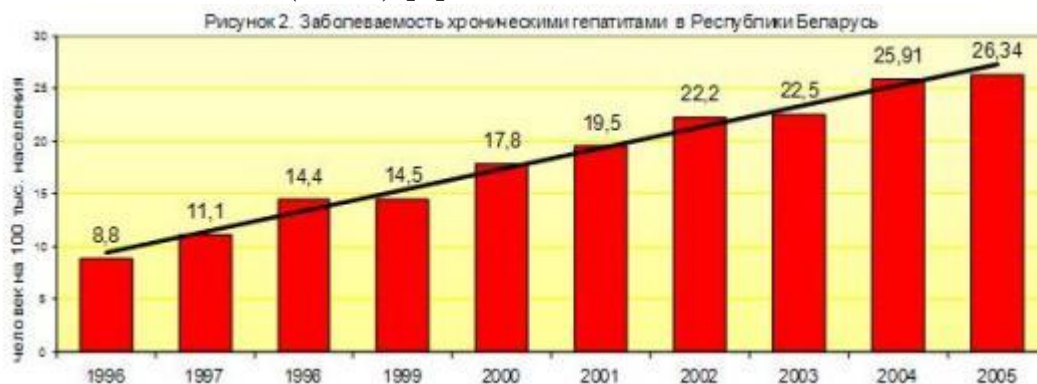


Этиология неуточненных хронических гепатитов у мужчин призывного возраста. Сообщение 1. Вирусные гепатиты, пигментные гепатозы.

Кафедра военно-полевой терапии ВМедФ в БГМУ

В статье представлена наиболее частая патология печени, которая встречается у мужчин призывного возраста, с имеющимся клинико-лабораторным синдромом хронического гепатита. Клинические признаки и диагностика этих заболеваний.

О распространенности хронических гепатитов говорит тот факт, что по данным ВОЗ, в 2001 году хронические заболевания печени были причиной 1,4 млн. смертей, включая 796 тыс. случаев смерти от цирроза и 616 тыс. – от рака печени. Как минимум 20% этих смертей (более 280 тыс.) связывают с вирусом гепатита С (ВГС). Его распространенность составляет 170 млн. человек. [28]. Приблизительно у 2 млрд. человек во всем мире (т.е. 1/3 мировой популяции) имеются серологические маркеры HBV-инфекции (в том числе перенесенной), из них маркеры хронической инфекции - у 350 млн.[17]. В Республике Беларусь (РБ) так же отмечен неуклонный рост заболеваемости хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) с 8,8 на 100 тыс. населения в 1996 г до 26,34 на 100 тыс. населения в 2005г (Рис 1).[7].

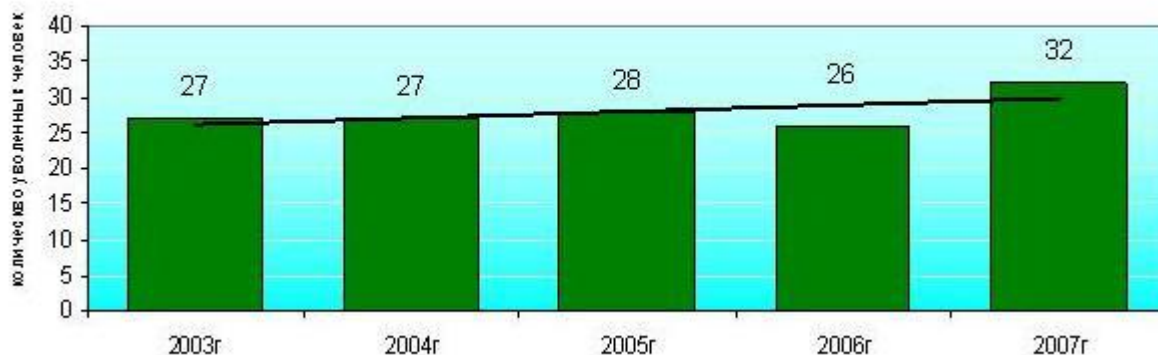


Анализ возрастной структуры заболевших показывает, что наиболее поражаемыми возрастными группами являются подростки и взрослые от 15 до 40 лет, их удельный вес в РБ составляет 75%. [4,7]. Вместе с тем, при использовании современных методов диагностики в 5-25% случаев природа острых и хронических гепатитов остается нераспознанной. [9,14,30].

