преимущество метопролола и рамиприла перед амлодипином в способности снижать риск развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) и смерти пациентов. Однако необходимо отметить, что у больных, принимавших рамиприл, риск развития клинической конечной точки (снижение СКФ, ТПН, смерть) был значительно ниже по сравнению с пациентами, находившимися на терапии метопрололом или амлодипином (на 22 и 38% соответственно). Результаты первичного анализа показали несомненное преимущество ренопротективной функции рамиприла по сравнению с другими препаратами, а также превосходство метопролола перед амлодипином в улучшении почечного прогноза, особенно у пациентов с высокой протеинурией.

Известен ряд исследований, демонстрирующих благоприятное влияние иАПФ и β-АБ на сердечно-сосудистый прогноз после хирургической РМ. Так, в работе, проведенной с участием 3102 пациентов, большинству из которых было выполнено КШ, установлено, что при назначении β-АБ до коронарной реперфузии значительно снижается риск смерти в отдаленном периоде после восстановления коронарного кровотока по сравнению с больными, не принимавшими β-АБ [5]. Причем авторы подчеркивают, что полученные результаты также справедливы и в отношении пациентов, не имеющих прямых показаний к назначению β-АБ — без наличия инфаркта миокарда в анамнезе или сердечной недостаточности.

Ингибиторы АПФ оказывают положительное влияние на прогноз больных, перенесших РМ, не только за счет их антигипертензивного действия, но и благодаря васкулопротективному влиянию и антиатерогенным свойствам. В работе S.G. Ellis и соавт. показано несомненное преимущество иАПФ в снижении частоты повторных РМ [7]. H.L. Lazar убедительно показал способность иАПФ рамиприла не только снижать риск рестеноза КА после восстановления коронарного кровотока, но и умешать частоту сердечно-сосудистых осложнений [11].

Выводы

Компиляция фактов мировой доказательной медицины и результатов проведенного исследования позволяет утверждать, что иАПФ и β-АБ являются препаратами выбора у пациентов с реализованным КР-синдромом, действующими на большую часть звеньев патогенеза КР-континуума, которые доказали свою эффективность в улучшении прогноза у пациентов с хронической почечной дисфункцией. В заключении необходимо отметить, что своевременная коррекция основных факторов риска, имеющихся у пациента, с учетом комплексного нивелирования маркеров кардиальной и ренальной патологии, наряду с оптимизацией медикаментозного ведения больных с ИБС и показаниями к РМ позволит существенно улучшить сердечно-сосудистый прогноз и эффективность проводимых коронарных вмешательств.

Список литературы

1. *Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г.* β-адреноблокаторы: влияние на тубулоинтерстициальную ткань, натрийурез и почечную функцию в целом // Сердце. 2011. Т. 10, № 6 (62). С. 343–348.
2. Нефрология: национальное руководство / Под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 720 с.
3. *Тепляков А.Т.* и др. Рецидивы стенокардии после стентирования коронарных артерий: влияние дислипидемии // Бюллетень СО РАМН. 2006. Т. 119, № 1. С. 13–18.
4. *Шульженко Л.В.* и др. Кардиоренальные синдромы в инвазивной кардиологии. Отдаленные исходы избирательных коронарных интервенций у больных с коронарным атеросклерозом и хронической болезнью почек // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2010. № 20. С. 41–46.
5. *Chan A.Y.M.* et al. Effect of β-blocker use on outcomes after discharge in patients who underwent cardiac surgery // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2010. № 140. P. 182–187.
6. *Coresh J.* et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States // JAMA. 2007. Vol. 17, № 298. P. 2038–2047.
7. *Ellis S.G.* et al. Evidence that angiotensin-converting enzyme inhibitor use diminishes the need for coronary revascularization after stenting // American Journal of Cardiology. 2002. Vol. 89, № 8. P. 937–940.
8. Guidelines on myocardial revascularization. 2010 // European Heart Journal. 2010. № 31. C. 2501–2555.
9. *Hage F.G.* et al. The Scope of Coronary Heart Disease in Patients With Chronic Kidney Disease // J. Am. Coll. Cardiol. 2009. № 53. P. 2129–2140.
10. *Kawai K.* et al. Attenuation of biologic compensatory action of cardiac natriuretic peptide system with aging // American Journal of Cardiology. 2004. Vol. 93, № 6. P. 719–723.
11. *Lazar H.L.* All Coronary Artery Bypass Graft Surgery Patients Will Benefit From Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors // Circulation. 2008. № 117. P. 6–8.
12. *Levey A.S.* et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) // Kidney Int. 2005. Vol. 6, № 67. P. 2089–2100.
13. *Lopes N.H.* et al. Mild chronic kidney dysfunction and treatment strategies for stable coronary artery disease // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2009. Vol. 137, № 6. P. 1443–1449.
14. *Odden M.C.* et al. The Impact of the Aging Population on Coronary Heart Disease in the United States // American Journal of Medicine. 2011. Vol. 9, № 124. P. 827–833.
15. *Prentice R.* et al. Novel proteins associated with risk for coronary heart disease or stroke among postmenopausal women identified by in-depth plasma proteome profiling // Genome Medicine. 2010. Vol. 2, № 7. P. 48.
16. *Ronco C., Haapio M., House A.A.* et al. Cardiorenal Syndrome // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. Vol. 52. P. 1527–1539.
17. *Saijo Y.* et al. Relationship of beta$_2$-microglobulin to arterial stiffness in Japanese subjects // Hypertens Res. 2005. Vol. 6. № 28. P. 505–511.
18. *Wilson A.M.* et al. Beta$_2$-microglobulin as a biomarker in peripheral arterial disease: proteomic profiling and clinical studies // Circulation. 2007. Vol. 12, № 116. P. 1396–1403.

