

На правах рукописи

Свечникова Елена Владимировна

**ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКИХ
ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2012

Работа выполнена в Институте аллергологии и клинической иммунологии
(г. Москва)

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Сергеев Юрий Валентинович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Позднякова Ольга Николаевна
доктор медицинских наук, профессор
Молочков Антон Владимирович

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (г. Хабаровск)

Защита диссертации состоится «__» марта 2012 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета ДМ208.062.06 при Новосибирском государственном медицинском университете (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52)

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2012 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Т. Б. Решетникова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Актуальность темы. Хронические вирусные гепатиты являются одной из актуальных проблем современной медицины. Повсеместное распространение, рост заболеваемости и популяции инфицированных, хроническое течение вирусных гепатитов привлекают внимание врачей многих специальностей. Основной контингент больных хроническими вирусными гепатитами составляют люди молодого, трудоспособного возраста, представляя уже не только медицинскую, но и социальную проблему [Лобзин Ю. А., Жданов К. В., 2003].

С современных позиций, хронический вирусный гепатит представляется заболеванием системным, но не всегда представленным выраженными признаками поражения печени. В клинической картине на первый план нередко выходят внепеченочные проявления хронических вирусных гепатитов [Игнатова Т. М., Апросина З. Г., Серов В. В., 2001; Грачёва Л. А., 2004]. Такие пациенты с равным успехом могут оказаться на приеме как у врача гепатолога, так и у врача любой другой специальности. Известны следующие заболевания, ассоциированные с хроническими вирусными гепатитами: криоглобулинемия, лейкоцитокластический васкулит, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, тиреоидит, гемолитическая анемия, ревматоидный артрит, идиопатический фиброз легких, узелковый периартериит [Семенкова Е. Н., 1999; Осирко А. Н., Ключарева А. А., Данилова Л. Д., 2002; Федоров И. Г., Сторожаков Г. И., 2002; Энн Мак Леннан, 2002].

В этой связи особого внимания заслуживают изменения со стороны кожи, поскольку это орган, наиболее доступный для изучения и требующий минимум затрат на диагностику.

Рядом работ показано, что в ассоциации с вирусными гепатитами чаще встречаются следующие дерматозы: красный плоский лишай (до 78 % случаев), крапивница, частота встречаемости, по данным разных авторов, колеблется от 10 % – 12 % до 24 % случаев [Апросина З. Г., Серов В. В., 1996; Григорьев П. Я., Яковенко Э. П., 1999]. Разные варианты крапивницы чаще связывают с начальным, преджелтушным периодом болезни. Многоформная экссудативная эритема, системные васкулиты, ливедо ретикулярное,

тромбоцитопеническая пурпура, прурито (может быть одним из первых симптомов гепатита) – часто упоминаются в ассоциации с хроническими вирусными гепатитами. Синдром Рейно, системная и бляшечная склеродермия, дерматомиозит, синдром Шегрена, неходжкинская лимфома кожи (частота встречаемости до 27 % случаев) [De Rosa G., Gobbo M. L., De Renzo A., 1998]. В-клеточная лимфома кожи в ассоциации с вирусным гепатитом характеризуется тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом. При этом большое значение в развитии лимфомы имеет наличие криоглобулинемии. Частота развития лимфомы колеблется от 32 % до 38 % случаев [Collier J. D., Zanke B., Moore M., 1999]. Поздняя кожная порфирия упоминается в ассоциации с хроническими вирусными гепатитами в 58 % – 71% случаев. Часто развивается у пациентов, употребляющих значительное количество алкоголя. Достаточно часто упоминаются разнообразные ксантомы и ксантелазмы. [Григорьев П. Я., Яковенко Э. П., 1996; Апросина З. Г., Серова В. В., 2002; Федоров И. Г., Никитин И. Г., Сторожаков Г. И., 2002].

Таким образом, кожные заболевания при хронических вирусных гепатитах (ХВГ) представляют достаточно частую, но в тоже время – недостаточно изученную проблему. В связи с этим, актуальным является изучение эпидемиологических характеристик кожных заболеваний на фоне хронических вирусных гепатитов, изучение особенностей течения дерматозов у этих больных для совершенствования ранней диагностики ХВГ, а также показаний к формированию групп повышенного риска, подлежащих лабораторному обследованию.

Цель исследования. Изучение клинико-эпидемиологических и иммуногенетических особенностей дерматозов при хронических вирусных гепатитах для совершенствования ранней диагностики и разработки терапевтических подходов к их лечению.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность дерматозов и сравнительную заболеваемость у больных хроническими вирусными гепатитами в условиях ежегодной сплошной диспансеризации населения.
2. Проанализировать клинические характеристики и особенности

течения дерматозов у больных хроническими вирусными гепатитами.

