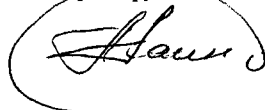


На правах рукописи



Паин
Пётр Юрьевич

**Влияние гепатотропных вирусов в качестве коинфекции
на течение вирусного гепатита А**

14.00.10 – инфекционные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург 2009 г.

Работа выполнена на кафедре инфекционных болезней, эпидемиологии и гигиены медицинского факультета Федерального государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Санкт-Петербургский государственный университет"

Научный руководитель: - доктор медицинских наук профессор
Яковлев Алексей Аненирович

Официальные оппоненты: - доктор медицинских наук профессор
Тимченко Владимир Николаевич.
- доктор медицинских наук
Гусев Денис Александрович

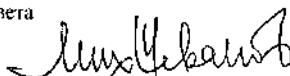
Ведущая организация: ГОУ ВПО "Московский государственный
медико-стоматологический университет"

Защита диссертации состоится "____" _____ 2009 г. в ____ час на заседании диссертационного совета Д 208.089.04 при ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке Академии по адресу: 195196, Санкт-Петербург, Заневский проспект, д. 1/82.

Автореферат разослан "____" _____ 2009 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук



М.А. Шевяков

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Вирусные гепатиты представляют собой группу самостоятельных инфекционных заболеваний и относятся к наиболее социально-значимым проблемам медицинской науки и практического здравоохранения ввиду их эпидемического распространения, повсеместного выявления, возможных фульминантных форм, а также за счёт хронизации патологического процесса с последующим развитием осложнений, таких как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома [Покровский В.И., 1996-2001; Соринсон С.Н. 1996-1998; Михайлов М.И. и соавт., 1996-2001].

По данным ВОЗ в разных странах мира вирусными гепатитами инфицированы или перенесли их в прошлом около 2 млрд. человек, что существенно превышает распространенность ВИЧ-инфекции [Ильина Е.Н., Говорун В.М. и соавт., 2001]. Ежегодно 1,5 млн. жителей планеты погибают от острых и хронических процессов, обусловленных вирусами гепатитов. Вместе с тем в 5-20% случаев природа острых и хронических гепатитов остается неизвестной [Sharlock Sh, Juli J, 2002; Chemin R. et al., 2001; Sehgal R., 2003].

В начале XXI века вирусный гепатит А по-прежнему представляет собой серьезную проблему для здравоохранения многих стран мира. Относительно высокий, по сравнению с другими регионами мира, уровень заболеваемости, повсеместное распространение, значительная пораженность работоспособного населения, ежегодные вспышки свидетельствуют о высокой эпидемиологической и социально-экономической значимости гепатита А для нашей страны [Шляхтенко Л.И., 2002; Михайлов М.И., 2002; Михайлов М.И., 2005; Огарков П.И., 2005; Шаханина И.Л. и соавт., 2001; Шахгильдян И.В. и соавт., 2006]. В последние годы отмечается увеличение числа вспышек ГА [Онищенко Г.Г., 2005], причем водный путь передачи инфекции является ведущим, обуславливая 62,6% случаев заболевания [Малышев В.В. и соавт., 2005; Солодовников Ю.П. и соавт., 2002; Сергеев В.И. и соавт., 2003]. В отличие от прочих вирусных гепатитов, несмотря на

увеличение доли среднетяжелых и тяжелых форм инфекции, в большинстве случаев гепатит А обладает сравнительно лёгким течением и относится к группе управляемых инфекций. Однако в ряде случаев наблюдается извращённое течение этого заболевания с утратой цикличности, что удлиняет период реконвалесценции пациентов. В связи с этим большую актуальность представляет изучение случаев затяжного течения вирусного гепатита А с целью выявления ко-факторов поражения печени.

Современные достижения вирусологии позволили идентифицировать новые, ранее неизвестные этиологические агенты поражения печени. Спектр вирусов, вызывающих гепатит, увеличился благодаря открытию вирусов TTV и SenV, однако, они мало изучены и вызывают огромный научно-практический интерес в клинико-эпидемиологическом и этиопатогенетическом плане [Linnen J. et al.,1996; Nishizawa T. et al., 1997; Primi D. et al.,1999; Михайлов М.И. и соавт., 2001; Ивашкин В.Т. и соавт., 2002]. Особый интерес представляет вирус гепатита ТТ (TTV-инфекция), открытый в 1997 году японскими исследователями [Nishizawa T. et al., 1997]. В настоящее время нет единых данных по распространенности указанной инфекции, однако имеющиеся исследования говорят, что она повсеместно и широко распространена среди жителей планеты [Михайлов М.И. и соавт., 2001]. Большую значимость приобретает увеличивающаяся в последнее десятилетие частота микст-гепатитов, что обусловлено широким распространением в популяции персистирующих гепатотропных вирусов в результате активизации преимущественно искусственных «неэволюционных» путей передачи [Онищенко Г.Г. 2001; Шахгильдян И.В. 2002; Онищенко Г.Г., И.В.Шахгильдян, М.И.Михайлов 2003; Жданов К.В., Гусев Д.А., Чирский В.С. и соавт.,2003]. При этом, по мнению ряда авторов, микст-гепатиты отличаются от моно - инфекции затяжным течением, длительным периодом выздоровления и большей частотой хронизации процесса [Фарбер Н.А.,1985; Виноградова Е.Н. соавт.,1997; Ярков А.Н.,1999; Сюткин В.Е., 2003].