УДК 616.36-002.2-036

Л.Ю. Ильченко[1]*, Т.В. Кожанова[1], А.А. Сарыглар[2], Я.-Н.Д. Сонам-Байыр[2], О.Н. Сарыг-Хаа[2], Р.М. Соян[3], Ю.П. Зубков[1], О.В. Исаева[1], К.К. Кюрегян[1], М.И. Михайлов[1]

[1] ФГБУ Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова, отдел вирусных гепатитов, Московская обл.
[2] ГУЗ Инфекционная больница, Гепатологический центр, г. Кызыл
[3] Центральная районная больница, г. Эрзин

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ДЕЛЬТА-ИНФЕКЦИИ В ЭНДЕМИЧНОМ РЕГИОНЕ

Резюме

Обследовано 214 пациентов с первичным диагнозом хронический гепатит (ХГ) дельта. 48 наблюдались с 2009 по 2011 гг. У 78,6% (162/206) взрослых пациентов установлен диагноз ХГ, у 21,4% (44/206) — цирроза печени (ЦП). РНК возбудителя (HDV RNA) была определена в 26,2% (56/214) случаях. HDV принадлежал генотипу I. За трехлетний период наблюдения (2009–2011 гг.) у 31,3% (15/48) пациентов установлено прогрессирование ХГ в ЦП, у 8,3% (4/48) — декомпенсация ЦП и у 4,2% (2/48) — гепатоцеллюлярная карцинома, летальность — 29,2% (14/48). Основные причины смерти — печеночная кома, пищеводно-желудочное кровотечение.

Ключевые слова: *хронический гепатит дельта, клиническое течение, исходы.*

Abstract

Total 214 patients with delta infection were examined. Total 48 patients were followed annually during the observation period (2009–2011). Diagnosis of chronic hepatitis delta (CHD) was established in 78,6% (162/206) cases, liver cirrhosis (LC) — in 21,4% (44/206). HDV RNA was detected in 26,2% (56/214) patients. HDV was genotype I. Progression of CL was observed among 31,3% (15/48) of followed patients, decompensation of CL — in 8,3% (4/48), hepatocellular carcinoma — in 4,2% (2/48) cases; mortality was 29,2% (14/48), with hepatic coma and bleeding from esophageal varices as the main cause of death.

Key words: *chronic hepatitis delta, clinical features, outcomes.*

Более 30 лет назад M. Rizzetto и соавт. открыли новый антиген в ткани печени у HBsAg-позитивных пациентов, названный «антиген-дельта». Было сделано предположение о связи этого антигена с вирусом гепатита В (HBV) и с тяжелым заболеванием печени [14]. Дальнейшие исследования продемонстрировали присутствие частиц, содержащих геномную RNA и окруженных поверхностными белками HBV. Эти частицы получили название вирус гепатита дельта (HDV), который был выделен в отдельный род Deltavirus. HDV является небольшим, дефектным RNA-содержащим вирусом, более напоминающим вироиды растений, а не патогены человека. В настоящее время известно 8 генотипов вируса. HDV способен размножаться только при наличии HBV, после одновременного заражения двумя вирусами или в результате суперинфекции HDV организма человека, уже инфицированного HBV [9, 16, 17].

Распространенность дельта-инфекции оценивается по частоте выявления среди HBsAg-позитивных лиц антител к HDV (anti-HDV) и в среднем составляет 10%. В мире у 30 млн больных с HBsAg-позитивным гепатитом В (ГВ) диагностируется хроническая дельта-инфекция (ХДИ) [5, 13]. Частота случаев коинфекции HBV в сочетании с HDV колеблется в различных странах от спорадической регистрации до 25–30% — среди лиц с острым ГВ [5]. В Российской Федерации отмечают зоны средней эндемичности (Республика Саха, Якутия; Республика Тыва) и низкой эндемичности (европейская часть РФ) по гепатиту дельта (ГD) [3, 4, 6]. Естественное течение данной инфекции характеризуется двумя формами, быстрым прогрессированием заболевания до ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [1, 3, 8].

