

# КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

НОЯБРЬ  
ДЕКАБРЬ  
1999

6

ТОМ  
LXXX

ИЗДАНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ТАТАРСТАНА,  
СОВЕТА НАУЧНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОБЩЕСТВ ТАТАРСТАНА И  
КАЗАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

УДК 616.36 — 002.12

## ЭПИДЕМИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ\*

*Д.К. Баширова*

*Кафедра инфекционных болезней (зав. — проф. Д.К. Баширова) Казанской государственной медицинской академии последипломного образования*



Эпидемические вирусные гепатиты (ВГ), подобно ВИЧ/СПИД инфекции, являются высокоактуальной проблемой современной действительности. Значимость данных заболеваний определяется прежде всего их глобальным распространением, которое началось в период второй мировой войны в виде эпидемии

\* Актовая речь, посвященная 79-летию Казанской государственной академии последипломного образования (Казань, 29 апреля 1999 г.).

в разных странах мира и переросло в пандемию.

Вирусные гепатиты открыли новую главу в современной гепатологии. В классе болезней печени они составляют 60%. По данным литературы, ежегодно в мире острым вирусным гепатитом заболевают 1 млн. человек, и почти столько же умирают от различных клинических форм этого заболевания. В России за 1998 г. число заболевших острым вирусным гепатитом превысило среди взрослых 100 тыс. и среди детей 24 тыс. В Республике Татарстан среди 3 тыс. заболевших в 1998 г. были и взрослые, и дети.

Сущность этих инфекционных вирусных болезней состоит в том, что субклинические и безжелтушные (ин-апаратные) формы болезни составляют 2/3 от числа всех вирусных гепатитов. Эти формы болезни переносят чаще всего на "ногах", являясь скрытыми источниками инфекции и потенциальными хроническими больными. В последние 3 года резко возросла социальная значимость вирусных гепатитов в связи с ростом наркомании: 50—70% от числа всех больных вирусными гепатитами в возрасте от 15 до 30 лет, госпитализированных в казанскую инфекционную

больницу № 1, составляли наркоманы “на игле”.

Впервые инфекционная желтуха была описана С.П. Боткиным в 1883 г. В своих “Клинических лекциях” (1883—1889) он подчеркнул, что в основе желтухи лежит поражение печени — гепатит. Кроме того, С.П. Боткин впервые четко высказал мнение об инфекционной природе этого заболевания. С тех пор прошло более 100 лет, и вот сейчас проблема вирусного гепатита приобрела мировое значение, став медико-социальной. В последние три десятилетия XX века это заболевание является предметом широкого изучения гепатологами и специалистами различных областей медицины. В результате интенсивных исследований были сформированы принципиально новые представления о вирусных гепатитах. Благодаря использованию методов вирусологии, молекулярной биологии, генной инженерии, в частности рекомбинантной технологии и иммунологии, разработаны новые подходы к пониманию данной проблемы.

В 70-е годы были открыты вирусы инфекционных желтух, которые, согласно номенклатуре ВОЗ от 1973 г., стали обозначать в алфавитном порядке. Современная классификация эпидемических вирусных гепатитов включает не две нозологические формы, а уже восемь, хотя полагают, что “гепатитный алфавит” еще не исчерпан. Действительно, уже открыты новые вирусы гепатитов G и TT (Ти-Ти-вирусы).

Гепатиты различаются по путям передачи (см. схему). В настоящее время стала возможной раздельная специфическая диагностика вирусных гепатитов разной этиологии на основе использования высокоспецифичных и высокочувствительных тест-систем. В клинической практике она основывается на использовании иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Иммуноферментный анализ был описан в 1971 г. J. Engwall et al. Он широко используется для выявления антигенов или антительных маркеров различных гепатитов, то есть для специфической серологической диагностики острых и хронических вирусных гепатитов, о

## КЛАССИФИКАЦИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ



которой клиницисты давно мечтали. Метод можно считать уже рутинным, он широко внедрен в практику здравоохранения.