В Вооруженных Силах Республики Беларусь (ВС РБ) лица молодого возраста представлены в основной своей массе в качестве солдат срочной службы и призывников, направленных военными комиссариатами на обследование. При выявлении ХГ у этих лиц, они признаются негодными к воинской службе, а военнотружущие срочной службы по состоянию здоровья увольняются из рядов ВС РБ.

На протяжении последних лет сохраняется на довольно высоком уровне увольняемость из рядов ВС РБ солдат срочной службы с ХГ (Рис 2)

Рис. 2. Увольняемость военнослужащих срочной службы с диагнозом хронический гепатит из рядов вооруженных сил за 2003 - 2007 гг.



При анализе этиологии ХГ у лиц призывного возраста в последние годы доля неуточненных гепатитов заметно увеличилась и составляет 43,7%.

В повседневной практике хронические гепатиты зачастую выявляются случайным образом при обнаружении маркеров вирусных гепатитов в донорской крови либо при проведении диспансеризации в группе риска. В этом случае этиология очевидна. Но проблема этиологической диагностики возникает при обнаружении лабораторных синдромов поражения печени в отсутствии маркеров вирусных гепатитов HBsAg и анти-HCV. В алгоритм диагностического поиска наряду с лабораторными исследованиями в таких случаях должно быть включено ультразвуковое исследование гепатобилиарной зоны, позволяющее исключить паразитарные, онкологические заболевания, патологию желчного пузыря. Поскольку наиболее частыми причинами ХГ являются вирусные гепатиты, то при исключении вышеуказанной патологии, диагностический поиск должен быть возвращен на поиск вирусов гепатита В и С молекулярно-биологическими методами исследования, пока что к сожалению, не всегда доступными для ряда лечебных учреждений.

Причины нераспознанного вирусного гепатита В на амбулаторном этапе
Скрининговая диагностика ВГВ основана на обнаружении HBsAg. Но существует, несколько форм хронической HBV инфекции, при которой не определяется HBsAg. Первая характеризуется мутациями в preS/S генах, изменяющими аминокислоты в главной антигенной детерминанте «а». При такой инфекции сохраняются все синдромы, характерные для хронического гепатита. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) показывает наличие вируса в крови. Подобные мутации позволяют избежать . Вторая]16,18,19[поствакционного иммунного ответа («escape»-мутант). характеризуется отсутствием HBsAg, лабораторных синдромов. ПЦР исследования крови в таких случаях показывают минимальную нагрузку, либо ее отсутствие. Морфологические изменения у таких пациентов могут отсутствовать, но инфекцию можно обнаружить с применением иммуногистохимических методов или ПЦР исследованием ткани печени. Ранее таких пациентов считали излечившимися. Однако при воздействии иммуносупрессивной терапии, ВИЧ инфекции, у таких лиц вновь возникают все синдромы, характерные для активной инфекции, часто с внутрипеченочным холестазом («occult» - инфекция). Возможная причина такого поведения вируса связана с нарушенной секрецией HBsAg вследствие мутации. Белки вируса накапливаются в цитоплазме, что видно при светооптическом методе

исследования, морфологическая картина при этом напоминает дефицит α антитрипсина. В ткани печени определяется высокая вирусная нагрузка, при минимальной в крови. [1,2,3,29,34].

В обоих случаях в крови при рутинном исследовании определяются антитела к поверхностному HBs, ядерному HBc антигенам. Диагностика таких гепатитов должна включать ПЦР исследование крови, морфологическое исследование печени с применением, по возможности, иммуногистохимических методов, либо ПЦР исследования ткани печени.