К настоящему времени накоплен большой клинический и экспериментальный материал, указывающий на способность ассоциации патогенов кардинально изменять форму и структуру инфекционного процесса: приводить к его манифестации или, наоборот, латентному состоянию, менять клиническую картину заболевания. В последнее время в литературе большое внимание уделяется поражению печени у иммунокомпетентных больных вирусами герпетической группы, а также вирусами TTV и SenV. Закономерности течения микст-инфекции вирусных гепатитов во многом еще остаются неясными. В этой связи изучение клинико-лабораторной картины острого вирусного гепатита А на фоне других гепатотропных вирусов является актуальной задачей.

Цель работы – определение инфицированности гепатотропными вирусами больных вирусным гепатитом А, и изучение их влияния в качестве коинфекций на клиническое течение, ближайшие и отдалённые исходы заболевания.

Задачи исследования:

1. Выявить инфицированность больных острым вирусным гепатитом А гепатотропными вирусами.
2. Определить наличие мультирепликативной активности TTV, VEB, CMV, HSV_{1/2} на фоне текущего вирусного гепатита А
3. Оценить клинико-лабораторные данные при остром вирусном гепатите А, в том числе при его микст-формах – коинфекциях TTV и VEB
4. Провести анализ изменений синдрома цитолиза в динамике HAV-моногопатита и микст HAV+TTV и HAV+TTV+VEB гепатитов
5. Установить ближайшие и отдалённые последствия микст-вирусной инфекции вирусного гепатита А
6. Оптимизировать обследование пациентов с вирусным гепатитом А с целью выявления коинфекции

Научная новизна. Впервые проведено комплексное иммуносерологическое обследование больных острым вирусным гепатитом А на наличие известных гепатотропных вирусов: TTV, HGV, VEB, CMV, HSV_{1/2}.

Впервые показано значение нового, ранее не изученного, гепатотропного вируса (TTV – transfusion transmitted virus) в характере течения гепатита А.

Впервые в Российской Федерации проведено определение специфических антител класса G к ТТ-вирусу.

Выявлено нарушение цикличности течения ОБГА при поражении печени гепатотропными вирусами: установлены различия выраженности синдрома цитолиза у больных с моно- и микст-инфекцией. Уточнено влияние VEB и TTV инфекции на сроки нормализации клинико-биохимических показателей.

Практическая значимость работы. Показана необходимость скринингового обследования больных острым вирусным гепатитом А на наличие репликативной активности гепатотропных вирусов: TTV, VEB, CMV, HSV_{1/2}.

При длительном сохранении цитолитического синдрома у больных вирусным гепатитом А целесообразно проводить дополнительное вирусологическое исследование на наличие репликативных форм TTV и/или VEB инфекции.

Обнаружение репликации гепатотропного вируса VEB у больных острым вирусным гепатитом А в случае затяжной реконвалесценции может являться показанием для проведения противовирусного лечения.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Длительное сохранение репликативной активности гепатотропных TTV и VEB вирусов на этапе ранней реконвалесценции приводят к ациклическому течению острого вирусного гепатита А, пролонгируя этап реконвалесценции.

2. TTV-гепатит является частым сопутствующим заболеванием у пациентов с острым вирусным гепатитом А. Репликативная активность TTV была выявлена почти у половины (46%) больных острым вирусным гепатитом А.
3. На фоне острого вирусного гепатита А возможно выявление мультирепликативной активности гепатотропных вирусов TTV и VEB, что свидетельствует о сочетанной HAV+TTV+VEB микстинфекции.
4. Затяжной период реконвалесценции при микст-гепатитах HAV+TTV, HAV+VEB и HAV+TTV+VEB, по-видимому, не приводит к хронизации патологического процесса в печени.

Личный вклад автора. Автор принимал непосредственное участие в отборе в исследование, наблюдении и обследовании 535 человек. Проведён анализ первичной документации, лабораторное обследование. Результаты исследования заносились в компьютерную базу данных и анализировались с использованием прикладных программ Microsoft Excel 2000 и пакета программ Statistica – 6.0. Доля участия автора в накоплении, обобщении и анализе материала составляет более 90%.