3. Исследовать генотипы вирусов у больных хроническим вирусным гепатитом С и оценить их взаимосвязь с клиническим течением и особенностями нозологической структуры ассоциированных дерматозов.

4. Разработать терапевтические подходы к лечению ассоциированной с хроническими вирусными гепатитами кожной патологии.

Научная новизна. Впервые изучена распространенность дерматологической патологии у больных хроническими вирусными гепатитами в условиях ежегодной сплошной диспансеризации населения.

Впервые представлены данные по сравнительной заболеваемости дерматозами у больных хроническими вирусными гепатитами и в общей популяции.

Дана характеристика дерматозов, ассоциированных с хроническими вирусными гепатитами, и уточнены особенности их течения с учётом клинико-лабораторных показателей состояния печени и иммунного ответа.

Впервые выявлено распределение генотипов вируса гепатита С у больных с ассоциированной кожной патологией, изучена взаимосвязь с ее клиническим течением.

Практическая значимость. Разработаны диагностические критерии, позволяющие заподозрить хронический вирусный гепатит и формировать группы повышенного риска, подлежащие лабораторному обследованию для раннего выявления хронического вирусного гепатита: сочетание 2-5 дерматологических диагнозов у одного пациента, наличие редкой клинической формы дерматоза, атипичная клиническая картина, устойчивость к проводимой терапии. Разработаны терапевтические подходы для лечения дерматологических заболеваний, ассоциированных с хроническими вирусными гепатитами, предложена клинико-патогенетическая классификация.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Изучение эпидемиологических характеристик и сравнительной дерматологической заболеваемости при хронических вирусных гепатитах позволяет выделить дерматозы, ассоциированные с хроническими вирусными гепатитами, предполагающие наличие патогенетической взаимосвязи между

ними.

2. Дерматологические заболевания при хронических вирусных гепатитах характеризуются преобладанием редких клинических форм, течение их, как правило, хроническое, торпидное к проводимой стандартной терапии, что зависит от типа хронического вирусного гепатита и генотипа вируса.

3. Лечение дерматозов, ассоциированных с хроническими вирусными гепатитами, должно проводиться на фоне базовой терапии гепатита с учетом осложнений интерферонотерапии, что в ряде случаев позволяет свести терапию лишь к использованию местных дерматотропных средств.

Апробация результатов исследования. Основные материалы и результаты работы доложены на научно-практических конференциях, посвященных памяти Желтакова М. М. и Машкиллейсона А. Л. (Москва, 2006, 2007), на научно-практической конференции «Рахмановские чтения» (Москва, 2007), на IV Санкт-Петербургских дерматологических чтениях (Санкт-Петербург, 2010). Апробация диссертационной работы состоялась 27 сентября 2011 г. на совместной научно-практической конференции Института аллергологии и клинической иммунологии, отделения дерматовенерологии, микологии, косметологии ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами президента Российской Федерации и кафедры дерматовенерологии, микологии и косметологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Внедрение результатов работы. Диссертация выполнена в соответствии с планами комплексной научно-исследовательской работы Института аллергологии и клинической иммунологии, Поликлиники № 1 Управления делами президента Российской Федерации. Результаты диссертационной работы внедрены в практическую диагностическую и лечебную деятельность Института аллергологии и клинической иммунологии, используются в программе дистанционного образования Межрегионального общества телемедицины и дистанционного образования врачей-дерматовенерологов.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 1 – в рецензируемом научном журнале, рекомендуемом для

публикаций основных результатов исследования.

Структура и объём диссертации. Текст диссертации изложен на 121 странице машинописного текста, состоит из введения, характеристики материалов и методов исследований, трех глав описания полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, содержащего 33 отечественных и 80 иностранных источников. Работа иллюстрирована 34 рисунками и 15 таблицами.

Личный вклад автора. Все материалы, представленные в диссертации, получены, обработаны и проанализированы лично автором.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено межклиническим комитетом по этике Института аллергологии и клинической иммунологии (г. Москва).

Клинической базой настоящего исследования явились Поликлиника № 1 Управления делами президента Российской Федерации и Институт аллергологии и клинической иммунологии. Отдельные фрагменты работы и данные обследования по основной группе наблюдения получены из других лечебных учреждений: 9 лечебно-диагностического центра Министерства обороны Российской Федерации, 3 центрального военного клинического госпиталя имени А. А. Вишневского Министерства обороны Российской Федерации. Пациенты, соответствующие критериям включения, прошли клиническое дерматологическое и гепатологическое обследование с подробной регистрацией анамнестических сведений о течении заболевания кожи и хронического вирусного гепатита, по данным которых в последующем проводился анализ частоты кожных болезней у больных ХВГ. Для стандартизации анамнестических сведений при дерматологическом и гепатологическом обследовании была составлена карта первичной научной обработки. Эпидемиологическое исследование заболеваемости ХВГ и ХВГ-ассоциированных дерматозов проводилось в условиях ежегодной сплошной диспансеризации Поликлиники № 1 Управления делами президента Российской Федерации и основывалось на анализе электронной базы заболеваемости за 9 лет с 2000 по 2009 год, с ежегодной численностью контингента

30 000 человек.

