

УДК 616.36-002

И.Б.Латышева, А.Н.Емельянова,
В.С.Едемская, Т.Т.Литвиненко

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА А И ЕГО СОЧЕТАННЫХ ФОРМ

Читинская государственная медицинская академия (ректор – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.В.Говорин)
МУЗ Инфекционная больница г. Читы (главный врач - заслуженный врач РФ Едемская В.С.)

В настоящее время вирусный гепатит А (ВГА) является второй после гриппа вирусной инфекцией по частоте поражения населения. ВОЗ сообщает о приблизительно 1,4 млн. случаев гепатита А, регистрируемых ежегодно. В связи с этим он относится к числу наиболее широко распространенных в мире кишечных инфекций.

Хотя в основной массе случаев вирусный гепатит А представляет собой острую, но доброкачественную инфекцию, протекающую без тяжелых осложнений и хронизации, имеются данные о фульминантной форме инфекции и увеличении случаев ВГА с затяжным течением, возвратном ВГА (двух волновое течение с обострениями или рецидивами болезни) [Балаян М.С., 1983]. Также заслуживает внимания рост сочетаний ВГА с парентеральными вирусными гепатитами. Патогенетические механизмы многоволновых форм ВГА в настоящее время не ясны. Кроме того, по мнению многих авторов [Пиазза М., Друккер Ж., 1995], смешанная инфекция вирусами гепатитов А и В не только не сопровождается интерференцией между ними, но и каким-то образом способствует размножению ВГА. Поппер Н. и соавт. [1995] считают, что иммунологические механизмы при ВГА играют ведущую роль в формировании печеночных поражений.

Вирусные гепатиты представляют серьезную проблему здравоохранения, подлинную угрозу нации ввиду их эпидемического распространения и повсеместного выявления в виде так называемых парентеральных гемоконтактных гепатитов В, С, Д, их неманифестных, а также тяжелых и фульминантных форм [Покровский В.И., 1996; Соринсон С.Н., 1996; Рахманова А. Г., 1997, Ф.И. Ершов, 1999].

Актуальны в настоящее время вирусные гепатиты микст, регистрирующиеся у лиц с насыщенным парентеральным анамнезом [Михайлов М.И., 1994; Дунаевский О.А., 1995; Рахманова А.Г., 1995; Ершов Ф.И., 1999].

1. Значение отдельных возбудителей вирусных гепатитов в возникновении заболеваний

Известно, что при смешанных инфекциях, когда в организме человека развиваются одновременно несколько возбудителей, усложняется механизм взаимосвязи различных патологических процессов, значительно меняется клиническая и морфологическая картина заболевания, что чрезвычайно затрудняет своевременную диагностику, этиологическую расшифровку и выбор оптимальных методов терапии [Зиновьев А.С., 1981]. Ю.И.Ляшенко и А.И.Иванов (1989) отмечают, что микс-инфекции существенным образом отличаются от самостоятельных нозологических форм, вызываемых аналогичными возбудителями, своеобразием развития патологического процесса в организме и клинических проявлений, более тяжелым течением и частыми неблагоприятными исходами. Сочетанная инфекция – не просто "механическое смешение", а динамически изменяющаяся ассоциация, патогенетические особенности которой можно выяснить только на основе известных закономерностей патологических процессов, составляющих ее моноинфекций. Это тем более актуально для ВГ, так как изучение отдельных моноинфекций и их микс-форм началось относительно недавно.

Наиболее неблагополучными территориями по заболеваемости ГА (от 500 до 1000 и более на 100000 населения) в России являются Республика Тыва, Якутия, Забайкалье, Юг России [Асратьян А.А., 1997]. К территориям с низким уровнем заболеваемости ГА относятся Центрально-Черноземный и Центральный экономический районы России, Ленинградская, Мурманская, Новгородская и Вологодская области Северо-Западного региона, некоторые области Поволжья, Урала и Сибири [Ивашкин В.Т., 1995 Шахгильдян И.В., 2001]. Однако показатели заболеваемости отражают лишь распространение клинически манифестных форм, в то время как значительно чаще развиваются безжелтушные и инаппаратные.

Вирусному гепатиту А свойственно сезонное повышение заболеваемости в летне-осенний период. Наряду с сезонным отмечается и циклическое повышение заболеваемости ВГА через 3-5, 7-20 лет, что связано с изменениями иммунной структуры популяции хозяев вируса [Рахманова А.Г., 2001; Брико Н. И., 2001; Каира А.Н., 2000].

