

5. Вследствие асоциального поведения, уклонения от лечения, тяжелых клинических форм туберкулеза, сопутствующей патологии, активного бактериовыделения пациенты с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом способствуют распространению туберкулеза, ВИЧ-инфекции и сочетанной патологии с вовлечением в эпидемический процесс всех административных территорий Гомельской области. Следовательно, необходима организация помощи этой категории пациентов, включающая мероприятия по профилактике, раннему выявлению и строгому контролю за их лечением.

6. Социальная характеристика пациентов сочетанной инфекцией будет меняться в ближайшие десять лет в сторону увеличения доли женщин трудоспособного возраста, работающих, социально адаптированных, приверженных лечению, заразившихся ВИЧ половым путем, туберкулезом — в результате реактивации собственных микобактерий из-за снижения клеточного иммунитета. Вероятно изменение клинических особенностей течения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза у этой категории пациентов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Корнилова, З. Х. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией / З. Х. Корнилова, И. В. Луконина, Л. П. Алексеева // Проблемы туберкулеза и болезней лёгких. — 2010. — № 3. — С. 3–9.
2. ВИЧ-ассоциированный туберкулез в пенитенциарных учреждениях республики / П. С. Кривонос [и др.] // Вестник пенитенциарной медицины. — 2002. — № 1 (3). — С. 15–23.
3. Статистические данные о ряде социально значимых заболеваний, опосредованно характеризующих проблему туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / Е. П. Какорина [и др.] // Проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Бюллетень ВОЗ. — М. — 2007.
4. Пантелеев, А. М. Внелегочной туберкулез у ВИЧ-инфицированных / А. М. Пантелеев, Т. А. Савина, Т. Ю. Супрун // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2007. — № 7. — С. 16–19.
5. Щелканова, А. И. Особенности течения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией / А. И. Щелканова, А. В. Кравченко / Терапевтический архив. — 2004. — № 3. — С. 20–24.

УДК 616.36-002.2-097:578

## ОЦЕНКА ПОВЫШЕННОЙ ВИРУСНОЙ РЕПЛИКАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

Мицура В. М., Воропаев Е. В.

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

### Введение

В отличие от большинства инфекций, антитела к HCV класса IgM (анти-HCV IgM) появляются не только при остром, но и при хроническом вирусном гепатите С (ХГС) [1,2]. Эти антитела свидетельствуют об активной репликации вируса, отражая уровень виремии и активности ХГС [1, 3]. Определять количество вирусных частиц («вирусную нагрузку») HCV в крови необходимо для контроля эффективности интерферонотерапии, причем низкой вирусной нагрузкой считается уровень менее 500 000 МЕ/мл, а высокой — более 500 000 МЕ/мл [4].

Уровни анти-HCV IgM были значительно выше у пациентов, позитивных по РНК HCV [3]. Известно, что антитела к неструктурным белкам HCV и анти-HCV IgM обнаруживаются гораздо реже у больных ХГС в стадии ремиссии, чем при повышенной активности ХГС [5]. Однако анти-HCV IgM могут выявляться и в фазу ремиссии ХГС, предшествуя повышению АЛТ [1]. В исследовании французских ученых было показано, что у 42 пациентов с ХГС выявление антител IgM к core белку HCV отражает более выраженные гистологические изменения в печени по шкале Кноделя.

Установлено, что высокий уровень антител к HCV в реакции хемилюминесценции (ChLIA) является маркером виремии у бессимптомных анти-HCV позитивных лиц. Согласно результатам ROC анализа, отношение оптической плотности (ОП) образца к

уровню cut-off (ОП критической) 20 и более указывает на наличие виремии у доноров крови (чувствительность 96,6 %, специфичность 96,6 %).

Корейскими учеными изучена прогностическая ценность отношения ОП/ОП кр. (по результатам ИФА) для предсказания результатов РНК HCV в реакции ПЦР. Отношение ОП/ОПкр. > 10,9 прогнозирует наличие виремии (чувствительность 94,4 %, специфичность 97,3 %), в таком случае авторы предлагают использовать количественный ПЦР тест, а при меньших значениях этого отношения — качественный ПЦР.