Критерии включения. В выборку исследования включались пациенты старше 15 лет с подтвержденным диагнозом хронического вирусного гепатита и кожного заболевания, развившегося после установления диагноза хронического вирусного гепатита или до него.

Критерии исключения. Из исследования исключались пациенты с диагнозом: декомпенсированный цирроз печени, ВИЧ-инфекция, психические заболевания, судорожные расстройства, тяжелые болезни сердца, ретинопатия, онкологические заболевания, выраженная иммуносупрессия.

Статистическая обработка. Данные, полученные в результате исследования, были подвергнуты статистической обработке на персональной ЭВМ на базе процессора Pentium IV с помощью программ Statistica 5.0 и MS Excel 7.0. Описательная статистика осуществлялась с помощью среднего арифметического и стандартного отклонения. Если значения были распределены ненормально, использовалось представление данных с помощью вычисления медианы и пропорций. Для оценки соответствия эмпирического распределения нормальному использовали критерии согласия Колмогорова-Смирнова, χ^2 и коэффициенты асимметрии и эксцесса. При характеристике выборки с формой распределения, отличной от нормального, помимо значений среднего M и стандартной ошибки среднего m , использовали медиану (Me) и 25-й и 75-й процентиль или нижний и верхний квартиль ($Q1$ и $Q3$). Для сравнения двух выборок использовался U -критерий Манна-Уитни. Для оценки зависимости между двумя переменными, принимающими только два значения, использовался критерий χ^2 Пирсона. Выявление взаимосвязей между показателями проводили с помощью корреляционного анализа Спирмена и Кендалла. Для выявления связей между переменными была использована также процедура множественной регрессии. При определении достоверности различий вычислялась вероятность справедливости нулевой гипотезы (p) для соответствующих степеней свободы. Достоверными считались различия при $p < 0,05$. Наличие тенденции считалось при p в интервале от 0,051 до 0,150.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе настоящего исследования было проанализировано 177 историй

болезни пациентов с хроническим вирусным гепатитом. Больные с ХВГ-ассоциированными дерматозами зарегистрированы в 79 случаях, что составило 45 %. Из них 37 женщин, 42 мужчины. Возраст больных составил от 20 до 89 лет (средний возраст больных – 55 лет ± 13,31 лет). Больные трудоспособного возраста (от 20 до 50 лет) составили 64,3 %. Хронический вирусный гепатит В был зарегистрирован в 29 (37 %) случаях, хронический вирусный гепатит С – в 40 (50 %) случаях, другие гепатиты – в 10 (13 %). Длительность хронического вирусного гепатита у исследуемых больных от момента диагностики составила от 6 месяцев до 9 лет (средняя длительность 4,5 года). Длительность кожного заболевания составила от 3 недель до 6 лет (средняя длительность 3 года). Всего в совокупности было поставлено 94 дерматологических диагноза (табл. 1).

Таблица 1

Рейтинг дерматологической патологии в группе наблюдения с ХВГ

Кожное заболевание	Хронические вирусные гепатиты			Количество диагнозов	
	Гепатит С	Гепатит В	Гепатит неуточнённый	Абсол.	%
Новообразования	10	6	2	18	19 %
Аллергодерматозы	10	2	2	14	14,8 %
Пиодермии	6	4	2	12	12,7 %
Микозы	6	3	–	9	9,5 %
Себорейный дерматит	6	–	1	7	7,4 %
Дермальный ангиит	5	1	–	6	6,4 %
Вирусные дерматозы	4	–	1	5	5,3 %
Псориаз	3	1	–	4	4,2 %
Красный плоский лишай	3	–	–	3	3,2 %
Розацеа	–	1	2	3	3,2 %
Герпетиформный дерматит	1	–	1	2	2,1 %
Склеродермия очаговая	2	–	–	2	2,1 %
Т-клеточная лимфома	1	–	–	1	1,06 %
Другие дерматозы	7	1	–	8	8,5 %
Всего	64	19	11	94	100 %

Сочетание двух и более дерматологических диагнозов отмечено у 37 больных. При анализе таблицы 1 в структуре дерматологической патологии у всех больных хроническим вирусным гепатитом преобладали: новообразования – у 18 (19 %), аллергодерматозы – у 14 (14,8 %) и пиодермии – у 12 (12,7 %). Наибольшее число диагнозов зарегистрировано при хроническом вирусном гепатите С – 64 (68 %) диагноза.