Более двух третей случаев микс-инфекций ВГА на фоне хронической инфекции ГВ приходит

на осенне-зимний период. Летом регистрируется не более 10% всей заболеваемости. Резкое смещение максимальной и минимальной заболеваемости ВГА, протекающим на фоне ГВ, отмечают ряд авторов [Бондаренко А.Л., 1995; Шляхтенко Л.И., 2000]. Вероятно, это связано с возможным увеличением инкубационного периода, что соотносится с установленной наклонностью микстгепатита к пролонгированию патологического процесса в целом [Бондаренко А.Л., 2003].

Многими исследователями неоднократно подчеркивается, что в последние годы повсеместно идет "повзросление" ГА - инфекции [Брико Н.И., 2001; Каира А.Н., 2000; Шмавонян М.В., 2000]. Отмечены изменения в возрастной структуре с вовлечением в эпидемический процесс детей старших возрастных групп (12-14 лет), подростков 15-19 лет, а также сейчас отмечается увеличение показателей заболеваемости более старшего возраста. Особенно высокая заболеваемость в группе 15-19 лет - 96,1 и 20-29 лет - 66,7 (на 100 тыс. данного возраста), что свидетельствует о возможности новых путей и факторов передачи гепатита А: пероральное употребление наркотических препаратов, тесные контакты данных лиц в антисанитарных условиях [Каира А.Н., 2000]. При определенных ситуациях - неблагоприятная эпидобстановка в современных условиях, нарастание числа лиц с отягощенным преморбидным фоном - наблюдается повышение заболеваемости у взрослого населения [Брико Н. И., 2001; Антонова Т.В. и соавт., 2000; Шмавонян М.В., 2000]. Впервые за последние годы доказана существенная роль лиц, употребляющих наркотики, в формировании заболеваемости у взрослых, хотя доля парентерального заражения невелика и не превышает 5% [Балаян М.С., 2000; Брико Н. И., 2001; Голосова Т.В., 2003; Каира А.Н., 2000; Ющук Н.Д., 2000]. Не исключается передача ГА в результате оро-генитальных сексуальных контактов [Мукомолов С.Л, 1992].

Источником инфекции является человек с любыми проявлениями болезни. Существенная часть заразившихся людей переносит болезнь в бессимптомной, а потому и нерегистрируемой форме. Клинические проявления зависят от возраста заболевших: субклинические и стертые формы наиболее характерны для детей, в то время как в юношеском возрасте и у взрослых желтушный вариант проявляется с возрастающей частотой. Величина доли субклинических форм составляет у детей 90-95%, а у взрослых - 25-50%. По формам тяжести больные ГА распреде-

ляются следующим образом: легкая - 54,3%, среднетяжелая - 40,9%, тяжелая - 4,8%, при этом основную часть случаев тяжелого ГА (76,9%) составляют взрослые. Имеются данные об увеличении тяжелых и осложненных форм заболевания. У всех больных тяжелой формой на фоне усиления желтухи в течение 7 - 15 дней наблюдается продолжение явлений интоксикации с ее нарастанием. Следует отметить, что ГА, сопровождающийся выраженными признаками холестаза, регистрируется почти исключительно у взрослых в возрасте 16 - 33 лет [Шмавонян М.В., 2000]. Кроме того, регистрируются с большей частотой тяжелые формы ВГА с выраженными проявлениями цитолитического и холестатического синдромов с признаками печеночной энцефалопатии. Микс-гепатит выявляется преимущественно у взрослых 30-35 лет и протекает в тяжелой форме с наклонностью к затяжному течению [Мхитарян А.Л., 2001]. Как показывают проведенные исследования, при сочетании ВГА с хроническими гепатитами В или С отмечается более стойкое сохранение гиперферментемии [Каира А.Н., 2000]. Имеются данные о регистрации более тяжелого течения ВГА на фоне ХВГВ, с осложнениями в виде острой печеночно-клеточной недостаточности [Лебедев В.В., 2000]. Таким образом, показано, что 1/3 заболевших желтушной формой гепатита А составляли взрослые, у которых преобладали тяжелые формы и варианты с выраженным синдромом холестаза. Необходимо верифицировать случаи микс-гепатитов в плане прогнозирования их течения и исходов [Шмавонян М.В., 2002]. Однако работами Н.Д.Ющук (2000) установлено, что тяжелая форма встречается не более чем у 1% больных, преимущественно у лиц старше 40 лет и у пациентов с сопутствующей хронической инфекцией вирусами гепатита В и/или С. По данным В.В Лебедева (2000) у 3 наблюдавшихся больных отмечалось затяжное персистирующее течение гепатита А с сохранением цитолитического синдрома до 3-5, у одного больного - до 10 месяцев.

