

УДК 616.36

Академик АН Республики Таджикистан Г.К.Мироджов, А.Д.Дустов*, М.И.Сагторова,

Р.И.Одинаев, Б.Курбонов, Н.И.Раджабова

**ЛАТЕНТНАЯ ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ В ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ
ДИФФУЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ***ГУ «Институт гастроэнтерологии» АМН МЗ Республики Таджикистан,***Инновационный центр биологии и медицины АН Республики Таджикистан*

Установлено, что вирус гепатита В нередко присутствует без наличия основного его маркера – HBsAg в периферической крови, что свидетельствует о латентном течении этой инфекции. При латентной вирусной инфекции В в периферической крови выявляются антитела к HBsAg, особенно типа IgM, который часто коррелирует с наличием ДНК вируса В. При хронических гепатитах и циррозах печени неизвестной этиологии латентная вирусная инфекция В встречается в 16 и 23% соответственно. При хроническом гепатите вируса С скрытая вирусная инфекция В наблюдается в 15.8% случаев. Латентная вирусная инфекция В довольно часто выявляется у лиц с высоким риском инфицирования; у наркоманов (66.3%), беременных женщин (4.6%) и медицинских работников (8.9%).

Ключевые слова: вирус гепатита В – скрытая инфекция – цирроз печени.

Вирус гепатита В занимает доминирующее место среди всех этиологических факторов заболеваний печени и считается одним из актуальных проблем современной гепатологии. В настоящее время в мире насчитывается более 350 млн. "носителей" вируса гепатита В [1-4]. В Таджикистане распространенность HBV-инфекции составляет 8.6% и имеет тенденцию к непрерывному росту.

Более 40 лет вирус гепатита В диагностировался по наличию в периферической крови HBsAg. По данному антигену проводились ширококомасштабные исследования по распространенности неактивных носителей. На его основе создана вакцина против этого вируса. Всё это стало основанием для присвоения Блумбергу в 1976 г. звания лауреата Нобелевской премии.

Однако в последние годы появились отдельные сообщения о том, что нередко у лиц с высоким риском инфицирования вирусом «В» и больных хроническими диффузными поражениями печени неизвестной этиологии, у которых в периферической крови отсутствует HBsAg, выявляются IgM анти-HBсog и ДНК вируса В. Эти пациенты рассматриваются как лица с латентной HBV-инфекцией, у которых либо отсутствуют изменения со стороны печени, либо констатируются хронические диффузные поражения печени.

Актуальность данной проблемы невозможно оценить, так как латентная HBV-инфекция в значительной степени меняет наше представление о диагностике и профилактике вируса гепатита В. Более того, ещё отсутствуют чёткие критерии для проведения противовирусной терапии латентного

Адрес для корреспонденции: Мироджов Гиёсиддин Кудбудинович. 734064, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Маяковского, 2, Институт гастроэнтерологии АМН МЗ РТ. E-mail: gastrotj@yandex.ru

течения хронического гепатита и цирроза HBV-этиологии. Данную проблему без преувеличения можно назвать проблемой века.

До настоящего времени причина развития латентной вирусной инфекции «В» не выяснена. Некоторые авторы считают, что одной из особенностей жизненного цикла вируса «В» является преобразование его генома в ковалентную замкнутую кольцевидную ДНК (сссДНК), которая находится в ядре в виде плазмиды [5]. В последние годы, наряду с иммунным подавлением репликации вируса В, важное значение в развитии латентной инфекции придается этанолу .

Диагностика латентной вирусной инфекции В представляет большие трудности. В связи с этим для диагностики вируса гепатита В были использованы практически все известные антигены и антитела HBV в периферической крови-НВsAg, НВеAg, анти-НВsAg, анти-НВеAg, анти-НВсAg, а также в биоптатах печени – НВsAg, НВсAg. Одновременно с этим ДНК вируса гепатита В изучали методом ПЦР в сыворотке крови, в лимфоцитах и биоптатах печени.

У всех пациентов, которые были подвергнуты исследованию, в периферической крови отсутствовали не только НВsAg и антитела к нему, но и НВеAg и анти-НВеAg. Следует подчеркнуть тот факт, что в Республике Таджикистан преобладают НВеAg-негативные варианты хронических диффузных поражений печени, то есть преимущественно встречаются мутантные варианты вируса В.

Единственным антигеном вируса гепатита В, который персистирует только в ядре печеночной клетки, нередко выходя в цитоплазму и располагаясь по ходу цитоплазматической мембраны, является НВсAg. В результате не только сенсбилизируются цитопатические лимфоциты, но и В-лимфоциты, которые синтезируют не только антитела типа IgG анти-НВс, но и типа IgM анти-НВс, которые свидетельствуют о наличии вируса В в гепатоците [6-7]. Как по результатам наших исследований, так и по данным литературы, IgM анти-НВс коррелирует с наличием ДНК вируса В в периферической крови. В связи с этим, по нашим данным, наиболее достоверным диагностическим методом выявления латентной вирусной инфекции В, наряду с определением ДНК вируса в сыворотке крови, лимфоцитах и биоптатах печени, является выявление антител типа IgM анти-НВс в периферической крови [8].

