На правах рукописи

НГУЕН ЗУЙ ФОНГ

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО - ЛАБОРАТОРНАЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОСОБЕННОСТИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В и С У ЛИЦ ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА во ВЬЕТНАМЕ**

14. 00. 10 - инфекционные болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург 1997

Работа выполнена в Санкт-Петербургской Государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова.

**Научные руководители :**

академик МАНЭБ, доктор медицинских наук, профессор В. В. Нечаев

доктор медицинских наук, профессор Т. В. Сологуб

**Научный консультант :**

доктор медицинских наук С. Л. Мукомолов

**Официальные оппоненты :**

доктор медицинских наук, профессор Л. И. Шляхтенко

доктор медицинских наук, профессор В.А. Постовит

**Ведущая организация :**

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова

Зашита диссертации состоится “ ” 1997 г. в часов на заседании диссертационного совета Санкт-Петербургской Государственной Медицинской Академии им. И. И. Мечникова ( 195067, Санкт-Петербург , Пискарёвский пр., дом 47 ).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Санкт-Петербургской Государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова.

Автореферат разослан “ ” 1997 г.

Ученый секретарь диссертационного совета доктор медицинских наук, профессор А. Г. Бойцов

**Актуальность исследования**

Вирусные гепатиты являются широко распространенными заболеваниями среди населения. По данным ВОЗ, в мире насчитывается более двух миллиардов инфицированных вирусом гепатита В ( HBV ), из них - около 350 миллионов являются хроническими “носителями” НВsАg ( WHO - “ Control of hepatitis B”, 1992; WHO “Hepatitis B: Immunisation of new borne infants”, 1992; Takusei U et al., 1994; Lee S. S., 1996; “Мировой опыт профилактики гепатита В”- SmithКline Beecham- 1997). Ежегодно из числа “носителей” примерно два миллиона человек умирает от цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы ( ГЦК ) , а в странах Восточной, Юго-Восточной Азии, Африки в 80% этиологической причиной ГЦК является НВV (Всемирный форум здравоохранения - ВОЗ - Женева , 1990 г. ).

После открытия и выделения генома вируса гепатита С (HCV) внимание ученых и практических врачей привлекает к себе эта инфекция. По данным ВОЗ, 3% населения земного шара инфицировано HCV, причем, более 170 млн. из них являются хроническими носителями. Вирус гепатита С обладает высокими хрониогенными и онкогенными потенциями, которые в несколько раз превышают таковые вируса гепатита В .

Вьетнам относится к регионам с высокой интенсивностью циркуляции вирусов гепатитов, в частности, вирусов гепатита В и С , уровень “носительства” которых среди здорового населения колеблется от 6 до 20% (Hoang Т.N. и Nguyen Т.V., 1991 г., WER, 1997). В связи с этим во Вьетнаме и, в частности , в г. Хошимине стала разрабатываться система мероприятий по борьбе с вирусными гепатитами (ВГ). Несмотря на некоторые успехи, достигнутые в изучении этой проблемы, многие эпидемиологические и клинические аспекты остаются до конца не раскрытыми. Так, в республике Вьетнам недостаточно изучены вопросы, касающиеся источников инфекции, в частности не определена роль женщин фертильного возраста и беременных, не изучены эпидемиологические закономерности НBV- инфекции в целом, причины высокого уровня “носительства” HBsAg у детей и у лиц фертильного возраста , не установлены закономерности и движущие силы эпидемического процесса, пути , факторы передачи инфекции, в том числе возможности реализации вертикального механизма.

В стране и городе отсутствовала обязательная регистрация заболеваний вирусными гепатитами, следовательно не осуществлялся эпидемиологический надзор за ними.

Во Вьетнаме до сих пор не установлен уровень распространённости ГС, не налажено обследование доноров крови на наличие антител к НСV. Вместе с тем известно, что у больных отделения гемодиализа в г. Хошимине частота выявления антител к HCV достигает 54% (Pham Song et al., 1994 г). Можно предположить, что во Вьетнаме, как и на всех других территориях с высокой интенсивностью циркуляции вируса гепатита В , большинство случаев инфицирования происходит в детстве. Дети могут быть “носителями” HBsAg с момента рождения, заражаться от матери как перинатально, так и постнатально ( Pham Song, Dao Dinh Duc et al., 1994, Buu Mat, Vu T.T.H. et al., 1994 ). По данным ВОЗ, хроническими “носителями” HBsAg становятся от 70 до 90 % детей родившихся от матерей - “носительниц” (Бюллетень ВОЗ -1988 ; Всемирный форум здравоохранения ВОЗ - 1990).

Недостаточно изучены особенности клинического течения ГС у женщин фертильного возраста.

В связи с вышеизложенным изучение эпидемиологических закономерностей и распространенности, а также особенностей клинического течения ГВ и ГС у лиц фертильного возраста является актуальной научной задачей. Разработка мер борьбы и профилактики ВГВ и ВГС на региональном уровне отвечает практическим задачам здравоохранения Вьетнама .

