

Вирусные гепатиты – это группа заболеваний, вызываемая гепатотропными вирусами, характеризующаяся преимущественным поражением печени с развитием общетоксического синдрома, гепатоспленомегалией, нарушением функции и появлением желтухи.

Актуальность. ВГ пока остаются одной из актуальнейших проблем здравоохранения всех стран. Основные причины этого следующие:

— широкое распространение ВГ на земном шаре. Занимая, по официальным данным, 2-е место по числу пораженных после гриппа, ВГ значительно опережают его по числу тяжелых форм, экономическим затратам, неблагоприятным исходам. А если учесть то, что регистрируются далеко не все случаи ВГ (безжелтушные и стертые формы, как правило, не диагностируются), то вряд ли ВГ уступают гриппу и другим ОРЗ и по распространенности;

— ВГВ, ВГС, ВГD дают высокий (от 10 до 70%) процент хронизации.

Этиотропная классификация гепатитов

1. Инфекционный (вирусный) гепатит:

- Энтеральные гепатиты:

Гепатит А

Гепатит Е

- Парентеральные гепатиты:

Гепатит В

Гепатит С

Гепатит D

Гепатит F

Гепатит G

- Гепатиты как компонент: жёлтой лихорадки, цитомегаловирусной инфекции, краснухи, эпидемического паротита, инфекции вируса Эпштейна-Барр, разнообразных инфекций герпеса, лихорадки Ласса, СПИДа.

- Бактериальные гепатиты: при лептоспирозе, сифилисе.

2. Токсический гепатит

3. Лучевой гепатит (компонент лучевой болезни)

4. Гепатиты как следствие аутоиммунных заболеваний



Исторические сведения. Предположение об инфекционной природе желтух, известных со времен Гиппократа (V в. до н.э.), принадлежит выдающемуся русскому клиницисту С.П.Боткину, который в 1888 г. сформулировал представление о гепатите («катаральной желтухе») как об общем инфекционном заболевании и указал на связь болезни с циррозом и «острой желтой атрофией» печени. Клинико-эпидемиологические доказательства вирусной природы заболевания получены в 1937 г. в США Дж.Финдлеем и Ф.Маккалломом и в 40-х годах П.П.Сергиевым и Е.М.Тареевым в России в процессе вакцинации от желтой и флеботомной лихорадок соответственно. При этом стали различать эпидемический (инфекционный) и сывороточный типы гепатита.

В 1962—1964 гг. Б.Бламбергом был открыт «австралийский антиген», связь которого с сывороточным гепатитом установлена А.Принсом и др. в 1968 г. В 1970 г. Д.Дейн и соавт. обнаружили в сыворотке крови и в ткани печени возбудитель сывороточного гепатита — вирус В. В 1973 г. в США С.Фейнстоун открыл возбудитель инфекционного гепатита — вирус А. В 1975 г. в США была разработана вакцина против гепатита В. В 1977 г. М.Ризетто и соавт. открыли дельта-антиген — возбудитель вирусного гепатита D.