До настоящего времени остается нерешенной проблема терапии хронического гепатита дельта (ХГD). Пегилированные α-интерфероны вызывают развитие устойчивого вирусологического ответа (отсутствие через 6 месяцев после завершения противови-

* Контакты. E-mail: ilchenko-med@yandex.ru. Телефон: (498) 540-90-12

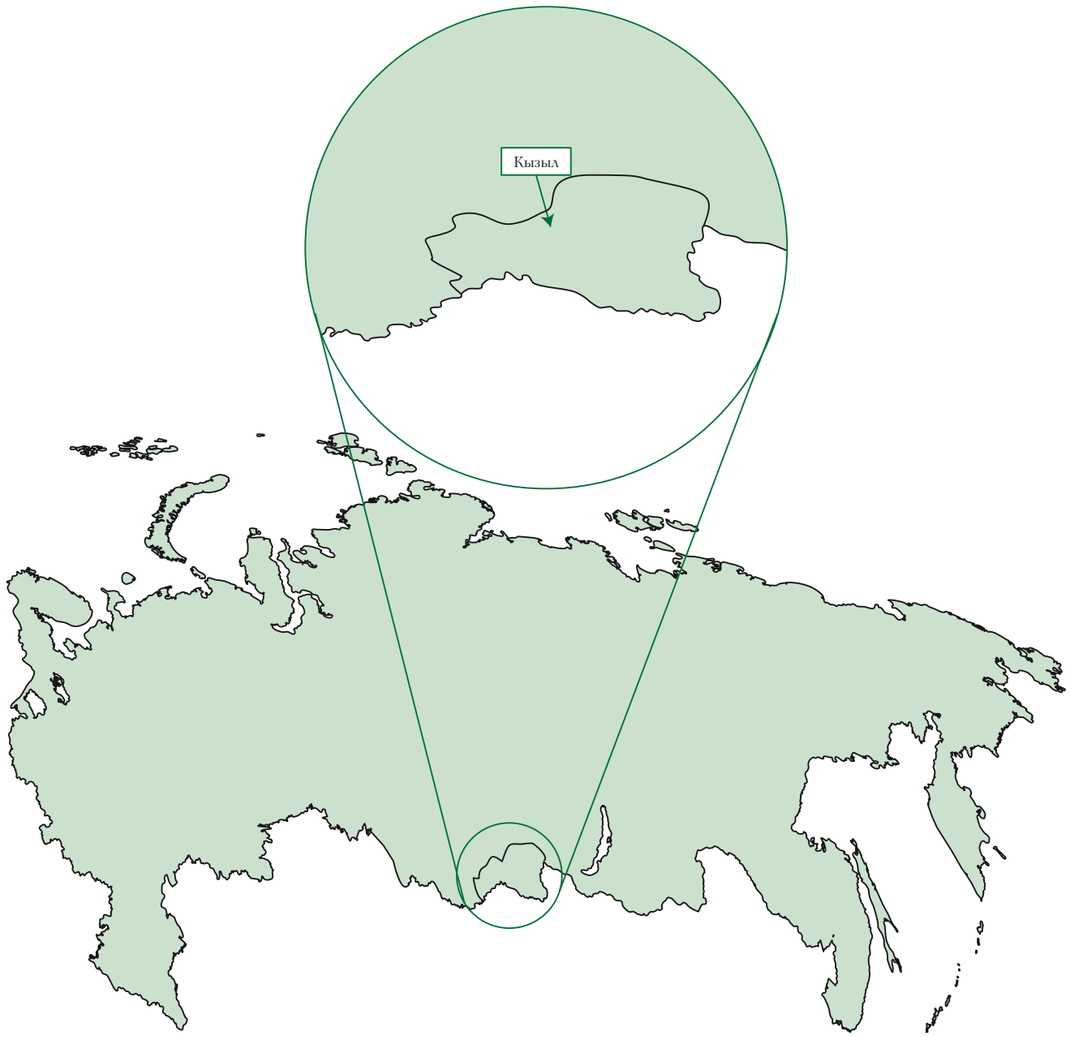
русной терапии HDV RNA) у 25–27% больных, тогда как аналоги нуклеозидов и нуклеотидов в отношении HDV неэффективны [18]. Прогноз для больных, страдающих ХГD, в настоящее время остается неблагоприятным, без лечения с высокой вероятностью развивается печеночная недостаточность, декомпенсированный ЦП, ГЦК [10].

Республика Тыва является географически уникальным регионом РФ благодаря особому климату и наличию разнообразных природных ресурсов. Тыва — регион РФ, в котором заболеваемость вирусным ГВ и ГD сохраняется на высоком уровне. К сожалению, до настоящего времени в РФ отсутствует официальная регистрация заболеваемости ГD.

Цель исследования — оценка клинического течения и исходов ХГD у лиц, проживающих в эндемичном регионе по этой инфекции (Республика Тыва).

Материалы и методы

Проведено клинико-вирусологическое обследование 214 пациентов с первичным диагнозом ХГD совместно с коллегами Гепатологического центра ГУЗ Инфекционная больница и врачами районов Республики Тыва.



Республика Тыва (Тува) входит в состав Сибирского федерального округа Российской Федерации. Образована 11 октября 1944 г. (в 1914 г. Тува вступила под протекторат России; под названием Урянхайский край входила в состав Енисейской губернии; в 1921 г. была образована независимая Народная Республика Танну-Тува, в 1926 г. – Тувинская Народная Республика). Столица – город Кызыл. Население, по данным на начало 2010 г., составляет 313 940 человек, в том числе городское – 160 811, сельское – 153 129.