Представляет интерес использовать наличие анти-HCV IgM и отношение ОП/ОП кр. для прогнозирования результатов ПЦР. Это позволит, в ряде случаев, отказаться от выполнения ПЦР-анализа, что приведет к существенному экономическому эффекту.

#### **Материалы и методы**

Нами обследован 161 пациент с ХГС в возрасте от 19 до 72 лет (101 мужчина и 60 женщин; средний возраст  $41,8 \pm 1,1$  года). У 25 (15,5%) пациентов имелись признаки цирроза печени. У всех пациентов определялось наличие антител к HCV класса IgM (анти-HCV IgM) с помощью иммуноферментной тест-системы «Вектор-Бест». Для оценки количества анти-HCV IgM использован коэффициент позитивности (КП). КП = оптическая плотность (ОП) образца / ОП критическую; при КП > 1 сыворотка считается позитивной.

У всех пациентов проводился качественный ПЦР анализ на определение РНК HCV, генотип HCV определялся у 138 больных и вирусная нагрузка (ВН) — у 150 пациентов. Использованы метод ПЦР с помощью тест-систем фирмы «Амплисенс» для определения генотипа и метод Real-Time ПЦР с использованием тест-систем фирмы «АмплиСенс HCV-МОНИТОР-FRT» для определения вирусной нагрузки (ВН). Генотип 1 был определен у 79 (57,2 %) больных, генотип 2 — у 4 (2,9 %) больных, генотип 3 — у 55 (39,9 %). Из 161 пациента у 78 (48,4%) обнаружены положительные анти-HCV IgM, у 83 – отрицательные. Поскольку данные антитела являются маркером репликации вируса и активности воспалительного процесса, представляет интерес сравнить результаты выявления РНК HCV методом ПЦР и АЛТ с наличием или отсутствием анти-HCV IgM (таблица 1).

Таблица 1 — Показатели ПЦР, АЛТ у лиц с ХГС в зависимости от выявления анти-HCV IgM

Показатель	Анти-HCV IgM+ (n=78)	Анти-HCV IgM- (n=83)	p
РНК HCV+	76 (97,4 %)	68 (81,9 %)	0,002
Генотип HCV 1/не 1	34/22	28/23	0,54
ВН РНК HCV, МЕ/мл	444908 (201172–1954205)	228178 (8670–1213164)	0,026
АЛТ, мккат/л	1,31 (0,90–2,36)	1,04 (0,67–1,48)	0,009

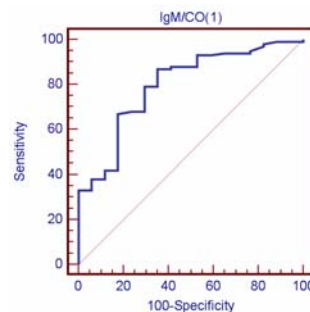
Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с помощью программы «Statistica» 6.0. Использовались непараметрические критерии: критерий Манна-Уитни для сравнения в независимых группах, критерий  $\chi^2$  или точный критерий Фишера для сравнения частот в квадратах 2×2, корреляционный анализ по Спирмену. Статистически значимой считалась 95 % вероятность различий ( $p < 0,05$ ). Данные вирусной нагрузки представлены в виде: медиана (Me) и интерквартильный размах (25–75 %). Прогностическую значимость КП оценивали с помощью модуля ROC-анализа программы MedCalc v.9.6.2. Для некоторых относительных величин рассчитывался 95% доверительный интервал (95 % ДИ).