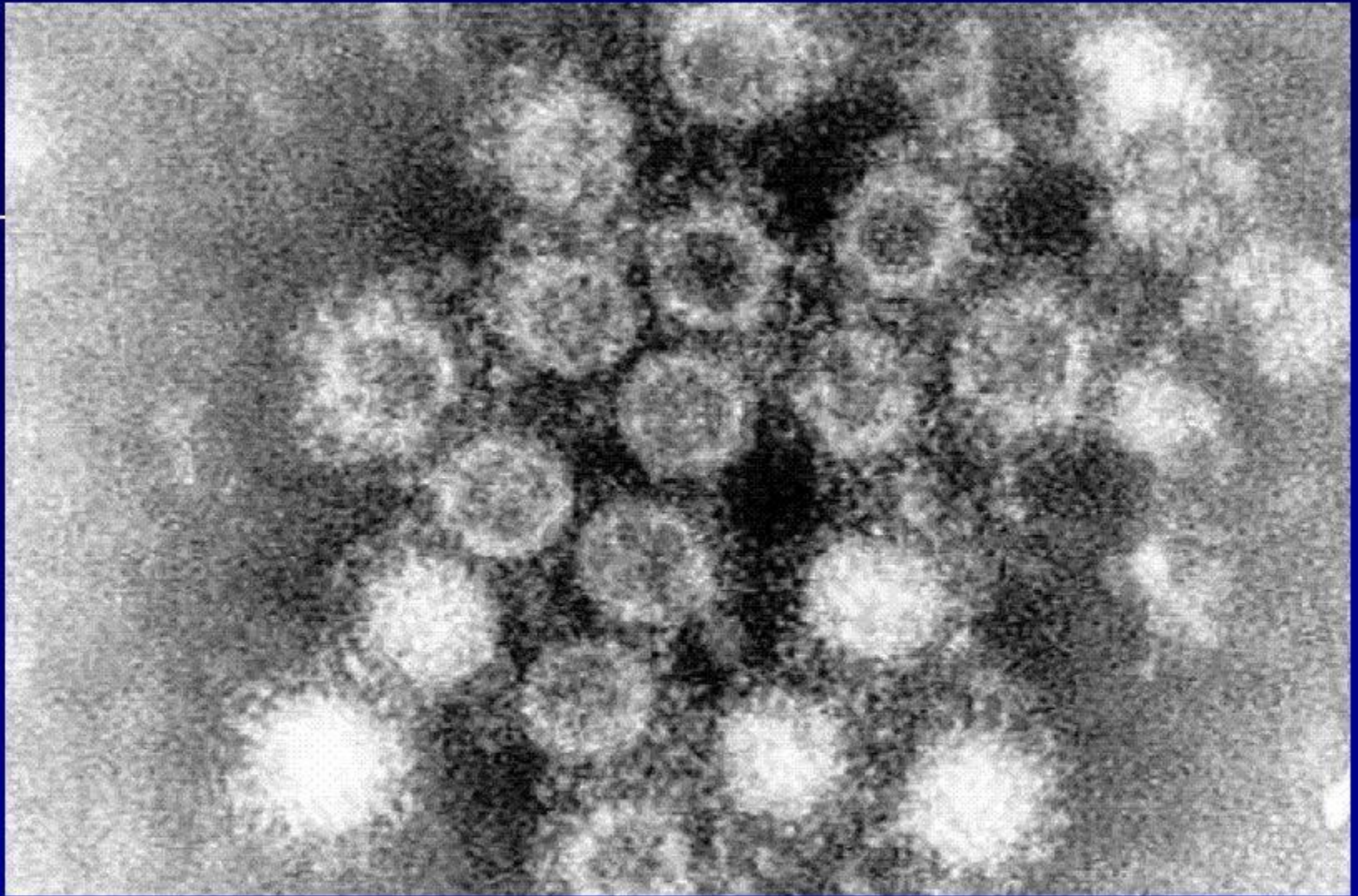


Рис. 1 Частицы вируса гепатита А

Hepatitis E virus
(nonenveloped icosahedral)

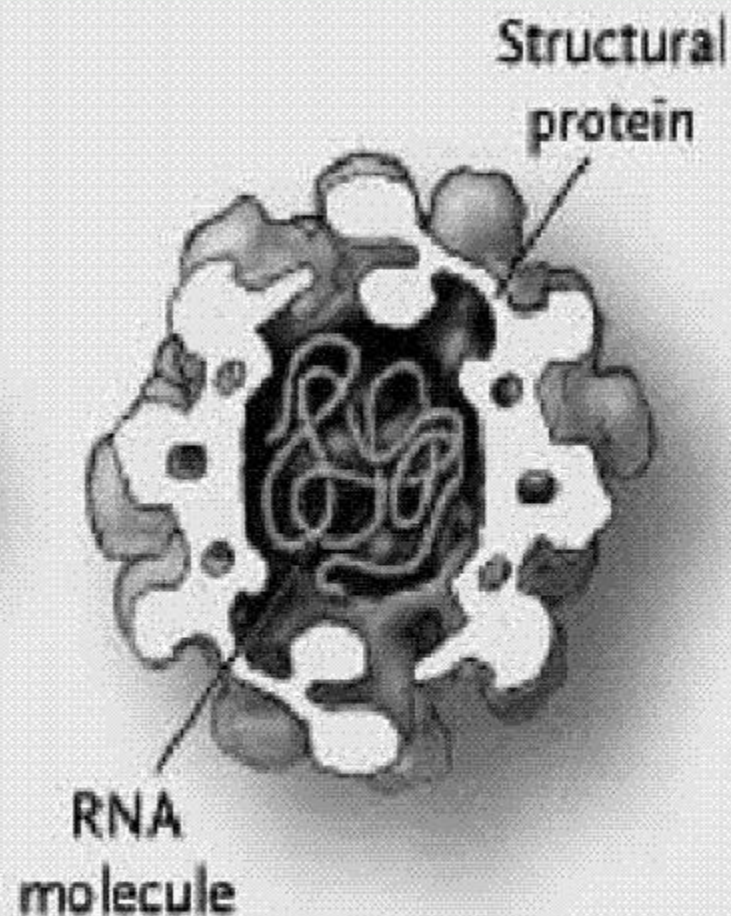
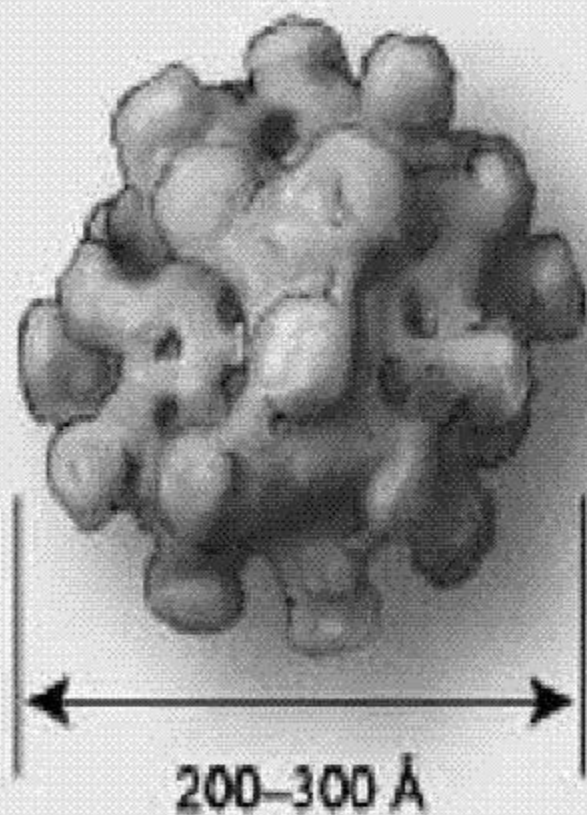


Рис. 2 Вирус гепатита Е

Вирусные гепатиты А, Е (энтеральные гепатиты)