Нами проводились клинично-инструментальные, функциональные и морфологические исследования 38 больных хроническим гепатитом (ХГ) и 54 больных циррозом печени (ЦП) неизвестной этиологии. Наряду с определением НВsAg, НВеAg, анти-НCV, всем больным с помощью метода ИФА определяли уровень IgM анти-НВс. Одновременно с этим у всех пациентов в периферической крови определяли уровень ДНК вируса В с помощью ПЦР.

У всех больных в периферической крови отсутствовали маркеры вирусов гепатита В и С, а в анамнезе отсутствовали факторы, указывающие на развитие ХГ и ЦП (алкоголь, лекарственные поражения и др.). В связи с этим данные пациенты были оценены как больные ХГ и ЦП неизвестной этиологии. Для исключения латентной вирусной инфекции все больные были обследованы на наличие IgM анти-НВс. Из 38 больных ХГ у 16 в периферической крови обнаруживался IgM анти-НВс.

Одновременно с этим у всех 16 больных в периферической крови выявлялась ДНК вируса В, что указывает на наличие латентной вирусной инфекции у этих пациентов. Из 54 больных ЦП, кото-

рые были обследованы на IgM анти-НВс, у 23 обнаруживались эти антитела в высоком титре. При проведении ПЦР у 14 больных ЦП была выявлена высокая, а у 9 – средняя вирусемия.

Латентная вирусная инфекция В довольно часто обнаруживается у больных хроническим гепатитом вируса С. Из 189 больных у 28 (14.8%) выявлены антитела к НВсAg типа IgM.

У всех больных наблюдалось умеренное повышение АлАТ, а при проведении ПЦР ДНК вируса выявлялась в периферической крови у 28 (93.3%) больных. Частота латентной инфекции В у больных с алкогольными поражениями печени, по данным литературы, составляет 30% и обуславливает неблагоприятный прогноз – развитие цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

При изучении частоты обнаружения IgM анти-НВс в периферической крови 178 доноров крови нами установлено, что наличие этих антител обнаружено у 16 (8.9%) .

При исследовании ДНК вируса В с помощью ПЦР средняя вирусемия выявлена у шести (37.5%) из 16 доноров, низкая установлена у четырёх (25%) и у шести (37.5%) - отсутствовала.

С целью уточнения наличия ДНК вируса В у остальных доноров нами проводилось исследование ПЦР в лимфоцитах периферической крови. Из шести доноров крови, у которых в сыворотке крови отсутствовал ДНК, при исследовании ПЦР у четырёх наличие ДНК имело место в лимфоцитах и у одного пациента в пунктате печени.

Эти исследования позволили исключить всех 16 доноров из донорства и внедрить метод IgM анти-НВс для выявления латентной инфекции вируса В у них.

Исследование наркоманов, у которых отсутствовал НВсAg в периферической крови, показало самую высокую частоту присутствия IgM анти-НВс. Более того, у всех больных отмечалось незначительное (в два раза больше нормы) повышение активности АлАТ; при проведении ПЦР в реальном времени исследования у 58 (95%) – обнаруживалась ДНК вируса В. Естественно, наличие ДНК вируса и повышение активности АлАТ стало основанием для проведения противовирусной терапии.

Не менее важные результаты были получены нами при исследовании крови беременных женщин на наличие IgM анти-НВс. Из 92 беременных женщин антитела против НВсAg типа IgM были обнаружены у четырёх (4.3%). При исследовании АлАТ практически у всех беременных женщин отмечено повышение этого фермента в 2-3 раза выше нормы. Одновременно при ПЦР в реальном времени у 38 (90.5%) беременных ДНК вируса была обнаружена в сыворотке крови и у четырёх в лимфоцитах. Следовательно, у беременных женщин с латентной инфекцией «В» наблюдается не только активная репликация вируса, но и поражение печени различной степени выраженности.

Частота обнаружения латентной вирусной инфекции В у медицинских работников (стоматологов, хирургов, акушеров-гинекологов) оказалась на уровне таковой у доноров крови. Из 92 медицинских работников наличие IgM анти-НВс было выявлено у 21 (8.9%). При изучении активности АлАТ установлено, что она оказалась умеренно высокой у восьми акушеров-гинекологов, шести хирургов и у двух стоматологов. Исследование ДНК в периферической крови также выявило её наличие у шести гинекологов, пяти хирургов и одного стоматолога. Все эти пациенты подлежат противовирусной терапии.

