



ОСТРЫЙ ГЕПАТИТ НЕУТОЧНЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ: ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ*

Ющук Н.Д.¹, Цыганова Е.В.¹, Знойко О.О.¹, Карткина Г.Н.¹, Солонин С.А.², Михайлов М.И.²,
Исагулянц М.Г.³, Петрова Т.В.⁴, Каширин В.И.⁵, Чешик Д.С.⁵

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет

² Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М. П. Чумакова РАМН, Московская область

³ Институт вирусологии имени Д. И. Ивановского РАМН, Москва

⁴ НПО «ДНК Технология», Москва

⁵ Инфекционная клиническая больница № 1, Москва

Цыганова Елена Валерьевна
123423, Москва, просп. Маршала Жукова, д. 39, к. 1, кв. 68
Тел.: 8(916) 846 8829
E-mail: gitane@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Метод прямой детекции нуклеиновых кислот вирусов и иммунодиагностика широкого спектра вирусных антигенов у больных острым гепатитом неуточненной этиологии позволили в 19% случаев верифицировать диагноз (вирусный гепатит А, С или Е). Результаты исследования не позволяют рассматривать гепатотропные вирусы HGV, TTV, PV B19, EBV, CMV, HHV 1, 2, 6 и 8 типов, NV-F в качестве этиологических агентов ОГНЭ пациентов исследуемой группы, несмотря на их выявление в 14,5% случаев. Данные анамнеза и клинико-лабораторная картина течения заболевания не позволяют исключить у 29,4% пациентов лекарственный гепатит. Несмотря на детальное молекулярно-биологическое и иммунологическое обследование пациентов, у 37,9% пациентов связать гепатит с определенным этиологическим фактором не удалось.

Ключевые слова: острый гепатит неуточненной этиологии; гепатотропные вирусы; метод ПЦР.

SUMMARY

The straight line nucleic acids detection method of viruses and wide spectrum of virus antigens immunodiagnosis in acute hepatitis of unknown etiology patients has allowed verifying the diagnosis at 19% cases (a viral hepatitis A, C or E). Results of research do not allow to consider hepatotropic viruses HGV, TTV, PV B19, EBV, CMV, HHV 1, 2, 6 and 8 type, NV-F as etiological agents at the majority of patients of investigated group, and the data of the anamnesis and a clinical and laboratory picture of a current of disease does not allow to exclude at 29.4% of patients a drug-induced hepatitis. Despite detailed molecular-biological and immunological inspection of patients, at 37.9% of acute hepatitis of unknown etiology patients it was not possible to establish a connection with hepatitis and defined etiological factor (the infectious agent).

Keywords: acute hepatitis of unknown etiology; hepatotropic viruses; PCR method.

За последние 10–15 лет было идентифицировано несколько новых вирусных агентов (HGV, TTV, SEN, а также NV-F — Novel Single-Strained DNA Fragment — вирус — кандидат в этиологические агенты гепатита, впервые выявленный в 2006 г.) [1–4], обладающих способностью индуцировать

развитие как острого, так и хронического гепатита у людей. Однако до настоящего времен инфекции, ими вызываемые, не классифицируются как самостоятельные нозологические формы [1]. Это связано с тем, что сведения, полученные о патогенности данных вирусов, не удовлетворяют

*Работа выполнена в рамках федеральной целевой программы ННПК шифр «2009–1.1-202-019».