Таблица. *Характеристика обследованных больных, инфицированных HDV (n = 206, взрослые)*

Показатели	ХГ B+D (n = 162)	ЦП B+D (n = 44)
Пол: **мужчины** **женщины**	 67 (41,4%)* 95 (58,6%)*	 17 (38,6%) 27 (61,4%)
Городское население	94 (58 %)*	21 (47,7%)
Сельское население	68 (42%)*	23 (52,3%)
Впервые установленный диагноз ХГ или ЦП	53 (32,7%)*	20 (45,5%)
АЛТ ≤ ВГН**	54 (33,3%)*	19 (43,2%)
АЛТ ≥ ВГН — 3 ВГН	88 (54,4%)*	24 (54,5%)
АЛТ ≥ 3 ВГН — 5 ВГН	20 (12,3%)*	1 (2,3%)

*ρ > 0,001 — различия статистически недостоверны.
**ВГН — верхняя граница нормы (до 40 МЕ/л).

Критерием включения HBsAg-позитивных пациентов с ХГВ в исследование было наличие у них антител к HDV (anti-HDV). Группа обследованных состояла из 8 детей до 18 лет и 214 взрослых (лица мужского пола — 85, женского — 129). Средний возраст детей составил 13 ± 4,6 года, взрослых пациентов — 39,4 ± 10,3 года. Среди обследованных 120/214 (56,1%) больных являются городскими и 94/214 (43,9%) — сельскими жителями. Все они принадлежат к коренному населению республики (тувинцы). В группе обследованных 48 пациентов наблюдались в течение трех лет (2009–2011 гг.).

При проведении исследования на каждого пациента была заполнена разработанная нами анкета, включающая социально-демографическую характеристику; анамнез заболевания; факторы риска инфицирования вирусами гепатитов; сведения о вакцинации против гепатитов А и В; информацию инфицированности HDV семейного окружения; жалобы; данные физикального обследования; показатели клинического анализа крови и функционального состояния печени (активность аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз, щелочной фосфатазы (ЩФ), содержание билирубина, общего белка, альбумина, глюкозы, креатинина, мочевины, С-реактивного белка, протромбиновый индекс); описание состояния печени, желчного пузыря и желчевыводящих протоков, поджелудочной железы с использованием УЗ-метода.

Серологические маркеры инфицирования HBV и HDV (HBsAg, anti-HBc, HBeAg, anti-HBe и anti-HDV) у всех обследуемых были определены с использованием следующих иммуноферментных тест-систем в соответствии с инструкцией производителя (НПО «Диагностические системы», г. Нижний Новгород): «ДС-ИФА-HBsAg-0,01», «ДС-ИФА-HBsAg-0,01-подтверждающая», для подтверждения в реакции нейтрализации позитивных результатов выявления HBsAg, «ДС-анти-HBc», «ДС-ИФА-HBeAg», «ДС-ИФА-анти-HBe», «ДС-ИФА-анти-HDV».

Во всех образцах сывороток крови, полученных от пациентов с дельта-инфекцией, определяли HDV RNA в полимеразной цепной реакции (ПЦР). Выделение нуклеиновых кислот из образцов сывороток крови проводили методом экстракции фенол-хлороформом с помощью набора для выделения ДНК/РНК из сыворотки или плазмы крови (ООО НПФ «ЛИТЕХ»). Определение HDV RNA проводили с праймерами к R0 региону, покрывающий 3' конец HD гена (400 п. н.).

Для образцов, положительных по HDV RNA в ПЦР, исследовали R0 регион, покрывающий 3' конец HD гена HDV RNA с целью определения генотипа. Секвенирование проводили с использованием набора «GenomeLab Methods Development kit» (Beckman Coulter) в анализаторе «CEQ 8800» (Beckman Coulter). Полученные последовательности сравнивали с референсными последовательностями HDV генотипов I-VIII, депонированными в базе данных GenBank. Филогенетический анализ последовательностей HDV проводили с помощью программы Mega 4.0.

Полученные в работе результаты подвергали статистической обработке по общепринятым методикам с помощью стандартной программы Excel 2010 и программы статистической обработки данных GraphPadPism 4. Статистическая обработка данных включала: определение средних величин показателей (M), вычисление значений квадратичного отклонения (SD), выявление достоверности различий средних значений показателей в сравниваемых группах с использованием критерия Фишера и χ^2 с поправкой Йетса (различия оценивались как достоверные при вероятности 95% — $\rho < 0{,}001$).

Результаты и обсуждение

В настоящее время на базе ГУЗ Инфекционная больница (г. Кызыл) открыт и функционирует кабинет

последовательных наблюдений (Гепатологический центр), где проводится постоянное наблюдение и лечение больных с ХГ и ЦП вирусной этиологии. По данным Гепатологического центра на 2011 г., на диспансерном учете с вирусными заболеваниями печени состоит 2990 пациентов (2443 — с ХГ, 242 — с ЦП). Из них 696 больных наблюдаются с диагнозом ХГD, 136 — с циррозом печени в результате ХГD. Распространенность дельта-инфекции составляет 27,8% [2].