**Цель и задачи исследования**

Цель работы: на основе изучения эпидемиологических закономерностей, особенностей циркуляции вирусов гепатитов В и С среди населения Хошимина, характера источников разработать мероприятия, направленные на профилактику этих заболеваний. Определить особенности клинического течения НВV- и НСV- инфекций у лиц фертильного возраста и установить возможность инфицирования детей, рождённых от матерей , страдающих НВ- вирусной инфекцией.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи :

1. По регистрационным данным провести ретроспективный эпидемиологический анализ госпитальной заболеваемости вирусными гепатитами в г. Хошимине за 1985-1995 гг.
2. Изучить этиологическую структуру острых вирусных гепатитов в г. Хошимине.
3. Определить по HBsAg и анти-HCV распространённость ГВ и ГС среди различных групп населения Хошимина ( доноры, беременные ).
4. Изучить частоту и динамику появления НВsAg у детей , рожденных от матерей, страдающих НВ-вирусной инфекцией.
5. Выявить особенности клинического течения острого вирусного гепатита В и С у женщин фертильного возраста и установить влияние вируса ГВ на течение беременности, родов и состояние здоровья новорождённых.
6. Разработать методические рекомендации для врачей практического здравоохранения Вьетнама по борьбе и профилактике ВГВ и ВГС.

**Положения , выносимые на защиту**

1 Регистрируемый эпидемический процесс вирусных гепатитов в г. Хошимине характеризуется низкой интенсивностью и не отражает истинной эпидемической ситуации в регионе.

2 Широкая распространённость скрыто протекающих форм эпидемического процесса ВГВ и ВГС в здоровой популяции населения (доноры и беременные) обуславливает высокий уровень инфицирования детей и популяции в целом.

3 Острые ВГВ и ВГС у женщин фертильного возраста г. Санкт-Петербурга протекают преимущественно в среднетяжёлой форме. При ВГС, как правило, длительно сохраняется гепатомегалия, гиперферментемия, имеется чётко выраженная тенденция к хронизации процесса.

4 Неблагоприятное влияние вируса ГВ на течение беременности, проявляется угрозой её прерывания, преждевременными родами, гипотоническими кровотечениями в раннем послеродовом периоде.

**Научная новизна**

Впервые в г. Хошимине на большом фактическом материале были изучены эпидемиологические закономерности и особенности эпидемического процесса ВГ, установлена структура острых вирусных гепатитов, выявлена истинная распространённость HBV- и HCV-инфекции в отдельных группах населения (доноры, родильницы и их дети). В сравнительном аспекте изучены особенности клинического течения ГВ и ГС у лиц фертильного возраста. Установлено, что острый вирусный гепатит В и С у женщин фертильного возраста протекает, в основном, в среднетяжелой форме с длительно сохраняющейся гепатомегалией, а при остром вирусном гепатите С и гиперферментемией.

**Практическая ценность работы**

В условиях высокого уровня циркуляции вируса гепатита В в республике Вьетнам обоснована необходимость активного выявления в группах риска с обязательной регистрацией всех больных и “носителей” НВsAg. С целью снижения заболеваемости , уровня “носительства” и уменьшения неблагоприятных клинических и эпидемиологических последствий во Вьетнаме доказана необходимость обследования доноров и лиц фертильного возраста на маркёры вирусов гепатитов В и С. Предложенный комплекс мероприятий будет направлен на предотвращение хронизации процесса и тем самым - неблагоприятных эпидемиологических последствий.

Установлено, что у лиц фертильного возраста ОВГВ и ОВГС протекают, в основном, в среднетяжелой форме, поэтому имеет место реальная угроза развития специфических осложнений, оказывающих влияние на прогноз заболевания и состояние здоровья детей.

По результатам работы опубликованы методические рекомендации: “Система эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами среди населения города” на вьетнамском языке, которые внедрены в практическую работу городского центра профилактической медицины и центра тропических болезней г. Хошимина.

**Апробация работы.**

Материалы диссертации использованы в подготовке методических рекомендации по профилактике ВГВ и ВГС во Вьетнаме .

Результаты работы доложены на научной конференции СПбГМА в апреле 1994 года ; на международной конференции “Идеи Пастера в борьбе с инфекциями” - СПб в июне 1995 года; на 2-ой Российской научно-практической конференции с международном участием, Москва - октябрь 1997 года; а также изложены в методических рекомендациях “ Система эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами среди населения города ” на вьетнамском языке.

Материалы диссертации используются в лекционном курсе и на практических занятиях кафедры инфекционных болезней с курсом тропической медицины СПбГМА им. И. И. Мечникова.

**Публикации**

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ.

**Структура и объём диссертации**

Работа изложена на 150 страницах машинописного текста, состоит из введения, 6 глав, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложения. Список литературы содержит ссылки на 81 русских и 138 иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 32 таблицами, 10 рисунками.

**Материалы, объём и методы исследования**

Характер и объём исследований по изучению клинико-эпидемиологической характеристики и особенностей вирусных гепатитов В и С во Вьетнаме у лиц фертильного возраста определялись актуальностью и недостаточной изученностью НВV- и HCV- инфекции в целом в стране, в том числе и в городе Хошимине.

Работа включает следующие разделы :

**1 - Анализ основных закономерностей и особенностей эпидемического процесса острых вирусных гепатитов без этиологической расшифровки в городе Хошимине за 1985-1995 гг. по материалам регистрации в центре профилактической медицины города ( бывшая городская санэпидстанция ).** Он включает ретроспективный эпидемиологический анализ случаев вирусных гепатитов за 11 лет , госпитализированных в стационары, среднемноголетнюю помесячную динамику заболеваемости острыми вирусными гепатитами без этиологической расшифровки, группы риска и т.д.