Эпидемиологические характеристики ХВГ с сопутствующей кожной патологией

Распространенность ХВГ за 9 лет в условиях ежегодной сплошной диспансеризации. Изучена распространенность (число зарегистрированных случаев) и заболеваемость (число новых зарегистрированных случаев) хронического вирусного гепатита (В.181-В.182 по классификации МКБ-10) на основании электронной базы Поликлиники № 1 Управления делами президента Российской Федерации, что позволило изучить динамику заболеваемости ХВГ с 2000 по 2009 год. Показатели рассчитывались в абсолютных значениях на 30 000 человек контингента Поликлиники № 1 Управления делами президента Российской Федерации и в перерасчёте на 1000 человек (табл. 2).

Таблица 2

Эпидемиологические характеристики ХВГ за 2000-2009 гг.

Год	Всего случаев	На 1000 человек контингента	Выявлено новых случаев	На 1000 человек контингента
2000	20	0,7	5	0,17
2001	32	1,1	10	0,3
2002	12	0,4	7	0,2
2003	15	0,5	8	0,27
2004	10	0,3	6	0,2
2005	25	0,8	9	0,3
2006	19	0,6	10	0,3
2007	15	0,5	9	0,3
2008	14	0,46	13	0,4
2009	5	0,2	5	0,2
М ± σ	20,8	0,69 ± 0,01	10,2	0,34 ± 0,03

Всего выявлено 167 случаев ХВГ, средняя распространенность ХВГ за

2000 – 2009 гг., в пересчете на 1000 человек, составила $0,69 \pm 0,01$. Новых выявлено 82 случая ХВГ, средняя заболеваемость ХВГ составила $0,34 \pm 0,03$ на 1000 человек. Мужчин было 91 человек, женщин – 76.

Распространенность ХВГ с сопутствующей кожной патологией за 9 лет в условиях ежегодной сплошной диспансеризации. При изучении распространенности кожной патологии у больных с ХВГ, кожные заболевания были зарегистрированы в 69 случаях, что составило 41 %. При этом, гепатит В зарегистрирован в 26 (15 %) случаях, гепатит С в 34 (20 %) случаях, хронический неуточнённый гепатит в 9 (5 %) случаях. Мужчин было 39, женщин – 30 (табл. 3)

Таблица 3

Эпидемиологические характеристики ХВГ с сопутствующей кожной патологией за 2000-2009гг.

Год	Всего случаев	На 1000 человек контингента	Выявлено новых случаев	на 1000 человек контингента
2000	9	0,3	2	0,05
2001	16	0,5	5	0,15
2002	4	0,13	3	0,1
2003	5	0,16	4	0,13
2004	6	0,2	3	0,1
2005	5	0,16	4	0,13
2006	12	0,4	5	0,15
2007	6	0,2	3	0,1
2008	3	0,1	2	0,06
2009	3	0,1	3	0,1
$M \pm \sigma$	7,6	$0,25 \pm 0,01$	3,7	$0,1 \pm 0,01$

Среднее число больных с кожной патологией при ХВГ за 9 лет (период 2000 – 2009гг.) составило $0,25 \pm 0,01$ в расчете на 1000 человек контингента Поликлиники №1 Управления делами президента Российской Федерации. Средняя заболеваемость ХВГ с сопутствующей кожной патологией за период с 2000 по 2009 год составила $0,1 \pm 0,01$ на 1000 человек контингента. Наибольшая заболеваемость зарегистрирована в 2001 и 2006 гг., а наименьшая – в 2008 и 2009 гг.

Сравнительная заболеваемость у больных ХВГ и больных ХВГ с сопутствующей кожной патологией. Для определения роли кожной патологии в структуре ХВГ была изучена сравнительная заболеваемость у больных ХВГ и больных ХВГ с сопутствующей кожной патологией. Рассчитывалась сумма всех поставленных диагнозов по классам, и их показатели на 1000 человек контингента (табл. 4).

Таблица 4

Структура общей заболеваемости у больных ХВГ за 2000 – 2009 гг.

Класс заболеваний	Абсолютное	На 1000
I. Инфекционные и паразитарные болезни:ХВГ	167	5,6
II. Новообразования	48	1,6
III. Болезни крови и кроветворных органов	15	0,5
IV. Болезни эндокринной системы, питания и нарушения обмена веществ.	120	4
V. Психические расстройства	10	0,3
VI,VII,VIII. Болезни нервной системы и органов чувств	139	4,6
IX. Болезни системы кровообращения	265	8,8
X. Болезни органов дыхания	67	2,2
XI. Болезни органов пищеварения	229	7,6
XII. Болезни кожи и подкожной клетчатки	69	2,3
XIII. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	68	2,3
XIV. Болезни мочеполовой системы	68	2,3
XVII. Врожденные аномалии	19	0,6
XIX. Травмы и отравления	46	1,5
Всего	1330	44,3