как классическим постулатам триады Коха (1882), так и пересмотренным постулатам Коха, предложенным D. N. Fredericks в 1996 г. [5]. В клинической практике для острого вирусного гепатита, не классифицируемого как гепатит А, В, С, Д и Е, существует определение «вирусный гепатит неуточненный» — шифр В. 19 по МКБ-10 [6]. По материалам Государственного статистического наблюдения, удельный вес острых вирусных гепатитов неустановленной этиологии последовательно увеличивается: с 1–2,2% в 1993–1997 гг. до 4,1–4,2% в 2004–2005 гг. и 5,7–6,7% в 2006–2008 гг. [7]. Некоторые вирусы, обладающие гепатотропностью, — цитомегаловирус (CMV), вирус Эпштейна — Барр (EBV), вирусы герпеса человека (HHV), парвовирус B19 (PV B19), — способны вызывать желтушную форму острого гепатита, однако в научной литературе встречаются единичные исследования, посвященные оценке роли этих этиологических агентов в развитии острого гепатита неуточненной этиологии (ОГНЭ) [8–11]. Расшифровка каждого случая ОГНЭ является сложной задачей, в связи с чем целью настоящего исследования было описание клинико-лабораторной картины и исследование этиологической структуры ОГНЭ с использованием метода прямой детекции нуклеиновых кислот гепатотропных вирусов в крови больных ОГНЭ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В течение 2005–2006 гг. в ИКБ № 1 Москвы (главврач — д. м. н., проф. Н. А. Малышев) были обследованы 1392 больных острым гепатитом (ОГ). Этиологическая структура острых гепатитов представлена на рис. 1.

Основную группу изучения составили 42 пациента из 105 больных ОГНЭ, данные которых удовлетворяли критериям включения в исследование. Критерии включения: желтушная форма острого гепатита, более чем 10-кратное повышение уровня АлАТ, возможность динамического наблюдения за пациентом в течение не менее 6 месяцев, отсутствие объективных признаков хронической алкогольной интоксикации. Критерии исключения: тяжелые соматические и психические заболевания, алкогольная и наркотическая зависимость, химиотерапия и системная гормональная терапия в течение 6 месяцев перед заболеванием, ВИЧ-инфекция,

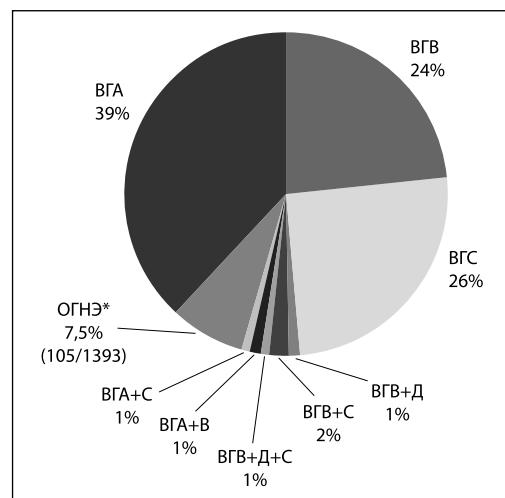


Рис. 1. Этиологическая структура острых гепатитов по данным ИКБ № 1 в 2005–2006 гг. (n = 1392)

сифилис, онкологическая и аутоиммунная патологии.

Всем пациентам проводилось стандартное обще-клиническое обследование, включавшее оценку жалоб и данных физикального осмотра, биохимическое исследование крови, общеклинические анализы крови и мочи, определение маркеров вирусных гепатитов методом ИФА, УЗИ органов брюшной полости. Сыворотки крови больных ОГНЭ (n = 42) тестировали на наличие нуклеиновых кислот гепатотропных вирусов методом ПЦР (качественный анализ): РНК HAV, HCV, HEV, HGV; ДНК HBV, TTV, HHV 1, 2, 6 и 8-го типов; EBV, CMV, PV B19, NV-F; определяли антитела к PV B19 и EBV, антимитохондриальные (AMA) и антинуклеарные (ANA) антитела.

Пациентам исследуемой группы диагноз острого гепатита неуточненной этиологии был поставлен на основании клинико-лабораторной картины желтушной формы острого гепатита и отсутствия маркеров гепатитов А, В, С. Группу составили 15 (36%) мужчин и 27 (63%) женщин. Распределение больных ОГНЭ по возрасту представлено в табл. 1.

Как видно из данных, представленных в таблице, преобладали пациенты среднего возраста (40–59 лет) — 45,2% (23,8% + 21,4%) и 26,5% составили лица старше 60 лет.