**2 - Изучение эпидемиологических особенностей скрытой циркуляции вируса гепатита В и С среди здорового населения г. Хошимина путём исследования на маркёры вируса В и С проб крови у доноров и у беременных женщин.** Сыворотки крови были взяты у 361 донора (153 сыворотки в сентябре 1993 и 208 - в марте 1995) из центра гематологии и переливания крови города и у 319 беременных женщин (51 сыворотка в феврале 1994 и 268 сывороток в марте 1995), обратившихся в женскую консультацию больницы Ту-Зу - город Хошимин, Вьетнам.

Все пробы крови забирались из вены одноразовыми иглами, сохранялись в портативных морозильниках, а затем доставлены в лабораторию НИИЭМ им. Пастера ( город Санкт-Петербург ) для исследования. Использовали Kit-monolisa диагностикум в иммуноферментном анализе ( ИФА ) для выявления HBsAg. Определение анти-HCV в сыворотках крови проводилось с помощью оригинальной тест-системы второго поколения, разработанной сотрудниками НИИЭМ им. Пастера. Проведено также серотипирование позитивных сывороток на анти-HCV. Параллельно в качестве контроля использовали тест-системы фирмы Ortho.

**3 - Проведено иммуно-серологическое исследование 300 пар сывороток крови “мать-ребёнок” в больнице Ту-Зу ( город Хошимин ).** У детей сыворотки брались в динамике пятикратно : сразу после рождения, на третьем, шестом, девятом и двенадцатом месяце. Сыворотки доставлены в иммунологическое отделение больницы СНОRAY( город Хошимин ) для определения HBsAg методом ЕLISA c биологическим продуктом фирмы Diag-Pasteur ( Франция ).

**4 -** **С целью расшифровки этиологической структуры ВГ , проведено обследование 129 больных, поступивших в отделение “Гепатопатологии” центра тропических болезней города Хошимина** в период с 1-го марта по 31-ое июля 1996 с первичным диагнозом “ Вирусный гепатит - желтушная форма ”. Оперативным методом на них заполнены стационарные карты, проведено лабораторное исследование и наблюдение.

В сыворотке каждого больного определялись следующие маркёры : HBsAg; IgM-anti HBc; IgM-anti HAV и IgM-anti HEV методом ELISA с помощью тест-системы фирмы Abbott-USA. Исследования проводились в лаборатории центра тропических болезней ( г. Хошимин ). Принципы диагностики : если у больного обнаруживается IgM-anti HAV , то у него ставился диагноз вирусного гепатита А ; Если у пациента определялись IgM-anti HВc или HBsAg , то у него диагностировался вирусный гепатит В. При детекции у больного anti-HCV формулировали диагноз вирусного гепатита С и, наконец, при наличии у больного IgM-anti HEV cтавили диагноз вирусного гепатита Е.

**5 - Дана клинико-лабораторная и эпидемиологическая характеристика НBV- и HCV-инфекции у 548 женщин фертильного возраста, госпитализированных в больницу № 30 им. С.П.Боткина.** Все женщины разбиты на три группы :

Первая группа включала 185 женщин, поступивших в стационар по поводу вирусного гепатита В в период с января 1992 года по июль 1994 года.

Вторая группа - 55 женщин, поступивших в стационар по поводу вирусного гепатита С в период с января 1996 года по июль 1996 года.

Третья группа - 308 беременных женщин с НВs - антигенемией, поступивших в стационар по поводу родоразрешения в период с первого января 1994 года по шестого июня 1996 года. Сыворотки детей, родившихся от этих матерей, были взяты однократно сразу после рождения и исследованы на наличие НВsAg в иммунологической лаборатории больницы № 30 им. С. П. Боткина.

**6 - Изучено влияние “носительства” скрытой HBV-инфекции на течение беременности, роды и состояние здоровья новорожденных.**

При проведении работы использованы методы ретроспективного и проспективного эпидемиологического анализа, лабораторные исследования на наличие HBsAg, anti-HBc, anti-HCV и статистические методы. Статистическая обработка результатов исследования и их графическое изображение проведено нами на персональном компьютере с помощью стандартных программных продуктов EXCEL-5.0 и EPI-info-6.0 . Cтатистическая обработка включала определение средних величин показателей ( М ), расчёт стандартных ошибок средних величин этих показателей ( m ), выявление достоверности различий средних значений показателей в сравниваемых группах с использованием критерия Стъюдента ( t ). Различия оценивались как достоверные при вероятности выше 95% (р<0,05 или t>2). Темп прироста многолетней заболеваемости оценивался по формуле T = V ( Y’n / Y’1)\* 100%.

**Результаты исследований**

1. Особенности проявления эпидемического процесса вирусных гепатитов в городе Хошимине в 1985 - 1995 годах

В течение 11 лет с 1985 по 1995 годы среднемноголетняя госпитальная заболеваемость вирусными гепатитами в городе Хошимине имеет тенденцию к снижению, причём темп снижения за 11 лет составил 85,6%. Согласно данным официальной статистики заболеваемость ВГ за 11 лет колебалась от 3,3 до 36,2, и составила, в средним, 19,2 на 100 тыс. населения. В целом по городу многолетняя госпитальная заболеваемость ВГ проявляет тенденцию к снижению, а динамика носит ярко выраженный волнообразный характер.

Волнообразность эпидемического процесса ВГ по годам свидетельствует о его цикличности. Выявлены два полных цикла с последовательным подъёмом и спадом заболеваемости. Продолжительность подъёмов составила 1 год, а продолжительность спадов колебалась от 1 до 4 лет ( рис. 1 ). Оказалось, что за анализируемый период необычайно резких подъёмов госпитальной заболеваемости , связанных с действием случайных причин в городе Хошимине не было. Изучение среднемноголетней годовой динамики заболеваемости позволило установить формирование её уровней за счёт круглогодично действующих факторов.