Внедрение результатов исследования. Основные результаты работы внедрены в практическую и научно-исследовательскую деятельность кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и гигиены медицинского факультета СПбГУ, Городской инфекционной больницы №30 им. С.П. Боткина.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы изложены на Российской научно-практической конференции “Здоровья молодых” (СПб, 2006), доложены в рамках Российско-Финского цикла «Эпидемиология и клиника инфекционных болезней» (Тампере, Финляндия 5-16.06.2006).

Публикации: по материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 1 статья в журнале, рецензируемом ВАК.

Объём и структура работы. Диссертация включает введение, обзор литературы, две главы, описывающие собственные исследования, обсуждение полученных результатов и практические рекомендации. Работа изложена на 93 страницах машинописного текста, текст иллюстрирован 9-ю рисунками, 12-ю таблицами. В библиографический указатель включено 211 источников, в том числе отечественных – 37, иностранных – 174.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 535 пациентов, госпитализированных с диагнозом вирусный гепатит А. Все пациенты находились на стационарном лечении в городской инфекционной больнице №30 им. С.П. Боткина (гл. врач д.м.н, профессор Яковлев А.А). Госпитализация проводилась из 2-х эпидочагов в гипоендемичном периоде и в период эпидемического подъёма. Эпидемиологические вспышки вирусного гепатита произошли среди ограниченных коллективов. Источником заражения в первом случае (34 пациентов) были инфицированные продукты столовой бизнес-центра. Причиной второй вспышки (51 больной) явились инфицированные продукты, получаемые при централизованной поставке готовых блюд персоналу продуктового магазина. В период эпидемиологического подъёма заболеваемости вирусным гепатитом А набор пациентов в данное исследование проводился одновременно на базе пяти специализированных отделений ГИБ №30 им. С.П.Боткина. Сравнение клинического течения вирусного гепатита А в группах моно- и микствирусной инфекции проводилось путём сопоставления выраженности клинических симптомов в преджелтушный период и в период разгара заболевания, уровня и длительности синдрома цитолиза во все периоды заболевания. Обработка историй болезни и наблюдение за клиническим течением вирусного гепатита А проводилось в период с 2002 по 2006 годы.

Во всех случаях диагноз вирусного гепатита А был установлен на основании клинических данных и подтверждён серологически – выделением из крови специфических иммуноглобулинов класса М к вирусу гепатита А.

Всем пациентам в динамике заболевания проводили комплексное обследование, включающее в себя: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимические, иммуно-серологические и молекулярно-биологические исследования крови. По медицинским показаниям пациентам проводили дополнительные обследования: рентгенологическое исследование грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Биохимические исследования проводили в клинико-диагностической лаборатории городской инфекционной больницы №30 им. С.П.Боткина (зав. Шестакова Т.М.) с использованием аппарата Roche Cobas Integra.

Иммуноферментный анализ проводили в иммунологической лаборатории городской инфекционной больницы №30 им. С.П.Боткина и вирусологической лаборатории Санкт-Петербургского городского диагностического центра (гл. врач к.м.н. Ващукова С.С.) с использованием аппарата Roche Cobas Amplicor. Постановка ПЦР с целью определения репликативной активности гепатотропных вирусов, проводилась в иммунологической лаборатории городской инфекционной больницы им. С.П.Боткина и в вирусологической лаборатории центра по борьбе с инфекционными заболеваниями и СПИД (зав. к.м.н. Лисицина З.Н.) на аппарате Roche Cobas Amplicor.

Молекулярно-биологические исследования проводились с использованием диагностикумов ПЦР - ЦНИИ Эпидемиологии МЗРФ, ИФА - "F. Hoffmann-La Roche Ltd" (Швейцария). Определение TTV IgG, HGV IgG и HEV IgG проводилось с использованием тест-систем "Diagnostic Automation, Inc" (США).

Форму тяжести течения вирусного гепатита оценивали соответственно действующему приказу № 408 МЗ РФ, на основании общепринятых критериев: по выраженности интоксикационного синдрома, уровню общего билирубина и выраженности цитолитического и геморрагического синдромов [Соринсон С.Н., 1998].