По данным анамнеза больных ОГНЭ, 72% пациентов (n = 31) подвергались парентеральным вмешательствам в течение 6 месяцев до возникновения

Таблица 1

ВОЗРАСТНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ОГНЭ (n = 42)							
Число пациентов	Возраст, лет						
	16–19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70 и старше
42 (100%)	1 (2,4%)	9 (21,4%)	2 (4,8%)	10 (23,8%)	9 (21,4%)	8 (19%)	3 (7,5%)



Таблица 2

ВИДЫ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО ДАННЫМ АНАМНЕЗА БОЛЬНЫХ ОГНЭ (n = 42)	
Вид парентерального вмешательства	n (%)
Посещение стоматолога и гинеколога	20 (46,5)
Амбулаторные парентеральные вмешательства: забор крови, в/м и в/в инъекции, ЭГДС	5 (16,1)
Оперативное лечение	4 (12,9)
Гемотрансфузия	2 (6,5)
Всего	31 (72)

Таблица 3

Группы препаратов/n	Возраст (лет)/n						
	16–19/n	20–29/n	30–39/n	40–49/n	50–59/n	60–69/n	70 и старше/n
Гормональные препараты/3	—	1	1	1	—	—	—
Антибиотики и противопротозойные препараты/2	—	—	—	—	2	—	—
НПВС/1	—	—	—	—	1	—	—
БАД и настои трав/6	—	—	—	1	4	1	—
Всего/12	—	1	1	2	7	1	—

Таблица 4

Симптомы	Преджелтушный период		Желтушный период	
	n/%	продолжительность (дней)	n/%	продолжительность (дней)
Желтушность кожи и склер	0/0	0	42/100	13,8 ± 0,7
Тошнота	13/30,9	3,4 ± 0,3	5/11,9	4,6 ± 0,8
Рвота	6/14,3	2,2 ± 0,2	3/7,1	2,8 ± 0,4
Снижение аппетита	6/14,9	5,6 ± 1,1	8/19	9,5 ± 2,3
Дискомфорт в правом подреберье	10/23,8	3,8 ± 0,6	7/16,7	6,2 ± 0,3
Боль в правом подреберье	3/7,1	2,2 ± 0,8	4/9,5	3,2 ± 0,4
Изжога	4/9,5	1,8 ± 0,2	1/2,4	1
Отрыжка	2/4,8	1,1 ± 0,2	1/2,4	2
Горечь во рту	2/4,8	2,8 ± 0,6	1/2,4	2
Жидкий стул	1/2,4	1	1/2,4	1
Слабость	15/35,7	5,6 ± 0,9	12/28,6	12,3 ± 0,8
Головная боль	5/11,9	3,2 ± 0,5	1/2,4	3
Повышение температуры тела	9/21,4	2,5 ± 0,3	3/7,1	3,2 ± 0,7
Катаральный синдром	5/11,9	3,2 ± 0,5	2/4,8	2,2 ± 0,6
Миалгии	2/4,8	2,7 ± 0,4	1/2,4	2
Артриты	4/9,5	2,1 ± 0,3	3/7,1	3,6 ± 0,4
Кожный зуд	2/4,8	4,2 ± 0,7	1/2,4	3
Сыпь	1/2,4	2	1/2,4	1
Боль в поясничной области	1/2,4	2	1/2,4	2



первых симптомов заболевания. Большинство (64,5% ($n = 20$)) указывали на профилактические осмотры и лечение у стоматолога или гинеколога, оперативное лечение было проведено 4 больным (12,9%). Данные парентерального анамнеза больных ОГНЭ представлены в табл. 2.

У 11,9% больных ОГНЭ в анамнезе было более 3 эпизодов парентеральных вмешательств за 6 месяцев до развития симптомов заболевания.

За пределы Москвы в течение 3 месяцев до начала заболевания выезжали 6 пациентов (14,3%), 4 (9,5%) — в Московскую область, 1 (2,4%) — в Дагестан, 1 (2,4%) — в Китай.

Все больные ОГНЭ отрицали употребление алкоголя в количестве, большем 30 г в сутки (в пересчете на этанол), и психоактивных веществ. На прием различных лекарственных препаратов и биологически активных добавок (БАД) в течение 6 месяцев до развития симптомов заболевания указывали 28,6% пациентов ($n = 12$) (табл. 3).