Анализ интенсивных показателей свидетельствует о том, что суммарный показатель заболеваемости всеми этиологическими формами ВГ был низким, что по нашему мнению, не отражает истинной картины заболеваемости. Это, как правило, только видимая часть “айсберга”, которая содержит далеко не полное число даже манифестно протекающих заболеваний. В неё не вошли лёгкие , безжелтушные , стёртые случаи заболеваний, оставленные для лечения на дому или не выявленные вовсе. Кроме того, в статистику заболеваемости ВГ городского центра профилактической медицины не вошли больные, получающие лечение в частных традиционных медицинских пунктах. Не зарегистрированными остались и случаи выявления носительства вирусов.

При анализе среднемноголетней помесячной динамики госпитальной заболеваемости за 1985 - 1995 гг. выделяются месяцы, превышающие среднегодовой многолетний помесячной показатель (1,6 на 100 тыс. населения). Это июнь (1,9) ; июль (1,7) ; август (2,3) ; сентябрь (2,0) и октябрь (1,6) месяцы. Месяцами с низким значением заболеваемости являются январь, февраль, март, апрель, ноябрь и декабрь. Кривые среднемноголетней помесячной динамики заболеваемости вирусными гепатитами в годы подьёма и годы спада существенно отличались между собой не только уровнем средних помесячных показателей, но и конфигурацией. В годы подьёма летне-осеннее повышение заболеваемости выявлялось особенно чётко и по видимому обусловлено случайно действующими факторами. С целью выяснения причин и условий этого явления мы построили типовую кривую по данным медианных значений заболеваемости каждого месяца.

По форме типовой кривой (рис.2) видно, что период относительно равномерной заболеваемости в г. Хошимине продолжается с декабря по май. С мая - июня по ноябрь наблюдается летне - осенняя “ эпидемия ” . Узкий доверительный интервал

среднемноголетнего показателя на отрезке декабрь-май указывает на то, что причины заболеваемости в эти месяцы мало изменяются в разные годы. Наоборот, широкий доверительный интервал на отрезке июнь-ноябрь свидетельствует, вероятно, о том. что причины активности сезонной “эпидемии” в эти месяцы весьма вариабельны. Круглогодичная и сезонная заболеваемость составила 1,26 и 0,05 на 100000 соответственно. Резюмируя, можно сказать о том, что сезонные “эпидемии” играли незначительную роль в формировании госпитальной заболеваемости вирусными гепатитами в г. Хошимине.

2. Распространённость маркёров НВV- и HCV - инфекции среди здорового населения города Хошимина

Учитывая низкий уровень госпитальной заболеваемости в г. Хошимине, противоречивость данных о частоте циркуляции вирусов гепатита В и С среди здорового населения города, мы провели исследование сывороток крови доноров и беременных женщин, а также детей, родившихся от матерей - “носительниц” HBsAg, на наличие соответствующих маркёров. Полученные результаты показывают, что интенсивность циркуляции вируса гепатита В и С среди здорового населения города следует считать высокой ( 6,03% + 0,91 по HBsAg и 5,3% + 0,86 по анти-HCV) (рис. 3). Эти показатели не превышали таковые других авторов : 14,8% по НВsAg ( Huynh Tan Tien, 1994), 12,0% по HBsAg ( Tran Van Be, 1994), 12,7% по НВsAg ( Рнам Song, 1994) и 9,5% по анти-HCV (Tran Van Be, 1994), 10% по анти-HCV ( Pham Song, 1994). Нами также выявлены чёткие различия в частоте обнаружения HBsAg и анти-HCV у доноров и у беременных. У беременных HBsAg определялся чаще, чем у доноров крови ( соответственно 10,03% и 2,5% , р < 0,05 ). Различия в частоте выявления HBsAg у доноров и у беременных связаны , по-видимому, с тем, что платные доноры крови регулярно обследуются иммуносерологически и отстраняются от кроводач при обнаружении у них HBsAg. Беременные же являются частью популяции данного региона, но с дополнительными факторами риска заражения гепатитами В и С (высокая сексуальная активность, гинекологические вмешательства, антительная депрессия вследствие беременности).

Вместе с тем антитела к вирусу ГC у доноров крови определялись достоверно чаще, чем у беременных ( 6,9% и 3,45% соответственно р<0,05 ). Высокая частота циркуляции вируса гепатита С среди доноров крови, по-видимому, является результатом отсутствия системы обязательного их обследования на наличие маркёра ВГС. Кроме того, часть платных доноров крови во Вьетнаме может быть отнесена к группе риска инфицирования HCV (наркоманы, проститутки и лица с длительным донорским стажем и большим количеством кроводачи). Наши результаты совпадают с материалами Нuynh Tan Tien (1994), который приводит следующие данные : частота обнаружения HBsAg и анти- HCV у беременных составила 12,0% и 5,0% ; а у доноров -2,02% и 16,6% соответственно.

Отсутствие клинической симптоматики у доноров и беременных - “носителей” вирусов гепатитов В и С, а следовательно, и эпидемиологической насторожености к ним с стороны медицинсих работников, позволяет судить о высокой степени эпидемической значимости этих групп населения в распространении заболеваний.