	Гепатит А	Гепатит Е
Определение	Инфекционное заболевание с фекально-оральным механизмом передачи, клинически и морфологически характеризующееся поражением печени с развитием симптомокомплекса острого гепатита.	Острое инфекционное поражение печени, проявляющееся симптомами интоксикации и, реже, желтухой

<p>Этиология</p>	<p>Hepatitis A virus (HAV)</p> <ul style="list-style-type: none"> - род Hepatovirus - семейство Picornaviridae - одноцепочечный РНК-содержащий вирус - устойчив к действию кислот, щелочей, эфира и хлороформа - губительно кипячение 3-5 минут (Рис.1) 	<p>Hepatitis E virus (HEV)</p> <ul style="list-style-type: none"> - род Calicivirus - семейство Caliciviridae - одноцепочечный РНК-содержащий вирус - устойчив к действию дезинфицирующих растворов, низких температур - менее вирулентный, чем HAV (Рис.2)
<p>Эпидемиология</p>	<p>Источник инфекции:</p> <ul style="list-style-type: none"> - субклинические больные - безжелтушные больные - желтушные больные 	<p>Источник инфекции:</p> <ul style="list-style-type: none"> - субклинические больные - безжелтушные больные - желтушные больные

	<p>Механизм передачи:</p> <ul style="list-style-type: none"> - фекально-оральный - контактно-бытовой - водный путь - алиментарный <p>Заболееваемость:</p> <ul style="list-style-type: none"> - преимущественно дети и подростки (около 80%) - сезонность летне-осенняя - иммунитет стойкий, пожизненный. 	<p>Механизм передачи:</p> <ul style="list-style-type: none"> - фекально-оральный - контактно-бытовой - водный путь - алиментарный <p>Заболееваемость:</p> <ul style="list-style-type: none"> - резко выпаженная неравномерность - преимущественно лица 15-25 лет - высокая летальность.
<p>Патогенез</p>	<ul style="list-style-type: none"> - прямое цитопатическое действие вируса - синдром цитолиза - синдром холестаза 	

	- мезенхимально - воспалительный синдром	—
Клиника	<p>Инкубационный период – 7-50 дней</p> <p>I. Преджелтушный период (1 неделя):</p> <ul style="list-style-type: none"> - диспептический синдром (боль в животе, тошнота, рвота, анорексия, диарея) - гриппоподобный вариант (лихорадка, кашель, насморк) - астеновегетативный синдром (внезапная слабость) 	<p>Инкубационный период – 20-65 дней</p> <p>I. Преджелтушный период (начало постепенное, длительность 3-5 дней):</p> <ul style="list-style-type: none"> - диспептический синдром (боль в животе, тошнота, рвота, анорексия, диарея) - гриппоподобный вариант (кашель, насморк, лихорадка может отсутствовать) - латентный

	<p>II. Желтушный период:</p> <ul style="list-style-type: none"> - быстрое нарастание желтухи (в течение первой недели) - исчезновение симптомов интоксикации после появления желтухи - длительность желтушного периода в среднем 2-3 недели - преимущественно лёгкое и среднетяжелое течение заболевания (97-98 %) - период выздоровления 1-3 мес. 	<p>II. Желтушный период:</p> <ul style="list-style-type: none"> - сохраняются симптомы интоксикации до недели и более - тяжёлое течение у беременных во второй половине беременности у 20-30 % - возможно развитие холестатических форм.
Диагностика	<p>Жалобы (см. клинику)</p> <p>Сбор анамнеза</p> <p>Физикальные данные:</p> <ul style="list-style-type: none"> - гепатомегалия 	

- спленомегалия
- метеоризм
- брадикардия
- визуальная оценка мочи (тёмная)

Лабораторные данные:

ОАК:

- лейкопения
- лимфоцитоз
- тромбоцитопения

ОАМ:

- холиурия

БХ:

- билирубинемия (прямая фракция)
- гипертрансаминаземия

(АЛТ и АСТ увеличены в 20-100 раз)

- диспротеинемия
- увеличение маркёров холестаза (ЩФ, ГГТ, холестерин, 5-НК)
- повышение тимоловой пробы
- снижение сулемовой пробы

Серологические тесты:

- анти-НАV IgM в сыворотке крови методом ИФА - показатель активности инфекции
- анти-НАV IgG – показатель перенесенной инфекции.
- RNA-НАV методом ПЦР в крови

Серологические тесты:

- анти-HEV IgM в сыворотке крови методом ИФА - показатель активности инфекции
- RNA-HEV методом ПЦР в крови

Лечение	<p>Немедикаментозное лечение:</p> <ul style="list-style-type: none">- необходима адекватная регидратация (увеличение кол-ва принимаемой жидкости до 1,5-2 л в сутки)- показан постельный режим- необходим полный отказ от употребления алкоголя <p>Лекарственная терапия:</p> <ul style="list-style-type: none">- Колестирамин (по 4 г внутрь 2 раза в день) – симптоматическое средство от кожного зуда- Преднизолон (30 мг/сут с постепенным снижением дозы)- Урсодезоксихолевая кислота (10-15 мг/кг/сут на 4-6 нед.)	
----------------	--	--

Профилактика

1. Соблюдение правил личной гигиены.

2. Контроль за качеством питьевой воды и продуктов питания.

3. Иммунопрофилактика гепатита А включает введение вакцины или иммуноглобулина.

1. Соблюдение правил личной гигиены.

2. Контроль за качеством питьевой воды и продуктов питания.

3. Специфической иммунопрофилактики нет.