Причины нераспознанного гепатита С

Скрининг диагностики вирусного гепатита С основан на выявлении антител к структурным и неструктурным белкам вируса методом иммуноферментного анализа (ИФА). В зависимости от спектра определяемых антител тест системы разделяются на несколько поколений. Первое, например, определяет 5-1-1 NS3, С100-3 NS4. Второе - С22-3, Core С200 NS3 и NS4, С33с NS3. Тест-системы третьего поколения позволяют выявлять антитела к NS5, так как до 5% вирусносителей имеют в крови только данный тип антител, вследствие чего при использовании первых поколений ИФА получают ложноотрицательные результаты. Однако в двух случаях антитела могут не быть обнаружены. Во-первых, анти-HCV в крови могут появляться в срок до 6 мес. после инфицирования (в среднем через 12 нед), т.е. в определенный период [32]. Во-вторых, [течения инфекции имеется так называемое "серологическое окно" антитела могут не быть обнаружены у иммунокомпроментированных лиц (больных, .)получавших иммуносупрессивную терапию, либо у больных ВИЧ-инфекцией]. [5,6 Помощь в таких ситуациях может оказать ПЦР исследование, однако отрицательный результат не исключает возможность латентной вирусной инфекции в связи с волнообразностью процесса репликации вируса. Диагностика в таких случаях должна основываться на комплексе клинических, серологических и морфологических методов исследования и неоднократных ПЦР исследованиях.

Другие вирусные гепатиты

Среди многочисленного спектра вирусов, способных поражать человека, редко какая вирусная инфекция не способна вызывать поражение печеночной ткани. Описано множество случаев поражения печени от фульминантного гепатита до острого гепатита с незначительными клинико-морфологическими изменениями. Наиболее часто поражение печени у лиц молодого возраста могут вызвать вирусы группы герпеса (I, II типы, цитомегаловирус, вирус Эбштейна-Барра, Варицелла-зостер), энтеровирус, эховирус, коксакивирус, аденовирус, вирусы кори, краснухи. Однако хронического поражения печени они не вызывают.

С открытием в 1989 г. вируса гепатита «С» удалось расшифровать 90% вирусных гепатитов ни А ни В. Параллельно с ним был открыт и вирус гепатита G. Исследования начаты немецким исследователем Дейнхардом в 1966 году. Кровь взятая у больного острым гепатитом ни А ни В, привита мартышкам, у которых в последствии констатирован острый гепатит. Агент был назван GBV (GB, инициалы врача заразившимся острым гепатитом). В дальнейшем при развитии молекулярно биологических методов исследования в крови зараженных мартышек была идентифицирована группа вирусов GBV-A, GBV- B, позже у

большого криптогенным гепатитом обнаружен третий вирус GBV-C, схожий с предыдущими вирусами.]31[Установлено, что в популяции людей GBV-A, GBV- В не обнаруживается. Последним этапом было открытие вируса гепатита G и его идентификация как GBV-C . Установлено, что HGV/GBV-C, как и GBV-A и GBV- В на]24,27[(90% гомологии). 30 % гомологичны с вирусом гепатита С. Это позволило отнести их к семейству flaviviridae. Эти вирусы имеют гемоконтактный путь передачи, однако роль HGV/GBV-C как этиологического фактора неуточненных гепатитов сомнительна. HGV/GBV-C распространён среди здоровых доноров в 4,8% мировой популяции (от 1% в США до 19% в Южной Африке). Не является причиной цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Не отягчает течение вирусных гепатитов В и С, а в случае с ВИЧ инфекцией даже увеличивает продолжительность жизни ВИЧ]10,13,15,23[инфицированных (конкурентный антагонизм).