Препараты с возможным гепатотоксичным действием (антибиотики, противопротозойные и НПВС) применяли 3 пациента длительностью не более 2 дней. Среди антибиотиков и противопротозойных препаратов были названы ципрофлоксацин и метронидазол, а НПВС — парацетамол. В группу гормональных препаратов, принимаемых одной пациенткой перед планируемым экстракорпоральным оплодотворением, вошли дивигель (эстрогенный препарат для наружного применения, активный ингредиент — синтетический 17 β -эстрадиол), утроместан (прогестерон). Другая пациентка принимала комбинированный оральный контрацептив в течение 21 дня, а также L-тироксин (тиреоидное средство) в течение 2 месяцев. Группу биологически активных добавок, применяемых пациентами, составляли капилар (дигидрокверцетин) и флоравит (БАД, содержащая фосфолипиды, антиоксиданты, эссенциальные полиеновые кислоты, ферменты, полисахариды, микроэлементы, витамины), а также концентрированный настой чистотела.

Больные ОГНЭ поступали в стационар от 3 до 18-го дня болезни, в среднем на $7,4 \pm 0,3$ дня, от 1 до 9-го дня желтухи (в среднем $2,8 \pm 0,2$ дня). У 29 (69%) больных продолжительность преджелтушного периода в среднем составила $4,5 \pm 0,4$ дня (от 1 до 14 дней), у 13 (31%) преджелтушный период отсутствовал. Средняя продолжительность желтушного периода составила $13,8 \pm 0,7$ дня. Частота выявления симптомов и синдромов заболевания в преджелтушном и желтушном периодах, а также их продолжительность представлены в табл. 4.

Как видно из данных, представленных в табл. 4, в преджелтушном периоде преобладали диспептический (тошнота — 30,9%, дискомфорт в правом подреберье — 23,8%) и интоксикационный (слабость — 35,7%) синдромы. В желтушном периоде частота регистрации данных симптомов уменьшалась

(тошнота — 11,9%, дискомфорт в правом подреберье — 16,7%, слабость — 28,6%), также уменьшалась их интенсивность. В желтушном периоде преобладали проявления диспептического (57,1%) и астеновегетативного (28,6%) синдромов. При поступлении в стационар состояние всех пациентов было расценено как средней степени тяжести. При физикальном обследовании у 23 пациентов (54,8%) была выявлена гепатомегалия (в среднем $1,0 \pm 0,8$ см ниже края реберной дуги по среднеключичной линии), увеличения селезенки не наблюдали.

Средние показатели активности аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз (АсАТ и АлАТ) у больных ОГНЭ ($n = 42$) в остром периоде составили 1369 ± 94 (97–4193) и 1809 ± 76 (603–5242) мкмоль/(мин. л) соответственно; средние значения показателей гамма-глутамилтранспептидазы (γ -ГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ) — 204 ± 28 (119–801) и 322 ± 36 (149–528) мкмоль/(мин. л) соответственно.

Содержание билирубина в крови в среднем составило 152 ± 27 (64–408) ммоль/л. У 4 пациентов (9,5%) при повторном обследовании в стационаре выявлено нарастание уровня билирубина с последующим снижением при динамическом наблюдении. У 5 больных ОГНЭ (11,9%) биохимические показатели были определены на догоспитальном этапе, из них у 2 (4,8%) активность АлАТ и АсАТ была максимальной до поступления в стационар. У 40 пациентов (95,2%) при первичном обследовании в стационаре показатели активности АлАТ и АсАТ были максимальными и в дальнейшем снижались. Показатели клинического анализа крови и мочи, уровень общего белка, альбумина и белковых фракций, протромбинового индекса и тимоловой пробы в биохимическом анализе крови больных ОГНЭ в течение пребывания в стационаре были в пределах нормальных значений. У пациентов, выезжавших за пределы Москвы, были исключены геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) и лептоспироз. У всех больных по данным УЗИ не выявлено патологии органов брюшной полости. Лечение соответствовало степени тяжести заболевания (дезинтоксикационная и симптоматическая терапия). Средний койко-день составил $15 \pm 4,3$ (от 6 до 22). После выписки из стационара пациенты продолжили динамическое наблюдение в консультативном гепатологическом центре ИКБ № 1 в течение 6 месяцев. При динамическом наблюдении через 1 месяц с начала желтушного периода у всех пациентов ОГНЭ с исключенными диагнозами вирусного гепатита А, С или Е выявлено значительное уменьшение активности трансаминаз и содержания билирубина в крови. В среднем уровень билирубина составлял 24 ± 8 (9–36) ммоль/л, активность АлАТ — 187 ± 32 (65–239) мкмоль/(мин. л), АсАТ — 106 ± 12 (89–156) мкмоль/(мин. л), произошла