В 1983 г. американский ученый R. Mullis открыл феномен амплификации (размножения) нуклеиновых кислот *in vitro*. На основе этого принципа через 2 года был разработан метод полимеразной цепной реакции, который нашел широкое применение в различных областях медицины благодаря повышенной чувствительности, позволяющей идентифицировать даже единичные искомые молекулы генетического материала, то есть РНК или ДНК, в частности вирусов гепатитов. Этот метод не является рутинным. Он используется для уточнения диагноза, оценки фазы репликативной активности вируса, прогноза и эффективности лечения интерфероном (ИФН).

В настоящее время мы имеем определенный серологический и молекулярно-биологический диагностический стандарт эпидемических вирусных гепатитов. Для вирусного гепатита А основным серологическим диагностическим маркером является анти-HAV IgM, то есть выявление в крови больных специфических антител к вирусу А, относящихся к классу М; индикация РНК вируса в ПЦР практически не используется. Дело в том, что вирусный гепатит А (ВГА) — острое воспаление печени, которое вызывается кишечным вирусом 72. При воздействии факторов иммунной системы этот вирус полностью элиминируется из организма, что обычно предопределяет полное выздоровление, без исхода в хроническую форму и носительства вируса (см. табл. 1).

В Республике Татарстан эпидемия вирусного гепатита А прихлась на 60-е

## Основные диагностические маркеры острых вирусных гепатитов

Маркеры	Нозологические формы				
	ВГА	ВГВ	ВГС	ВГД	ВГЕ

## Серологические маркеры в ИФА

Антигены	НАAg в фекалиях	HBsAg HBeAg в крови	HDAg в крови		
----------	--------------------	---------------------------	--------------	--	--

Антитела	Анти-НАV IgM	Анти-НВсor IgM	Анти-НСV IgM Анти-НСV IgG	Анти-HD IgM Анти-HD IgG	Анти-HEIgM Анти-HEIgG
		Фаза репликации вируса HBV-ДНК, HBs Ag, HBe Ag, Анти-НВс IgM, АЛТ	Рекомбинантный иммуноблот (Riba), подтверждающий Анти-НСсorV-IgM		
		Фаза интеграции HBs Ag, Анти-НВсAg	Анти-НСсorIgG		

## Молекулярно-биологические маркеры в ПЦР

НАV-РНК	HBV-ДНК	НСV-РНК	HDV-РНК
---------	---------	---------	---------

годы. Сотрудники кафедры инфекционных болезней (Д.К. Баширова, Н.И. Васильева, Р.К. Галеева, И.Г. Закиров, Л.С. Калагина, М.М. Мухаметзянов, Ф.И. Нагимова, А.А. Сорокин, И.М. Хаертынова, А.И. Ширинская) одними из первых стали заниматься проблемой вирусного гепатита А в г.Казани. Ряд работ был выполнен в содружестве с проф. А.П.Цибулькиным и сотрудниками Госкомитета санэпиднадзора Республики Татарстан.

Сотрудниками кафедры впервые в практике инфекционной больницы № 1 г. Казани был внедрен биохимический метод определения активности основных цитоплазматических ферментов — АЛТ и АСТ в разведенной сыворотке крови с целью улучшения диагностики ВГА. Клинический диагноз стали подтверждать биохимически и тем самым удалось улучшить дифференциальную диагностику желтух в целом на 70%. Активность АЛТ является биохимическим, хотя и косвенным, маркером репликации вируса и показателем силы иммунного ответа, то есть активности процесса при хронических гепатитах.

Для оценки тяжести течения гепатита нами впервые был использован про-

тромбиновый индекс (ПТИ), благодаря которому удается своевременно предотвращать неблагоприятные исходы. Мы получили расчетную эффективность со снижением летальности среди детей от 18—20% до 6—10%. Сегодня определение ПТИ по-прежнему служит важным диагностическим маркером тяжести болезни как у детей, так и у взрослых. Опасным для жизни является ПТИ  $\leq 50\%$ .

