

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

МАЙ
ИЮНЬ
1989
3
ТОМ
LXX

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
ОРГАН МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ТАССР
И СОВЕТА НАУЧНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОБЩЕСТВ

УДК 616.36—002.14

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В*

С. Н. Соринсон

*Кафедра инфекционных болезней (зав.— проф. С. Н. Соринсон)
Горьковского медицинского института имени С. М. Кирова*

Вирусный гепатит В относится к ключевым нерешенным проблемам современной медицины и представляет большой интерес для клиницистов разного профиля. Актуальность проблемы подтверждается высокой неснижающейся заболеваемостью, возможностью тяжелого течения с угрозой летального исхода, развитием хронических форм болезни, отсутствием надежных методов этиотропной терапии.

Изучение гепатита В стало возможным на основе верификации диагноза по данным индикации специфических маркеров вируса, в частности его поверхностного антигена (HBsAg). В нашей практике последовательно были использованы сначала методы первого поколения — реакция преципитации в геле (РПГ) и встречный иммуноэлектрофорез (ВИЭФ), а в дальнейшем и высокочувствительные методы — реакция обратной пассивной геммагглютинации (РОПГА) и иммуноферментный анализ (ИФА). С помощью высокочувствительных методов индикации более полно выявлялись стертые и субклинические формы гепатита В. Так, при отборе доноров методом ВИЭФ HBsAg был обнаружен у 0,7—0,9%, РОПГА — у 2,5%, ИФА — у 3,4%. Применение РОПГА позволяло не только распознавать присутствие HBsAg, но и учитывать его концентрацию в крови, что

было принципиально важно для оценки активности репликации вируса (см. табл.).

Сравнительная характеристика чувствительности и специфичности разных методов индикации HBsAg в крови

Методы	Чувствительность	Специфичность
Реакция преципитации в геле	+	2+
Встречный иммуноэлектрофорез	2+	+
Реакция обратной пассивной геммагглютинации	3+	2+
Имуноферментный анализ	4+	2+

Совместно с Горьковским НИИ микробиологии и эпидемиологии были внедрены и другие специфические маркеры вируса В: анти-HBs (критерий ретроспективной диагностики и выздоровления), анти-HBs с разделением на классы М и G (экспертный метод диагностики, особенно важный при отсутствии HBsAg), HBsAg (маркер активности репликации вируса).

Индикация специфических маркеров вируса В позволяла оценивать информативность эпидемиологических, клинических и неспецифических лабораторных критериев отдельной диагностики гепатитов А и В. Проведенный в нашей клинике ретроспективный анализ клинико-поликлинических параллелей показал, что правильный нозологический диагноз на догоспитальном этапе может быть поставлен у 93—95% больных. Этот принципиально важный вывод подтвердил

* Актовая речь, произнесенная на юбилейном заседании ученого совета Горьковского медицинского института имени С. М. Кирова.

широкие возможности раздельной диагностики вирусных гепатитов А и В уже при первичном обращении больных.

Традиционно трудной является дифференциальная диагностика гепатита В с желтухами опухолевого происхождения. Приходится учитывать, что больных опухолевыми желтухами в своем большинстве (согласно нашим материалам в 81% случаев) первично госпитализируют в гепатитные отделения инфекционных больниц. Индикация специфических маркеров вируса сама по себе не всегда решает задачу дифференциального диагноза.

Следует подчеркнуть, что гепатиту В, как ни одной другой инфекции, присущ особенно широкий клинический полиморфизм с диапазоном форм от субклинических, легчайших до крайне тяжелых и от острых, молниеносных до хронических, многолетних. В свете вирусно-иммуногенетической концепции патогенеза гепатита В столь большое разнообразие вариантов течения объясняется прежде всего вариабельностью иммунного ответа, обуславливающей разные темп, интенсивность развития и исход инфекционного процесса.