нормализация показателей γ -ГТП и ЩФ — 32 ± 11 (21–45) мкмоль/(мин. л) и 117 ± 34 (110–137) мкмоль/(мин. л) соответственно.

В процессе динамического обследования через 1, 3 и 6 месяцев ни у одного пациента ОГНЭ ($n = 34$) не выявлены HBsAg, анти-HCV, а биохимические показатели к 6-му месяцу наблюдения были в пределах нормальных значений (рис. 2).

При обследовании в первые 10 дней желтушного периода у больных ОГНЭ отсутствовали маркеры гепатитов A, B, C (анти-HAV IgM, HBsAg, анти-HBcore IgM и G, анти-HCV). При повторном обследовании на маркеры вирусных гепатитов к 12-му дню болезни у 1 пациента выявлены анти-HAV IgM (2,4%), к 14-му дню у 4 пациентов выявлены анти-HCV (9,5%). Ретроспективно в замороженных образцах сывороток крови больных ОГНЭ были выявлены антитела (IgM) к вирусу гепатита E (HEV) у 3 пациентов (7,1%), из которых у одной пациентки (2,4%) была выявлена РНК HEV методом ПЦР. Таким образом, у 8 пациентов (19%) из группы больных ОГНЭ диагноз был верифицирован как вирусный гепатит A, C или E.

При обследовании больных на наличие генетического материала гепатотропных вирусов в крови методом ОТ-ПЦР были получены следующие результаты. Среди больных ОГНЭ ($n = 42$) в желтушном периоде у 4 пациентов выявлена РНК HCV

(9,5%), РНК HAV — у 1 (2,4%), при повторном обследовании этих пациентов на маркеры вирусных гепатитов методом ИФА в стационаре были выявлены анти-HCV и анти-HAV IgM (4 и 1 пациент соответственно). У 1 больного (2,4%) определялась в сыворотке крови РНК HGV, ДНК HHV — 6 у 1 (2,4%), сочетание РНК HEV и ДНК EBV выявлено у 1 пациентки (2,4%), РНК HGV и ДНК EBV — у 1 пациента (2,4%). У 2 больных (4,8%) выявлена ДНК PV B19, в то время как анти-PV B19 IgM не обнаружены в желтушном периоде. Генетического материала HDV, HHV 1, 2 и 8, CMV, TTV, NV-F не выявлено ни у одного больного. Таким образом, генетический материал гепатотропных вирусов выявлен у 33,5% больных ОГНЭ. Суммарные данные по прямой детекции нуклеиновых кислот гепатотропных вирусов представлены на рис. 3.

Таким образом, генетический материал гепатотропных вирусов выявлен у 33,5% больных ОГНЭ. После исключения пациентов с вирусным гепатитом A, C или E в группе пациентов с ОГНЭ осталось 34 пациента.