Будучи еще аспирантом, доцент И.Г. Закиров выявил закономерность иммунного ответа при вирусном гепатите А, используя современные для этого времени иммунологические методы. Он показал фазность иммунных реакций в зависимости от стадии болезни: острый период соответствует фазе “помощи”, период выздоровления — фазе “супрессии”. Острый период болезни характеризуется высоким иммунорегуляторным коэффициентом (отношение  $T_4/T_8$ ) и также высоким уровнем сывороточных иммуноглобулинов М (IgM). В последующем, когда появились методы определения специфических иммуноглобулинов к вирусу гепатита А, оказалось, что уровень сывороточных IgM соответствует высокому уровню антител к вирусу гепатита А класса М.

Клинические и эпидемиологические различия гепатитов

Клинические признаки	Маркеры гепатитов				
	HAV	HBV	HCV	HIV	HEV
Инкубационный период (дни)	15—45	30—180	15—150	21—90	15—60
Течение болезни	острое	часто выявляется случайно	выявляется случайно	вариабельно	острое
Прогноз	благоприятный	ухудшается с возрастом	часто связывают с высокой хронизацией	часто в виде коинфекции и суперинфекцией	в общей популяции хороший; высокая летальность у беременных
Прогрессирование в хронический процесс	нет	5—10%	40—60%	2% (коинфекция) 70% (суперинфекция)	нет
Летальность	< 0,5%	< 1,2%	0,5—1%	2—20%	1—2% (20% среди беременных)

В настоящее время для активной профилактики вирусного гепатита А имеются как зарубежные, так и отечественные вакцины: вакцина Хаврикс — инактивированная, вирусные частицы обработаны формальдегидом (фирма “Шеринг-Плау”), вакцина культуральная, инактивированная Геп-А-ин ВАК (фирма “Вектор-фарм”). Продолжительность поствакцинального иммунитета составляет около 15 лет.

В последние годы появилась информация о возможности передачи вирусного гепатита А реципиентам препаратов крови (замороженная плазма, фактор крови VIII). Поскольку вирус лишен оболочки, он не инактивируется в результате применения растворителей и детергентов. Имеются единичные сообщения о передаче вируса гепатита А от больной матери ребенку.

Почти 3 последних десятилетия основными диагностируемыми формами были вирусный гепатит А и так называемые сывороточные гепатиты. Открытие новых нозологических форм этого заболевания и их маркеров, а также естественный спад заболеваемости вирусным гепатитом А в силу закона периодичности эпидемий позволили выявить истинную структуру вирусных гепатитов.

Аналитические исследования, проведенные совместно с Госкомитетом санэпиднадзора показали, что в Республике Татарстан с 1994 г. прослеживается

тенденция к росту гепатитов В и С. К 1996 г. они составили 50% всей заболеваемости вирусными гепатитами. Продолжается рост данной заболеваемости с парентеральным механизмом передачи, что является чрезвычайно сложной проблемой, которую пытаются разрешить все гепатологи мира. В Республике Татарстан, как в целом по России, нет региона, где бы не были выявлены вирусные гепатиты В и С.

Сложность разрешения проблемы состоит в том, что острые формы всех этих инфекций могут перерасти в хронические. Активные же формы последних трансформируются в цирроз печени или гепатоцеллюлярную карциному (табл. 2). Так, острый вирусный гепатит В дает исход в хроническую форму среди взрослых в 5—10% случаев, среди детей до одного года — в 50%, острый вирусный гепатит С — соответственно в 60—80%. Причины такого течения гепатитов В, С, Д до конца не выяснены. Однако следует учесть следующие особенности этих гепатитов, которых нет у вирусного гепатита А.