Схема 2. Ранняя (в продромальном периоде) диагностика ГА

Наиболее диагностически значимые признаки:

1. Интоксикационный синдром (лихорадка, слабость, миалгии, артралгии и др.)
 2. Диспепсический синдром (анорексия, тошнота, рвота, дискомфорт и боли в эпигастрии и правом подреберье и др.)
 3. Гепатомегалия
- Кишечная инфекция?
- Генерализованная кишечная инфекция?

Решение вопроса о степени вовлечения в патологический процесс гепатобилиарной системы. Дифференциальный диагноз с другими генерализованными кишечными инфекциями

4. Холурия (иногда и ахолия кала)
- Генерализованная кишечная инфекция с нарушением пигментного обмена

Гепатит?

Вспомогательные диагностические признаки:

1. Эпидемиологический анамнез, детализированный с учетом водного, алиментарного и контактно-бытового путей передачи возбудителя на протяжении 1,5 мес до настоящего заболевания
2. Молодой, как правило, возраст
3. Микросимптомы болезни: признаки ваготонии, зуд кожи и др.
4. Гематологические сдвиги: лейкопения, относительный лимфоцитоз, замедление СОЭ

Вирусный гепатит?

Решающие диагностические признаки:

1. Результаты биохимического исследования (маркеры синдромов цитолиза, мезенхимального воспаления, холестаза)
2. Результаты серологического обследования (обнаружение IgM-анти-ВГА)

Вирусный гепатит А

Специфическая диагностика. Вирусные частицы можно обнаружить в фекалиях и в желчи больных в разгар болезни с помощью электронной микроскопии. Метод сложен, к тому же низкая концентрация вируса в кале затрудняет его выявление.

При ВГЕ вирус может обнаруживаться в крови, поэтому метод диагностики ВГЕ путем выявления вирусной РНК имеет особое значение. Наиболее надежна ПЦР. Кроме того, существуют тест-системы, позволяющие выявлять ORF3 HEV. Однако разная чувствительность применяющихся тест-систем затрудняет интерпретацию и сопоставление данных.

Антитела против HEV появляются в острую фазу болезни уже на фоне желтухи, для их обнаружения чаще используют РФА. Анти-HEV IgM обнаруживают примерно у 70 % больных в сроки до 4 нед от начала желтухи, в период реконвалесценции выявляют только анти-HEV

Лечение. ГА чаще всего завершается спонтанным выздоровлением, и в основном больные не нуждаются в активных лечебных мероприятиях. Необходимо создать условия для нормализации функциональной деятельности печени и самоизлечения. Это достигается комплексом мероприятий, включающих щадящий режим, рациональную диету и витаминотерапию.

Постельный режим назначают больным на период разгара заболевания. Физическая нагрузка под контролем за клинико-биохимическими показателями разрешается реконвалесцентам спустя 3—6 мес после выписки из стационара.

Пища должна быть достаточно калорийной (соответственно физиологической норме), содержать полноценные белки, углеводы и жиры (исключая лишь трудноперевариваемые жиры — говяжий, бараний, свиной). Этому соответствует стол № 5 (по Певзнеру). Показан частый (5—6 раз в сутки) прием пищи. Объем жидкости (щелочные минеральные воды, чай, соки, кисели) составляет 2—3 л в сутки. Рацион максимально обогащается естественными витаминами за счет включения в него фруктов, овощей, соков. Диетические ограничения рекомендуют реконвалесцентам в течение 6 мес после выписки из стационара.

Заболевание печени может привести к развитию отечно-асцитического синдрома, синдрома Иценко—Кушинга и других нарушений, обусловленных избытком или дефицитом гормонов.

Участие *витаминов* в регуляции биохимических и физиологических процессов в организме тесно связано с функцией печени, где происходит:

- их синтез (например, витамина А);
- усвоение жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) благодаря их расщеплению под действием желчных кислот;
- образование биологически активных форм витаминов (А, D, К, РР, В₁, Е, В₂, В₁₂) и их депонирование;
- инактивация и выведение некоторых витаминов.

Таким образом, нарушение функции печени может привести к грубейшим нарушениям баланса витаминов, нарушению функции всех органов и систем (нарушается обмен веществ, свертываемость крови и т.д.).

Печень является депо для *микроэлементов* (железа, меди, цинка, марганца, хрома, алюминия и др.), регулирует КОС.

3. ЭКСКРЕТОРНАЯ ФУНКЦИЯ печени связана с желчеобразованием и желчеотделением. С желчью поступают в кишечник вещества, синтезированные в печени, а также захваченные ею из крови. Начальный элемент желчевыводящей системы — межклеточные желчные канальцы, стенку которых образуют гепатоциты (билиарный полюс, имеющий многочисленные ворсинки). Желчные канальцы внутри печеночных долек составляют широко разветвленную анастомозирующую сеть. Межклеточные желчные канальцы, сливаясь на периферии печеночной дольки, образуют более крупные желчные ходы (холангиолы), которые в свою очередь впадают в междольковые желчные протоки (холанги). Структура стенок каждого из этих образований различна. В конечном результате, укрупняясь, желчные протоки (правый и левый) соединяются на нижней поверхности печени, образуя печеночный проток, который, соединяясь с пузырным, переходит в общий желчный проток, открывающийся в двенадцатиперстной кишке.