Для исключения сопутствующего поражения печени вирусами гепатита В, С, D, E, G определяли антигены (HBsAg, HBeAg) и специфические антитела (Hbcor IgM, HbcorAB суммарные, HCVAB суммарные HEV IgM, HGV IgG). Методом полимеразной цепной реакции определяли репликативную активность HBV, HCV, HDV вирусов. В группу исследуемых пациентов относили больных, у которых не было обнаружено специфических маркеров и/или репликативной активности вирусных гепатитов В, С, D, не имелось также анамнестических указаний на перенесенный ранее вирусный гепатит, не было обнаружено никаких клинико-лабораторных данных в пользу текущего хронического вирусного гепатита, как сопутствующей или как основной инфекции. В результате проведенного обследования нами было выявлено и исключено из исследования 143 пациента с маркерами вирусного гепатита В (из них с хроническим вирусным гепатитом было выявлено 42 человека и 101 реконвалесцент) и 203 пациента с маркерами вирусного гепатита С. Пациентов с данными за вирусный гепатит E и вирусный гепатит G нами выявлено не было (таб. 1).

Таким образом, клиническое течение вирусного гепатита А было изучено у 185 больных. Большинство больных были в возрасте 21-30 лет и, в целом, 82,5 % больных были старше 20 лет, что соответствует современным представлениям и данным литературы относительно заболеваемости ВГА среди взрослого населения [Дунаевский О.А., 2000].

Среди больных женщины составили 46% (85 человек), а мужчин – 54% (100 человек). Средний койко-день составил $17,14 \pm 0,61$ дня (минимальный 5 дней, максимальный 54 дня).

С целью выявления ко-инфекции вирусного гепатита А, все пациенты (185 человек) были обследованы на наличие специфических иммуноглобулинов класса М и G к вирусам TTV, EBV, CMV, HSV_{1/2} (таб.2) и с целью выявления репликативной активности вирусов TTV, EBV, CMV, HSV_{1/2} (таб. 3).

Таблица 1.

Результаты иммунологического обследования больных ВГА (n=535).

Инфекция	Этиологический агент	Частота обнаружения
HAV	HAV IgM	100%
HGV	HGV IgG	0%
HBV	HBsAg	8%
HBV	HBcAg	0.5%
HBV	HBcor IgM	2.5%
HBV	HBcorAB sum.	27%
HBV	HBsAb	19%
HCV	HCVAB sum.	38%
HEV	HEV IgM	0%

Таблица 2.

Результаты иммунологического обследования больных ВГА (n=189).

Инфекция	Этиологический агент	Частота обнаружения
EBV	EBV IgG	87%
EBV	EBV IgM	3%
CMV	CMV IgG	91%
CMV	CMV IgM	2%
HSV ₁₋₂	HSV ₁₋₂ IgG	93%
HSV ₁₋₂	HSV ₁₋₂ IgM	5%
TTV	TTV IgG	100%

Результаты, полученные нами в процессе исследования серологического профиля пациентов, сопоставимы с подобными данными литературы о частоте выявления специфических антител к вирусам герпетической группы среди взрослого населения [Dordevic H., 2006; Chen XS et al, 2007; Van F et al, 2007]. Абсолютное выявление иммуноглобулинов класса G к TTV вирусу, с нашей точки зрения, может быть связано с особенностями обследованного контингента и, вероятно, достоверно не отражает практическое инфицирование населения.

Таблица 3.

Частота обнаружения репликативной активности гепатотропных вирусов среди больных ВГА (n=189).

Инфекция	Определяемая НК	Частота обнаружения
TTV	ДНК	49%
VEB	ДНК	5%
CMV	ДНК	0%
HSV ₁₋₂	ДНК	0%

Также проводилось исследование биохимических показателей: уровень общего билирубина в сыворотке крови (норма 3,4 – 17,0 мкмоль/л), активность АЛАТ (норма до 40 Ед/л), АСАТ (норма до 40 Ед/л). При обследовании пациентов определяли общий белок сыворотки крови (норма 65,0 – 83,0 г/л) и оценивали протеинограмму с выделением фракций альбумина и глобулинов (норма: альбумины – 53,0-68,0%, глобулины: α_1 – 1,6-4,5%, α_2 – 5,7-11,5%, β – 8,0-14,2%, γ – 10,0-19,5%), протромбиновый индекс (ПТИ) (норма 85-110%).

Кроме того, всех пациентов обследовали на реакцию Вассермана и на наличие антител к ВИЧ.

Вирусный процесс считался активным и рассматривался как ко-инфекция вирусного гепатита А у исследуемых пациентов только в случаях определения репликативной активности вируса (обнаружение

ДНК вируса методом ПЦР). Поскольку у больных с определёнными специфическими иммуноглобулинами класса G к CMV и HSV_{1,2} репликации данных вирусов обнаружено не было, эти пациенты не рассматривались в ракурсе микст-инфекции.

С целью выявления особенностей клинического течения вирусного гепатита А (ВГА) при микст-вирусном поражении печени мы провели сравнение клинико-лабораторных показателей у больных HAV и пациентов с установленной в процессе исследования микст-вирусной инфекцией HAV+TTV, HAV+EBV и HAV+TTV+VEB.