Можно утверждать, что ВГА, как правило, имеет циклическое течение, не завершается хроническим гепатитом и состоянием вирусонасительства [Лобзин Ю.В., 2003; Соринсон С.Н., 1994; Рахманова А.Г., 2001; Брико Н.И., 2001]. Циклическое течение ВГА наблюдается примерно в 90-95% случаев. Не свойственно ВГА и формирование злокачественных вариантов болезни [Лобзин Ю.В., 2003; Рахманова А.Г., 2001; Брико Н.И., 2001]. Вместе с тем имеются сведения, со-

гласно которым вирусный гепатит А может иметь дляющееся месяцами, затяжное течение в связи с особенностями иммунного ответа организма и вирусной персистенции [Виноградова Е.Н., 1996; Иванов К.С., 1992; Пак С.Г., 1999; Брико Н.И., 2001]. В 5% и более случаев инфекционный процесс приобретает волнообразный характер в виде одного или двух обострений (обычно в пределах 1-3 мес. от начала заболевания, иногда и позднее) [Лобзин Ю.В., 2003]. Вопрос о патогенезе ВГА в настоящее время остается открытым, так как недавно появились сообщения о длительной (более 114 дней) персистенции вируса гепатита А в гепатоцитах с последующей пролонгированной экскрецией с фекалиями [Лебедев В.В., 2000; Шмавонян М.В., 2002].

Затяжные варианты болезни выявляются довольно часто, и среди них особое место занимает ВГА с затянувшейся реконвалесценцией [Муршов Б.Ф., 1992]. Термин "затянувшаяся реконвалесценция" был предложен Е. С. Кетиладзе и соавт. (1983), которые вкладывали в это понятие совокупность клинических и лабораторных данных и прежде всего наиболее часто встречающуюся остаточную гиперферментемию (гипераминотрансфераземию) после 45 суток болезни, но не дольше 3 месяцев [Силюнова Г.И., 1981]. На фоне предшествующих вирусных поражений печени, при хронической интоксикации алкоголем, наркотиками, токсичными лекарственными препаратами, а также у истощенных лиц, особенно при смешанных инфекциях, наблюдаются фульминантные формы болезни (Gust et al., 1992; Debray D. P., 1997; Willner et al., 1998; Shiodt F. V. et al., 1999; Hanna J. N., 2000). Не исключается возможность того, что в результате грубых нарушений диеты, употребления алкоголя, физического перенапряжения, интеркуррентных инфекций в 0,5-1% случаев может возникнуть рецидив болезни - возврат клинических и лабораторных признаков ВГ [Лобзин Ю.В., 2003; Рахманова А.Г., 2001].

Следует отметить, что преимущественно легкое течение ВГА сопровождается у 40% больных затяжной реконвалесценцией [Виноградова Е.Н., 1996]. У таких больных в течение 1,5 месяцев от начала болезни при отсутствии желтухи выявлялись гепатомегалия и гиперферментемия, а из субъективных расстройств отмечались слабость, нарушение аппетита и неприятные ощущения в области правого подреберья или в эпигастральной области. Кроме того, авторами подчеркивается, что гладкое течение ВГА на госпи-

タルном этапе не может служить основанием для вывода о выздоровлении [Виноградова Е.Н., 1996]. Как показывают проведенные исследования, у 9 из 12 больных с затяжным гепатитом длительно выявлялись анти-HAV IgM - на протяжении 6 мес. от начала заболевания. Это соответствует данным литературы, свидетельствующим о возможности волнообразного течения ВГА с длительной циркуляцией специфических IgM [Виноградова Е.Н., 1996, Кетиладзе Е.С., 1983.]. Согласно современным представлениям, анти-HAV IgM, как правило, сохраняются в крови на протяжении первых трех мес. от начала ВГА. Вместе с тем, у больных с серологическим подтверждением ВГА анти-HAV IgM могут выявляться на 8-11-м месяце от начала желтушного периода, что совпадает с повышенной активностью АлАТ [Виноградова Е.Н., 1996]. Считается, что длительная персистенция анти-HAV IgM или их двухфазное выявление клинически соответствует затяжному или хроническому транзиторному гепатиту. Такой гепатит называют либо затяжным, либо хроническим транзиторным, так как спустя 7-12 мес. больные выздоравливали. У больных с хроническим гепатитом на основании результатов многократных определений антигенов и антител можно предполагать наличие носительства вирусов гепатита В и С с манифестиацией хронического гепатита или его диагностикой на этапе диспансеризации [Виноградова Е.Н., 1996].