Для определения циркулирующих серотипов HCV в г. Хошимине проведено типирование 21 сыворотки крови доноров и беременных ( 10 доноров и 11 беременных ). Серотипирование осуществлялось методом иммуноферментного анализа. Структура выявленных серотипов оказалась следующей : 2 человека имели III серотип (9,5%) ; 2 - IV и VI (9,5%) ; 1 - IV и V (4,8%) и 1 - V (4,8%). В 15 сыворотках (71,4%) идентифицировать серотипы не удалось. Полученные данные не совпадают с результатами Pham Song (1994), который выявил преобладание I серотипа HCV среди 83 больных г. Ханоя. Таким образом, можно прийти к заключению, что во Вьетнаме циркулируют все известные серотипы HCV, а в г. Хошимине присутствуют еще и неидентифицированные типы вируса. Исследованиями японских учёных ( Takamizawa A. et al., 1991; Okamoto H. et al., 1992; Takada N. et al., 1992; Yoshioka K. et al., 1992) установлена прямая зависимость тяжести течения HCV-инфекции от серотипа возбудителя : у больных с серотипом II отмечена большая концентрация РНК-вируса в сыворотке крови, и меньшая эффективность интерферонотерапии. Напротив, у лиц с III и IV серотипами HCV отмечался положительный эффект от применения интерферона. В этой связи можно предположить, что во Вьетнаме использование интерферона будет полезным в плане профилактики формирования хронического гепатита, цирроза печени и гепатоцллюлярной карциномы.

3. Иммуно-серологические исследования пар сывороток крови “мать-ребёнок” в г. Хошимине

Высокий уровень циркуляции маркёров вирусов гепатитов В и С среди беременных является потенциальной эпидемической предпосылкой в передаче вируса гепатита от матери к ребёнку. Известно, что в мире на 100 новорождённых выявляется один зараженный HBV ребёнок ( Conjeevaram H.S., 1995; Di Bisceglie A.M., 1995 ). Во Вьетнаме, по данным Рham Song et al. (1994), частота выявления HBsAg у детей, родившихся от матерей- “носителей” HBsAg, составляет 44,7%.

Нами было исследовано 300 пар сывороток крови “мать-ребёнок”. Из них HBsAg выявлен у 35 матерей (11,6%). Кроме НВsAg маркеры других вирусов у обследованных не были выявлены, отсутствовали также и клинические проявления заболевания. Все родильницы считали себя практически здоровыми.

Обследование в динамике 35 детей, родившихся от матерей - “носительниц” HBsAg позволило выявить следующие закономерности. Если в первые дни жизни ни у одного новорождённого маркеры НВ-вирусной инфекции выявлены не были, то через 3 месяца, HBsAg определялся уже у 10 детей ( 28,5% ). В возрасте 6 месяцев дополнительно выявлено ещё 4 случая носительства HBsAg. Таким образом кумулятивный показатель составил 40%. Такая же частота обнаружения HBsAg сохранялась при обследовании детей на 9-ом и на 12-ом месяце жизни, т.е. дополнительного инфицирования не происходило. Полученные данные позволяют нам высказать предположение о том, что инфицирование данной группы детей произошло либо во время родов, либо в постнатальном периоде. Так как все дети находились на грудном вскармливании, то логичным может быть утверждение , что вирус ГВ мог попасть в организм ребенка во время кормления. Наши данные совпадают с результатами, полученными другими авторами ( Pham Song, 1994; Tran Van Be, 1994; Tran Thi Loi, 1995 ). Проблема трансплацентарной передачи вируса ГВ требует дальнейшего изучения.

4. Этиологическая структура острых вирусных гепатитов в городе Хошимине

При анализе этиологической структуры ОВГ среди госпитализированных больных установлено, что наибольший удельный вес в ней занимал ВГВ (30,2%). Доля ВГА составила 16,3%, а ВГС - 14,2% , маркёр ВГЕ - анти-НЕV выявлен у 6,2% больных. Удельный вес микст-гепатита составил 26,4%, из них у 11,6% пациентов выявлены маркёры ВГВ и ВГС, у 7,8% - маркёры ВГВ и ВГЕ; у 6,2% - маркёры ВГА и ВГВ; у 0,8% - маркёры ВГА и ВГЕ (рис. 4). Большая доля микст-инфекции ВГВ и ВГС обусловлена, как правило, общностью путей передачи этих возбудителей и наличием среди обследованных лиц с высоким риском заражения. Полученные результаты совпадают с данными Nguyen Huu Chi (1995).

При изучении этиологической структуры острых вирусных гепатитов было обследовано 129 больных, поступивших в Центр тропических болезней г. Хошимина. Исследования показали, что почти у четверти больных с клиникой острого вирусного гепатита в сыворотке крови определялись два маркера : у 6,2 % - ГА + ГВ, у 11,6 % - ГВ + ГС, еще у 8% - ГВ + ГЕ. Моноинфекция имела место у 73,6% больных, причем, доминирующее место занимали вирусные гепатиты В и С (соответственно 30,2% и 20,9%).

Все больные ОВГ поздно поступили в стационар, в среднем на 14,8 + 5,4 день болезни и на 7,1 + 3,5 день желтухи.