1. Гетерогенность генома вирусов гепатитов В и С.

2. Способность вирусов размножаться не только в гепатоцитах, но и в мононуклеарах и клетках разных органов. Это позволяет им уклоняться от иммунного контроля и персистировать в

организме, а также поражая внутренние органы вызывать внепеченочные заболевания, которыми хронические вирусные гепатиты (ХВГ) могут дебютировать. Поэтому вирусы являются, скорее, полиорганотропными.

3. Способность ДНК вирусов HBV и РНК HCV мутировать в процессе инфекции в организме человека, формировать мутантные штаммы, особые формы хронических гепатитов, в отличие от "диких" штаммов.

4. Наличие множества путей передачи, включающих общие, а также интранатальные, бытовые, половые.

5. Доминирование в инфекционном процессе инвазивных форм вирусного гепатита В, С, Д, то есть носительство соответствующих вирусов. Генез инвазивных форм инфекций еще полностью не раскрыт.

В мире насчитывается более 350 млн. носителей вирусов В и 500 млн. носителей вирусов С. Они представляют собой высокий потенциальный источник инфекций, а также хронических гепатитов. В этом сходство вирусного гепатита и ВИЧ/СПИД инфекций, но оно далеко не единственное. Даже если удастся снизить частоту новых заражений вирусом гепатита В путем вакцинаций, в XXI веке заболеваемость будет расти за счет хронических носителей вирусов.

Среди вирусных гепатитов с парентеральным механизмом заражения первым эпидемиологически и по возбудителю был открыт вирусный гепатит В. В 1961—1962 гг. австралийский ученый B.S. Blumberg обнаружил в крови аборигенов Австралии белок-антиген, названный австралийским. Примерно через 10 лет он был идентифицирован в качестве антигена вируса гепатита В под названием оболочечного антигена, или HBsAg, который стал первым серологическим маркером этого гепатита. В последующем были открыты другие антигены вируса и антитела к ним, которые позволили создать серологический и молекулярно-биологический диагностический стандарт вирусного гепатита В. Он включает для острого гепатита HBsAg, HBeAg, анти-HBcV IgM.

Кроме того, известно, что вирус может находиться в фазе репликации, то есть активного размножения, при этом маркерами являются HBV-ДНК, HBsAg, HBeAg, анти-HBc IgM, биохимический маркер АЛТ. Вирус может пребывать и в фазе интеграции, когда он внедряется в ядро гепатоцита и теряет способность синтезировать все свои антигены. Но ДНК ядра гепатоцита при воздействии вирусной полимеразы синтезирует лишь HBsAg, который и является серологическим маркером этой фазы. Определение HBV-ДНК в ПЦР используется в основном при хронических формах вирусного гепатита В.

По данным литературы, более 2 млн. человек на планете инфицированы гепатитом В. Более 2 млн. смертей ежегодно напрямую связаны именно с этой формой, которая в 100 раз заразнее, чем ВИЧ. Для борьбы с вирусным гепатитом В существуют зарубежные и отечественные вакцины энджерикс, А-В вакцина (Бельгия), HB — АХП (США), комби-тех ЛГД (Россия), эувакс В (Франция). Есть сообщения, что благодаря вакцинации, в том числе и подростков, в США число острых заболеваний вирусным гепатитом В составляет 1—4 на 100000 населения. В нашей стране вакцинация детей раннего возраста против вирусного гепатита В включена в календарь прививок. В настоящее время развернута кампания по проведению вакцинации школьников. Однако победить вирусный гепатит В из-за существования его инвазивной формы (носительства вируса) удастся еще не скоро.

Вирусный гепатит Дельта (ВГД) является спутником вирусного гепатита В. Его возбудитель дефектный и способен размножаться только в присутствии HBsAg, то есть одного из антигенов вируса гепатита В. Вирус Дельта достаточно коварный, ему приписывается способность индуцировать фульминантный гепатит Д и хронические микст формы гепатитов В+Д. Серологические диагностические маркеры вирусного гепатита Д включают HDV-Ag, анти-HDV IgM, анти-HDV IgG.