В настоящее время обсуждается тригерная роль вируса гепатита А в развитии аутоиммунного гепатита I типа, особенно у лиц с генетической предрасположенностью [Пак С.Г., 1999; Рахманова А.Г., 2001; Серов В.В., 2002; Skoog S.M. et al., 2002]. Многие исследователи предполагают наличие иммунных механизмов, лежащих в основе формирования аутоиммунных нарушений, не только на высоте цитолитического синдрома, но и в периоде реконвалесценции у больных с острым ВГА. Цитотоксические Т-лимфоциты прикрепляются к мишени в результате специфического "узнавания" поверхностного антигена, связанного с молекулами HLA I класса. В результате клетка-мишень уничтожается. В дальнейшем этот комплекс антигена HLA с антигеном вируса может распознаваться как чужеродный и запускать целый ряд аутоиммунных реакций [Пак С.Г., 1999]. Однако остается неясным влияние длительной персистенции вируса гепатита А на формирование аутоиммунных реакций [Пак С.Г., 1999].

В общей структуре острых вирусных гепатитов ГА составляет от 43 до 63% [Каира А.Н., 2000]. В настоящее время отмечается преобразование этиологической структуры вирусных гепатитов: заболеваемость ВГА существенно снижается, регистрация больных парентеральными гепатитами В и С возрастает [Лебедев В.В., 2000]. Отличительной чертой распространения вирусных гепатитов в настоящее время является увеличение удельного веса смешанных форм (В+С, А+В, А+В+С и др.), которые представляют несомненный интерес с научно-теоретических и практических позиций [Бондаренко А.Л., 2003].

Данные об особенностях течения ВГА при одновременном инфицировании несколькими гепатотропными вирусами единичны. Полагают, что смешанная инфекция может приводить к более глубокому поражению печеночной ткани и даже к летальным исходам [Vento S., 1998]. В тоже время есть свидетельства того, что течение смешанной инфекции обычное и не отличается большей тяжестью течения [Байгалмаа Е., 1998]. Следует отметить, что изучение иммунного статуса при микс-гепатите А+В практически не проводилось.

Полагают, что при инфицировании HAV больных ХГВ и ХГС в разгар болезни происходит временное угнетение репликации HBV и HCV, вероятно, за счет индукции HAV выработки эндогенного α -интерферона [Максимов С.Л., 2003]. После выздоровления от ВГА маркеры репликации HBV и HCV вновь начинают обнаруживаться в сыворотке крови [Vento S., 1998]. Возможно, с возобновившейся репликацией связана длительная (до года) повышенная активность АЛТ у больных, перенесших ВГА на фоне HCV-инфекции, отмечена как особенность течения [Байгалмаа Е., 1998; Максимов С.Л., 2003].

Таким образом, имеющаяся модификация эпидемического процесса ВГА в последние годы с регистрируемыми изменениями клинического течения заболевания ставят задачи объективной оценки этого явления, требуют совершенствования организации верификации диагноза и адекватного изучения популяционного иммунитета [Лебедев В.В., 2000].

2. Патогенез ВГА

Согласно современным взглядам, возбудитель ВГА обычно внедряется в организм человека через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, размножается в эндотелии тонкой кишки, мезентериальных лимфоузлах, затем

гематогенно попадает в печень, где проникает в ретикулоцитарные клетки Купфера, в паренхиматозные клетки печени (гепатоциты) и повреждает их [Лобзин Ю. В., 2003]. В дальнейшем возбудитель поступает с желчью в кишечник и затем выделяется с фекалиями из организма больного [Лобзин Ю. В., 2003; Брико Н. И., 2001]. Но А.Г. Рахмановой и соавт. (2001) приводятся данные о наличии иммуноопосредованного цитолиза при ВГА. Они считают, что на стадии первичной репликации вируса отчетливых повреждений гепатоцитов не обнаруживается. Новые поколения вирусов выделяются в желчные канальцы и далее поступают в кишечник и выделяются с фекалиями во внешнюю среду. Часть вирусной массы проникает в кровь, обуславливая развитие интоксикационной симптоматики проморального периода.