При ВГВ и ВГЕ чаще встречался диспепсический вариант преджелтушного периода ( соответственно 46,2% и 62,5% ) , при ВГА и ВГС указанный вариант имел место лишь у четверти больных. Следует отметить, что при ВГС чаще наблюдался бессимптомный или астено-вегетативный вариант преджелтушного периода (42,8%). У 28,2% больных ГВ и у 25,9% больных ГС имели место внепеченочные проявления (сосудистые звездочки и телеангиэктазии). Гепато-спеномегалия выявлена у 30,7% больных ГВ и 48,2% больных ГС. Длительность желтухи более двух недель имела место у 43,6% пациентов, страдающих ГВ и у 40,7% пациентов, страдающих ГС. У всех больных активность АлАТ превышала норму более чем 2,5 раза. Она нормализовалась в течение 1-3 недель после исчезновения желтухи. Летальных исходов не было.

5. Клинико-лабораторная и эпидемиологическая характеристика ОВГВ и ОВГС у женщин фертильного возраста г. Санкт-Петербурга

Несмотря на то, что клинические проявления ГВ и ГС освещены в мировой литературе довольно подробно ( Фарбер Н.А., 1977; Соринсон С.Н., 1987; Дунаевский О.А., 1990; Васильева Е.А., 1995; Phan Thanh Hai, 1994; Nguyen Huu Chi, 1995; Nguyen Sao Trung, 1995 ), данные о характере течения заболеваний у женщин фертильного возраста, у которых может реализоваться вертикальный путь инфицирования ребенка немногочисленны и зачастую противоречивы. Это послужило основанием для выполнения данной части настоящего исследования.

Под наблюдением находились 185 женщин-больных ОВГВ и 55 женщин-больных ОВГС фертильного возраста в диапазоне от 14 до 49 лет. Как при ОВГВ, так и ОГВС, преобладали среднетяжёлые формы заболеваний (20% легкая, 75,1% среднетяжелая и 4,9% тяжелая при ОВГВ и 40% легкая, 47,3% среднетяжелая и 12,7% тяжелая при ОВГС). Анализ показал, что ОВГС, по сравнению с ОВГВ, характеризовался более лёгким клиническим течением, преобладанием безжелтушных вариантов заболевания (43,6% против 17,0%), а также меньшей длительностью интоксикационных проявлений (7,9 + 4,4 и 6,2 + 3,4 дней соответственно). Следует подчеркнуть, что тяжелые формы как ГВ так и ГС 1,5 - 2 раза чаще наблюдались у женщин, имевших сопутствующие заболевания. Такие симптомы периода разгара заболевания, как диспепсические расстройства, тяжесть в правом подреберье чаще встречались у больных ОВГС ( 38,2% и 38,2% соответственно при ОВГС против 27,9% и 15,7% при ОВГВ ), а кожный зуд и артралгии - у больных ОВГВ ( 20,5% и 20,5% соответственно при ОВГВ против 5,5% и 1,8% при ОВГС).

Желтуха наблюдалась у 79,5% больных ОВГВ и у 63,5% больных ОВГС. Желтушный период ОВГС отличался меньшей продолжительностью и интенсивностью желтухи ( 34,6 + 5,0 дня при ОВГВ и 14,9 + 8,7 дней при ОВГС ). Концентрация билирубина и активность АлАТ при ОВГС имели тенденцию к меньшей амплитуде колебаний их значений и преобладанием умеренных изменений этих показателей, причём достаточно часто гиперферментемия носила монотонный характер и сохранялась к моменту выписки из стационара. Таким образом, клинико-лабораторные проявления разгара заболевания ОВГС характеризовались меньшей частотой и степенью их выраженности.

Длительно сохраняющаяся у подавляющего большинства больных ОВГС гепатомегалия в сочетании с гиперферментемией могут служить основанием для предположения о возможной хронизации процесса у этой категории больных. Следовательно, вирусный гепатит С, по сравнению с вирусным гепатитом В, характеризуется относительной лёгкостью течения заболевания, но возможностью развития хронического патологического процесса. На эту особенность HCV-инфекции указывают также в своих работах Шахгильдян И.В., 1993; Ивашкин В.Т., 1995; Михайлов М.И., 1995; Esteban M. et al., 1989; Tabor E. et al., 1993; Phan Thanh Hai, 1994; Nguyen Huu Chi, 1995.

6. Влияние “носительства” НВsAg на течение беременности, роды и состояние здоровья новорождённых в г. Санкт-Петербурге.

Под наблюдением находились 308 беременных - “носительниц” HBsAg, поступивших в стационар для родоразрешения. Возраст рожениц - “носительниц” HBsAg, колеблясь от 18 до 44 лет составил, в среднем, 25,5 + 0,5 лет. Большая часть беременных была в возрасте от 20-29 лет ( 68,5% ), женщины 30-39 лет составили 20,1%; моложе 20 лет - 9,1% , а 2,3% были старше 40 лет.

В ходе обследования беременных- “носительниц” HBsAg установлено, что вирус ГВ оказывает неблагоприятное влияние на течение беременности, родов и состояние здоровья новорожденных.

Характерным осложнением в течение беременности у “носителей” были ранние и поздние токсикозы, которые составили 6,5% и 12,3% , что качественно совпадает с данными Мамкеева Э.Х. (1994). Гестоз второй половины беременности чаще наблюдался у беременных с высокими титрами HBsAg и наличием НВеАg. По-видимому, у этой категории так называемых носителей HBsAg имел место хронический латентно протекающий вирусный гепатит . У 11,4% “носителей” НВsAg наблюдалась угроза выкидышей. У здоровых беременных, по данным Мамкеева Э.Х. (1994), - только у 2,0% женщин.