Вирусный гепатит С (ВГС) известен только около 8 лет. Его возбудитель имеет

Препараты  $\alpha$ -ИФН при вирусных гепатитах

Торговое название	Международное наименование	Производитель
Природные $\alpha$ -ИФН		
1. Вэллферон	Interferon Alpha-n1	Слахо Wellcome (Англия)
Рекомбинантные $\alpha$ -ИФН		
1. Интрон-А	Interferon Alpha 2b	Schering Plough (США)
2. Роферон-А	Interferon Alpha-2n	Roche (Швейцария)
3. Реаферон	Interferon Alpha-2a	Вектор-Фарм (Россия)
4. Реальдирон	Interferon Alpha 2b	Віофа (Литовская Республика)
5. Виферон 1 Виферон 2 Виферон 3 (суппозитории)	Interferon Alpha 2b	ЗАО "БКИ" (Россия)

6 серотипов и 80 субтипов, распространение которых в разных странах различается. В России доминирует I тип. Это важно знать для оценки клиники гепатита и терапии ИФН. ВГС называют ласковым убийцей. Дело в том, что в 2/3 случаях болезнь протекает в очень легкой, безжелтушной форме, и человек переносит болезнь нередко на ногах, но через 5 — 30 лет у него может развиться цирроз печени или рак печени как следствие хронической бессимптомно протекавшей инфекции.

Основными серологическими маркерами вирусного гепатита С являются анти-НСV: анти-НСV IgM и анти-НСV IgG. Подтверждающий тест — рекомбинантный иммуноблот (Riba). Самым достоверным диагностическим тестом следует считать определение НCV — РНК в ПЦР.

Клинические аналитические исследования (Д.К. Баширова и др.) показали, что среди гепатитов, ассоциированных с циррозом печени разного генеза, в 50% случаев были впервые выявленные циррозы, ассоциированные с вирусным гепатитом С. При медицинском осмотре служащих одного из предприятий г. Казани у 8 из 600 человек НCV-РНК в ПЦР оказалась положительным, при этом у 4 обследованных имели место признаки гепатоцирроза. Амплификация и детекция НCV-РНК выполнялись в аппарате "Cobas Amplicor НCV" автоматически.

Вирусный гепатит С является ведущим гепатитом в среде наркоманов, употребляющих наркотики внутривенно. Среди наркоманов нередко (54,4%) микст-гепатиты С+В. Более чем в 60% случаев они остаются хроническими больными вирусным гепатитом С.

Иммунный ответ у больных вирусным гепатитом В и С характеризуется сложностью и неоднородностью.

В работах Л.С.Калагиной и Ф.И.Нагимовой было показано, что при вирусном гепатите В имеет значение отягощенность детей пищевой аллергией. У детей с латентной и клинически выраженной пищевой аллергией мы наблюдали обострения как вирусного гепатита В, так и три аномальных варианта иммунного ответа.

Первый вариант иммунного ответа был близок к классическому иммуногенезу вирусного гепатита А. Он наблюдался в основном у детей без пищевой аллергии и при латентной ее форме (66,7%). Вирусный гепатит В у таких детей протекал циклически, без исхода в хроническую форму. Нормализация уровней иммуноглобулинов, включая IgE, происходила на ранних сроках реконвалесценции.

При втором варианте активность иммуносупрессии снижалась к периоду реконвалесценции. У больных с латентной формой пищевой аллергии этот вариант встречался чаще (41,6%), чем при клинически выраженной (28,5%) и у лиц без аллергии (9%). Клиническое течение болезни было без особенностей. Нормализация уровня IgE к концу периода реконвалесценции происходила медленно.