Из всех больных ОГНЭ ($n = 42$) у 4 (9,5%) выявлены анти-PV B19 IgG методом ИФА, однако ПЦР не подтвердила наличие ДНК PV B19 у этих пациентов. У 6 пациентов выявлены анти-EBV IgM (14,3%), анти-EBV IgA — у одной пациентки (2,4%), анти-EBV IgG — у 2 (4,8%) при отсутствии ДНК EBV

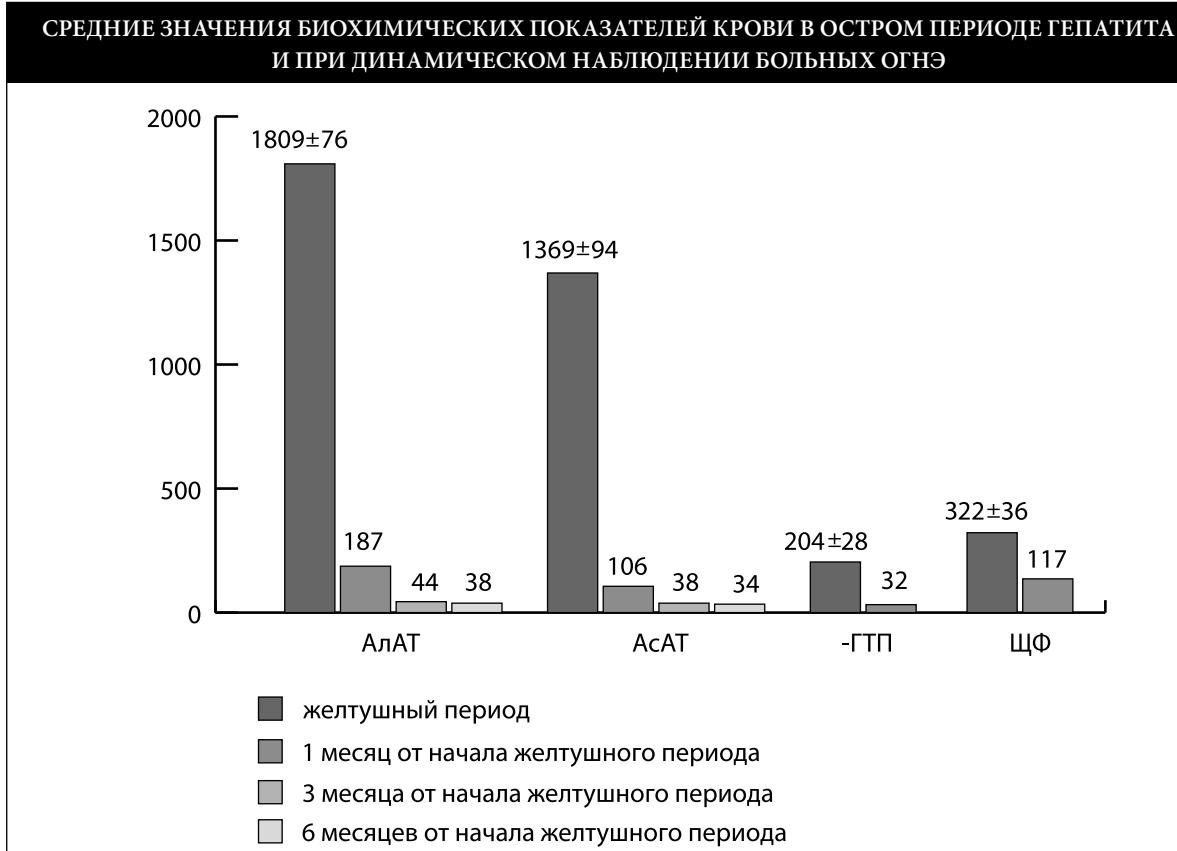


Рис. 2. Уровень нормальных значений АлАТ, AcАТ, γ -ГТП: 0–40 мкмоль/(мин. л), ЩФ — до 100 мкмоль/(мин. л)

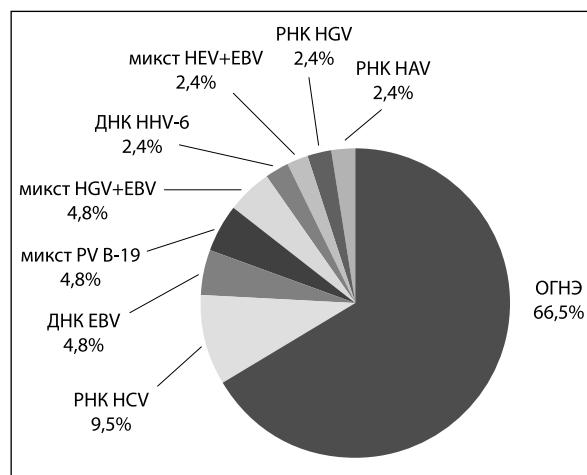


Рис. 3. Частота выявления генетического материала гепатотропных вирусов у больных ОГНЭ методом ПЦР ($n = 42$)