Из общего числа обследованных беременных с HBsAg исход беременности завершился родами у 292 (94,8%) , а у 16 - выкидышом, что составило 5,2%. Частота выкидышей визуально превышала таковую у беременных, отрицавших ВГ в анамнезе (3,9%), но была недостоверной. При больше числе наблюдений эти различия могут быть убедительными. У 13,0% “носителей” HBsAg наблюдались преждевременные роды. При сравнительном анализе этот показатель оказался, примерно, равным таковому у здоровых беременных - 12,6%. У 85,3% беременных - “носительниц” HBsAg беременность закончилась срочными родами. Сами роды у “носителей” нередко сопровождались осложнениями. Так, преждевременное отхождение околоплодных вод имело место у 15,8%, что почти 2 раза превышало таковой показатель у здоровых. Из 46 женщин (15,8%) с преждевременным отхождением околоплодных вод 36 (78,3%) имели высокие титры HBsAg.

Слабость родовой деятельности наблюдалась у 13,4% рожениц - “носительниц” HBsAg, поэтому эти женщины в 3,2 раза чаще подвергались родостимуляции, чем беременные, отрицающие ВГ в анамнезе (4,1%). Высокий титр HBsAg имели 28 (71,8%) женщин этой группы , в том числе у 17 (43,6%) установлено наличие HBeAg. Длительный безводный период был зарегистрирован у 15 (5,1%) беременных с высокими титрами HBsAg, 12 из которых имели антитела к HBeAg. Быстрые роды отмечены у 38 (13,0%), стремительные - у двух рожениц (0,7%) и все они имели высокие титры HBsAg.

Одним из серьёзных осложнений в родах было кровотечение, которое наблюдалось у 29 ( 9,9% + 1,7 ) рожениц - “носительниц” HBsAg. Это грозное осложнение у 11 женщин было гипотоническим. Сравнивая частоту кровотечений у “носителей” с таковой у женщин без HBsAg ( 1,3% по данным Мамкеева Э.Х.,1994), можно прийти к выводу, что у “вирусоносителей” кровотечение встречается чаще (9,9% и 1,3% соответственно) и только у лиц с высокими титрами HBsAg и наличием HBeAg. Среди лиц с гипотоническим кровотечением наличие HBeAg установлено у 6 рожениц.

У беременных - “носительниц” HBsAg выявляются такие часто встречающиеся виды патологии, как гестозы, выкидыши и роды с преждевременным отхождением околоплодных вод, слабость родовой деятельности, кровотечения. Вышеуказанная патология наблюдается, в основном, у беременных с высокими титрами НВsAg и наличием в большинстве случаев HBeAg. Можно предположить, что все они страдали скрыто протекающим хроническим вирусным гепатитом В.

В ходе обследования нами выявлено также неблагоприятное влияние “носительства” HBsAg у беременных на внутриутробное развитие плода и на состояние здоровья новорождённых. Среди 292 новорождённых HBsAg выявлен в сыворотке пуповинной крови у 48 , что составляло 16,4%. Данный показатель кардинально отличается от такового в г. Хошимине и, по-видимому, свидетельствует о больше роли трансплацентарной передачи вируса, однако, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Доля недоношенных детей (4,8%) от матерей - “носительниц” HBsAg и детей, имевших гипотрофию (4,8%) встречалась реже по сравнению с детьми от здоровых беременных (12,4% и 8,9% соответственно). Обращает на себя внимание более высокая частота рождения детей у “носителей” HBsAg в состоянии внутриутробной гипоксии (7,5%) по сравнению с таковой у рожениц, не имеющих HBsAg ( 1,4%). Кроме того, у обследованных новорождённых наблюдались другие виды патологии, такие как кефалогематома в теменной области (2,1%), расстройство дыхания (1,0%), перинатальная энцефалопатия (2,3%) и родовая травма (2,7%).

Росто-весовые показатели у новорождённых, родившихся от матерей- “носительниц” HBsAg, не отличались от таковых показателей детей здоровых женщин.

Таким образом, полученные результаты доказали, что HBV-инфекция неблагоприятно влияет на течение беременности, родов и состояние здоровья новорождённых. А росто-весовые показатели у этих детей не отклонялись от нормальных. Высокий уровень инфицирования детей, родившихся от матерей - “носительниц” HBsAg в гг. Хошимине и Санкт-Петербурге подтверждает мнение других авторов о том, что он соответствует эпидемической ситуации в регионах ( Tran Thi Loi, 1995; Lee S.S., 1996; Richard Guan and Ho Khek Yu, 1997 ).

**Выводы**

1. Госпитальная заболеваемость вирусными гепатитами в городе Хошимине в 1985 - 1995 г. при колебаниях показателей от 3,3 до 36,2 составила, в среднем, 19,2 на 100 000 населения. Она характеризуется волнообразной динамикой и тенденцией к снижению, но не отражает истинной распространенности заболеваний вследствие дефектов в организации эпидемиологического надзора.

2. Чередование подъёмов и спадов заболеваемости в динамике по годам и месяцам года лишь частично отражает эпидемиологические закономерности полиэтиологичных инфекций с разными механизмами передачи, в частности периодичность и сезонность с летне-осенним повышением заболеваемости.

3. Истинная, скрытая интенсивность циркуляции вирусов гепатита В и С среди доноров в городе Хошимине в 100-250 раз превышает госпитальную заболеваемость, а среди беременных женщин - в 150-500 раз, поскольку частота выявления HBsAg и анти-HCV составляет 2,5% + 0,8 и 6,9% + 1,3 у доноров, и 10,0% + 1,7 и 3,5% + 1,0 у беременных женщин соответственно. В целом, частота обнаружения маркёров вирусного гепатита В и С среди здорового населения превысила госпитальную заболеваемость в 300 раз - 6,0% + 0,9 по НВsAg и 5,3% + 0,9 по анти-HCV.