Наличие только лишь прямого цитопатического действия при инфицировании вирусом гепатита А сомнительно. Повреждения гепатоцитов, возникающие в ходе дальнейшего течения ВГА, обусловлены не репликацией вируса, а иммуноопосредованным цитолизом. Это подтверждается в ряде работ как экспериментального, так и клинического характера, где приводятся данные, что гепатоциты повреждаются не за счет прямого цитопатического действия вируса, а в результате иммунопатологических механизмов, им запускаемых [Пак С.Г., 1999; Рахманова А.Г., 2001; Ющук Н.Д., 2000]. Это находит подтверждение в том, что имеется "несовпадение" периода максимальной репродукции вируса и наличия биохимических признаков цитолиза гепатоцитов. Более того, на фоне пика уровня печеночных трансаминаз выявляется и максимальный уровень специфических антител иммуноглобулинов класса M. Совпадение пика анти-HAV IgM с подъемом уровня трансаминаз подтверждает мысль об участии клеточного звена иммунитета в поражении печени. А. Vallbracht и соавт. (2001) выявили наличие специфических Т-лимфоцитов в печеночной ткани при инфицировании вирусом гепатита А, и показали, что во время острой фазы заболевания доминируют CD8+ лимфоциты, а CD4+ в период разрешения инфекционного процесса. Одновременно на высоте обострения процесса было зарегистрировано большое количество NK-клеток. Все CD8+ клетки проявляют выраженную цитотоксичность против инфицированных вирусом гепатита А фибробластов и производят гамма-интерферон, который в свою очередь усиливает экспрессию антигенов HLA I класса на гепато-

цитах, а также потенцирует активирующий эффект макрофагов во время вирусной элиминации. Доказано, что поражение печени опосредуется клеточным звеном иммунитета, т.е. во время острого инфекционного процесса при гепатите А цитотоксические Т-клетки распознают и лизируют инфицированные вирусом аутологические мишени, что совпадает с подъемом уровня трансамигназ [Karayiannis P., 1994]. При затяжном течении вирусного гепатита А специфический киллинг инфицированных гепатоцитов происходит на 2-3-й неделе от начала желтушного синдрома и опосредуется системой гистосовместимости.

Результаты исследований иммунитета по HAV в России стали публиковаться в 90-е годы [Алейник М.Д., 1997; Ивашкин В.Т., 1995]. Однако, несмотря на значительные успехи в изучении механизмов развития различных клинических форм гепатита А, роль иммунной системы в элиминации вирусов окончательно не определена [Бондаренко А.Л., 2000]. Работ, посвященных состоянию иммунитета при ВГА очень мало, а приведенные в них данные весьма противоречивы [Томилка Г.С., 2001; Старостина И.С., 2002].

ВГА обладает достаточно высокой иммуногенностью и уже с первых дней болезни индуцирует специфическую сенсибилизацию лимфоцитов. Ключевое значение в элиминации вируса придается лизису инфицированных гепатоцитов натуральными киллерами. Анти-HAV вместе с лимфоцитами-киллерами осуществляют антителозависимый цитолиз гепатоцитов. Благодаря действию комплексных иммунных механизмов (усиление интерферонопродукции, активизация естественных киллеров, антителопродукция и активность антителозависимых киллеров) репликация вируса прекращается, и происходит его элиминация из организма, наступающая, как правило, с появлением желтухи [Лобзин Ю.В., 2003; Рахманова А.Г., 2001; Старостина И.С., 2002].

А.Л.Бондаренко (1995) установлено, что развитие острого гепатита А сопровождается транзиторными изменениями иммунного ответа, проявляющимися незначительной Т-лимфоцитопенией, увеличением уровней IgG, M, A и снижением бактерицидности нейтрофилов в стимулированном пирогеналовом teste. При затяжном течении ВГА отмечаются более значительные иммунологические сдвиги, заключающиеся в умеренном снижении количества и функциональной активности Т-лимфоцитов, дисбалансе иммунорегуляторных клеток - преобладает снижение CD8+ лимфоцитов; угнетении поглотительно-метаболичес-

кой активности нейтрофилов. Более интенсивный иммунный ответ к вирусу гепатита А при затяжном течении инфекционного процесса по сравнению с острым, вероятно, обуславливает более выраженный и пролонгированный синдром цитолиза. В динамике заболевания отмечается отсутствие положительных изменений в уровне экспрессии дифференцированных антигенов клетками CD3+, CD4+, CD8+ и IgG, IgM, IgA, затягивается восстановление функциональной активности Т-лимфоцитов и нейтрофилов по сравнению с острым течением гепатита А [Бондаренко А.Л., 2000]. Полученные данные рекомендовались для использования в качестве прогностических критериев затяжного гепатита А.