Третий вариант иммунологического реагирования характеризовался стабильной иммуносупрессией в течение всего периода болезни, без тенденции к нормализации уровня IgE через 12 месяцев наблюдения. Можно полагать, что в характере данного типа иммунного реагирования, то есть иммунопатологического, имеет значение дефицит эндогенного ИФН. Этот вариант возникал у детей с клиническими проявлениями пищевой аллергии в 2 раза чаще, чем у детей с латентной ее формой и у лиц

без аллергии. При клинически выраженной пищевой аллергии на фоне такого варианта иммунного ответа хронический гепатит различной активности формировался в 25% случаев. Повышение уровня IgE у всех больных вирусным гепатитом А и В имело место в остром периоде болезни, а у детей с клинически выраженной пищевой аллергией — в течение 12 месяцев после выписки.

С современных позиций можно допустить участие IgE в патогенезе заболеваний печени, в частности вирусных гепатитов, с учетом значительного содержания рецепторов к IgE на макрофагах — купферовских клетках печени (Desaint J.P. et al., 1989). При заболеваниях печени появляются гепатоциты с антигеном на мембране, и активируется местный синтез иммуноглобулинов, включая IgE (Jschizaka K. et al., 1988).

Результаты исследований позволяют полагать, что вирусные гепатиты у детей с пищевой аллергией протекают на фоне связанных с ней изменений в гепатобилиарной системе. В свою очередь, размножение вируса приводит к неспецифической поликлональной стимуляции В-лимфоцитов, частично активированных пищевыми аллергенами, что способствует быстрой манифестации клинических проявлений пищевой аллергии. Переключение синтеза иммуноглобулинов до стадии формирования IgE сопровождается нарушением классических иммунных ответов защитного характера. Полученные данные позволили разработать таблицу факторов прогнозирования хронического гепатита В.

По частоте распространения доминирует хронический вирусный гепатит С. Его малосимптомность в остром периоде болезни является причиной несвоевременной обращаемости больных к врачу и соответственно запоздалой диагностики заболевания. Больных выявляют на стадии хронического гепатита или цирроза; в 100% наблюдается формирование хронического гепатита при микст-формах (В+С).

Доцент И.Г. Закиров впервые в России провел аналитическое исследование

эпидемиологии хронических гепатитов В и С в Республике Татарстан. Обнаружено более 1600 больных, у 70% из них был первично установлен диагноз хронического гепатита (ХГ).

Больных в возрасте от 15 до 45 лет было 45%. Соотношение хронических вирусных гепатитов В и С составило 1:1. Согласно анамнестическим данным, гепатитом переболели 66,8% больных, в 8,6% случаев были семейные контакты.

Большой интерес вызвали данные о заболеваемости медицинских работников. Среди служащих этот контингент составил 62%, в целом среди всех больных — 13,8%. Хронический гепатит чаще развивался среди среднего медицинского персонала (в 54%), реже у врачей (в 39%) и младшего персонала (в 7%). Доля медицинских сестер процедурных кабинетов соматических и хирургических отделений составила 62%.

В настоящее время кроме патогенетически обоснованной терапии появились средства воздействия на этиологию хронических вирусных гепатитов, в частности ИФН и химические противовирусные препараты. ИФН был открыт в 1957 г. А.Jsaacg и соавт. При вирусных гепатитах нашли лечебное применение  $\alpha$ -ИФН, которые продуцируются лимфоцитами. В качестве лечебного препарата используются рекомбинатные  $\alpha$ -ИФН, полученные путем использования генно-инженерной технологии. Существует по меньшей мере 14  $\alpha$ -ИФН. Нашли применение интерферон  $\alpha$ -2а и  $\alpha$ -2в (табл. 3).