Совместно с врачами Гепатологического центра (г. Кызыл) нами проведена оценка клинического течения дельта-инфекции среди 8 детей и 206 взрослых *(таблица)*. На основании жалоб, клинико-анамнестических данных, а также результатов лабораторных и инструментальных методов исследования у 78,6% (162/206) взрослых пациентов с ХДИ установлен диагноз ХГ B+D, у 21,4% (44/206) — ЦП B+D. Среди пациентов данной группы отмечено преобладание женщин и жителей города. Впервые установленный диагноз ХГ и ЦП (при первом обращении в Центр) поставлен 53 (32,7%) и 20 (45,5%) пациентам соответственно. Средний возраст больных с впервые установленным ХГ B+D составил 32,1 ± 8,1 года и ЦП B+D — 46,5 ± 12,6 года.

При проведении эпидемиологического анализа у 24,3% (50/206) взрослых пациентов отмечено наличие перенесенного острого ГВ, а отягощенный парентеральный анамнез (гемотрансфузии, хирургические вмешательства, стоматологическая помощь, донорство, реже — внутривенное введение психоактивных веществ) установлен у 91,3% (188/206). При оценке распространенности HDV среди членов семей обследованных пациентов с ХДИ установлено преобладание контактно-бытового пути передачи вируса (микротравмы, использование общих средств личной гигиены).

По литературным данным, доказательства вертикальной передачи HDV от матери к ребенку малочисленны. Так, в работе, проведенной китайскими учеными, при обследовании HBsAg-позитивных матерей anti-HDV IgM обнаруживались в пуповинной крови. Данный факт указывает на возможную передачу HDV плоду в процессе внутриутробного развития, но гипотеза требует подтверждения [19].

Известно, что развитие ХГD в 70–90% случае происходит при суперинфицировании HDV на фоне имеющегося ХГВ [20]. Оценка характера течения ХДИ установила, что 97,1% (200/206) взрослых пациентов были инфицированы HDV при наличии у них ХГВ (суперинфицирование). Длительность ХДИ у обследованных взрослых пациентов варьировала от 2 до 20 лет. Такой интервал этого показателя зависел от многих факторов (момента первого обращения по поводу заболевания, времени предполагаемого инфицирования HBV и HDV и др.).

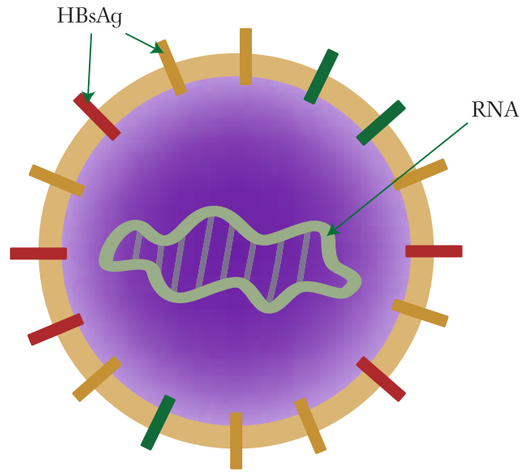
Длительность формирования ЦП в зависимости от периода возможного инфицирования HDV различна и может варьировать в пределах 5–30 лет. В исследовании, проведенном M. Rizzetto и соавт. (1983), у 29 (39%) пациентов с ХГ B+D после 2–6 лет течения хронической вирусной инфекции развился ЦП [15]. Распространенность ЦП, как показано в работе F. Negro и соавт. (1988), линейно возрастала с увеличением периода от момента инфицирования HDV и составляла 23 (10/43), 41 (9/22) и 77% (9/13) после 10, 20 и 30 лет соответственно [12]. Описана прогрессия печеночного процесса и формирование ЦП у 10–15% пациентов в течение двух лет и чаще всего наблюдалась у лиц, в анамнезе которых присутствует указание на внутривенное введение психоактивных веществ [7]. Особенности течения хронической патологии печени у жителей Республики Тыва требуют изучения.

При проведении клинического осмотра больных отмечено преобладание проявлений астенического синдрома (общая слабость, повышенная утомляемость, снижение памяти, головные боли), реже — диспепсического (тошнота, сухость во рту, неустойчивый стул) и болевого (боль и тяжесть в правом подреберье) синдромов. Пациентов с диагнозом ЦП B+D беспокоили частые носовые и десенные кровотечения, геморрагическая сыпь на кожных покровах (34%; 15/44). Увеличение в объеме живота, отеки ног отмечены у 22,7% (10/44) больных с декомпенсированным ЦП B+D.

Следует подчеркнуть, что диагноз ЦП B+D у части пациентов установлен лишь на стадии осложнений — кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП) (45,4%; 20/44). По классификации Child-Pugh (CP), выраженность печеночно-клеточной недостаточности у пациентов с ЦП, инфицированных HDV, соответствовала классу A по CP в 22,7% (10/44) случаях, классу B-C по CP — в 77,3% (34/44) случаях. Основываясь на анамнестических данных (длительность течения инфекции от момента предполагаемого инфицирования HDV), срок формирования декомпенсированного ЦП в среднем не превышал 8 ± 3,4 года, что значительно короче в сравнении с аналогичным показателем при ЦП другой этиологии.