Наблюдения И.С. Старостиной и соавт. (2002) подтверждают, что выявляются заметные нарушения в Т-клеточном звене иммунитета в виде выраженной относительной и абсолютной Т-лимфопении, снижение содержания Т-хелперов при практически полном отсутствии изменений уровня Т-супрессоров и как следствие этого существенное снижение иммунорегуляторного индекса. Нарушения в В-клеточном звене иммунитета характеризовались сочетанным абсолютным и относительным повышением содержания В-лимфоцитов. Установлено, что при ВГА происходит гиперпродукция всех иммуноглобулинов, особенно IgM и IgA, значительно повышается содержание ЦИК, при этом нормализации их содержания в периоде реконвалесценции не наблюдается, за исключением IgA [Старостина И.С. и соавт., 2002].

С момента внедрения вируса в гепатоциты индуцируется синтез интерферонов, ведущих к мобилизации естественных киллеров (ЕК) - одного из ключевых факторов, обеспечивающих элиминацию возбудителя, наблюдается сенсибилизация лимфоцитов к антигену вируса-возбудителя и к печеночно-специфическому липопротеиду [Лобзин Ю.В., 2003; Рахманова А.Г, 2001; Старостина И.С. и соавт., 2002].

Установлено, что при ВГА повышается уровень ИЛ-1, коррелирующего с тяжестью патологического процесса, причем значительное повышение этого цитокина отмечается в острый период с тенденцией к снижению в период реконвалесценции, но без достижения нормальных значений. Увеличение концентрации ИЛ-6 выявляется только при среднетяжелом течении заболевания без тенденции к нормализации. Вместе с тем, отсутствуют изменения ИЛ-6 и ФНО- α при легком течении ВГА. В то же время, у больных

ВГА среднетяжелого течения в периоде разгара обнаруживается повышенное содержание ФНО- α с тенденцией к усилению в период реконвалесценции [Волчкова Е.В., 2000].

Полученные результаты свидетельствуют о роли иммунологических реакций в течении ВГА, причем интенсивность этих реакций определяет тяжесть течения заболевания.

Со стороны клеточного, гуморального иммунитета в разгар ВГА на фоне хронической ГВ-инфекции наблюдается умеренное увеличение абсолютного количества лимфоцитов как за счет Т- и В-клеток, так и за счет функционально неполнценных лимфоцитов [Бондаренко А.Л., 1995].

Относительный дефицит CD4- и CD8-лимфоцитов, функциональная недостаточность Т-клеток наблюдается при затяжном течении и ВГА в отличие от его циклических форм [Бондаренко А.Л., 1995]. Под влиянием вирусов гепатита А и В происходит также снижение фагоцитарной активности крови, что затрудняет элиминацию HAV. Таким образом, недостаточность клеточного звена иммунитета и фагоцитоза является фактором, способствующим пролонгированному течению инфекции ГА на фоне хронической инфекции ГВ и формированию стойких остаточных явлений. Тем не менее, высокая иммуногенность HAV приводит к адекватной реакции В-системы иммунитета в виде увеличения абсолютного и относительного количества клеток, несущих маркеры CD21+ по сравнению с контролем, а также выраженного повышения концентрации сывороточных IgM и IgG. Это в конечном итоге обуславливает элиминацию HAV из макроорганизма и завершение связанного с ним патологического процесса в печени [Бондаренко А.Л., 2003].

Таким образом, имеющаяся в последние годы модификация эпидемического процесса ВГА с регистрируемыми изменениями клинического течения заболевания ставят задачи адекватного изучения иммунопатогенеза этого заболевания и его микс-форм.