Типичная манифестная острая форма гепатита В с циклическим течением и выздоровлением в обычные сроки, как правило, соответствует адекватной иммунной реакции. При иммуногенетическом скрининге, выполненном совместно с Кировским НИИ гематологии и переливания крови, было установлено, что при типичном циклическом течении гепатита нет какой-либо избирательности в распределении HLA-фенотипов, что подтверждало отсутствие генетической детерминированности развития данной формы болезни. Вместе с тем среди больных, у которых сформировался хронический персистирующий гепатит, иммунный ответ был большей частью сниженным. Для них, в частности, было характерно заметное снижение коэффициента Т-хелперы/Т-супрессоры. У больных этой группы преобладали представители фенотипов HLA В-8 и В-35, что свидетельствовало об определенной роли иммуногенетических факторов в формировании хронического персистирующего гепатита. Аналогичные изменения иммунологического статуса, выявленные и при латентной персистирующей HBs-антигемии, характеризовали общность иммуногенеза клинически манифестного и субклинического вариантов хронического персистирующего гепатита В.

Особого обсуждения требовали результаты иммунологических исследований у больных фулминантным и хроническим активным гепатитом. Полученные результаты позволяли считать, что в этих группах ведущим звеном патогенеза являлось развитие с последующим прогрессированием аутоиммунного процесса, на это указывали стабильная сенсibilизация Т-лимфоцитов к липопротеиду печени человека, представляющему

компонент мембраны гепатоцитов, повышенное содержание циркулирующих иммунных комплексов и фракции гамма-глобулинов, нередкое обнаружение LE-клеток. Среди больных с типичным острым течением гепатита В, а равно и при хронической персистирующей форме болезни, сенсibilизация Т-лимфоцитов к липопротеиду печени человека регистрировалась транзиторно или отсутствовала. Реже выявлялись и другие маркеры аутоиммунного процесса.

Характеристика иммунного ответа на инфекцию при фулминантном гепатите и хроническом активном гепатите была неоднородной. Особенно информативным в этом отношении оказалось сопоставление результатов иммунологических исследований с данными динамического контроля за HBsAg и маркерами накопления антител к вирусу. Были установлены достоверные различия иммунного ответа при быстром исчезновении свободного HBsAg и при длительном его персистировании в крови. Так, при хроническом активном гепатите низкий иммунный ответ регистрировался преимущественно среди больных с длительным персистированием HBsAg (HBsAg-позитивная форма хронического активного гепатита). У больных с HBsAg-негативной формой хронического активного гепатита наблюдался в основном высокий иммунный ответ со значительным преобладанием хелперных клеток и накоплением ранних антител — анти-HBs класса IgM. Именно эта группа больных оказалась генетически детерминированной, судя по преобладанию в ней представителей HLA-фенотипа В-18, для которых как раз характерны гипериммунный ответ на инфекцию и развитие аутоиммунных реакций.

В наших исследованиях по существу впервые аналогичные закономерности иммуногенеза были установлены при фулминантной форме гепатита. У всех больных этой группы, как и при хроническом активном гепатите, имели место сенсibilизация Т-лимфоцитов к липопротеиду печени человека и другие маркеры аутоиммунного процесса. При фулминантном гепатите иммунные сдвиги оказались разными у больных с ранним (еще в докоматозном периоде) исчезновением HBsAg из крови и у больных с продолжающейся HBs-антигемией в фазе комы. При HBsAg-негативном варианте фулминантного гепатита, как и при аналогичной форме хронического активного гепатита, аутоиммунные механизмы сочетались с сильным иммунным ответом на инфекцию. У больных данной группы также преобладали представители HLA-фенотипа В-18. Клинически заболевание характеризовалось особенно бурным, подлинно молниеносным течением. При HBsAg-позитивном варианте фулминантного гепатита интенсивный аутоиммунный процесс развивался на фоне слабого ответа на инфекцию. Характерной была и быстротеч-

ность процесса, однако темпы прогрессирувания патологических изменений были относительно меньшими.

Отмеченная общность иммуногенеза при фулминантном и хроническом активном гепатите позволяет считать эти две прогностически наиболее неблагоприятные формы гепатита В остро и хронического течения аутоагрессивными. Именно им присущ прогрессирующий деструктивный процесс в печени. Относительная редкость развития фулминантного и хронического активного гепатита (в пределах 1—2% всех больных гепатитом В) уже сама по себе, наряду с результатами HLA-фенотипирования, косвенно подтверждает их преимущественную зависимость от индивидуальных, генетически детерминированных особенностей иммуногенеза. В патогенезе HBsAg-позитивных вариантов фулминантной и хронической активной формы болезни следует учитывать важную роль сопутствующей или присоединяющейся д-инфекции, существенно отягощающей течение гепатита В.

