дальнейшем (средние показатели глутатиона –  $1475 \pm 91,7$  мкмоль/л). Вместе с ростом глутатиона повышалась и активность глутатионредуктазы, составляя на 1-й неделе заболевания  $3,97 \pm 0,18$  ммоль/л×ч ( $p < 0,001$ ), на 2-й – 4-й неделях –  $4,11 \pm 0,24$  ммоль/л×ч. Причем содержание глутатиона и активность глутатионредуктазы у больных ОГС, принимающих наркотики, были достоверно выше, чем у пациентов, не являющихся наркопотребителями ( $p < 0,05$ ). Активность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы существенно снижалась ( $p < 0,001$ ), оста-

ваясь на низком уровне и в фазу угасания клинических симптомов.

Таким образом, у больных ОГС, не принимающих наркотики, были выявлены умеренные изменения в системе антиперекисной защиты, что, вероятно, являлось одним из факторов, способствовавших раннему исчезновению признаков заболевания. У больных ОГС, страдающих наркоманией, наблюдались более выраженные изменения со стороны оксидантно-антиоксидантной системы, что проявлялось нарастанием активности ферментов антирадикальной защиты – каталазы, глутатионредуктазы в эритроцитах, увеличением содержания глутатиона, накоплением продуктов ПОЛ, в частности малонового диальдегида, характеризующим интенсификацию свободнорадикальных реакций. Причем лабораторные признаки окислительного стресса сохранялись и в более поздние сроки заболевания. Оксидантно-антиоксидантный дисбаланс у больных острым гепатитом С, протекающим на фоне приема наркотиков, вероятно, являлся отражением более выраженного и длительного мезенхимального воспаления, которое мы тестировали с помощью других клинико-лабораторных методов.

Далее мы исследовали основные показатели иммунного статуса (см. табл.).

Динамика CD3+ клеток у больных острым гепатитом С из обеих групп характеризовалась Т-лимфопенией на высоте клинических проявлений заболевания с нормализацией в периоде реконвалесценции у лиц, не страдающих наркоманией. У наркопотребителей супрессия Т-лимфоцитов была более выраженная и стойкая – уровень этих клеток оставался сниженным и в периоде реконвалесценции.

При исследовании CD4+ лимфоцитов установлено снижение абсолютного их числа в разгаре заболевания у всех больных, однако у потребителей наркотиков супрессия была значительнее, причем в этой группе отсутствовала нормализация содержания клеток с хелперным фенотипом в периоде ранней реконвалесценции, т.е. в момент выписки больных из стационара.

Таблица

**Показатели иммунного статуса (абсолютное количество CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD16+клеток в 1 мкл) у больных ОГС без наркомании и на фоне наркопотребления в периодах разгара и реконвалесценции**

Показатель	1 группа (ОГС) (n = 16)		2 группа (ОГС + наркомания) (n = 21)		Контрольная группа (доноры) (n = 20)
	Разгар болезни	Реконвалесценция	Разгар болезни	Реконвалесценция	
CD3+кл.	704±46,6 <sup>^</sup>	919±49,7	522±39,4 <sup>^*</sup>	773±48,6 <sup>^*</sup>	995±43,9
CD4+ кл.	440,7±25,2 <sup>^</sup>	546±35,4	418±34,9 <sup>^</sup>	421,6±38,9 <sup>^*</sup>	618±23,9
CD8+ кл.	352,3±28,8	400±32,1	293,3±25,8 <sup>^</sup>	361,7±25,2	388±21,7
CD20+ кл.	364,7±21,1	337,1±27,9	435±28,1 <sup>^*</sup>	410,7±26,0	334±18,8

CD16+ кл.	184,3±19,1 <sup>^</sup>	186,0±19,4	167,3±15,1 <sup>^</sup>	159,7±15,7 <sup>^</sup>	237±17,8
-----------	-------------------------	------------	-------------------------	-------------------------	----------

Примечание. Достоверность различий ( $p < 0,05$ ) по сравнению: <sup>^</sup> – с контролем, \* – с 1 группой.

Динамика изменения у больных ОГС абсолютного числа CD8+ клеток, т.е. Т-лимфоцитов с супрессорным фенотипом, менее закономерна, чем CD4+ лимфоцитов, но, тем не менее, прослеживается снижение их уровня в разгар заболевания, особенно во второй группе, с тенденцией к нормализации в периоде ранней реконвалесценции, но все же у наркопотребителей уровень Т-супрессоров к моменту выписки из стационара не достигал показателей в контрольной группе.

Динамика CD20+ клеток (В-лимфоциты) была такова: на высоте болезни у пациентов, не страдающих наркоманией, отмечалось небольшое повышение уровня этих клеток, у наркопотребителей он повышался значительно. В периоде реконвалесценции количество В-лимфоцитов достигало нормальных величин у больных первой группы и оставалось выше нормы у представителей второй группы, что свидетельствует о напряжении гуморального звена иммунитета. Это вполне объяснимо, так как при наркомании имеет место большой удельный вес инфицированности патогенами различных групп.

Анализ показателей NK-клеток (CD16+) выявил их снижение на высоте клинических проявлений у 3/4 больных обеих групп, у большинства числа больных (86 %) уровень этих лимфоцитов оставался ниже нормы и в периоде клинического выздоровления, причем у больных наркоманией уменьшение количества данных клеток было более значительным, особенно в периоде реконвалесценции.

Для оценки степени иммуносупрессии мы использовали показатели CD4+ клеток, т.к. они наиболее ярко ее отражают. По этому признаку мы выделили 3 группы состояний: 1) транзиторная иммуносупрессия – число CD4+ клеток снижено на 1/3 от уровня в контрольной группе, 2) стойкая иммуносупрессия – снижение CD4+ клеток на 1/3 – 1/2 от нормы, 3) иммуносупрессия на уровне вторичного иммунодефицита – снижение клеток более чем на 50 %. Было установлено,

но, что при вирусном гепатите С у больных наркоманией в 27 % развивается транзиторная иммуносупрессия, в 42 % – стойкая иммуносупрессия и у 31 % больных – стойкая депрессия Т-клеточного звена на уровне вторичного иммунодефицита.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Клиническая картина острого гепатита С у наркопотребителей молодого возраста отличается большей длительностью сохранения симптомов заболевания и изменений биохимических показателей даже в периоде реконвалесценции.

2. Острый гепатит С у лиц, страдающих наркоманией, сопровождается значительными изменениями со стороны оксидантно-антиоксидантной системы, что проявляется нарастанием активности ферментов антирадикальной защиты и накоплением продуктов перекисного окисления липидов. Дисбаланс оксидантной и антиоксидантной систем у больных гепатитом С ассоциируется с выраженностью гепатоцеллюлярной недостаточности.

3. Течение острого гепатита С на фоне наркомании характеризуется развитием иммунологической недостаточности с преимущественным нарушением Т-клеточного звена иммунитета, что сопровождается количественными изменениями иммунокомпетентных клеток (значительным снижением CD3+, CD4+ лимфоцитов) и дисбалансом этих компонентов системы иммунореактивности.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Белозеров Е. С., Иоанниди Е. А. Вирусный гепатит. – М.: АПП "Джангар", 2004. – 158 с.
2. Лобзин Ю. В., Жданов К. В., Волжанин В. М. и др. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. – СПб.: "Фолиант", 2003. – 192 с.
3. Соринсон С. Н. Вирусные гепатиты в клинической практике. – СПб.: ТЕЗА. – 1998. – 331 с.
4. Справочник по лабораторным методам исследования / Под ред. Л. А. Даниловой. – СПб.: "Питер", 2003. – 736 с.