Аналогичное отношение и к вирусам группы TTV, открытым в 1997 году. Они представляют собой непокрытый вирус с минус цепью ДНК, имеющей кольцевую структуру. TTV можно назвать первым членом нового семейства вирусов, обозначенных как Circinoviridae. В 1999 году выделен SEN вирус, по своим физико-химическим и структурным характеристикам этот вирус близок к TTV и может быть классифицирован как член этого же семейства. После открытия TTV и SENV на роль возбудителя хронического гепатита претендуют вирусы SANBAN, YONBAN, . Все это изоляты одного и]25[TTV-Like minivirus (TLMV), Sentinel virus (SNTV). того же вируса, выделенные у людей, которые объединены в род Anellovirus. Как и вирус гепатита G, печень для вируса TTV не является основным местом репликации. Возможна роль вирусов в бронхолегочной патологии, апластических анемиях. . Роль группы Anellovirus в патологии печени сомнительна.]20,26[Распространенность вируса, как среди лиц с хроническим неуточненным гепатитом, так и среди здорового населения, одинакова. Вирус не ухудшает течения вирусного гепатита С и В. Не доказана роль вируса в развитии цирроза печени и]11,12,22,21,33,[гепатоцеллюлярной карциномы.

Пигментные гепатозы.

Пигментные гепатозы — это группа генетически детерминированных энзимопатий, клинически проявляющихся изолированным нарушением внутрипеченочного обмена билирубина с развитием хронической или перемежающейся желтухи без отчетливых изменений структуры и функции печени и явных признаков повышенного гемолиза.

В настоящее время в группу наследственных пигментных гепатозов (функциональных гипербилирубинемий) включают 8 ее клинико-патогенетических форм.

С неконъюгированной гипербилирубинемией: синдром Жильбера (и ее вариант - постгепатитная гипербилирубинемия); синдром (болезнь) Мейленграхта; синдром Криглера - Найара I и II типа; синдром Люси-Дрисколла.

С конъюгированной гипербилирубинемией: синдром Дабина-Джонсона; синдром Ротора; болезнь Байлера; синдром Аагенеса.

У мужчин молодого возраста может встречаться синдром Жильбера, синдром Мейленграхта, синдром Дабина-Джонсона. Остальные формы гипербилирубинемий дебютируют в детском возрасте и зачастую имеют неблагоприятный исход.

Синдром Жильбера (СЖ) - самая распространенная форма функциональных гипербилирубинемий: в различных регионах мира встречается с частотой от 1 - 5 до 11 - 12% в популяции. Данный вид пигментных гепатозов вызывает наибольшие затруднения у практических врачей при дифференциальной диагностике с ХГ. В основе СЖ – генетический дефект фермента уридиндифосфоглюкуроновой кислоты (УДФ-ГТ) и дефицит фермента билинтрансферазы (При синдроме Мейленграхта (СМ) только дефект УДФ-ГТ). Клинически оба синдрома проявляются периодичной иктеричностью склер и кожи, незначительной гепатомегалией. Повышением билирубина за счет непрямого, при полном отсутствии других лабораторных синдромов гепатита. Морфологически при СЖ: структура печени, как правило, не изменена, но в центре печеночных долек у билиарного полюса гепатоцитов наблюдается характерное накопление пылевидного золотисто-коричневого пигмента, не содержащего железа, - липофусцина. В диагностике используют функциональные пробы (никотиновая, фенобарбиталовая, бромсульфалеина), радионуклидный метод - проба с бенгал-роз J131. Подтверждающим методом является исследование промоторной области гена UGT 1A1.

СЖ - не болезнь, а генетически детерминированное состояние организма, не являющееся причиной гепатита, и не прогрессирующее до цирроза печени. Между тем наиболее часто приходится производить дифференциальную диагностику между СЖ и ХГ, особенно у мужчин призывного возраста.