Для целей клинической практики, кроме уточнения особенностей иммуногенеза фулминантных форм гепатита В, принципиально важна возможность прогнозирования угрозы их развития. При обследовании больных в докоматозном периоде, как это хорошо известно, ни один клинический признак, а равно и ни один лабораторный показатель, сами по себе не решают задачу прогноза. Была предложена информативность интегрального анализа всей совокупности симптомов и лабораторных отклонений. Для проверки такой возможности совместно с математиками Горьковского университета имени Н. И. Лобачевского был проведен соответствующий анализ с помощью алгоритма построения диагностических сочетаний. Получено математическое правило, позволившее рассчитать прогностический индекс, характеризующий вероятность угрозы развития массивного некроза печени и печеночной комы. Экзаменационная проверка этого правила, проведенная на больших материалах с использованием архива историй болезни инфекционных клиник не только Горьковского, но и Куйбышевского, Ивановского медицинских институтов, подтвердила его высокую надежность. Вполне понятно, что интегральный математический анализ ни в коей мере не следует противопоставлять традиционным клинко-лабораторным методам распознавания массивного некроза печени и печеночной комы, он призван лишь углубить оценку результатов комплексного обследования больных.

Развитию печеночной комы практически всегда предшествует прекома. Первостепенное значение распознавания ее самых начальных проявлений требует постоянного динамического контроля нервно-психического статуса больных. Согласно разработанной в нашей клинике классификации, разграничи-

ваются прекома I, рассматриваемая как фаза предвестников, фаза угрозы развития печеночной комы, и прекома II, соответствующая сопорозной стадии. В этой фазе сознание больных становится спутанным, периодически возникает острое психомоторное возбуждение («печеночный делирий»). В зависимости от темпов прогрессирования некроза печени разграничивают также острый и подострый некрозы печени. При прогрессировании процесса и наступлении потери сознания дифференцируют кому I, соответствующую оцененной, ступорозному состоянию, и кому II — глубокую кому с полной потерей реакции на любые воздействия и особенно значительными изменениями электроэнцефалограммы, приближающимися к изолинии. Кома II обычно сочетается с выраженными проявлениями массивного некроза печени.

У больных с фулминантной формой гепатита важно также учитывать наличие дополнительных «непеченочных» факторов, в значительной мере способствующих развитию и прогрессированию массивного некроза печени и комы, наступлению летального исхода. Согласно многолетним наблюдениям нашей клиники, у $\frac{2}{3}$ больных фулминантным гепатитом В возникают различные осложнения: отек-набухание головного мозга, тромбогеморрагический синдром с массивными желудочно-кишечными кровотечениями, острая почечная недостаточность, генерализованная вторичная инфекция. Своевременное распознавание этих осложнений и уточнение их природы принципиально важны для выработки целенаправленного плана неотложной терапии. В частности, при тромбогеморрагическом синдроме необходимо уточнять его зависимость от критического снижения коагулологического потенциала крови в результате острой печеночной недостаточности или от развития прогрессирующего синдрома ДВС.

Прогнозирование угрозы развития массивного некроза печени и печеночной комы, разработанная система динамического наблюдения за тяжелыми больными, своевременная оценка развивающихся осложнений, установление раннего исчезновения или длительного персистирования в крови HBsAg в своей совокупности способствовали конкретизации программы превентивной дифференцированной терапии и возможно ранней ее реализации. Для оценки эффективности результатов лечения этой наиболее тяжелой группы больных были суммированы показатели летальности при вирусном гепатите В в нашей клинике за 10 лет. В целях исключения случайных причин, обусловленных неравномерным поступлением тяжелых больных в разные годы, обобщены и сопоставлены данные за две пятилетки — с 1976 по 1980 г. и с 1981 по 1985 г. Из представленных на рис. 1 мате-

риалов следует, что в последнюю пятилетку показатели летальности, рассчитанные к общему числу больных гепатитом В, и выборочно к числу тяжелых больных отчетливо снизились. Важнейшим условием успеха явились организация в нашей клинике отделения интенсивной терапии и реанимации, постоянная готовность к оказанию неотложной помощи больным с тяжелыми формами гепатита.