При анализе таблицы 4 у всех больных хроническим вирусным гепатитом за период с 2000 по 2009 год зарегистрировано в общей совокупности 1330 диагнозов заболеваний всех основных классов, что составило 44,3 на 1000 человек контингента. Наибольшее число (265, или 8,8 на 1000 человек контингента, зарегистрированных заболеваний) относилось к IX классу

(болезни системы кровообращения, I.00–I.99 по МКБ-10). На втором месте регистрировались заболевания XI класса (болезни органов пищеварения по МКБ-10) – 229, или 7,6 на 1000 человек контингента. На третьем месте I класс (инфекционные и паразитарные болезни по МКБ-10) 167 или 5,6 на 1000 человек контингента, учитывая то, что у всех больных присутствовал только 1 диагноз этого класса – хронический вирусный гепатит, что было обусловлено критериями включения в исследование. На четвертом месте IV класс (болезни эндокринной системы, питания и нарушения обмена веществ) – 120 или 4 на 1000 человек контингента. XII класс (болезни кожи и подкожной клетчатки по МКБ-10) – 69 или 2,3 на 1000 человек контингента на шестом месте. Наименьшее количество зарегистрировано в V классе (психические расстройства) – 10 или 0,3 на 1000 человек контингента.

Таблица 5

Структура общей заболеваемости у больных ХВГ с сопутствующей кожной патологией за 2000-2009 гг.

Класс заболеваний	Абсолютное	На 1000
I. Инфекционные и паразитарные болезни: ХВГ	69	2,3
II. Новообразования	18	0,6
III. Болезни крови и кроветворных органов	2	0,06
IV. Болезни эндокринной системы, питания и нарушения обмена веществ.	30	1,0
V. Психические расстройства	6	0,2
VI, VII, VIII. Болезни нервной системы и органов чувств	40	1,3
IX. Болезни системы кровообращения	50	1,6
X. Болезни органов дыхания	36	1,2
XI. Болезни органов пищеварения	47	1,6
XII. Болезни кожи и подкожной клетчатки	69	2,3
XIII. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	65	2,2
XIV. Болезни мочеполовой системы	18	0,6
XVII. Врожденные аномалии	7	0,2
XIX. Травмы и отравления	38	1,3
Всего	495	16,5

При анализе таблицы 5 у всех больных хроническим вирусным гепатитом с сопутствующей кожной патологией (69 человек, 2,3 на 1000 человек контингента) за период с 2000 по 2009 год зарегистрировано в общей совокупности 495 диагнозов заболеваний всех основных классов, что составило 16,5 на 1000 человек контингента. На первое место вышли заболевания XII класса (болезни кожи и подкожной клетчатки по МКБ-10) – 69, или 2,3 на 1000 человек контингента. На втором месте заболевания XIII класса (болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани по МКБ-10) – 65, или 2,2 на 1000 человек контингента. На третьем месте IX класс (болезни системы кровообращения по МКБ-10) – 50 или 1,6 на 1000 человек контингента. Наименьшее количество зарегистрировано во III классе (болезни крови и кроветворных органов по МКБ-10) – 2 или 0,06 на 1000 человек контингента.

Таким образом, кожные болезни на фоне ХВГ занимают первое место в структуре сопутствующей патологии.

Распространенность болезней кожи и подкожно-жировой клетчатки за 2000 – 2009 гг. в условиях ежегодной сплошной диспансеризации. Для сравнения и достоверности настоящего исследования была изучена общая распространенность болезней кожи и подкожно-жировой клетчатки, соответствующая выявленным при ХВГ (В.181-В.182 по классификации МКБ-10) в общей популяции. В основу лег анализ историй болезни пациентов с кожной патологией за девятилетний период.

Изучалась общая распространенность болезней кожи и подкожно-жировой клетчатки и распространенность нозологий, ранее выявленных у больных с хроническим вирусным гепатитом. Показатели рассчитывались в абсолютных значениях и на 1000 человек контингента Поликлиники №1 Управления делами президента Российской Федерации (табл. 6).

Таким образом, средняя распространенность болезней кожи и подкожно-жировой клетчатки, соответствующая выявленным при ХВГ за 2000 – 2009 гг., в пересчете на 1000 человек контингента, составила $2,5 \pm 0,05$, а средняя заболеваемость – $0,8 \pm 0,01$.

Таблица 6

Эпидемиологические характеристики болезней кожи и подкожно-жировой клетчатки, соответствующие выявленным при ХВГ за 2000–2009 гг.

