

СЛУШАЙ ИЗВЕСТИЯ

3
—
2000

КОРЧИНСЬКИЙ М.Ч., СИРОТИНСЬКИЙ В.С.

Національний медичний університет, Київ

кафедра інфекційних хвороб

зав.кафедрою - член-кор. АМН, професор Возіанова Ж.І.

УДК: 616.36-002-022.7-07:578.27:578.891

ПРОБЛЕМИ СПЕЦИФІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ-МІКСТ (В+С)

ключові слова:

вірусні гепатити-мікст, діагностика.

В сучасних умовах зросли випадки одночасного перебігу вірусних гепатитів [2, 5, 11], найчастіше — ВГВ та ВГС [5, 7]. Переважання цього варіанту мікст-гепатитів обумовлене надзвичайно великим поширенням обох інфекцій у світі. Після широкого застосування щеплення проти ВГВ у промислово розвинутих країнах переважно зростає інфікованість їх населення вірусом гепатиту С (НСV), що є зараз найвагомим чинником хронічних захворювань печінки [2, 3, 5, 10] та викликає імундепресію, яка може сприяти персистенції інших гепатотропних вірусів [10, 12, 14]. Це створює умови для виникнення значної кількості випадків мікст-гепатитів з його участю [14]. НСV інфіковано в світі щонайменше 900 млн. людей, третина з них страждає на хронічні захворювання печінки. [5]. ВГС є значною проблемою і для таких розвинених країн Європи, як Німеччина, де щорічно тільки реєструють близько 5000 нових випадків і кількість інфікованих сягає від 200 000 до 400 000 осіб [5]. В Україні відсутня офіційна реєстрація ВГС, але результати обстеження донорів навіть тільки за допомогою ІФА свідчать про можливе таке ж значне поширення НСV-інфекції в нашій державі, як і у країнах з високим рівнем ураження нею населення [4, 6]. У 1996 році в деяких інфекційних стаціонарах України хворих ВГС було не менше 7% від усіх хворих на вірусні гепатити [6].

Одночасно, в Україні залишається актуальною і проблема ВГВ, де немає суттєвого зниження захворюваності, на відміну від промислово розвинених країн [2, 4]. Більш того, кількість хворих ВГВ в Україні зросла протягом першого півріччя 2000 року. Як і в попередні роки, найбільша кількість випадків (448, або 17,3 на 100 000 населення) зареєстровано в м. Києві [1]. Це викликає тривогу ще й з огляду на те, що за 4 місяці 2000 року щеплення від ВГВ одержали лише 2,3% осіб, які потребували обов'язкової імунізації [1].

Поеднаний перебіг ВГВ та ВГС у світі досить частий [12, 13, 14], нерідкі навіть випадки коінфекції НСV та HBV [13]. В Україні при обстеженні 126 хворих на хронічний вірусний гепатит (ХВГ) мікст-гепатит В+С виявлений у 19%, В+С+Д — у 0,8 % [7]. Таким чином, і в Україні слід припустити найбільше поширення саме мікст-гепатиту В+С, з подальшим зростанням кількості його випадків відповідно до вдосконалення специфічного обстеження на маркери.

Проблема специфічної діагностики вірусного гепатиту-мікст (В+С) є насамперед актуальною в зв'язку з тим, що у таких хворих значно прискорюється формування цирозу печінки та гепатокарциноми, збільшується кількість цих тяжких наслідків ВГ у

порівнянні з моноінфекціями ВГВ та ВГС [3, 5, 10, 11, 12, 14]. Також підвищують актуальність своєчасного виявлення мікст-гепатитів чисельні повідомлення про неефективність лікування препаратами α -інтерферону хворих хронічним ВГВ при одночасній наявності HCV-інфекції [5, 10, 11, 14].