Механизм действия  $\alpha$ -ИФН на клетки связан с наличием на них соответствующих рецепторов, относящихся к разряду семейства цитокиновых рецепторов. Связанный ИФН оказывает противовирусное действие. Под его воздействием в клетке синтезируются два фермента, один из которых тормозит синтез вирусных белков, а другой — расщепляет образуемые вирусные РНК. В результате этого новые вирусные частицы либо вообще не формируются, либо их число уменьшается в десятки и сотни раз. ИФН оказывают противовирусное, противоопухолевое и иммуномодулирующее действия.

В последние десятилетия  $\alpha$ -ИФН нашли широкое применение в лечении хронических вирусных гепатитов В и С для купирования прогрессирования болезни, а также возможного выздоровления. Однако предстоит выяснить, продлевает ли ИФН-терапия жизнь больным и предупреждает ли формирование цирроза? Препараты ИФН стоят дорого и их доступность ограничена. За рубежом стоимость 4-месячного курса лечения составляет 5000 долларов. В нашей стране 24-недельный курс лечения ИФН может стоить больному до 40—70 тысяч рублей.

Использование  $\alpha$ -ИФН требует строго индивидуального подхода к больному с учетом сопутствующих заболеваний. Эффект лечения и побочные реакции, обусловленные токсичностью ИФН, дозозависимые. В последние годы отдают предпочтение ИФН- $\alpha$ -2в: на этот препарат образуется меньше связывающих антител (САТ), относящихся к классу М, и нейтрализующих (НАТ). Наличие НАТ ассоциируется с рофероном и развитием резистентности к терапии, низкой частотой ответа, большим количеством рецидивов. Оптимальным для лечения хронических гепатитов является препарат  $\alpha$ -2в (нитрон А) в связи с низкой способностью вызывать образование НАТ.

Кафедра имеет определенный опыт лечения хронических больных вирусными гепатитами В и С с помощью ИФН. Основным показанием к его использованию являются хронические гепатиты в репликативной фазе, когда больной способен на иммунологический ответ.

Под нашим наблюдением находятся 30 больных взрослых и детей. Временная ремиссия получена у 20% пациентов, стабильная — у 2 (под контролем в течение 2 лет). По данным литературы, эффект лечения ИФН при вирусном гепатите В может достигать 50%, при вирусном гепатите С — 25—30%, хотя в целом эти сведения весьма противоречивы.

В последние годы при лечении хронического гепатита, как и при ВИЧ/СПИД инфекции, ИФН используют в комбинации с различными препаратами, в частности с синтетическим ана-

логом нуклеозидов ламивудином. В ближайшее время кафедра будет иметь возможность провести такое лечение больных хроническим вирусным гепатитом В.

При вирусном гепатите С ИФН рекомендуется сочетать с синтетическим нуклеозидом — виразолом, рибавирином, урсофальком.

Накапливается опыт лечения вирозолом в виде монотерапии и в комбинации с ИФН. Однако ИФН-терапия не во всех случаях может быть адекватной мерой, поэтому альтернативным лечением при вирусном гепатите С и В является трансплантация печени.

Поиск нелекарственных методов лечения привел нас к применению лазеропунктуры с помощью низкоинтенсивного гелий-неонового лазера. Предпосылкой послужили известные факты о том, что лазерное излучение обладает мембраностабилизирующим, противовоспалительным и противоотечным эффектами. Вместе с тем механизм его действия на организм до сих пор до конца не раскрыт.

Ассистентами И.М.Хаертыновой и М.А.Мухаметзяновым эффективность воздействия лазера изучалась по отношению к биогенным аминам. Последние, как известно, обеспечивают адаптогенность жизненно важных систем организма в патогенезе вирусных гепатитов. Биогенные амины (гистамин, серотонин, катехоламины) определяли гистохимическим методом Фалька во всех клетках периферической крови в динамике заболевания. Было установлено, что у больных вирусными гепатитами наблюдается повышение их уровня во всех клетках крови, особенно в лимфоцитах и полиморфноядерных клетках. Наиболее высокие показатели биогенных аминов были выявлены при среднетяжелом и тяжелом течении вирусного гепатита В: они превышали показатели не только у здоровых лиц, но и у больных вирусным гепатитом А.