Год	Всего случаев	на 1000 человек контингента	Выявлено новых случаев	На 1000 человек контингента
2000	98	3,3	24	0,83
2001	86	2,9	31	1,03
2002	70	2,3	22	0,73
2003	78	2,6	28	0,93
2004	70	2,3	19	0,63
2005	72	2,4	25	0,83
2006	70	2,3	22	0,7
2007	69	2,3	23	0,8
2008	58	1,9	18	0,6
2009	20	0,6	5	0,2
М ± σ	76,7	2,5 ± 0,05	24	0,8 ± 0,01

На основании проведенного эпидемиологического исследования суммированы средние параметры полученных результатов (табл. 7).

Таблица 7

Сравнение эпидемиологических показателей за 2000 – 2009 гг. на 1000 контингента

Нозология	Средняя распространенность	Средняя заболеваемость	Тенденция
ХВГ	0,69 ± 0,01	0,34 ± 0,03	Пики: 2001, 2005 Спады: 2002, 2004
ХВГ с сопутствующей кожной патологией	0,25 ± 0,01	0,1 ± 0,01	Пики: 2001, 2005 Спады: 2002, 2004
Болезни кожи, соответствующие выявленным при ХГВ	2,5 ± 0,05	0,8 ± 0,01	Пики: 2004, 2007 Спады: 2002

При анализе таблицы 7 средняя распространённость ХВГ составила $0,69 \pm 0,01$ на 1000 человек, средняя распространённость ХВГ с сопутствующей кожной патологией – $0,25 \pm 0,01$ на 1000 человек. Таким образом, частота встречаемости кожной патологии при ХВГ составила около 40 %. При

сравнении с частотой встречаемости изучаемых нозологий в общей популяции, что составило $2,5 \pm 0,05$ на 1000 человек, дерматозы на фоне ХВГ составили около 10 % . Средняя заболеваемость ХВГ – $0,34 \pm 0,03$ на 1000 человек, средняя заболеваемость ХВГ с сопутствующей кожной патологией – $0,1 \pm 0,01$ на 1000 человек, что составляет около 30 %. Средняя заболеваемость дерматозами, соответствующая выявленным при ХВГ – $0,8 \pm 0,01$ на 1000 человек.

Особенности клинического течения кожных заболеваний на фоне ХВГ. При обследовании 79 больных ХВГ-ассоциированными дерматозами выявлены более 14 нозологий и поставлено 94 диагноза. Сочетание двух и более дерматологических диагнозов отмечено у 37 больного. Из чего можно сделать вывод о полисиндромности при ХВГ. При этом кожные заболевания преобладали при ХГС 64 (68 %), при ХГВ – 19(20 %) и при неуточнённом гепатите – 11 (11,7 %).

В зависимости от времени появления кожного заболевания при хроническом вирусном гепатите обследуемые больные были разделены на 2 группы (табл. 8).

Таблица 8

Распределение больных в зависимости от времени появления дерматологической патологии

Вариант хронического гепатита	Время появления кожного заболевания		Всего
	Кожные болезни на фоне ХВГ	Кожные болезни, развившиеся до диагностики ХВГ	
НСV	28 (35 %)	12 (15 %)	40 (50 %)
НВV	22 (28 %)	7 (9 %)	29 (37 %)
ХВГ неуточнённый	10 (13 %)	–	10 (13 %)
Всего	60 (76 %)	19 (24 %)	79 (100 %)

Анализ таблицы 8 показал, что преобладали больные, у которых заболевания кожи развились на фоне хронического вирусного гепатита – 60 (76 %) больных. При этом преобладающим вариантом являлся хронический гепатит С – 40 (50 %) больных. В то время как больные с кожными

заболеваниями, диагностированными до ХВГ, составили 19 человек (24 %).

Следовательно, кожные заболевания, развившиеся на фоне ХВГ, встречались в 3 раза чаще.

На основании распространенности той или иной нозологии в рамках ХВГ были сформированы следующие группы дерматозов (табл. 9).

Кожные болезни при ХВГ характеризовались полиморбидностью (сочетание 2-5 дерматологических диагнозов), редкими клиническими формами, в ряде случаев атипичной клинической картиной, торпидностью к проводимой терапии.

Таблица 9

Группы дерматозов при ХВГ в зависимости от их распространенности

Группы дерматозов при ХВГ	Доля в структуре кожных заболеваний (%)	Нозология
Высокораспространенные	более 10	новообразования, аллергодерматозы, пиодермии
Среднераспространенные	5-10	микозы, себорейный дерматит, дермальный ангиит, вирусные дерматозы
Малораспространенные	2-5	псориаз, красный плоский лишай, розацеа, пузырьные дерматозы, очаговая склеродермия, неходжкинская лимфома
Редкие клинические формы	менее 1	невус Сеттона, витилиго, поздняя кожная порфирия

Особенности клинического течения дерматозов, развившихся до диагностики ХВГ. В ходе исследования нозологические особенности дерматозов диагностированных ранее инфицирования вирусным гепатитом не имели выраженных отличий.