У лиц с положительными анти-HCV IgM РНК HCV выявлена у 97,4 %. Среди лиц с отрицательными результатами анти-HCV IgM РНК HCV выявлена у 81,9 %; различия статистически значимы ( $p = 0,002$ , точный критерий Фишера). Если использовать анти-HCV IgM в качестве маркера вирусной репликации, можно рассчитать чувствительность и специфичность метода в сравнении с ПЦР. Чувствительность равна 52,8 % (95 % ДИ 44,3–61,2 %), специфичность — 88,2 % (95 % ДИ 63,5–98,2 %). Значения вирусной нагрузки у лиц с положительными анти-HCV IgM были также выше, чем у лиц с отрицательными анти-HCV IgM,  $p = 0,026$  по методу Манна-Уитни.

Нами исследована возможность использования коэффициента позитивности (КП) анти-HCV IgM для оценки выраженности вирусемии. Для этого проведен корреляционный анализ по Спирмену между КП анти-HCV IgM и значениями вирусной нагрузки. Выявлена позитивная корреляционная связь умеренной силы,  $R_s = 0,367$ ,  $p < 0,001$ . Корреляционный анализ по Спирмену между значениями АЛТ и КП анти-HCV IgM выявил наличие положительной корреляционной связи между этими показателями ( $R_s = 0,23$ ;  $p = 0,025$ ). Повышенные значения АЛТ у пациентов с положительными анти-HCV IgM указывают на более выраженное воспаление печени у этих пациентов.

Для оценки прогностической значимости отношения ОП/ОПкр был использован ROC анализ. Негативной группой были 17 человек с отрицательными значениями ПЦР, позитивной группой — 100 человек с положительными значениями ПЦР (рисунок 1).

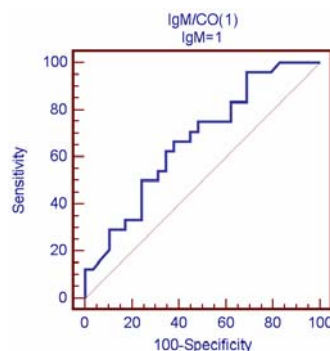
Установлено, что КП анти-HCV IgM  $> 0,45$  имеет чувствительность 67,0 % и специфичность 82,4 % в выявлении вирусемии. Поскольку это значение КП относится к отрицательным, то правильнее использовать точку разделения КП  $> 1,0$  (чувствительность 50,0 %, специфичность 82,4 %), а при значении КП  $> 2,1$  специфичность теста составляет 100 %.



**Рисунок 1 — ROC- кривая для КП анти-HCV IgM для прогноза наличия вирусемии**

ППК 0,799 (95 % ДИ 0,714–0,867);  $P = 0,0001$ ; точка разделения  $> 1,00$ ; чувствительность 50,0 %; специфичность 82,4 %.

Далее проведен ROC анализ количественной оценки IgM (КП) для прогноза наличия высокой вирусемии ( $> 500\,000$  МЕ/мл). Включены только положительные значения IgM (КП  $> 1$ ) (рисунок 2).



**Рисунок 2 — ROC-кривая для КП анти-HCV IgM для прогноза наличия высокой вирусемии**

ППК 0,670 (95%ДИ 0,528–0,793);  $P = 0,024$ ; точка разделения  $> 3,77$ ; чувствительность 50,0 %; специфичность 75,9 %.

При КП  $> 2,81$  чувствительность теста в выявлении высокой вирусемии ( $> 500\,000$  МЕ/мл) составляет 66,7 %, специфичность — 62,1 %. Чтобы повысить специфичность теста, примем за точку разделения КП  $> 3,77$  (чувствительность 50,0 %, специфичность 75,9 %). При КП  $> 6,74$  специфичность теста составляет 100 %.