Секреция желчи — активный процесс, который начинается еще в гепатоците, где синтезируются желчные кислоты, холестерин, фосфолипиды. Концентрация желчных кислот в желчи в несколько тысяч раз больше, чем в крови. Желчные кислоты участвуют в пищеварении (при их участии происходит эмульгирование жиров и усвоение жирорастворимых витаминов, активизация липазы). Желчные кислоты определяют интенсивность желчеобразования. С желчью выделяются не только билирубин, но и холестерин, многие белки, неорганические ионы и различные водорастворимые, в том числе и токсичные, соединения, продукты метаболизма.

По мере прохождения по желчевыводящим путям желчь формируется, некоторые химические соединения подвергаются частичной реабсорбции, другие вещества выделяются в желчь. Окончательное формирование желчи завершается в желчном пузыре. С желчью выделяются крупномолекулярные соединения, которые не могут быть удалены почками.

Нарушение процессов желчеотделения приводит к накоплению в крови в избыточном количестве токсических метаболитов, дефициту жирорастворимых витаминов, нарушению процесса свертывания крови, пищеварения и т.д.

Таким образом, печень по существу является лабораторией нашего организма.

Критерии	Варианты течения		Этиология ВГ				
			ВГА	ВГВ	ВГС	ВГD	ВГЕ
По длительности процесса	Острый (до 3 мес)		+	+	+	+	+
	Затяжной (до 6 мес)		+	+	+	+	+
	Хронический (свыше 6 мес)		—	+	+	+	—
По выраженности клинических проявлений	Бессимптомные формы	Вирусоносительство	—	+	+	+	—
		Субклиническая	+	+	+	+	+
	Манифестные формы	Безжелтушная	+	+	+	+	+
		Желтушная	+	+	+	+	+
По особенностям течения	Циклическое		+	+	+	+	+
	Ациклическое	С обострениями	+	+	+	+	+
		С рецидивами	—	+	+	+	—
По характеру преобладающего клинико-биохимического синдрома	Цитолитический		+	+	+	+	+
	Холестатический		+	+	+	+	+
	Холестатические формы		+	+	+	+	
По тяжести течения	Легкое		+	+	+	+	+
	Среднетяжелое		+	+	+	+	+
	Тяжелое		+	+	+	+	+
	Фульминантные формы	Ранние	+	+	+	+	+
		Поздние	+	+	+	+	+

Патогенез вирусных гепатитов (общие закономерности). При всех ВГ основной клеткой-мишенью является гепатоцит. Учитывая многообразие функций гепатоцитов, можно представить себе, насколько «разлаживается» работа всего нашего организма при повреждении печени, а попытки активно вмешаться в течение болезни назначением различных препаратов могут повлечь за собой цепь непредсказуемых реакций в самой печени и в организме в целом.

В норме печеночная клетка живет до 150 дней. Вирус, проникший в клетку, уменьшает ее жизнеспособность, но гибель клетки связана не столько с нарушением метаболических процессов в ней в результате непосредственного действия вируса, сколько с повреждающим действием цитотоксических Т-лимфоцитов и ИК. Степень нарушения метаболизма в человеческом организме зависит в значительной мере от степени повреждения гепатоцитов, их количества.

С повреждением гепатоцитов связано возникновение одного из наиболее ярких признаков ВГ — *желтухи*. Гепатоцит имеет два полюса — билиарный (прилежит к желчному канальцу) и синусоидальный (примыкает к кровеносному синусоиду). Через билиарный полюс в желчные капилляры выделяются желчные пигменты, желчные кислоты и другие компоненты желчи, через синусоидальный — продукты метаболизма в кровь, лимфу. В результате некроза клеток нарушается такое разделение функций, происходит смешение желчи, крови, лимфы, компоненты желчи поступают в кровь. Но если вспомнить многообразие деятельности печеночных клеток, можно говорить о тотальном дисбалансе ее функций.

Повреждение гепатоцитов приводит к выходу в кровь различных клеточных ферментов, наличие и уровень которых являются индикаторами повреждения гепатоцита, степени этого повреждения. Более того, общность системы кровоснабжения органов дигестивной системы, появление в кровяном русле биологически активных веществ приводят к закономерному нарушению функций всех органов этой системы. В результате возникают:

— отек, гиперемия, мелкие кровоизлияния, а иногда и поверхностные эрозии в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, нередко снижается кислотность, что обуславливает нарушение пищеварения;

— отек слизистой оболочки желчного пузыря, нарушение процесса концентрации желчи, на этом фоне в дальнейшем возможно обострение хронического воспалительного процесса в желчном пузыре, когда туда перестает поступать желчь, обладающая антибактериальным свойством;

— дисфункция кишечника вследствие нарушения поступления желчи, нарушение переваривания пищи; в более поздние сроки — кишечный дисбактериоз;

— закономерное нарушение функции поджелудочной железы, так как в результате отека ее развивается реактивный панкреатит, а накапливающиеся при этом трипсин, химотрипсин, эластаза, коллагеназа и другие ферменты усиливают повреждающее действие на гепатоцит, формируется дополнительный порочный круг.

Таким образом, подтверждается общее правило: при заболевании любого органа дигестивной системы не могут в той или иной степени в патологический процесс не вовлекаться органы той же системы, то есть формируется своеобразный «синдром коммунальной квартиры». Это должен учитывать каждый врач, курирующий больного ВГ, потому что степень взаимного влияния печени и других органов дигестивной системы при ВГ в значительной мере определяется преморбидным состоянием этих органов.