2. Антонова Т.В., Яковлева И.А., Шаповаленко Р.В., Козлова В.С. // Влияние сопутствующих хронических интоксикаций на проявления вирусного гепатита А. / Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург. Материалы международной конференции : Инфекции, обусловленные иерсиниями (иерсиниоз, псевдотуберкулез) и другие актуальные инфекции. Избранные тезисы по гепатиту А и Е. МЗ РФ Санкт-Петербург 29-31 мая 2000 г. - С. 40.
3. Байгалмаа Е. Гепатит А у лиц с HCV-инфекцией : дисс. ... канд. мед. наук / - Москва, 1998. - 20 с.
4. Балаян М.С. Вирусные гепатиты // Новое в трансфузиологии. - 2000. - №25. С.67-74.
5. Бондаренко А.Л. Клинико-иммунологические аспекты вирусного гепатита А и В у подростков : дисс. ... д-ра мед. наук. - СПб, 1995.- 40 с.
6. Вирусные гепатиты сочетанной этиологии и новые задачи по контролю за этими инфекциями. / Л.И. Шляхтенко, С.Л. Мукомолов, И.А. Левакова и др. // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2000. - Т.10. - №3. - С. 28-31.
7. Вирусные гепатиты. Клиника. Диагностика. Лечение. / Ю. В. Лобзин, К. В. Жданов // СПб., Фолиант. - 2003. - с.20-21.
8. Возрастно-половые и некоторые клинические особенности вирусного гепатита А в г. Уфе / Г.Е.Ефимов, А.Х.Турьянов, Т.В.Карпина и др. // Материалы Всероссийской конференции инфекционистов. - М.-Волгоград, 1996. - С. 141-142.
9. Голосова Т.В., Никитин И.К. // Гемотрансмиссивные инфекции / Мед. информ. агентство, - М. - 2003. - с.13.
10. Заболеваемость и иммунная структура населения при вирусном гепатите А в различные фазы развития многолетних эпидемических циклов / Л.И. Шляхтенко, С.Л. Мукомолов, И.А. Левакова, Е.П. Шаргородская // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2000. - №3. - с. 28-31.
11. Зиновьев А.С., Маренюк В.Ф., Егорова Л.С. Некоторые итоги изучения патогенеза смешанных инфекций // Смешанные инфекции и инвазии. - Омск, 1981. - С. 4-13.
12. Иванов К.С., Мурашов Б.Ф., Капустин В.М. / Вирусный гепатит А и возможные механизмы затянувшейся реконвалесценции // Клиническая медицина - 1992, - 70 с.
13. Ивашин В.Т. Эпидемиология и профилактика вирусных гепатитов // Рус. мед. журнал. - 1995. - №4. - с. 9-10.
14. Ивашин В.Т. Эпидемиология и профилактика вирусных гепатитов // Рус. мед. журн. - 1995. - № 1. - С. 9-10.
15. Интенсивность и тенденции развития эпидемического процесса гепатитов А и В на отдельных территориях / А.А.Асратьян, Л.И.Шляхтенко, Н.Б.Сипачева и др. // Материалы VII съезда Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. - М., 1997. - Т. 2. - С. 206-207.

ЛИТЕРАТУРА

1. Актуальные вопросы эпидемиологии и профилактики энтеральных вирусных гепатитов в России / Шахгильян И.В., Онищенко Г.Г., Счастный Э.И. и др. // Журн. Микробиологии - 1994. - №5. - с. 20-25.