Средний уровень АЛТ составил 84 ± 72,8 Е/л (норма — до 40 МЕ/л), билирубина — 25,4 ± 18,1 мкмоль/л (8,5–20,5 мкмол/л). У преобладающего большинства больных с ХГ (40,6%) и ЦП (38,6%), инфицированных HDV, активность АЛТ не превышала ВГН; у 21,8 и 22,7% регистрировалась в интервале 3–5 ВГН; у 28,2 и 18,2% пациентов — 5 ВГН соответственно.

Следует отметить, что в 35% (75/214) случаев выявлена сопутствующая билиарная патология: желчнокаменная болезнь, билиарный сладж и холестероз желчного пузыря, что обусловлено не только влиянием вирусов ГВ и ГD, но и особенностями питания в данном регионе (потребление большого количества баранины).



Схематическое строение вириона HDV

У всех обследованных пациентов выявляли anti-HDV; HDV RNA была определена только в 26,2% (56/214) случаях. Генотипирование и последующий филогенетический анализов изолятов HDV, выделенных из образцов сывороток крови инфицированных лиц, проживающих в Республике Тыва, показал принадлежность HDV к генотипу I с различиями между изолятами 3–16%.

Невысокая репликативная активность HDV у большей части обследованных пациентов с наличием anti-HDV соответствовала низкой и умеренной активности печеночного процесса. При наблюдении за пациентами в динамике в течение 2009–2011 гг. у 31,3% (15/48) отмечено прогрессирование ХГ B+D в ЦП B+D класса A по CP, у 8,3% (4/48) — декомпенсация ЦП B+D (класс B-C по CP) и у 4,2% (2/48) — развитие ГЦК. Летальность составила 29,2% (14/48), основные причины смерти — печеночная кома, кровотечение из ВРВП.

Среди обследованных нами пациентов с дельта-инфекцией дети составили 8 человек, средний возраст — 13 ± 4,6 года (4–17 лет). У всех детей диагноз ХГ B+D установлен при первом обращении. У 4 отмечен перенесенный в раннем детстве острый гепатит. Переливание крови и ее компонентов, стоматологическая помощь и другие факторы парентерального анамнеза родители обследованных детей отрицали. Однако 5 детей проживали в семьях, члены которых (мать, отец, бабушка) были также инфицированы HDV. Это позволяет предполагать, что инфицирование HDV в данных случаях может быть обусловлено как вертикальным, так и контактно-бытовым путем.

Следует подчеркнуть, что в настоящее время среди детей в Республике Тыва складывается эпидемиологически стабильная ситуация в отношении острого ГВ. С 2010 г. у детей до 14 лет не было выявлено ни одного случая острого ГВ, а показатель заболеваемости ХГВ у них составил 7,7 на 100 тыс. населения (данные ФГУЗ Центр гигиены и эпидемиологии).

Проведенное исследование по оценке частоты выявления anti-HDV среди «условно» здорового населения Республики Тыва (n = 1086) показало, что распространенность дельта-инфекции составила 2,5%; при этом среди детей от 0 до 9 лет не было выявлено ни одного случая инфицирования HDV [11]. Это достижение определяется включением в 1998 г. в Национальный календарь профилактических прививок и проведением массовой вакцинации против ГВ новорожденных детей. Данное профилактическое мероприятие в отношении ГВ способствовало снижению заболеваемости острыми и хроническими формами ГВ и ГD среди детского населения Тывы.

Клиническое течение ХДИ среди обследованных детей характеризовалось астеническим и диспепсическим синдромами. Средний период формирования ХГ от момента предполагаемого инфицирования HBV и HDV (острый гепатит в анамнезе) составил 5 лет. Средний уровень активности АЛТ составил 128,8 ± 56,1 МЕ/л, билирубина — 37,3 ± 10,1 мкмоль/л. Активность патологического процесса была выше в сравнении с таковой у взрослых пациентов с ХДИ.

В результате проведенного клинического обследования среди пациентов с ХДИ выявлены 8 больных, ранее получивших полный курс вакцинации против ГВ (3,7%; 8/214). Из них у 6 пациентов установлен диагноз ХГ B+D, у 1 — суперинфекция HDV на фоне ХГВ, у 1 — ЦП B+D. Неэффективность вакцинопрофилактики у этой категории пациентов обусловлена латентным течением ХДИ и отсутствием предвакцинального скрининга.

Эпидемический процесс ГВ и ГD в Республике Тыва характеризуется циркуляцией и инфицированием HBV и HDV членов семьи и формированием семей-

ных очагов данных инфекций. Нами обследованы 27 из 214 (12,6%) пациентов и их семейное окружение (семейные очаги). Распространение HDV среди членов одной семьи, по-видимому, происходит при тесном бытовом контакте через различные микротравмы кожи и слизистых оболочек, возможна также и передача вируса у супругов при половых контактах. Интенсивность передачи возбудителя в семейных очагах зависит от концентрации вируса у источника инфекции, иммунного статуса, а также социально-экономического и культурного уровня членов семьи.