У Центрі інфекційних хвороб Центральної міської клінічної лікарні м. Києва протягом 1996-99 рр. обстежено 3084 хворих на вірусні гепатити з визначенням маркерів ВГА, ВГВ, ВГД та ВГС. Дослідження проведені за допомогою ІФА з використанням відповідних тест-систем ("Диагностические системы", Нижний-Новгород, "Діапроф" м. Київ, "Sanofi diagnostics Pasteur", "ABBOT") з визначенням у крові хворих HBsAg, HBcor загальних та IgM, anti-HBe, anti-HAV IgM, anti-HDV, anti HCV. Окремим хворим додатково проведено обстеження на HBsAg або anti-HBs з використанням радіоімунного аналізу (RIA), на anti-HBcor IgG, anti-HCVcor IgM, anti HCV NS4-NS5 в ІФА, RNA- HCV та DNA HBV за допомогою ПЛР для диференціації гострих та хронічних ВГВ і ВГС. Інтерпритацію результатів обстеження на маркери ВГС проводили з врахуванням відомої чутливості та специфічності використаних нами тест-систем ІФА та ПЛР [5, 8, 9].

Проведені дослідження дозволили виявити 611 (19,8% — від загальної кількості обстежених) хворих з гепатитами-мікст, з них — 294 (9,5%) у осіб, що вживали наркотики внутрішньовенно. Останнім присвячене в нашій клініці окреме дослідження, ретельне обстеження їх на маркери ВГ, особливо у динаміці, після виписки із стаціонару викликало певні труднощі, тому наша робота стосується лише аналізу детального специфічного обстеження 317 (10,3% — від загальної кількості обстежених) хворих на вірусні гепатити-мікст з анамнезом, необтяженим вживанням наркотиків. Серед них мікст-гепатит ВГВ+ВГС був у 117 хворих (3,7% від загальної кількості обстежених, або 19,1% від кількості всіх хворих на мікст-гепатити).

За допомогою дослідження вище перелічених маркерів ВГВ та ВГС, у 64 хворих (54,7% від кількості хворих мікст-гепатитом ВГВ+ВГС з необтяженим вживанням наркотиків анамнезом) діагностовано суперінфекцію гострого ВГВ на тлі хронічного ВГС, у 24 (20,5%) — коінфекцію гострих ВГВ та ВГС, у 17 (14,5%) — суперінфекцію гострого ВГС на тлі хронічного ВГВ. У 12 (10,3%) хворих наймовірніше було загострення хронічного ВГС на тлі хронічного ВГВ.

Питому вагу перелічених варіантів гепатитів-мікст ВГВ+ВГС представлено на мал. 1

Мал. 1

Питома вага варіантів мікст-гепатитів В+С (n=117)



Ми користувались при остаточній верифікації діагнозу, крім загально відомих клініко-епідеміологічних критеріїв, такими серологічними ознаками гострого ВГВ, як поява на початку жовтяничного періоду в крові хворих anti-HBcor Ig M над Ig G, зникнення HBsAg з наступною появою anti-HBs у періоді пізньої реконвалесценції. А от сероконверсію HBeAg на anti-HBe, що також є достовірним критерієм гострого ВГВ, ми спостерігали лише у 4 хворих (всі — з коінфекцією ВГВ+ВГС). У всіх хворих з гострим

ВГВ на тлі хронічного ВГС з перших днів жовтяничного періоду знаходили anti-HBe, що потребувало додаткового кількісного визначення anti-HBcor Ig M.

Серологічними критеріями хронічного ВГВ були достовірні відомості про наявність маркерів ВГВ у крові хворого за 6 і більше місяців до нашого обстеження і появи жовтяниці, переважання anti-HBcor Ig G над Ig M, або відсутність останніх взагалі на початку та в розпалі жовтяниці, що мало місце у 21 з 29 хворих хронічним ВГВ на тлі HCV-інфекції та переважно спостерігалось також у 10 з 12 хворих із загостреннями хронічних ВГВ та ВГС. У хворих з хронічним ВГВ на тлі HCV — інфекції також частіше були позитивні результати досліджень за допомогою ПЛР на RNA HCV (у 23 з 31 обстеженого), ніж на DNA HBV (лише у 5 з 22 обстежених), що підтверджує відомості про переважну реплікацію HCV в таких випадках та пригнічення ним реплікації HBV [12, 14]. На жаль, ми не мали змоги кількісного визначення HBV та HCV у ПЛР, що не дозволяє робити більш певні висновки щодо взаємного їх впливу.