Синдром Дабина-Джонсона (СДД) - наследственно-детерминированная конъюгированная гипербилирубинемия с аутосомно-доминантным типом наследования. СДД заболевание крайне редкое, развивается вследствие несостоятельности АТФ-зависимой канальцевой транспортной системы, локализованной в билиарной мембране гепатоцита, что затрудняет экскрецию связанного билирубина в желчь и вызывает его частичное поступление (рефлюкс, регургитацию) из гепатоцита в кровь. Клинически СДД проявляется повышенной утомляемостью, абдоминальными болями, вплоть до коликообразных, локализующимися в правом подреберье, тошнотой, кожным зудом, иногда диареей, а также симптомами вегетативной дистонии. В биохимическом анализе крови увеличение билирубина за счет прямого до 100 мкмоль/л и выше, остальные функциональные пробы печени, как правило, не изменены. Морфологическое исследование биоптатов печени обнаруживает в цитоплазме гепатоцитов аморфные пигментные включения, локализованные перибилиарно, преимущественно в центре долек, которые обычно не затрагивают купферовские клетки. Течение волнообразное, прогноз благоприятный.[8]

Выводы:

1. Наиболее распространенным этиологическим фактором ХГ является HBV, HCV инфекция, роль других гепатотропных вирусов в формировании ХГ практически не доказана. В алгоритм этиологической диагностики ХГ наряду с маркерами ХВГ В и С необходимо включать методы ПЦР диагностики ДНК

HBV и РНК HCV, что не всегда выполняется в связи с дороговизной исследования.

2. При проведении лабораторного скрининга хронических гепатитов необходимо учитывать распространенность пигментных гепатозов (синдрома Жильбера), что вызывает затруднение у практических врачей при вынесении экспертного диагноза. Исключение этой группы заболеваний требует морфологической, а иногда и генетической диагностики.

Литература

1. Абдурахманов, Д. Т. Латентная HBV инфекция в патогенезе хронических заболеваний печени / Д. Т. Абдурахманов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002. № 6. Т. 12. С. 31–37.
2. Буеверов, А. О. Мутации вируса гепатита В и их клиническое значение / А. О. Буеверов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2003. № 4. С. 7–12.
3. Дуданова, О. П. Влияние гено- и фенотипических свойств вируса гепатита в на течение хронического гепатита / О. П. Дуданова [и др.] // Гепатология. 2005. № 3. С. 4–10.
4. Ключарева, А. А. Парентеральные вирусные гепатиты в Республике Беларусь / А. А. Ключарева // Рецепт. 1998. № 1. С. 26–28.
5. Михайлов, М. И. Лабораторная диагностика гепатита С (Серологические маркеры и методы их выявления) / М. И. Михайлов // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. 2001. Т. 12. № 2.
6. Подымова, С. Д. Гепатит С: современные подходы к диагностике и лечению / С. Д. Подымова // Русский медицинский журнал. 1996. Т. 3. № 1.
7. Себут, Н. С. Эпидемиологическая характеристика парентеральных вирусных гепатитов в Республике Беларусь за 1996–2005 годы / Н. С. Себут [и др.] // Медико-социальные аспекты ВИЧ-инфекции, парентеральных вирусных гепатитов и инфекций, передаваемых половым путем: материалы науч.-практ. конф, Минск, 2006. С. 44–51.
8. Циммерман, Я. С. Наследственные пигментные гепатозы (функциональные гипербилирубинемии) / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. 2009. № 7. С. 4–10.
9. Шерлок, Ш., Дули, Дж. Заболевания печени и желчевыводящих путей: практич. рук. Гэотар Медицина, 1999. 846 с.
10. Abraham, P. GB virus C / P. Abraham // Hepatitis G virus – its role in human disease redefined? Indian J Med Res 125, June 2007. P. 717–719.
11. Abraham, P. TT viruses: How much do we know / P. Abraham // Indian J Med Res 122, July 2005. P. 7–10.
12. Bang-Gee, Hsu. Sen virus infection in patients on peritoneal dialysis / Bang-Gee Hsu [et al.] // Peritoneal Dialysis International. 2007. № 1. Vol. 27, P. 74–78.
13. Chiesa, R. Etiology of Hepatocellular Carcinoma in Italian Patients with and without Cirrhosis / Roberta Chiesa [et al.] // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention February 2000. № 9. 213 p.
14. Czaja, A. J. Chronic Active Hepatitis – The Challenge for a New Nomenclature Ann. Intern. Med. 1993,119, 510–517.