Оценка клинических проявлений основывалась на результатах обследования только госпитализированных больных. Соответственно выявленной репликации этиологических агентов пациенты были разделены на 4 группы:

- 1 Группа - больные с моновирусной инфекцией HAV (n=94)
- 2 Группа - больные с микст-вирусной инфекцией HAV+TTV (n=85)
- 3 Группа - больные с микст вирусной инфекцией HAV+TTV+VEB (n=6)
- 4 Группа - больные с микст-вирусной инфекцией HAV+VEB (n=4)

Полученный в результате исследований цифровой материал обработан с помощью методов вариационной и непараметрической статистики [Мончевичюте-Эрингене Е.В., 1964; Поляков И.В., Соколова Н.С., 1975] с определением следующих показателей: M – средняя арифметическая, m – средняя ошибка средней арифметической, σ – средне-квадратичное отклонение, t – достоверность разницы средних величин, p – показатель достоверности. При малой выборке достоверность оценивали по таблице Стьюдента.

Достоверность различия средних величин определяли по критерию Стьюдента с оценкой вероятности, равной 95% при риске ошибки 5% ($p \leq 0,05$).

Результаты обследований были отражены в историях болезни госпитализированных больных и унифицированных картах, включающих паспортные данные, жалобы, анамнестические данные (анамнез заболевания, эпидемиологический анамнез) и результаты клинико-лабораторных исследований.

Статистическую обработку проводили при помощи программы "Statistica – 6.0" на ПЭВМ Pentium-IV.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика клинического течения НАV гепатита.

При моновирусной инфекции острого вирусного гепатита А в большинстве случаев (89,5%) у госпитализированных больных заболевание протекало в средне-тяжелой форме. Продромальный период у больных этой группы протекал по гриппоподобному, диспепсическому, астеновегетативному и смешанным вариантам. Наиболее распространенным вариантом преджелтушного периода в данной группе был гриппоподобный ($p < 0,001$). Длительность преджелтушного периода составила в среднем $6,44 \pm 0,24$ дня. В период разгара заболевания наиболее частым симптомом интоксикации в этой группе была общая слабость. Кроме того, в клинической картине заболевания наблюдались характерные признаки поражения печени (желтуха, гепатомегалия, боли и тяжесть в правом подреберье) у 92 (97,9%) больных, с преобладанием желтухи и гепатомегалии ($p < 0,001$). При объективном осмотре больных из группы моноинфекции ВГА чаще всего встречалась умеренная гепатомегалия (на 1,5-2,0 см).

Характеристика клинического течения НАV+TTV гепатита.

Микст-вирусная инфекция НАV+TTV наблюдалась у 85 из 185 (45,95%) больных. Наиболее часто заболевание микст-вирусной инфекцией ВГА и TTV протекало в форме средней тяжести. У

большинства пациентов данной группы чаще всего встречались гриппоподобный и смешанный варианты преджелтушного периода ($p < 0,001$). Длительность продромального периода составила в среднем $5,05 \pm 0,34$ дня. Клиническая картина в периоде разгара микст-вирусной инфекции вирусного гепатита А и вируса ТТ была представлена совокупностью синдромов интоксикации, поражения печени и лихорадки. В комплексе синдрома интоксикации среди больных данной группы превалировала общая слабость ($p < 0,001$). Среди симптомов поражения печени (гепатомегалия, желтуха, боли и тяжесть в правом подреберье), которые были выявлены у 82 (96,5%) больных, в большинстве случаев ($p < 0,001$) наблюдались желтуха (96,5%) и гепатомегалия (91,8%). При оценке уровня гепатомегалии чаще встречалась умеренная - на 1,5-2,0 см гепатомегалия ($p < 0,001$).

Характеристика клинического течения НАV+VEB гепатита.

Микст-инфекция вирусом гепатита А и вирусом Эпштейн-Барр была зарегистрирована у 4 (2 %) пациентов. В силу малой выборки мы не проводили сравнительный анализ показателей между данными пациентами и изучаемыми группами. Тем не менее, учитывая высокую значимость вируса Эпштейн-Барр в качестве этиотропного фактора поражения печени [Suh N et al, 2007; Vargales M et al, 2006; Canovic P et al, 2006], эта группа требует описания. Важно подчеркнуть, что типичной манифестированной клиники мононуклеозоподобного синдрома у всех четырех больных выявлено не было. У них отсутствовали лимфоаденопатия, экзантема, поражение ротоглотки и другие проявления инфекционного мононуклеоза. Также, не смотря на наличие репликативной активности вируса Эпштейн-Барр, в гемограмме пациентов данной группы отсутствовали характерные признаки инфекционного мононуклеоза (нейтропения, атипичные мононуклеары). У всех больных данной группы была зарегистрирована средне-тяжёлая