HBeAg не знайдено в жодного з 29 хворих хронічним ВГВ на тлі HCV-інфекції, але антитіла до нього були присутні у всіх, що може свідчити про переважання мутантного HBV в крові таких хворих, або про пригнічення його реплікації HCV.

Важливим критерієм діагностики гострого ВГС є переважання в крові на початку хвороби антитіл до нуклеокапсидного антигена HCV класу Ig M (anti-HCVcore Ig M), які знаходять нерідко на 1 - 2 тижні раніш позитивних тестів ІФА 1 - 2 покоління. Це мало місце у 3 з 41 обстежених нами хворих на гострий ВГС на тлі ВГВ (у всіх випадках мала місце суперінфекція ВГС). При видужанні від гострого ВГС ці антитіла можуть зникати вже протягом 4 - 6 тижнів від початку клінічних проявів хвороби при закономірній появі anti-HCV NS4 - NS5 (які знайдено у всіх 24 хворих з коінфекцією ВГС та ВГВ, але лише через 2 - 3 місяці від початку жовтяниці). Anti-HCV NS4 - NS5 ми знаходили вже на початку жовтяничного періоду у всіх 64 хворих хронічним ВГС з суперінфекцією гострим ВГВ. При одночасній наявності хронічних ВГС та ВГВ вони виявлені лише у 8 з 12 хворих, в інших 4 хворих хронічними ВГВ+ВГС були високі титри загальних anti-HCV та позитивні результати дослідження крові на RNA HCV при відсутності anti - HCV core Ig M.

ПЛР також дозволила діагностувати HCV-інфекцію на початку жовтяниці ще у 6 хворих, у яких на той час були негативні результати досліджень на anti-HCV та anti - HCV core Ig M. Слід зазначити, що з усіх обстежених за допомогою ПЛР на RNA HCV 117 хворих гепатитами-мікст ВГВ+ВГС, вона на початку жовтяничного періоду була негативною у 28 (всі хворі з хронічним ВГС та гострим ВГВ), але через 3 - 6 місяців позитивні результати отримані у 16 з них.

Ми вважаємо, що використані нами маркери індикації HCV- інфекції, та інші загально відомі клініко-біохімічні критерії гострого та хронічного ВГС без застосування пункційної біопсії печінки, все-таки не дозволяли у всіх випадках відрізнити гострий ВГС від хронічного, що обумовило використану нами термінологію.

Таким чином, досліджені нами вірусні гепатити-мікст В+С зустрічаються досить часто навіть у осіб, що не вживають наркотики, при цьому переважає варіант гострого ВГВ на тлі хронічного ВГС. Для діагностики цього варіанту мікст-гепатиту вважаємо не доцільним дослідження на HBeAg та на DNA HCV. Рациональніше обстеження в перші дні жовтяничного періоду на anti-HBe, і обов'язкове — на anti - HBcor Ig M, anti - HCV cor Ig M, anti - HCV NS4 - NS5 за допомогою ІФА 2 - 3 покоління та на RNA HCV у ПЛР, з наступним повторним обстеженням через 3 - 6 місяців HH H на HBsAg, anti - HCV cor Ig M, anti - HCV NS4 - NS5.

Нераціональне обстеження на DNA HCV у крові за допомогою ПЛР й хворих з хронічним ВГВ при суперінфекції ВГС внаслідок незначної кількості позитивних результатів, тоді як дослідження на RNA HCV суттєво покращує якість діагностики мікст-гепатитів В+С.