16. Каира А.Н. Особенности ВГА в Московской области / Центр ГСЭН московской области, г. Мытищи / / Материалы международной конференции : Инфекции, обусловленные иерсиниями (иерсиниоз, псевдотуберкулез) и другие актуальные инфекции. Избранные тезисы по гепатиту А и Е. МЗ РФ Санкт-Петербург 29-31 мая 2000 г. - С. 45.
17. Клинико-иммунологические особенности гепатита А / А.Л.Бондаренко, В.Н.Устюжанинов // Кировская государственная медицинская академия, г. Киров. // Материалы международной конференции : Инфекции, обусловленные иерсиниями (иерсиниоз, псевдотуберкулез) и другие актуальные инфекции. Избранные тезисы по гепатиту А и Е. МЗ РФ Санкт-Петербург 29-31 мая 2000 г. - С. 36.
18. Клинико-эпидемиологическая и иммунологическая характеристика гепатита А на фоне хронической инфекции гепатита В / А.Л.Бондаренко, В.Н.Устюжанинов, С.Л.Казаковцев, С.В.Барамзина, М.В.Савиных // Эпидемиология и инфекционные болезни - 2003, №6 - С. 15-18.
19. Клиническая иммунология. Руководство для врачей / под ред. акад. РАМН Е.И.Соколова. - М. : Медицина, 1998. - 272 с.
20. Ляшенко Ю.И., Иванов А.И. Смешанные инфекции. - Л.: Медицина, 1989. - 240 с.
21. Мукомолов С.Л., Валькова И.В., Чайка Н.А. Вирусные гепатиты. СПб, 1992. - 96 с.
22. О некоторых клинических аспектах вирусного гепатита А / М.В.Шмавонян, А.Л.Мхитарян, Г.Г.Мелик-Андреасян, Д.С.Вопян, Ю.Т.Алексанян, М.Р.Козмоян // Русский мед. журн. - т.4. - №3. - С. 10.
23. О некоторых причинах затяжных форм вирусного гепатита А / Е.Н.Виноградова, А.А.Яковлев, Т.П.Демиденко // Клиническая медицина -1996. - №9. - С.29.
24. Особенности иммунного ответа при остром вирусном гепатите А / И.С.Старостина, Г.С.Томилка, О.Е.Троценко, Л.А.Балахонцева, В.М.Дурнева, Г.В.Рязанцева / / Материалы конференции "Актуальные проблемы инфекционной патологии на Дальнем Востоке" - Хабаровск : ХНИИЭМ, 2001. -С. 105-109.
25. Особенности течения и исходы гепатита А у инфицированных HCV и ВИЧ / С.Л. Максимов, А.В. Кравченко, Г.М. Кожевникова, Р.Ф. Максимова // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2003. - №6. - С.21-24.
26. Пак С.Г., Волчкова Е.В., Умбетова К.Т. // Клинико-патогенетические особенности течения вирусного гепатита А // Тер. архив, - 1999. - №11. - С. 8-10.
27. Патогенетическая роль регуляторных цитокинов в течении вирусного гепатита А / Е.В. Волчкова, М.Н. Алленов, К.Т. Умбетова, М.Б. Свиридова, Г.А. Данилина, СВ. Грачев //Материалы международной конференции : Инфекции, обусловленные иерсиниями (иерсиниоз, псевдотуберкулез) и другие актуальные инфекции. Избранные тезисы по гепатиту А и Е. МЗ РФ Санкт-Петербург 29-31 мая 2000 г. - С. 30.
28. Пути совершенствования системы эпиднадзора за вирусным гепатитом А / М.Д.Алейник, Т.Н.Быстро-ва, Н.М.Чиковитова и др. // Материалы VII съезда Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. - М., 1997. - Т. 2. - С. 205-206.
29. Рахманова А.Г., Неверов В.А., Пригожина В.К. // Инфекционные болезни/ Руководство, Москва, Харьков, Минск, 2001, - С. 84-125.
30. Серов В.В., Апросина З.Г. Хронический вирусный гепатит.- М.: Медицина, 2002. -- 384 с.
31. Смешанные инфекции / БМЭ. - 3-е изд. - Т. 23. - С. 454-456.
32. Современные особенности течения вирусного гепатита А / Б.М.Сидаков, Р.Ф.Максимова, Л.В.Ефремова, Г.К.Петина // Материалы Всероссийской конференции инфекционистов. - М.-Волгоград, 1996. - С. 167.
33. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты в клинической практике. - СПб: Теза, 1996. - 306 с.
34. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. СПб.: Теза, 1997. - 325 с.
35. Соринсон С.Н. Инфекционные болезни в поликлинической практике.- М., 1994. - 280 с.
36. Характеристика иммунного ответа при остром вирусном гепатите А / И.С. Старостина, О.Е. Троценко, Л.А. Балахонцева, В.М. Дурнева, Г.В. Рязанцева / / Материалы II российской научно-практической конференции по вопросам ВИЧ-инфекции и парентеральных вирусных гепатитов. г. Сузdalь 1 - 3 октября 2002 г. - С. 36.
37. Эпидемиологическая ситуация по вирусным гепатитам в г. Уфе / Г.Е.Ефимов, М.Х.Турьянов, А.Х.Турьянов и др. // Материалы Всероссийской конференции инфекционистов. - М.-Волгоград, 1996. - С. 143-144.
38. Ющук Н.Д., Климова Е.А. Острые вирусные гепатиты // РМЖ. - т. 8. - №17. - 2000 . - С. 47.
39. Battegay M., Gust J., Feinstone S. Principles and Practice of Infectious Diseases.- 1995 . P.1636-1656.
40. Inhibition of IL-1 induced tissue factor syntensis and procoagulant activity (PCA) in purified human monocytes by IL-4, IL-10 and IL-13 / L.T. Osnes, A.B. Westvik et al. // Cytokine. - 1996. - Vol.8, - №11. - P.22-27.
41. Karayiannis P., O'Rourke S., Waters J. Viral Hepatitis and Liver Disease. - Tokyo. 1994. P. 155-157