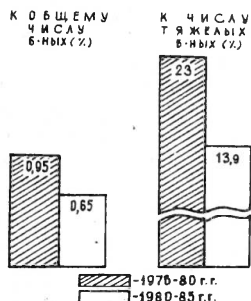


Рис. 1. Сравнительные показатели летальности при остром гепатите В в 1976—1980 и 1981—1985 гг.

Другим важным направлением проводившихся в нашей клинике исследований стала разработка критериев прогнозирования угрозы хронизации процесса. Первостепенная важность обозначенной задачи очевидна. Трудность ее решения определяется отсутствием зависимости угрозы хронизации от тяжести течения гепатита в острой

фазе болезни. Было замечено, что после легких форм острого гепатита В хронизация процесса с формированием хронического персистирующего гепатита наступает не реже, а существенно чаще, чем после тяжелых. Правда, согласно нашим материалам, эта зависимость не распространяется на формирование хронического активного гепатита. Для прогнозирования угрозы хронизации процесса наиболее информативной оказалась детальная оценка течения восстановительного периода острого гепатита В (рис. 2).

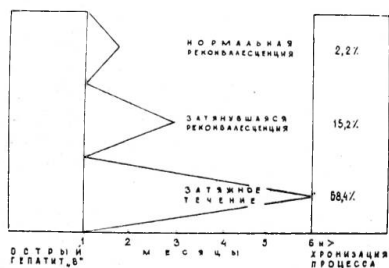


Рис. 2. Частота хронизации процесса при разном течении восстановительного периода острого гепатита В.

Нормальная реконвалесценция характеризует быстрые темпы окончания патологического процесса в печени, при которых угроза хронизации минимальна (2,2%). Маркером затянувшейся реконвалесценции служит прежде всего длительное сохраняющаяся гипертрансаминаземия, свидетельствующая о продолжающемся цитолизе гепатоцитов, еще не наступившей стабилизации их мембран. По нашим данным, хронический

гепатит сформировался у 15,2% таких больных. Наибольшая угроза хронизации возникает при затяжном течении, при котором клинические и (или) лабораторные проявления острого гепатита не ликвидируются в течение первых 3 мес восстановительного периода. Затяжное течение, как это показано на рис. 2, представляет собой как бы мост, протянутый между острым и хроническим гепатитом. Больные с затяжным течением острого гепатита, особенно на отягощенном преморбидном фоне (например, алкогольные гепатопатии), всегда должны рассматриваться как группа высокого риска хронизации процесса. Согласно нашим данным, у 68,4% из них сформировался хронический гепатит.

Важными критериями прогнозирования угрозы хронизации процесса при остром гепатите В являются динамика концентрации и продолжительность персистирования свободного HBsAg в крови. Как было показано, при быстром уменьшении его концентрации и полном исчезновении из крови в пределах 45 дней прогноз, как правило, не отягощен. Более длительная циркуляция в крови свободного HBsAg, особенно при отсутствии закономерного снижения его концентрации и сохранении ассоциированной с HBsAg полиальбуминсвязывающей способности сыворотки крови, свидетельствует об отягощении прогноза. Персистирующая HBs-антигемия (свыше 3 мес) со стабилизацией титров, в которых он обнаруживается, большей частью соответствует началу формирования манифестных или латентных вариантов хронического персистирующего гепатита В.

Предотвратить угрозу хронизации процесса можно путем своевременного ее распознавания. С этой целью в нашей клинике изучали эффективность различных методов иммунокорректирующей терапии при затяжном течении гепатита В. Обнадёживающие результаты были получены при клиническом испытании нуклеината натрия и препаратов вилочковой железы-тималина и Т-активина. Данные исследования проводились совместно с кафедрой инфекционных болезней Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова.

Мы убедились в том, что группа так называемых гепатопротекторов, препаратов все еще весьма популярных в клинической практике (сирепар, витогепат, ЛИВ-52, легалон, эссенциале), оказалась малоэффективной. Нами не получено сколько-нибудь убедительных достоверных данных, которые подтверждали бы их терапевтическое значение при затяжном течении гепатита В в целях предотвращения хронизации процесса.