Клинико-этиологические взаимосвязи у больных ХВГ. Изучена структура генотипа вируса гепатита С у больных с кожной патологией. Всего гепатит С в группе с сопутствующей кожной патологией был зарегистрирован у 40 больных, что составило 50 %. У большинства больных (33 человека, 82 %)

были выявлены генотипы вирусного гепатита С. В большинстве случаев был установлен 1b генотип вируса (17 диагнозов), на втором месте по частоте встречаемости зарегистрирован 3a генотип (10 диагнозов), более редким вариантом в исследовании явился генотип 2a – 6 диагнозов. Спектр дерматологической патологии при различных типах генотипа ХГС представлен в таблице 10.

Таблица 10

Клинико-генетическая характеристика больных ХВГ с кожным синдромом

Группы патологии кожи	Генотип ВГС			Всего
	1b	2a	3a	
Новообразования	5	–	–	5
Аллергодерматозы	4	–	–	4
Пиодермии	3	–	–	3
Микозы	–	–	1	1
Себорейный дерматит	–	1	3	4
Дермальный ангиит	1	–	2	3
Вирусные дерматозы	–	2	–	2
Псориаз	–	–	2	2
Красный плоский лишай	3	–	–	3
Герпетиформный дерматит	–	–	1	1
Склеродермия очаговая	–	2	–	2
Неходжкинская лимфома	1	–	–	1
Другие дерматозы (редкие формы)	–	1	1	2
ВСЕГО	17	6	10	33

Таким образом, при генотипе 1b преобладающей кожной нозологией являлись – новообразования, аллергодерматозы, пиодермии и красный плоский лишай; при генотипе 2a – склеродермия и вирусные дерматозы; при генотипе 3a – дермальный ангиит, псориаз и себорейный дерматит.

Установленные взаимосвязи генотипа вируса и ассоциированных с гепатитом С дерматозов позволили выделить ту или иную кожную патологию в качестве маркера более тяжелого варианта ХГС. Эти данные можно

использовать также для прогнозирования и выбора тактики лечения больных с ХВГ-ассоциированными дерматозами.

Данные ряда исследований указывают на то, что в случаях ХГС с генотипом 1a или 1b могут наблюдаться выраженная виремия с повышением активности трансаминаз. Более высокая вероятность развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы требует применения более высоких доз и продолжительности лечения интерфероном, а также активного динамического наблюдения. В ходе исследования у 33 больных с хроническим вирусным гепатитом С был определен генотип вируса. Сравнительная характеристика вирусной нагрузки, уровней основных иммуноглобулинов и показателей работы печени этих пациентов приведена в таблице 11.

Таблица 11

Иммунологические и биохимические показатели при различных вариантах генотипа ВГС

Показатель	Генотип ВГС		
	1b	2a	3a
АЛТ, Е/л	122,3 ± 15,9	56,1 ± 5,2	63,6 ± 6,1
АСТ, Е/л	80,4 ± 6,5	46,3 ± 4,2	48,5 ± 5,1
γ -ГТП, Е/л	378,8 ± 99,87	81,5 ± 9,8	76,8 ± 9,2
ЩФ, Е/л	68,3 ± 5,1	43,3 ± 3,7	36,6 ± 3,2
Общий билирубин, мкмоль/л	48,8 ± 7,4	20,4 ± 1,5	18,8 ± 1,1
IgM, мг%	273 ± 83,6	158 ± 15,4	188 ± 40,5
IgG, мг%	1427 ± 182	1145 ± 83,9	1122 ± 107,7
Виремия, коп/мкл	$1 \times 10^{5-6}$	$1 \times 10^{3-4}$	$1 \times 10^{2-3}$
Гепатомегалия (при перкуссии по среднеключичной линии), см	3,54 ± 0,57	2,38 ± 0,23	2,04 ± 0,18

Подходы к лечению дерматозов при ХВГ. Всем больным проводилось лечение основного заболевания – хронического вирусного гепатита с применением базовых препаратов Роаферон А, Пегасис и Рибавирин по следующей схеме: Роаферон А по 3 млн МЕ – 3 раза в неделю; Пегасис по 180 мкг – 1 раз в неделю; Рибавирин назначали пациентам при весе меньше 60 кг по 800 мг 2 раза в день, при весе от 60 кг до 75 кг – по 1000 мг 2 раза в день,