15. Desassis J. F. Prevalence of present and past hepatitis G virus infection in a French haemodialysis centre / Jean-François Desassis [et al.] // *Nephrol Dial Transplant* (1999) 14: 2692–2697.
16. Diagnostic Problems Caused by HBsAg Mutants – A Consensus Report of an Expert Meeting // *Intervirology* 2004;47:310–313.
17. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009, 50. P. 227–242.
18. Guido, F. Mutant hepatitis B viruses: a matter of academic interest only or a problem with far-reaching implications / Guido Francois, Michael Kew, Pierre Van Damme // *Vaccine*. 2001. Jul 16;19(28–29). P. 3799–815.
19. Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg) Assays – Are They Good. Enough for Their Current Uses // *Clinical Chemistry* 52, 2006. № 8. P. 1457–1459.
20. Hino, S. Torque teno virus (TTV): current status / S. Hino, H. Miyata // *Rev Med Virol*. 2007. 17(1) P. 45–57.
21. Iriyama, M. The prevalence of TT virus (TTV) infection and its relationship to hepatitis in children / M. Iriyama [et al.] // *Med Microbiol Immunol* (1999) 188. P. 83–89.
22. Is there an association between SEN virus and liver disease? Reviewing the evidence/Canada communicable disease report / 2002. Vol. 28, № 7. P. 53–60.
23. Jeng-Fu, Yang. Prevalence and Clinical Significance of HGV/GBV-C Infection in Patients with Chronic Hepatitis B or C / Jeng-Fu Yang [et al.] // *Japan.j. Infect. Dis.* 2006, 59. P. 25–30.
24. Linnen, J. Molecular Cloning and Disease Association of Hepatitis G Virus: A Transfusion-Transmissible Agent / Jeff Linnen [et al.] // *Science* 1996. Vol. 271, № 5248. P. 505–508.
25. Mushahwar, I. K. Recently discovered blood-borne viruses: are they hepatitis viruses or merely endosymbionts / I. K. Mushahwar // *J Med Virol* 2000; 62. P. 399–404.
26. Okamoto, H. History of discoveries and pathogenicity of TT viruses. / H. Okamoto // *Curr Top Microbiol Immunol*. 2009;331. P. 1–20.
27. Pawlotsky, J.-M. GB virus C (GBV-C) infection in patients with chronic hepatitis C. Influence on liver disease and on hepatitis virus behaviour : Effect of interferon alfa therapy / J.-M. Pawlotsky [et al.] // *J Med Virol*. 1998 Jan;54(1). P. 26–37.
28. Poynard, T. Hepatitis C / T. Poynard [et al.] // *The Lancet* 2003. № 362. P. 2094–2100.
29. Raimondo, G. Occult hepatitis B virus in liver tissue of individuals without hepatic disease / G. Raimondo [et al.] // *Hepatology*. Vol. 48, № 5. P. 743–746.
30. Sehgal R/ SEN virus infection--a new hepatitis virus: a review. *Indian j. pathology & microbiology* 2003;46(2):253–5.
31. Simons, J. N. Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis / J. N. Simons [et al.] // *Nat Med*. 1995 Jun;1(6). P. 564–569.
32. Stramer, S. L. Detection of HIV-1 and HCV infections among antibody-negative blood donors by nucleic acid-amplification testing / S. L. Stramer [et al.] // *N Engl J Med*. 2004 Aug 19;351(8):760–768.
33. Vasilyev, E. V. Torque Teno Virus (TTV) distribution in healthy Russian population / E. V. Vasilyev [et al.] // *Virol J*. 2009;6. P. 134.

34. VincentLoRe,III, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes for occult hepatitis B virus infection among HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* Mar 1, 2007;44(3):315–20.