Особенно серьезной представляется проблема активного вовлечения в эпидемический процесс по дельта-инфекции медицинских работников. В настоящее время в Республике Тыва сохраняется достаточно высокий уровень инфицированности HBV и HDV медицинских работников. Так, среди обследованных нами 206 взрослых пациентов с ХДИ медработники составили 16,9% (35/206).

В настоящее время на территории Республики Тыва также сохраняется высокий уровень выявления HBsAg и anti-HDV среди беременных женщин. К сожалению, регистрируются тяжелые случаи микст-инфекции (гепатит B+D) у беременных женщин. В 2011 г., по данным Республиканского центра СПИД (г. Кызыл), HBsAg среди беременных женщин был впервые выявлен у 3,3% (367 из 11 335 человек). Нами были проанализированы амбулаторные карты 41 беременной женщины, поставленной на учет с первичным диагнозом ХГВ. Из них у 26 (63,4%) пациенток определялись anti-HDV. Активность АЛТ составила 43,6 ± 9,5 Е/л, средний уровень билирубина — 12,4 ± 1,7 мкмоль/л.

Выводы

Гепатит дельта представляет серьезную проблему здравоохранения Республики Тыва. Распространенность дельта-инфекции составляет 27,8% среди HBsAg-позитивных пациентов с ХГВ. Данная инфекция характеризуется низкой и умеренной степенью активности печеночного процесса с неуклонным прогрессированием в ЦП (20%) и высоким уровнем летальности (10%).

Анализ распространенности дельта-инфекции, комплексная диагностика, а также проведение вакцинации и других профилактических мероприятий против ГВ позволят улучшить контроль за заболеваемостью гепатитом дельта среди населения Республики Тыва, особенно у детей, беременных женщин и медицинских работников.

Всем больным ХГВ в Республике Тыва как эндемичном регионе показано обязательное определение маркеров инфицирования HDV (anti-HDV IgG, IgM и HDV RNA).

Исследование проведено при поддержке Российского гуманитарного научного фонда, грант № 10-06-00-715а.

Ⓐ

Список литературы

1. *Абдурахманов Д.Т.* Хронический гепатит B и D. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 288 с.
2. *Ильченко Л.Ю. Кожанова Т.В., Кюрегян К.К.* и др. Клинико-биохимическая и вирусологическая характеристика хронической дельта-инфекции у пациентов, проживающих в Республике Тыва // Мир вирусных гепатитов. 2011. № 2–3. С. 19–24.
3. *Левитан Б.Н., Дедов А.В.* Дельта-гепатит. Астрахань: АГМА, 2001. 104 с.
4. *Михайлов М.И.* Гепатит B и гепадновирусы. Автореф. дис. … д-ра мед. наук. М., 1988. 43 с.
5. *Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г.* Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). М.: ФГОУ ВУНМЦ Роздрава, 2003. 384 с.
6. *Яшина Т.Л., Фаворов М.О., Шахгильдян И.В.* и др. Распространение маркеров гепатита B и дельта среди населения регионов, контрастных по уровню заболеваемости // Вопросы вирусол. 1992. № 4. С. 194–196.
7. *Bonino F., Negro F., Baldi M.* et al. The natural history of chronic delta hepatitis // Prog. Clin. Biol. Res. 1987. Vol. 234. P. 145–152.
8. *Heidrich B., Deterding K., Tillmann H.L.* et al. Virological and clinical characteristics of delta hepatitis in Central Europe // J. Viral. Hepat. 2009. Vol. 16. P. 883–894.
9. *Hughes S., Wedemeyer H., Harrison P.* Hepatitis delta virus // Lancet. 2011. Vol. 378. P. 73–85.
10. *Grazia A., Domenica G., Rosanna F.* Hepatitis delta virus infection: Open issues // Dig. Liver Dis. 2011. Vol. 43. P. 19–24.
11. *Kozhanova T., Klushkina V., Isaeva O.* et al. Prevalence of hepatitis delta virus infection in Tyva Republic, Russian Federation / EASL Monothematic Conference: Delta Hepatitis, 2010, Istanbul, Poster Board Number 58.
12. *Negro F., Baldi M., Bonino F.* et al. Chronic HDV hepatitis. Intrahepatic expression of delta antigen, histologic activity and outcome of liver disease // J. Hepatol. 1988. Vol. 6. P. 8–14.
13. *Pascarella S., Negro F.* Hepatitis D virus: an update // Liver Int. 2011. Vol. 31. P. 7–21.
14. *Rizzetto M., Canese M., Aricoo S.* et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers // Gut. 1977. Vol. 18. P. 997–1003.
15. *Rizzetto M., Verme G., Recchia S.* et al. Chronic hepatitis in carriers of hepatitis B surface antigen, with intrahepatic expression of the delta antigen // Ann. Intern. Med. 1983. Vol. 98. P. 437–441.
16. *Taylor J.M.* Structura and replication of hepatitis delta virus RNA // Curr. Top. Microiol. Immunol. 2006. Vol. 307. P. 1–23.
17. *Wedemeyer H. Hepatitis D* revival // Liver Int. 2011. Vol. 31. P. 140–144.
18. *Wedemeyer H., Yurdaydin C., Dalekos G.* et al. Peginterferon plus Adefovir versus either drug alone for hepatitis delta // NEJM. 2011. Vol. 364. P. 322–331.
19. *Ying Y., Ling Z.* The perinatal vertical transmission of hepatitis delta virus infection between gravida and fetus // J. Neonatol. 1997. Vol. 5. P. 25–30.
20. *Yurdaydın C., Idilman R., Bozkaya H.* et al. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis // J. Viral. Hepat. 2010. Vol. 17. P. 749–756.