Таким образом, при отсутствии HBsAg в периферической крови больных ХГ и ЦП необходимо определение IgM анти-HBc, который может служить одним из маркеров латентной вирусной инфекции В.

Определение IgM анти-HBc может служить одним из надёжных маркеров диагностики латентной вирусной инфекции В, так как коррелирует с наличием ДНК вируса В в периферической крови. Внедрение данного метода способствует значительному снижению количества больных с криптогенным циррозом печени.

В ы в о д ы

Вирус гепатита В нередко присутствует без наличия основного его маркера – HBsAg в периферической крови, что свидетельствует о латентном течении этой инфекции.

При латентной вирусной инфекции В в периферической крови выявляются антитела к HBcAg, особенно типа IgM, который часто коррелирует с наличием ДНК вируса В.

При хронических гепатитах и циррозах печени неизвестной этиологии латентная вирусная инфекция В встречается в 16 и 23% соответственно. При хроническом гепатите вируса С скрытая вирусная инфекция В наблюдается в 15.8% случаев.

Латентная вирусная инфекция В довольно часто выявляется у лиц с высоким риском инфицирования: у наркоманов (66.3%), беременных женщин (4.6%), медицинских работников (8.9%).

Поступило 03.01.2013 г.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ивашкин В.Т., Герман Е.Н., Маевская М.В. – Российский журнал гепатологии, гастроэнтерологии, колопроктологии, 2008, т. XVIII, №2, с. 4-11.
2. Carman W.F., Deursen F.J., Mimms L.T. et al. – Hepatology, 1997, v. 26, pp. 1658-1666.
3. Zoulim F. – J. Hepatol., 2005, № 426, pp. 302-308.
4. Pollicino T., Belloni L., Raffa G. et al. – Gastroenterology, 2006, №130, pp. 823-37.
5. Cacciola I., Pollicino T., Squadrito G. et al. – Engl. J. Med., 1999, v. 341, №1, pp. 22-26.
6. Абдурахманов Д.Т. – Клиническая фармакология и терапия, т: 11, № 1, с. 48-56.
7. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2010, 288 с.
8. Мироджов Г.К, Курбанов Б.А. – Пробл. гастроэнтерологии, 2011, №2, с. 10-15.

Г.К.Мирочов., А.Дустов*, М.И.Сатторова, Р.И.Одинаев, Б.Қурбонов, Н.И.Рачабова
ВИРУСИ ПИНҲОНИИ ГЕПАТИТИ В ДАР БЕМОРИҲОИ МУЗМИНИ
ДИФУЗИИ ЧИГАР

*МД Пажушишгоҳи гастроэнтерологияи АИТ Ҷумҳурии Тоҷикистон,
Маркази инноватсионии биологӣ ва тиб АИ Ҷумҳурии Тоҷикистон

Муайян карда шудааст, ки вируси гепатит В баъзан бе маркери асоси он – HBsAg дар хун вучуд дорад, ки ин аз равиши пинҳонии ин сироят шаҳодат медиҳад. Ҳангоми сирояти пинҳонии вируси В дар хун антитаначаҳои ба HBcAg асосан намуди IgM, ки бисёртар бо вучуд доштани КДН вируси В ҳамбаста аст. Дар ҳолати гепатити музмин ва сирояти пинҳони вируси

B 16%ва 23% мувофиқ аст. Дар ҳолати гепатити музмини *C* сирояти пинҳони вируси *B* то 15.8% дида мешавад. Сирояти пинҳонии вируси *B* бисёртар дар шахсони зерин хатари баланди сирояти дорад: дар нашъамандҳо (66.3%), занони ҳомиладор (4,6%), коркунони тиб (8,9%) муайян карда мешавад.

Калимаҳои калидӣ: *гепатити музмин вируси B – сирояти пинҳонӣ – циррози чигар.*

G.K.Mirojov, A.Dustov^{*}, M.Sattorova, R.I.Oдинаev, B.Kurbonov, N.I.Radjabova

THE LATENT VIRAL INFECTIONS IN CHRONIC DIFFUSE OF LIVER DISEASE

Institute of Gastroenterology, Academy of Medical Sciences of the Republic of Tajikistan,

^{}Innovation Center of Biology and Medicine, Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan*

We have found that hepatitis B virus is often present without it's main marker - HBsAg in the peripheral blood, indicating a latent course of the infection. In patients with latent viral infection in peripheral blood revealed antibodies to HBcAg, especially type IgM, which is often correlated with the presence of viral DNA HBV. In patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis of unknown cause latent viral infection is found in 16% and 23%, respectively. Latent viral infections are often diagnosed in individuals at high risk of infection, drug addicts (66.3%), pregnant women (4.6%), health care workers (8.9%).

Key words: *virus hepatit B – latent viral infections – cirrhosis.*