форма заболевания. Лёгкой и тяжёлой формы заболевания среди пациентов данной группы выявлено не было. В среднем больные поступали в стационар на $6,25 \pm 0,7$ день болезни и на $2,04 \pm 0,3$ день желтухи. Продромальный период протекал по гриппоподобному варианту у 2 больных, астеновегетативному варианту – у 2 больных. Диспепсический и смешанный варианты преджелтушного периода в данной группе не встречались. Продолжительность продромального периода заболевания составила в среднем $3,28 \pm 0,32$ дня. В период разгара вирусной инфекции симптомы распределились следующим образом: желтуха и гепатомегалия встречалась всех у 4 больных, общая слабость – у 3 больных, тошнота – у 2 больных, лихорадка – у 3 больных, снижение аппетита – у 2 больных, тяжесть в правом подреберье – у 3 больных. Наиболее частым проявлением синдрома интоксикации была общая слабость ($p < 0,05$). Синдром поражения печени наиболее часто проявлялся желтухой и гепатомегалией. ($p < 0,001$). При оценке гепатомегалии было выявлено, что у большинства больных имело место умеренное увеличение размера печени ($p < 0,001$).

Таким образом, отсутствие характерной клинической картины и специфических изменений в гемограмме не позволяют своевременно заподозрить наличия коинфекции HAV+VEB при использовании стандартных методов обследования пациента.

Характеристика клинического течения HAV+TTV+VEB гепатита.

Микст-вирусная инфекция HAV+TTV+VEB наблюдалась у 6 (3,2%) больных. Лёгкая форма заболевания зарегистрирована у 1 больного, среднетяжёлая форма – у 5 больных. Продромальный период протекал по гриппоподобному варианту у 4 больных, по астеновегетативному варианту – у 2 больных ($p < 0,001$). Продолжительность продромального периода заболевания составила $3,99 \pm 0,35$ дня. В период разгара вирусной инфекции симптомы распределились следующим образом: желтуха и

гепатомегалия встречалась у всех 6 больных, общая слабость – у 4 больных, тошнота – у 2 больных, лихорадка – у 3 больных, снижение аппетита – у 2 больных, тяжесть в правом подреберье – у 2 больных, боль в правом подреберье – у 1 больного. Наиболее частым проявлением синдрома интоксикации была общая слабость ($p < 0,05$). Синдром поражения печени проявлялся желтухой и гепатомегалией. При оценке гепатомегалии было выявлено, что в данной группе больных наиболее часто имело место умеренное увеличение размера печени ($p < 0,001$). Период стационарного лечения составил $15,33 \pm 1,54$ дней, что достоверно не отличается от сроков госпитализации у больных моногепатитом А и микстгепатитом HAV+TTV.

Сравнительный анализ клинического течения моно- и микст-вирусного гепатите А.

Сравнительное изучение клинических проявлений вирусного гепатита А в группах пациентов с моно- и микст-вирусной инфекцией показало, что у больных микст-вирусной инфекцией HAV+TTV и HAV+TTV+VEB заболевание сохраняет основные черты, присущие течению острого вирусного гепатита А. Так, нами не было обнаружено достоверных различий по частоте выявления гриппоподобного варианта преджелтушного периода, по частоте симптомов интоксикации, поражения печени и лихорадки в период разгара заболевания. Не получено различия и в сроках стационарного лечения у больных с моно- и различными формами микст-инфекции вирусного гепатита А.

В то же время выявлен ряд особенностей между анализируемыми группами. В частности, у больных микст-вирусной инфекцией преджелтушный период был достоверно короче по сравнению с больными моно-вирусной инфекцией. В период разгара заболевания умеренная гепатомегалия наиболее характерна для HAV моноинфекции, в то время

как при микст-вирусной инфекцией HAV+TTV достоверно чаще обнаруживалась незначительная гепатомегалия.

Более короткий продромальный период при микстформах вирусного гепатита А может свидетельствовать о сочетанном мультивирусном поражении печени. Тем не менее, объём клинических данных в преджелтушном периоде и в период разгара заболевания не позволяет заподозрить возможное наличие коинфекции нескольких гепатотропных вирусов. Не исключаются синергические взаимоотношения гепатотропных вирусных антигенов в отношении точек приложения в органе-мишени, что может обусловить ее большее повреждение.

Сравнительный анализ цитолитического синдрома при моно- и микст гепатите А.

В целях изучения характеристики сочетанного поражения печени при микст-вирусных гепатитах изучали показатель цитолиза в динамике заболевания, начиная с 1-недели болезни, затем 1 раз в 7-10 дней, и в дальнейшем на амбулаторном этапе - 1 раз в 7-10 дней в течение 9 недель.