Е.Ю. Еремина

УДК 616.366-007-07

ФГБОУ ВПО Мордовский госуниверситет им. Н.П. Огарева, кафедра пропедевтики внутренних болезней, г. Саранск

БИЛИАРНАЯ ПАТОЛОГИЯ И ЕЕ КЛИНИЧЕСКИЕ «МАСКИ». Часть 2

Начало читайте в № 4(6)

Резюме

В статье систематизированы литературные данные и собственные клинические наблюдения автора о разнообразных вариантах течения билиарной патологии (БП). Анализируются механизмы формирования коморбидности, сложности диагностики и дифференциальной диагностики разнообразных патологических состояний, ассоциируемых с патологией желчного пузыря и желчевыделительной системы.

Ключевые слова: *болезни желчного пузыря, билиарного тракта, клинические варианты, диагностика, дифференциальная диагностика.*

Abstract

The article gives systematicaly organized literature data and the author's observations of different biliar tract disorder variants. The focus is on the comorbidity formation mechanisms analysis and the difficulties in differential diagnostics of various pathological conditions, associated with the gallbladder pathology and cholepatiae.

Key words: *gallbladder diseases, biliar tract disorders, clinical variants, diagnostics, differential diagnostics.*

Виды болевого синдрома при БП

Анализируя болевой синдром при БП, H. Fromm (1998) наряду с типичной желчной коликой выделяет холедохиальную колику и билиарную боль. Билиарная боль локализуется в эпигастрии и правом подреберье, возникает обычно в ночное время, сопровождается тошнотой, рвотой, повышенной потливостью, длится до 30 мин, после чего постепенно теряет свою интенсивность и наконец стихает. Приступ болей, который длится более 6 ч, может свидетельствовать о развитии острого холецистита. Билиарная боль некоторыми исследователями расценивается как облегченный эквивалент желчной колики. Ее провоцируют грубые нарушения диеты, холодные газированные напитки, физическое напряжение, стрессовые ситуации. У трети больных после первого эпизода билиарной боли она не рецидивирует или повторяется лишь спустя несколько лет. Холедохиальная колика возникает при холедохолитиазе, холангите, протоковой гипертензии. Приступ может сопровождаться тошнотой, рефлекторной рвотой, не приносящей облегчения, тахикардией. Воспалительные явления (лихорадка, озноб, лейкоцитоз, повышение СОЭ) отсутствуют.

Что касается клинической симптоматики ЖКБ, то традиционно выделяют его диспепсическую, болевую приступообразную, торпидную и латентную формы [22]. Типичной является приступообразная форма, характеризующаяся приступами желчной колики, рвотой, иногда механической желтухой. При болевой торпидной форме приступы желчной колики отсутствуют. Боли постоянные или периодические, тупые, обычно связаны с камнями в пузырном протоке. При латентном холелитиазе клиническая симптоматика заболевания не проявляется до тех пор, пока камни находятся в «немой» зоне — в теле и дне пузыря. Болевой синдром обычно появляется после перемещения камней в чувствительную зону (шейка пузыря, пузырный проток, общий желчный проток). Отсутствие длительного болевого анамнеза и желчной колики, предшествующей желтухе (камненосительство), некоторые исследователи относят к атипичным случаям течения холелитиаза, или «маске молчания». Она наблюдается у 60–80% пациентов с холецистолитиазом и у 10–20% пациентов с холедохолитиазом. Тем не менее, в течение 10–15 лет у 30–50% больных с камненосительством развиваются манифестные формы ЖКБ, а вероятность серьезных осложнений при камненосительстве повышается на 3–5% в год [14, 15]. У пожилых людей ЖКБ особенно часто протекает без болевого синдрома, что обусловлено возрастным снижением тонуса гладкой мускулатуры желчного пузыря.

Нечетко выраженная локализация болей в правом подреберье или эпигастрии в сочетании с диспепсическими расстройствами при БП могут быть ошибочно расценены как проявления хронического гастрита, гастродуоденита, панкреатита или язвенной болезни (ЯБ). Выделен даже так называемый «псевдоязвенный» синдром («маска»), протекающий с «голодными» болями и изжогой. «Псевдоязвенная» симптоматика встречается при хроническом холецистите и обусловлена перипроцессом, распространяющимся с желчного пузыря на двенадцатиперстную кишку с ее последующей дискинезией, а иногда и деформацией. Для дифференциальной диагностики ЯБ и хронического холецистита важно учитывать следующие признаки: периодичность и сезонность болей особенно типичны для ЯБ, но не для холецистита; при ЯБ аппетит обычно сохранен,

* Контакты. E-mail: eeu61@mail.ru. Телефон: (8342) 47-68-85