При ВГ иногда может возникнуть холестаза — нарушение оттока желчи из печени и появление различных ее компонентов в избыточном количестве в крови при относительно невысоком цитолитическом компоненте. Холестаза может быть внутрипеченочным и внепеченочным (значительно реже). Внутрипеченочный холестаза формируется или на уровне гепатоцита (внутриклеточный) или на уровне желчных ходов (внеклеточный). Основой внутриклеточного холестаза является экскреторная недостаточность печеночных клеток, в результате чего нарушается экскреция желчи в желчные канальцы, происходит накопление желчных пигментов в гепатоцитах. Внеклеточный холестаза обусловлен повреждением желчеотводящей системы на любом уровне (чаще всего на уровне междольковых желчных протоков), портальные желчные протоки, однако, при этом остаются нормальными. Возникают желчные тромбы, что может стать причиной некроза гепатоцитов. Длительно существующий холестаза может привести к отложению липидов в гепатоцитах, сужению желчных протоков. Клинически внутрипеченочный холестаза проявляется интенсивной желтухой с явным преобладанием прямого билирубина в крови, зудом кожи.

Внепеченочный холестаз при ВГ обусловлен сдавлением печеночного протока увеличенной головкой поджелудочной железы (при реактивном панкреатите) либо выраженной дискинезией желчевыводящих путей, отеком в области большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Такой холестаз является наиболее частой причиной диагностических ошибок и направления больных в хирургический стационар.

Циркуляция вируса в крови, повреждение клеток печени, денатурация собственных белков вызывают защитные реакции организма (образование противовирусных антител, которые способствуют элиминации вируса и его выведению), но, вместе с тем, возникают и патологические реакции против собственных тканей, роль которых в развитии заболевания неоднозначна при ВГ различной этиологии и поэтому будет рассмотрена в соответствующих разделах. Сила иммунного ответа в значительной мере детерминирована генетическими факторами.

Наиболее тяжелые формы ВГ связаны с развитием печеночной недостаточности. Факторы, вызывающие глубокие поражения печени, различны. Главные из них:

- массовая гибель печеночных клеток в результате непосредственного действия вируса, действия цитотоксических Т-лимфоцитов, ИК, развития аутоиммунных процессов;

- изменение функций печени в результате нарушения соотношения электролитов в субклеточных структурах, проникновения внутрь клетки токсических веществ;

- нарушение энергетического баланса клеток с повышением их проницаемости;

- жестокая гипоксия печени в результате отека ее и затруднения поступления в нее крови.

Субклиническая форма обычно выявляется случайно при диспансеризации, обследовании доноров и контактных по ВГ лиц. При этом жалобы у больного отсутствуют, желтухи нет. Но при внимательном обследовании выявляется гепатомегалия (реже — гепатоспленомегалия), при биохимическом исследовании крови — повышение активности цитолитических ферментов. Диагноз можно подтвердить выявлением соответствующих маркеров (см. далее). Несмотря на легкость течения, субклиническая форма ВГВ, ВГС, ВГD может приводить к хронизации.

Безжелтушная форма характеризуется отсутствием главного симптома ВГ — желтухи, тем более, что лишь повышение уровня билирубина более чем в 1,5 раза дает этот симптом. Для безжелтушной формы характерно наличие большинства клинических проявлений ВГ: астеновегетативного синдрома, диспепсического (отсутствие аппетита, тяжесть в подреберье, тошнота), увеличение печени. Такие больные чаще обращаются к терапевту (гастроэнтерологу), который диагностирует, как правило, гастрит, холецистит. Однако при внимательном осмотре у таких больных можно выявить кроме увеличения печени и увеличенную селезенку, а при исследовании крови — повышение активности печеночных ферментов, свидетельствующее о цитолизе. В моче обнаруживают незначительное повышение уровня уробилина. Течение такой формы, как правило, легкое, длительность клинических проявлений — до 1—5 нед, но нормализация уровня ферментов наступает несколько позже. Однако при нерациональном или излишне активном лечении (слепые зондирования, желчегонные травы, глюкокортикоиды, физметоды и т.д.) процесс может затягиваться.

Т а б л и ц а 32. Патогенез ведущих клинических симптомов при вирусных гепатитах

Симптом	Патогенез
1	2
Повышение температуры в преджелтушный период	Вирусемия (ВГА, ВГЕ) Аллергические реакции Обострение хронических воспалительных заболеваний (обычно длительная температура, она сохраняется и в желтушный период)
Артралгии	Действие иммунных комплексов (чаще при ВГВ, ВГС, ВГД)
Астеновегетативный синдром	Нарушение дезинтоксикационной функции печени Токсическое действие метаболитов на ЦНС
Увеличение печени	Основная локализация патологического процесса (отек, некрозы и др.)
Увеличение селезенки	Отек, лимфоцитарная инфильтрация
Боль в правом подреберье	Растяжение глассоновой капсулы, кровоизлияния в нее Обострение сопутствующих заболеваний (холецистит, панкреатит) Дискинезия желчевыводящих путей
Тяжесть в правом подреберье	Увеличение печени
Диспепсический синдром (отсутствие аппетита, тошнота, рвота, метеоризм, расстройство стула)	Нарушение функций печени Нараствание токсикоза (рвота), токсическое воздействие на рвотный центр Нарушение процессов пищеварения вследствие дефицита компонентов желчи Поражение других органов дигестивной системы (поджелудочной железы, желудка)
Желтуха	Нарушение выведения билирубина (прямого), захвата и связывания непрямого
Темная моча	Выведение почками циркулирующего в крови прямого билирубина (показатель повышения уровня билирубина в крови)
Обесцвеченный или серого цвета кал, реакция на стеркобилин отрицательная	Желчь не попадает в кишечник, где образуется из билирубина стеркобилин