В разгаре болезни (на 1-й и 2-й неделе болезни) у больных с моновирусной инфекцией ВГА, по сравнению с больными из групп микствирусной инфекции HAV+TTV и HAV+TTV+VEB достоверных различий уровня аланинаминотрансферазы не обнаружено. При дальнейшем наблюдении динамика изменений цитолиза в этих группах существенно различалась. В отличие от больных из группы моновирусной инфекцией ВГА, в группах больных HAV+TTV, HAV+VEB и HAV+TTV+VEB уровень АЛТ после существенного снижения вновь достоверно возрастал ($p < 0,05$). Так, в группе пациентов HAV+TTV это было выявлено на 7-й, в группе HAV+VEB – 5-й и среди пациентов с микст вирусной инфекцией HAV+TTV+VEB на 6-й декаде динамического наблюдения. Нормализация активности АлАТ к 9-й декаде произошла только в группе HAV гепатита. В то же время у больных микст-вирусной

инфекцией HAV+TTV и HAV+TTV+VEB цитолиз постоянно сохранялся на значительном уровне к 9-й декаде наблюдения, что свидетельствует о продолжающемся патологическом процессе в печени.

У пациентов группы моно-вирусной инфекции ВГА цитолитическая активность вирусного процесса имела характерный пик на 1-2-й неделях заболевания с последующим постепенным регрессом и нормализацией показателя уровня аланинаминотрансферазы к 9-й неделе болезни и к 8-й декаде динамического наблюдения. Среди пациентов, входящих в группу микст-вирусной инфекции HAV+TTV, уровень цитолиза достигал максимума на 1-2-й декаде болезни. В дальнейшем наблюдалось отчетливое снижение уровня АЛТ, но с 5-й недели болезни (3-я декада) динамического наблюдения вновь отмечалась активация цитолитического процесса, сохраняющегося на повышенном уровне вплоть до 10-й декады.

В группе пациентов микст-вирусной инфекцией HAV+TTV+VEB цитолиз характеризовался максимальными значениями на 1-2-й неделе заболевания с последующим снижением уровня АЛТ и повторными подъемами на 7-й и 9-й неделях болезни, что характеризует собой затяжной процесс выздоровления больных.

Таким образом: при изучении особенностей синдрома цитолиза в динамике заболевания вирусным гепатитом А, микст-инфекцией вирусным гепатитом А и гепатитом TTV и микст-инфекцией вирусный гепатит А + гепатит TTV + Эпштейн-Барр гепатит установлено, что у больных моно-вирусной инфекцией ВГА нормализация уровня АЛТ наступала к 8-й неделе болезни. Напротив, при микст-формах заболевания HAV+TTV и HAV+TTV+VEB повышенный уровень аланинаминотрансферазы сохранялся дольше 9-й недели болезни. При этом в крови у пациентов с микст-инфекцией методом ПЦР были выявлены ДНК TTV и ДНК VEB, что свидетельствовало о продолжающейся репликации гепатотропных вирусов (TTV и VEB) и

явилось причиной пролонгации цитолитического синдрома у больных микст-формами вирусного гепатита А.

Исходы моно- и микстформ вирусного гепатита А.

Наблюдение больных микст-вирусными гепатитами HAV+TTV и HAV+TTV+VEB в отдаленные сроки периода реконвалесценции (50-52 недели) не выявило повышенного уровня аланинаминотрансферазы и билирубина. Биохимические тесты были в пределах нормальных значений. Проведение молекулярно-биологического исследования пациентов методом ПЦР показало отсутствие репликативной активности TTV и VEB у всех 189 пациентов как на 12-м, так и на 24-м месяце наблюдения. При объективном осмотре в 100% случаев не было обнаружено гепатомегалия, спленомегалии, признаков отёчно-асцитического синдрома, телеангиоэктазий, признаков печёночной энцефалопатии. Ультразвуковое исследование брюшной полости, проведённое у выборочных пациентов, не обнаружило каких-либо признаков, свидетельствовавших в пользу наличия хронического поражения печёночной ткани. Основываясь на данных осмотра пациентов и результатов УЗИ брюшной полости, мы не обнаружили показаний для проведения пункционной биопсии печени.

ВЫВОДЫ

1. Вирусный гепатит А часто протекает в сочетании с другими гепатотропными вирусами. В 49% случаев сопутствующим заболеванием при остром вирусном гепатите А является TTV-инфекция.
2. Показана возможность мультирепликативной активности гепатотропных вирусов TTV и VEB на фоне острого вирусного гепатита А. Частота выявления микст-инфекции HAV+TTV+VEB составила 3%.