4. В г. Хошимине , в основном , циркулируют неидентифицированные серологические варианты вируса ГС, однако встречаются и III - VI cеротипы вирусов.

5. Динамическое обследование детей города Хошимина, родившихся от матерей- “носительниц” HBsAg установило, что их инфицирование происходит в основном интранатально и постнатально, так как при отсутствии HBsAg в пупочной крови, он обнаруживался у 28,5% новорождённых к 3-х месячному возрасту. Кумулятивный показатель инфицирования к 6-месячному возрасту увеличился до 40,0%.

6. Этиологическая структура острых вирусных гепатитов в госпитальных условиях в основном представлена вирусным гепатитом В (30,2%), реже вирусным геапатитом А - (16,3%) и вирусным гепатитом С - (14,2%) и ещё реже вирусным гепатитом Е - (6,2%). Обращает на себя внимание высокий удельный вес микст-гепатитов, составивший 26,4% среди обследованных пациентов, в основном за счёт сочетаний вирусного гепатита В и С ; вирусного гепатита В и Е; а также А и В.

7. Острые вирусные гепатиты В и С у женщин - фертильного возраста в Санкт-Петербурге характеризовались преобладанием среднетяжёлых форм заболеваний, а тяжёлые формы гепатитов В и С чаще встречались у лиц с наличием сопутствующей патологии. При ОВГС преобладают безжелтушные формы и длительная гиперферментемия, что является косвенным признаком текущего патологического процесса, исход которого проблематичен.

8. “Носительство” HBsAg у беременных неблагоприятно влияет на течение беременности, роды и на состояние здоровья новорождёных. У беременных - “носительниц” высоких титров HBsAg, HBeAg чаще чем у здоровых женщин выявлены ранний и поздний токсикозы (нефропатии), угроза прерывания беременности, выкидыши, преждевременное отхождение околоплодных вод, слабость родовой деятельности и кровотечения.

**Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Эпидемиологическая характеристика и особенности вирусного гепатита В // в сб. Актуальные вопросы профилактической и клинической медицины (тезисы докладов) - СПб, 1994 - Стр. 38 (соавт. Т.Т.Л.Чан, М.З.Р.Падилья, В.Э.Разафиндрамери).

2. Интенсивность циркуляции вирусов гепатита В и С среди населения города Хошимина // в сб. Тезисы международной конференции “ Идеи Пастера в борьбе с инфекциями ” - СПб - 6-10 Июня 1995 - Стр. 100 ( соавт. В.В.Нечаев, Х.Т.Тьен, Ф.Т.Хай ).

3. О распространенности антител к вирусу гепатита С в здоровой популяции населения города Хошимина - Вьетнам // в сб. Проблемы санитарно-эпидемиологического благополучия в северо-западном и других регионах РФ - СПб, 1997 - Стр. 178 ( соавт. В.В Нечаев, В.А.Плотникова).

4. Оценки этиологической структуры острых вирусных гепатитов в городе Хошимине // в сб. Проблемы санитарно-эпидемиологического благополучия в северо-западном и других регионах РФ - СПб, 1997 - Стр. 178 ( соавт. Н.Х.Бинь, В.В.Нечаев).

5. Интенсивность циркуляции маркёров вируса гепатита В и С среди здорового населения города Хошимина // в сб. Гепатиты В, С, D и G - Проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики - тезисы докладов 2-ой Российской конференции с международным участием, 14-16 октябрь 1997 - Москва, 1997 - Стр. 229 (соавт. В.В.Нечаев, В.А.Плотникова).

6. Некоторые рекомендации об эпидемиологическом надзоре за вирусными гепатитами среди населения крупного города // в журнале “ Suc khoe” - Bentre (Вьетнам) - n. 44 - 8/1997 - p.5 ( на Вьетнамском языке).

7. Эпидемиологический контроль за вирусными гепатитами // в газете “Dong Khoi” - Bentre (Вьетнам), 1997 - n. 1448 - р. 5 ( на Вьетнамском языке).

8. Система эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами среди населения города // методические рекомендации - Хошимин, 1997 (соавт.Т.В.Сологуб, В.В.Нечаев, Фан Чонг Лан).

Считаю своим приятным долгом выразить огромную благодарность моим научным руководителям - академику МАНЭБ - доктору медицинских наук, профессору В.В.Нечаеву и доктору медицинских наук, профессору Т.В.Сологуб за полученные знания, постоянное внимание и всестороннюю помощь в выполнении диссертации.

От всей души благодарю доктора медицинских наук С. Л. Мукомолова и научного сотрудника НИИЭМ им. Пастера В. А. Плотникову за методическую и консультативную помощь в выполнении научных исследований.

Глубокую признательность выражаю преподавателям кафедры инфекционных болезней с курсом тропической медицины СПбГМА доц. Г. И. Гришановой, доц. Е.П. Гавриловой, доц. Д.В.Борщукову за искреннюю поддержку, ценные советы и оказанную помощь в работе.

Глубокую признательность выражаю доцентам кафедры инфекционных болезней СПбГМА А. Д. Скорина, Г. Ю. Мельниковой, ассистенту М. Н. Погромской за большое внимание и помощь во время учёбы в аспирантуре.