Экономическая эффективность. Нами проведен расчет экономической эффективности применения теста на анти-HCV IgM для оценки повышенной вирусной реплика-

ции. Возьмем 100 человек с положительными анти-HCV общими (скрининг). Проведем всем тест на выявление анти-HCV IgM (стоимость набора на 100 анализов 300 тыс. бел. руб.). У половины (48,4 %) из них тест на анти-HCV IgM положителен, КП > 1,63 — у 31,1 % (наличие виремии считаем установленной). Если у 31 пациента не выполнять качественную ПЦР, сэкономим 310 тыс. бел. руб. У лиц с КП > 3,77 (14,3 %) уровни ВН считаем высокими (> 500 тыс. МЕ/мл), если им не выполнять количественную ПЦР, сэкономим 890 тыс. бел. руб. Таким образом, затраты на определение анти-HCV IgM составляют 300 тыс. бел. руб., экономия за счет сокращения количества обследований методом ПЦР: 310 000 + 890 000 = 1 200 000 бел. руб. на 100 обследованных.

#### **Заключение**

У 48,4 % пациентов были обнаружены анти-HCV IgM. Их наличие ассоциируется с большей частотой выявления РНК HCV, более высокой вирусной нагрузкой, более высокими значениями АЛТ. В сравнении с ПЦР, чувствительность теста на определение HCV равна 52,8 %, специфичность — 88,2 %. Количество анти-HCV IgM (коэффициент позитивности в ИФА тест-системе) прямо коррелирует с уровнями вирусной нагрузки ( $R_s = 0,37$ ,  $p < 0,001$ ) и АЛТ ( $R_s = 0,23$ ;  $p = 0,025$ ). С помощью ROC анализа установлено, что КП анти-HCV IgM > 1,63 имеет чувствительность 38,0 % и специфичность 94,1 % в выявлении виремии, а при КП > 2,1 специфичность теста составляет 100 %. При КП > 3,77 чувствительность теста в выявлении высокой виремии (> 500 000 МЕ/мл) составляет 50 %, специфичность — 75,9 %; в то же время, при КП > 6,74 специфичность теста составляет 100 %. По результатам обследования на анти-HCV IgM можно отказаться от выполнения качественного ПЦР у 31% пациентов, от выполнения количественного ПЦР — у 14 %, что экономит 1 200 000 бел. руб на 100 обследованных.

Таким образом, использование серологического маркера позволит в ряде случаев отказаться от выполнения ПЦР для подтверждения диагноза ХГС и установить наличие высокой виремии, что имеет существенный экономический эффект.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Соринсон, С. Н. Вирусные гепатиты /С. Н. Соринсон. — СПб.: ТЕЗА, 1998. — 325 с.
2. Serum IgM antibodies to hepatitis C virus in acute and chronic hepatitis C / S. Brillanti [et al.] // Arch. Virol. — 1993. — № 8. — P. 213–218.
3. Quantitative assessment of hepatitis C virus RNA and IgM antibodies to hepatitis C core in chronic hepatitis C / A. L. Martinelli [et al.] // J. Hepatol. — 1996. — Vol. 24, № 1. — P. 21–26.
4. Майер, К.-П. Гепатит и последствия гепатита: практ. рук. / К.-П. Майер; пер. с нем. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 720 с.
5. Баранов, А. В. Взаимосвязь между уровнем РНК HCV и антител к ней при хроническом гепатите С / А. В. Баранов, В. В. Малеев // Журн. микробиол. — 2009. — № 5. — С. 19–22.

**УДК 616.36-004:614.21**

## **СТРУКТУРА ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗАМИ ПЕЧЕНИ**

**В. М. Мицура, С. А. Шут, Е. Л. Красавцев, А. А. Праведный, Т. В. Коровкина**

**Учреждение образования**

**«Гомельский государственный медицинский университет»**

**г. Гомель, Республика Беларусь**

#### **Введение**

Цирроз печени (ЦП) — тяжелое заболевание, требующее частого стационарного лечения, которое имеет высокую стоимость и не всегда эффективно. Это заболевание — частая причина снижения и потери трудоспособности, а также летальности в молодом возрасте [2,3]. В последние годы наблюдается стабильный рост числа ЦП различной этиологии в Республике Беларусь. Смертность от этой патологии лидирует среди причин смерти больных гастроэнтерологического профиля. Изменяется и возрастная структура циррозов — повышается доля лиц молодого возраста (Н. Н. Силивончик, 2009).