1	2
Кожный зуд	Высокий уровень в крови компонентов желчи, прежде всего желчных кислот (показатель холестаза) Аллергия
Гиперемия кожи, в результате чего желтуха приобретает оранжевый оттенок	Расширение кожных сосудов под действием биологически активных веществ
Брадикардия	Результат действия желчных кислот на n.vagus
«Сосудистые звездочки»	Накопление в коже вазоактивных веществ, местное действие на сосуды
Геморрагии, кровотечения из десен	Нарушение синтеза протромбина и других факторов свертываемости крови в печени
Нарушение менструального цикла	Нарушение метаболизма гормонов в печени, в том числе эстрогенов
«Печеночный» запах изо рта	Нарушение обмена аминокислот и ароматических соединений
Отеки, асцит	Нарушение функции печени, почек Накопление альдостерона

Таблица 33. Длительность отдельных периодов болезни и исходы при вирусных гепатитах различной этиологии

Этиология ВГ		Инкубационный период	Период клинических проявлений			Исходы
			преджелтушный	желтушный	восстановительный	
ВГА		7—40 дней	3—7 дней	7—15 дней	1—2 мес	Выздоровление
ВГВ		1,5—6 мес	3 дня — 3 нед	3—5 нед	3—6 мес и более	Выздоровление Хронический гепатит Гепатоцеллюлярная карцинома
ВГС		до 14 нед	7—8 дней	3—5 нед	3—6 мес и более	См. ВГВ
ВГД	Коинфекция	1,5—6 мес	3—7 дней	3—5 нед	До 6 мес и более	Выздоровление
	Суперинфекция	1—2 мес	?	3—6 нед и более	До 6 мес и более	См. ВГВ
ВГЕ		14—50 дней	3—9 дней	1—3 (6) нед	2—3 мес	Выздоровление

Длительность инкубационного периода определяется этиологией ВГ, заражающей дозой и реактивностью организма.

Преджелтушный период может протекать в виде различных вариантов.

1. Астеновегетативный вариант характерен для всех видов гепатитов (А, В, С, D, E). Проявляется он общим недомоганием, слабостью, снижением работоспособности, повышенной утомляемостью, иногда нарушением сна. Часто возникает отвращение к курению. Об астеновегетативном варианте преджелтушного периода можно говорить, если он является ведущим или даже единственным.

2. Диспепсический (абдоминальный) вариант бывает при ВГ любой этиологии: исчезает аппетит, возникают отвращение к еде, чувство тяжести в надчревной области, иногда — вздутие кишечника, понос или запор.

3. Артралгический вариант характерен преимущественно для ВГВ, ВГС, ВГD. Появляется боль в суставах, обычно в крупных, без изменения их конфигурации и цвета кожи над суставами, без повышения температуры тела.

Этиология. Возбудитель — вирус гепатита А (ВГА, HAV) — энтеровирус тип 72, относится к роду *Enterovirus*, семейству *Picornaviridae*, имеет диаметр около 28 нм (от 28 до 30 нм). Геном вируса представлен однонитчатой РНК.

ВГА выявляется в сыворотке крови, желчи, фекалиях и цитоплазме гепатоцитов у зараженных лиц в конце инкубации, продромальном и начальной фазе периода разгара болезни и крайне редко в более поздние сроки.

ВГА устойчив во внешней среде: при комнатной температуре может сохраняться в течение нескольких недель или месяцев, а при 4 °С — несколько месяцев или лет. ВГА инактивируется при кипячении в течение 5 мин, чувствителен к формалину и ультрафиолетовому облучению, относительно устойчив к хлору (хлорамин в концентрации 1 г/л вызывает полную инактивацию вируса при комнатной температуре через 15 мин).

Эпидемиология. ГА — антропонозная кишечная инфекция. Источником возбудителей являются больные, находящиеся в конце периода инкубации, продроме и в начальной фазе периода разгара болезни, в фекалиях которых обнаруживают ВГА или его антигены. Наибольшее эпидемиологическое значение имеют лица с иннаппарантной формой ГА, число которых может значительно превышать численность больных манифестными формами болезни.

Ведущий механизм заражения ГА — фекально-оральный, реализуемый водным, алиментарным и контактно-бытовым путями передачи возбудителя. Особое значение имеет водный путь передачи ВГА, обеспечивающий возникновение эпидемических вспышек заболевания. Не исключается теоретически и парентеральный путь инфицирования, но это встречается крайне редко.

ФАКТЫ О ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ



1 Механизм передачи инфекции – фекально-оральный

Источником инфекции является больной гепатитом А человек, который с фекалиями выделяет в окружающую среду миллиарды вирусов

2 Инкубационный период – от 7 до 50 дней

Заболевание в среднем длится около 40 дней. Это во многом зависит от возраста, состояния иммунитета, наличия сопутствующих хронических заболеваний, четкого выполнения рекомендаций врача

3 Основная профилактика -

– соблюдать правила личной гигиены, для питьевых целей использовать кипяченую или бутилированную воду, а также ВАКЦИНАЦИЯ.

Симптомы

Желтуха



Слабость Рвота



Пути передачи



Контакты между людьми



Пища и вода



Бытовой путь

ГА свойственно сезонное повышение заболеваемости в летне-осенний период. Восприимчивость к болезни всеобщая, но наиболее часто болеют дети в возрасте старше 1 года (особенно в 3—12 лет, находящиеся в организованных коллективах) и молодые люди. Дети до 1 года малочувствительны к заражению вследствие пассивного иммунитета. У большинства людей к 35—40 годам вырабатывается активный иммунитет, подтверждаемый обнаружением в их сыворотке крови антител к ВГА (IgG — анти-ВГА), которые имеют протективное значение.