Важливими проблемами такого обстеження є його висока вартість та значна тривалість. Зменшення обсягу та тривалості специфічних досліджень у таких хворих можливе при застосуванні пункційної біопсії печінки з визначенням у біоптатах кількісного вмісту HBV та HCV. Але в такому випадку зростає вартість обстеження

хворих мікст-гепатитом В+С. Відповідь на ці важливі питання може дати подальший аналіз раціональності застосування використаних методів специфічної діагностики маркерів ВГВ та ВГС з метою виділення перелічених нами варіантів мікст-гепатитів В+С та сама практична доцільність такої ретельної диференціації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бобильова О.О., Бережнов С.П., Мухарська Л.М., Падченко А.Г., Аронова М.М., Некрасова Л.С. Актуальність питань діяльності підрозділів протиепідеміологічного профілю державної санітарно-епідеміологічної служби, які впливають із епідситуації, що склалася в першому півріччі 2000 року // Сучасні інфекції. — 2000. — № 2. — С.5 - 15.
2. Возианова Ж.И., Городецкий М.М. Хронические гепатиты: актуальность и особенности // Фарм.новости. — 1998. — № 3-4. — С.37 - 40.
3. Возианова Ж.И. Инфекционные и паразитарные болезни : В 3 т. - К.: Здоров'я, 2000. — Т.1. — 904 с.
4. Гураль А.Л., Мариевский В.Ф., Сергеева Т.А. Повышение эффективности лабораторного контроля крови доноров на маркеры гепатитов В, С и ВИЧ инфекции // Лабораторная диагностика. — 1999. — № 3. — С.26 - 31.
5. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита: Практич.рук.: Пер.с нем./Под ред. А.А. Шептуллина. — М.: Гэотар Медицина, 1999. — 432 с.
6. Марієвський В.Ф., Гураль А.Л., Шагінян В.Р. Антитіла до вірусу гепатиту С у різних груп населення // Інфекційні хвороби. — 1996. — № 2. — С. 55 - 56.
7. Мороз Л.В. Етіологічна структура хронічних вірусних гепатитів // Інфекційні хвороби. — 2000. — № 2. — С. 22 - 24.
8. Молочкова О.В., Баранова Е.Б., Гаспарян М.О. Современные аспекты диагностики вирусного гепатита С // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 1998. — № 4. — С.46 - 49.
9. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И., Эттингер О.А., Волынкина В.М. Хронический гепатит С // Российский медицинский журнал. — 1998. — № 5. — С. 12 - 16.
10. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты — СПб.: ТЕЗА, 1998. — 325 с.
11. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей : Практич. рук.: Пер. с англ./Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. — М.: Гэотар. Медицина, 1999. — 864 с.
12. Liaw Y.F. Role of hepatitis C virus in dual and triple hepatitis virus infection. // Hepatology. — 1995. — Oct. — №22. — P.1101- 1108.
13. Mimms L.I., Mosley J.W., Hollinger F.B., Aach R.D., Stevens C.E., Cunningham M., Valiari D.V., Barbosa L.H., Nemo G.J. Effect of concurrent acute infection with hepatitis C virus on acute hepatitis B virus infection. // BMJ. Oct. — 1993. — № 307(6912). — P. 1095-97.
14. Tsai J.- E., Jeng J.-E., Ho M.- S. et al. Independent and additive effect modification of hepatitis C and B viruses infection on the development of chronic hepatitis. — J.Hepatol. — 1996. — V.24, № 3. — P.271-276.

УДК: 616.36-002-022.7-07:578.27:578.891
Корчинский Н.Ч., Сиротинский В.С.

Проблемы специфической диагностики вирусных гепатитов-микст В+С

В статье обобщен опыт специфической диагностики различных вариантов течения вирусных гепатитов-микст В+С с изучением значения маркеров HBV- и HCV- инфекций при каждом из них у 117 больных с целью оптимизации обследования, сокращения его сроков и стоимости. Даны рекомендации по более рациональной маркерной диагностике ВГВ+ВГС.

UDK: 616.36-002-022.7-07:578.27:578.891
Korchynsky M.Ch., Syrotinsky V.S.

Problems of specific diagnostics virus hepatitis-mix B+C

In clause the experience of specific diagnostics of various variants of current virus hepatitis-mix B+C with study of value of markers HBV- and HCV- of infections is generalized at each from them at 117 patients with the purpose of optimization of inspection, reduction of its terms and cost. The recommendations for one more rational marker to diagnostics ВГВ+ВГС are given.