в сыворотке крови, однако у 2 больных (4,8%) была выявлена ДНК EBV при отсутствии иммуноглобулинов класса A, G и M к EBV.

Для исключения аутоиммунной природы гепатита были проанализированы сыворотки крови 34 больных ОГНЭ на наличие AMA и ANA методом непрямой иммунофлюоресценции: AMA выявлены у 5 (14,7%) пациентов при разведении сыворотки 1:10, но при большем разведении (1:20, 1:40, 1:80) результат был отрицательным; ANA выявлены у 1 пациентки (2,9%) при разведении сыворотки 1:10, в разведениях 1:20, 1:40, 1:80 результат отрицательный. Таким образом, ни у одного из 34 больных ОГНЭ AMA и ANA не были выявлены в диагностическом титре.

Таким образом, в исследуемой группе ($n = 42$) у 33,5% больных были выявлены нуклеиновые кислоты гепатотропных вирусов, причем 19% пациентам с ОГНЭ ($n = 8$) детекция методом ПЦР РНК HAV, РНК HCV или РНК HEV позволила установить диагноз вирусный гепатит A, C или E. У 28,6% больных ОГНЭ ($n = 10$) в анамнезе были указания на прием лекарственных препаратов и БАД, а у 37,9% возникновение острого гепатита с каким-либо этиологическим агентом связать не представляется возможным.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты исследования продемонстрировали, что у 11,9% больных ОГНЭ диагноз может быть верифицирован при повторном обследовании в стационаре (на 10–14-й день желтушного периода) на маркеры гепатитов A и C методом ИФА и подтвержден методом ПЦР.

У 7,1% больных ОГНЭ ретроспективно диагностирован ВГЕ и у одного больного подтвержден методом ПЦР. Существенным является тот факт, что из 3 пациентов с подтвержденным вирусным гепатитом E 2 пациента не выезжали за пределы

Москвы и только 1 выезжал в Китай (эндемичная по HEV территория) за 3 месяца до начала заболевания.

Несмотря на выявление ДНК EBV в сыворотке крови у 4,8% пациентов, связать возникновение гепатита с EBV невозможно с абсолютной уверенностью, так как не проводилось подтверждения диагноза выявлением ДНК EBV в пунктате печени [13], а клиническая ситуация (среднетяжелое течение болезни, быстрая положительная динамика заболевания) не требовала проведения биопсии печени. Кроме того, ни у одного больного с наличием ДНК EBV не выявлены маркеры острой EBV-инфекции или ее обострения методом ИФА.

Несмотря на обнаружение ДНК PV B19 у 5% пациентов, связать наличие ДНК PV B19 и острого гепатита не представляется возможным, так как у данных больных отсутствовали классические признаки B19-парвовирусной инфекции: анемия, тромбоцитопения, геморрагическая сыпь. Кроме того, не выявлены анти-PV B19 IgM у больных с наличием ДНК PV B19 в крови, в то время как у 2 пациентов анти-PV B19 IgM были выявлены в отсутствие ДНК PV B-19.

Учитывая то, что этиологическая роль HGV в развитии острого гепатита не доказана [1], выявление РНК HGV в сыворотке крови у 2,4% больных ОГНЭ не позволяет считать, что именно HGV ответствен за желтушную форму острого гепатита у данных пациентов.

Выявление ДНК HHV-6 у 2,4% пациентов не позволяет рассматривать HHV-6 как этиологический фактор ОГНЭ, так как, по данным научной литературы, HHV-6 редко является этиологическим фактором острого гепатита, возникает преимущественно на фоне иммуносупрессии (в том числе у детей), протекает в тяжелой форме и может приводить к летальному исходу [12].