Повышение уровня биогенных аминов достигало максимума в первые 20 дней болезни, то есть в остром ее периоде, в последующем же наблюдалась тенденция к его снижению. Однако у больных с хроническим алкоголизмом

уровень биогенных аминов оставался повышенным и через месяц после выписки из стационара. Лазеропунктура заметно ускоряла выздоровление больных. Достоверно сокращались сроки пребывания в стационаре в среднем на 8,3 и 7,2 дня, то есть констатирована полная расчетная эффективность, за исключением влияния на продолжительность HBs-антигемии.

Лазеропунктура, проведенная в течение 10 дней, заметно влияла на уровень биогенных аминов, при этом гистамин, серотонин и катехоламины в лимфоцитах и полиморфноядерных лейкоцитах вели себя по-разному, что, как мы полагаем, связано с механизмом их действия и способностью к активации соответствующих рецепторов этих биогенов.

К 5-му дню лечения в лимфоцитах и полиморфноядерных лейкоцитах уровень гистамина по сравнению с исходным снижался, серотонина и катехоламинов — повышался. С 12-го дня лечения содержание биогенных аминов начинало снижаться. Перед выпиской и через месяц после выписки концентрация гистамина и катехоламинов становилась нормальной, серотонина же — оставалась повышенной. Следовательно, лазерное излучение подавляет провоспалительный и провоотечный эффекты гистамина, что совпадает с клинико-биохимическим улучшением состояния больных.

Значительное же повышение содержания серотонина и катехоламинов при использовании лазеропунктуры связано, вероятно, с активацией метаболических процессов. Мы полагаем, что этот “серотонин-катехоламиновый криз”, или реакция на лазерное воздействие, служит показателем не усугубления процесса болезни, о чем свидетельствует клиника, а, скорее, улучшения, являясь необходимым и положительным звеном в механизме лечебного эффекта лазерного воздействия, возможно, проявлением иммунологического ответа. Медленное снижение уровня серотонина в лимфоцитах и полиморфноядерных клетках

крови, сохраняющееся его повышение и после выписки можно объяснить вегетоастеническими проявлениями у больных ВГ (Sulin M.G. et al., 1993).

Лазерная терапия нашла применение в целях профилактики развития внутрипеченочного холестаза при острых вирусных гепатитах. Лечение проводилось в течение 3—5 дней под контролем функциональных проб печени и эхограммы. При острых гепатитах внутрипеченочный холестаз наблюдался в 7,2% случаев. Он развивался обычно в первые 7—10 дней от начала болезни.

Предвестниками внутрипеченочного холестаза являются гипербилирубинемия (выше нормы в 5—6 раз), гиперферментемия (в 4—5 раз) и наличие на эхограмме “пустого” желчного пузыря с утолщенными стенками в виде гиперэхогенного образования. Своевременная начатая терапия на этой стадии болезни предотвращает развитие “полного” внутрипеченочного холестаза в 72% случаев.

По нашим данным, показаниями к лазерной терапии больных вирусным гепатитом являются острые вирусные гепатиты со среднетяжелым, прогрессирующим течением болезни, сопутствующие заболевания со стороны желудочно-кишечного тракта, а также предвестники холестаза.

Таким образом, сотрудники кафедры одними из первых среди инфекционистов г. Казани стали изучать вирусный гепатит А и внесли посильный вклад в дальнейшее развитие эпидемиологии вирусных гепатитов. Их успешная деятельность способствовала более глубокому проникновению в сущность иммуно- и патогенеза данного заболевания, позволила выявить факторы неблагоприятного воздействия на течение болезни и разработать новые методы лечения.

Глобальное же решение проблемы эпидемических вирусных гепатитов возможно только путем вакцинации в сотрудничестве со специалистами различных областей медицины и социально-правовыми органами.