3. У больных микст-вирусной инфекцией HAV+TTV, HAV+VEB и HAV+TTV+VEB заболевание сохраняет типичную характеристику острого периода вирусного гепатита А, отличаясь лишь укороченным преджелтушным периодом.
4. При мульти-вирусном HAV+TTV, HAV+VEB и HAV+TTV+VEB поражении печени текущий гепатит имеет ациклическое течение с пролонгированным периодом реконвалесценции до 11-12 месяцев.
5. Микст-инфицирование на фоне вирусного гепатита А вирусами TTV и VEB, вероятно, не приводит к хронизации патологического процесса в печени.
6. Целесообразным и обоснованным является проведение обследования больных ВГА с затяжным течением на наличие репликативных форм TTV, VEB и других гепатотропных вирусов герпетической группы, учитывая высокую частоту выявления специфических антител (CMV IgG – 91%, HSV_{1,2} IgG – 93%).

Практические рекомендации

1. Всем пациентам с вирусным гепатитом А при выявлении пролонгации цитолитического синдрома необходимо проведение активного мониторинга с целью выявления ко-инфицирования гепатотропными вирусами.
2. Скрининг больных вирусным гепатитом А, проведённый на раннем этапе болезни, позволяет вовремя выявить репликативную активность гепатотропных вирусов и, в ряде случаев, провести противовирусную терапию.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Паин П.Ю. Возможное влияние ТТ-вируса на течение гепатита А / П.Ю. Паин, А.В. Семёнов, Л.П. Шмыкова, А.А. Яковлев// Материалы ежегодной городской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье молодых». – СПб., 2005. – С.38-42.
2. Виноградова Е.Н. Новые тенденции в развитии эпидемии ВИЧ-инфекции и парентеральных гепатитов в Санкт-Петербурге / Е.Н.Виноградова, Г.В. Волкова, И.В. Александрова, Л.Н. Крыга, И.А. Ершова, О.В. Жучаев, П.Ю. Паин // Инфекционные болезни – 2004 альманах – СПб., 2005.-С.47-54.
3. Паин П.Ю. Роль некоторых гепатотропных вирусов в клинической картине гепатита А / П.Ю. Паин, А.В. Семёнов, Л.П. Шмыкова, А.А. Яковлев// Инфекционные болезни – 2005 альманах – СПб., 2006. – С.73-79.
4. Яковлев А.А. Частота выявления репликативной формы ТТ-вирусной инфекции при этиологической расшифровке вирусного гепатита с фекально-оральным механизмом передачи / А.А. Яковлев, П.Ю. Паин, З.Н. Лисицина// Инфекционные болезни – 2005 альманах – СПб., 2006. – С.131-133.
5. Паин П.Ю. Возможное влияние гепатотропных вирусов на течение гепатита А / П.Ю. Паин, А.А. Яковлев// Аспирант и соискатель №5, Москва – 2007. – С.120-126.
6. Паин П.Ю. Влияние гепатотропных вирусов на течение гепатита А / П.Ю. Паин, А.А.Яковлев// Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2008. – №1 (21). – С. 57-61.

Список сокращений

- CMV – citomegalovirus, цитомегаловирус
HВсogAB – hepatitis B core antibody, антитела к ядерному антигену вируса гепатита В
HBeAg – hepatitis B envelope antigen, секреторный антиген вируса гепатита В
HBsAg – hepatitis B surface antigen, поверхностный антиген вируса гепатита В
HBV – hepatitis B virus, вирус гепатита В
HCV – hepatitis C virus, вирус гепатита С
HDV – hepatitis D virus, вирус гепатита D
HEV – hepatitis E virus, вирус гепатита E
HGV – hepatitis G virus, вирус гепатита G
HSV – herpes simplex virus, вирус простого герпеса
IgG – иммуноглобулин G
IgM – иммуноглобулин M
TTV – transfusion transmitted virus
VEB – virus Epstein-Barr, вирус Эпштейн-Барр
АЛАТ – аланинаминотрансфераза
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСАТ – аспаргатаминотрансфераза
ВГА – вирус гепатита А
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
ГА – гепатит А
ГИБ – городская инфекционная больница
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИФА – иммуноферментный анализ
НК – нуклеиновая кислота
ОВГА – острый вирусный гепатит А
ПТИ – протромбиновый индекс
ПЦР – полимеразная цепная реакция
СПбГУ – Санкт-Петербургский государственный университет
СПИД – синдром приобретённого иммунодефицита
ЦНИИ – центральный научно-исследовательский институт

Подписано в печать 07.07.2009 г. Формат 60x84 1/16.
Объем 1.0 л.л. Тираж 100 экз. Заказ 357.
Типография «СПБМАПО» 191015,СПб., ул.Кирочная д.41