Важное самостоятельное значение представляют правильная организация диспансеризации реконвалесцентов после острого

гепатита В и наблюдения за теми из них, у кого сформировались хронические формы болезни, а также разработка систем их лечения. Данный практический очень важный аспект проблемы до настоящего времени получил лишь частичную регламентацию в инструктивных материалах, хотя в наблюдении и помощи нуждаются весьма большие контингенты больных. Согласно многолетним материалам нашей клиники, хронизация процесса после острого гепатита наступила у 9,1% больных. У большей части из них (7,5%) развился хронический персистирующий гепатит, реже (1,1%) — хронический активный гепатит иногда с последующим формированием цирроза печени (0,2%). В нашей практике эти больные находятся на диспансерном наблюдении спе-

циально созданного консультативного кабинета. Выделение такого кабинета в составе гепатологического центра в значительной мере способствовало трудовой реабилитации больных с хроническими формами гепатита В. В процессе наблюдения за ними контролировали выполнение предупредительных рекомендаций, на основе дифференцированного подхода обеспечивали больных в фазе обострения соответствующими лечебными мероприятиями.

Достиженные за последние годы крупные достижения медицинской науки открывают новые широкие перспективы снижения заболеваемости и летальности при вирусном гепатите В. Эти достижения должны возможно быстрее и полнее стать достоянием практики здравоохранения.

Поступила 07.12.87.

ПРАКТИЧЕСКАЯ И ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.36—002—036.22—022.36—033

КЛИНИКА И ИСХОДЫ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА НИ А НИ В С ПАРЕНТЕРАЛЬНЫМ МЕХАНИЗМОМ ПЕРЕДАЧИ

Д. К. Баширова, Д. Ш. Еналеева, М. С. Фаткуллов, Я. Х. Садекова

Кафедра инфекционных болезней (зав.— проф. Д. К. Баширова) Казанского института усовершенствования врачей имени В. И. Ленина, кафедра инфекционных болезней (зав.— проф. Д. Ш. Еналеева) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени С. В. Курашова, 2-я инфекционная больница (главврач — А. Ш. Зайнутдинова), 1-я инфекционная больница (главврач — Р. К. Ахметов), Казань

Вирусный гепатит ни А ни В относится к числу наименее изученных. Его частота колеблется в Европе от 14 до 40% [2, 4]. В Москве, согласно материалам Института вирусологии имени Д. И. Ивановского АМН СССР, на его долю приходится 15—20%. Термин «вирусный гепатит ни А ни В» обычно используется для обозначения заболевания, вызываемого агентом, не имеющим серологического сходства с возбудителем вирусного гепатита А или В [2, 3]. Однако все нозологические формы вирусных гепатитов характеризуются сходством клинических симптомов биохимических изменений, что затрудняет их идентификацию.

К настоящему времени предполагают, что вирусный гепатит ни А ни В вызывают по крайней мере 3 неидентифицированных вируса [10]. В результате эпидемиологических исследований установлено, что вирусный гепатит ни А ни В может возникнуть как при парентеральных вмешательствах, особенно после трансфузии крови, так и при фекально-оральном заражении [1—4, 7]. Известно, что такой гепатит протекает легче, чем вирусный гепатит В [2], но имеет затяжное течение (20%) и исход в хронический процесс (12,8%). По некото-

рым данным, у 50—62% больных посттрансфузионный гепатит ни А ни В переходит в хроническую форму, но лишь у 10% приводит к циррозу печени [2, 4].

Под наблюдением находились 40 больных (мужчин — 30, женщин — 10) вирусным гепатитом ни А ни В в возрасте от 21 до 74 лет, из них старше 50 лет было 75%. У всех больных гепатит протекал в желтушной форме. Легкая форма была у 10 (25%) пациентов, средней тяжести — у 26 (65%), тяжелая — у 4 (10%).

За рубежом и в нашей стране вирусный гепатит ни А ни В выявляют путем исключения других нозологических форм гепатитов с помощью высокочувствительных диагностических тестов [3, 5, 9]. Таким образом, в Средне-Азиатском регионе СССР была расшифрована вспышка гепатита ни А ни В с фекально-оральным механизмом передачи [1, 7], в других регионах — с посттрансфузионным [6, 8].

Диагноз вирусного гепатита ни А ни В ставили на основании комплексного подхода. Были использованы общепринятые клинико-эпидемиологические и лабораторные методы диагностики, а также проведены исследования крови больных на наличие спе-