ОГНЭ у пациентов исследуемой группы нельзя связать с новым кандидатом в гепатотропные вирусы, поскольку ДНК NV-F не выявлена ни у одного пациента.

Аутоиммунную природу гепатита исключили у 100% больных ОГНЭ обследованием на наличие аутоиммунных антител в крови, что подтверждается фактом полного выздоровления по клинико-лабораторным данным всех пациентов исследуемой группы.

Из 34 больных ОГНЭ у 10 (29,4%) пациентов в анамнезе зарегистрирован прием лекарственных препаратов и/или БАД в течение 3 месяцев до начала заболевания. Известно, что развитие лекарственного гепатита возможно даже при однократном приеме препарата и гепатотоксичность определенного вещества индивидуальна для каждого пациента. В связи с этим исключить наличие лекарственного гепатита у данных пациентов невозможно, тем более



что после отмены препарата наблюдалась быстрая положительная динамика.

Таким образом, результаты исследования не позволяют однозначно рассматривать гепатотропные вирусы EBV, HHV, TTV в качестве этиологических агентов ОГНЭ у пациентов исследуемой группы, а данные анамнеза и клинико-лабораторная

картина течения заболевания не позволяют исключить у 29,4% пациентов лекарственный гепатит. Несмотря на детальное молекулярно-биологическое и иммунологическое обследование пациентов, включенных в исследование, у 37,9% пациентов связать гепатит с определенным этиологическим фактором не удалось.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шахильдян И.В., Михайлова М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). — М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. — С. 362–366.
2. Михайлова М.И., Кюргян К.К. TTV-кандидат в возбудители посттрансфузионного гепатита // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. — 1999. — № 3 (7). — С. 3–9.
3. Lyra A.C., Pinno J.R., Silva L.K. et al. HEV, TTV and GBV-C/HGV markers in patients with acute viral hepatitis // Braz. J. Med. Biol. Res. — 2005. — Vol. 38, № 5. — P. 767–775.
4. Chau-Ting Yeh, Mei-Lin Tsao, Ying-Chum Lin et al. Novel Single-Stranded DNA Fragment Associated with Human Hepatitis // J. Infectious Dis. — 2006. — Vol. 193. — P. 1089–1097.
5. Fredericks D.N., Relman D.A. Sequence-based identification of microbial pathogens: Reconsideration of Koch's postulates // Clin. Microbiol. Rev. — 1996. — Vol. 0, № 1. — P. 18–33.
6. [Электронный ресурс]. — URL: <http://www.mkb10.ru/>
7. Онищенко Г.Г., Жебрун А.Б. Вирусные гепатиты в российской Федерации-2009. Справочник. — СПб.: НИИЭИ им. Пастера, 2009. — С. 6.
8. Ehrmann J., Krc I. Characteristics of still unknown hepatotropic viruses and a clinical picture of the disease // Vnitr. Lek. — 2000. — Vol. 46, № 4. — P. 235–239.
9. Norvell J.P., Blei A.T., Jovanovic B.D. et al. Herpes simplex virus hepatitis: An analysis of the published literature and institutional cases // Liver Transplantation. — 2007. — Vol. 13. — P. 1428–1434.
10. Schioldt F.D., Shakil O., McGuire B. Viral hepatitis related acute liver failure study group // Am. J. Gastroenterol. — 2003. — № 98. — P. 448–453.
11. Pellise M., Miquel R. Liver failure due to herpes simplex virus // J. Hepatol. — 2000. — № 32. — P. 170–174.
12. Chang Y., Parker M., Nuovo G. et al. Human herpesvirus 6-related fulminant myocarditis and hepatitis in an immunocompetent adult with fatal outcome//Human Pathology, 2009. — Vol. 40. — P. 40–45.
13. Волчкова Е., Пак С., Пархоменко Ю. и др. Тяжелое поражение печени у больных инфекционным мононуклеозом // Врач. — Т. 12. — С. 28–31.