пациентам при весе от 75 кг – по 1200 мг 2 раза в день. Длительность системной терапии зависела, прежде всего, от генотипа вируса. При 1b генотипе длительность терапии составляла 1 год, при 2a и 3a генотипе лечение проводилось в течение 6 месяцев. Наружная дерматологическая терапия проводилась согласно нозологии. Дополнительно назначались гепатопротекторы. Особенности лечения больных с ХВГ-ассоциированными дерматозами явилось то, что при назначении системной терапии предпочтение отдавалось средствам, с низким метаболизмом в печени и не обладающим гепатотоксичностью. В случае необходимости антибиотикотерапии предпочтение отдавалось группам: цефалоспорины, аминогликозиды. Из антимикотических средств, для длительного лечения предпочтение отдавалось флуконазолу. При этом длительность терапии могла быть удвоена. В составе комплексной терапии обязательно назначались сорбенты (энтеросгель), проводилась антиоксидантная терапия (витамин Е, витамин С, липоевая кислота), назначались гепатопротекторы (гептрал, эссенциале-форте).

ВЫВОДЫ

1. Средняя распространенность ХВГ с сопутствующей кожной патологией составила $0,25 \pm 0,01$ на 1000 контингента за период 2000 – 2009 гг. Кожные болезни занимают первое место в структуре сопутствующей патологии у больных ХВГ.

2. Кожные болезни при ХВГ характеризуются полиморбидностью (сочетание 2 – 5 диагнозов), присутствием редких клинических форм дерматозов либо атипичной клинической картиной, зависимостью от течения ХВГ и низкой эффективностью проводимой терапии.

3. В результате клинико-генетического анализа в большинстве случаев установлен генотип 1b ВГС (17 диагнозов), на втором месте по частоте встречаемости зарегистрирован генотип 3a ВГС (10 диагнозов), более редким вариантом являлся генотип 2a ВГС – 6 диагнозов.

4. Превалирующей нозологией при генотипе 1b ВГС установлены – новообразования, аллергодерматозы, пиодермии и красный плоский лишай; при генотипе 2a – склеродермия и вирусные дерматозы; при генотипе 3a –

дермальный ангиит, псориаз и себорейный дерматит.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В случаях атипично протекающих дерматозов следует исключать диагноз внепеченочных проявлений вирусных гепатитов, для чего может быть использована клинико-патогенетическая классификация.

2. При сочетании у одного больного более 2 диагнозов класса XII по МКБ-10, атипичной клинической картины дерматозов, либо их устойчивости к проводимой терапии, можно рекомендовать дополнительное клинико-лабораторное обследование, включающее определение маркеров вирусных гепатитов.

3. В современной популяции больных необходимо дифференцировать кожные проявления хронических вирусных гепатитов от дерматотропных осложнений их лекарственной терапии, в том числе рекомбинантными интерферонами.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Свечникова Е. В.**, Сергеев Ю. В., Дудник В. С. Внепеченочные проявления хронических вирусных гепатитов // **Вестник дерматологии и венерологии**. 2007. №4. С. 37-39, автора – 0,13 п.л.

2. **Свечникова Е. В.**, Сергеев Ю. В. Дерматологические аспекты хронических вирусных гепатитов // **Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии**. 2006. № 2. С.43-47, автора – 0,31 п.л.

3. **Свечникова Е.В.**, Сергеев Ю.В., Дудник В.С. Дерматологический скрининг при хронических вирусных гепатитах В и С // **Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии**. 2006. № 1. С.87-88, автора – 0,08 п.л.

4. Сергеев Ю. В., **Свечникова Е. В.** Подходы к лечению кожных проявлений хронических вирусных гепатитов // **IV Санкт-Петербургские дерматологические чтения**. С-Пб, 2010. С.127-128, автора – 0,13 п.л.

5. Сергеев Ю.В., **Свечникова Е.В.**, Дудник В.С. Дерматозы и хронический вирусный гепатит С: зависимость кожного синдрома от генотипа

вируса // Труды IV научно-практической конференции, посвященной памяти профессора Машкиллейсона А.Л. М. 2006. С.96-98, автора – 0,13 п.л.

6. **Свечникова Е. В.**, **Сергеев Ю. В.**, **Дудник В. С.** Структура дерматологической заболеваемости у больных хроническими вирусными гепатитами В и С // Актуальные вопросы дерматовенерологии : материалы научно-практической конференции. Иркутск. 2006. С.58-59, автора – 0,08 п.л.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
ВГС	вирусный гепатит С
ГГТ	гаммаглутамилтранспептидаза
ХВГ	хронический вирусный гепатит
ХГС	хронический вирусный гепатит С
ЩФ	щелочная фосфатаза
НСV	хронический вирусный гепатит С
НВV	хронический вирусный гепатит В

Подписано в печать 01.02.2012г
Заказ№ тир.100 экз, объём 1,0 п.л.
Формат 60x84 1/16. Бумага Печать
Отпечатано в типографии ОАО «Типография «Новости» Россия, 105005,
Москва, ул.Фридриха Энгельса, 46.