Патогенез и патологоанатомическая картина. Вирусный ГА — доброкачественная циклическая инфекция, протекающая со сменой фаз и периодов болезни.

После заражения и первичной репликации вирус ГА из кишечника проникает в кровь. Возникшая вирусемия обуславливает развитие общетоксического синдрома в начальный период болезни и гематогенную (и лимфогенную) диссеминацию возбудителя в печень. Интимные механизмы поражения вирусами гепатоцитов изучены не достаточно полно. Основное значение в повреждении гепатоцитов и развитии воспалительных изменений в печеночной ткани при ГА придают прямому цитопатогенному действию вируса и иммунным механизмам. Нарушение клеточного метаболизма, усиление процессов перекисного окисления липидов с нарушением антиоксидантной защиты сопровождается повышением проницаемости клеточных мембран гепатоцитов. Вследствие этого происходит перераспределение биологически активных веществ: выход из клетки ферментов и ионов калия и, наоборот, приток в клетку из внеклеточной жидкости ионов натрия, кальция, что способствует гипергидратации и снижению биологического потенциала клетки.

Процесс дезинтеграции мембран гепатоцитов распространяется и на внутриклеточные органеллы. Повышение проницаемости лизосомальных мембран и массивный выход активных гидролаз приводят к аутолизу клеток, что в значительной мере определяет развитие цитолиза и некробиоза гепатоцитов.

Воспалительные и некробиотические процессы развиваются преимущественно в перипортальной зоне печеночной дольки и в портальных трактах, приводят к возникновению цитолитического, мезенхимально-воспалительного и холестатического клинико-биохимических синдромов. Ведущим синдромом при гепатитах является цитолитический, лабораторными критериями которого служат повышение активности АсАТ и в большей степени АлАТ, увеличение содержания железа в сыворотке крови, а при массивном цитолизе с явлениями гепатоцеллюлярной недостаточности — падение синтеза протромбина, других факторов свертывания и альбумина, эфиров холестерина.

Мезенхимально-воспалительный синдром проявляется повышением уровня α_2 -, β - и γ -глобулинов, иммуноглобулинов всех классов, изменением коллоидных проб (снижением сулемового титра и повышением тимолвероналовой пробы). При холестатическом синдроме в крови повышаются уровни связанного билирубина, желчных кислот, холестерина, меди, активности щелочной фосфатазы, 5-нуклеотидазы (5-НУК), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП); отмечается билирубинурия.

Структурно-функциональные изменения в печеночной ткани при ГА носят обратимый характер.

В результате развития иммунного ответа наступают элиминация ВГА и выздоровление с формированием стойкого видоспецифического иммунитета. ГА не свойственно развитие прогрессирующих и хронических форм болезни, в том числе вирусоносительства. Однако течение заболевания может быть существенно модифицировано в случаях микст-инфекции с другими гепатотропными вирусами (ВГВ, ВГС и др.).

Клиническая картина. ГА характеризуется полиморфизмом клинических проявлений. Различают следующие формы болезни:

- по «степени выраженности симптомов — субклиническая (инаппарантная), стертая, безжелтушная, желтушная;
- по течению — острая, затяжная;
- по степени тяжести — легкая, средней тяжести, тяжелая.

При заражении ВГА часто развивается субклинический инфекционный процесс (инаппарантная инфекция).

В манифестных случаях болезни выделяют следующие периоды: инкубационный, продромальный (преджелтушный), разгара болезни (желтушный) и реконвалесценции.

Инкубационный период ГА составляет в среднем 21—28 дней (1—7 нед).

Продромальный период ГА продолжается в среднем 5—7 дней (с 1—2-го до 14—21-го дня) и характеризуется общетоксическим синдромом, который может проявляться гриппоподобным (лихорадочным), астеновегетативным, диспепсическим и смешанными вариантами. Наиболее часто развивается «лихорадочно-диспепсический» (по Е.М.Тарееву) вариант, для которого характерны острое начало болезни и повышение температуры тела до 38—40 °С в течение 1—3 дней, появление легких катаральных изменений в носоглотке, головная боль, снижение аппетита, тошнота и изредка рвота, ощущение дискомфорта в эпигастральной области. Спустя 2—4 дня моча приобретает цвет пива или чая (уробилин- и холурия). В конце продромального периода кал становится ахоличным, часто жидкой консистенции.

В этот период наряду с признаками «респираторного заболевания» у больных обычно выявляется увеличение печени и иногда селезенки, пальпация которых чувствительна. При биохимическом исследовании, как правило, отмечается повышение активности АЛТ, может быть повышен показатель тимоловой пробы, а при серологическом — определяются антитела к ВГА (IgM-анти-ВГА).

Период разгара продолжается в среднем 2—3 нед (с колебаниями от 1 нед до 1,5—2 мес). Наиболее полно картина болезни представлена при форме средней тяжести, протекающей обычно с желтухой. Возникновение желтухи наблюдается после снижения температуры тела до нормального и реже субфебрильного уровня, сопровождается уменьшением головной боли и других общетоксических проявлений, улучшением самочувствия больных, что может служить важным дифференциально-диагностическим признаком ГА. Как правило, в желтушном периоде сохраняются диспепсические симптомы, а при тяжелой форме они могут усиливаться. Больные жалуются на снижение аппетита, тошноту, редко на рвоту, ощущения тяжести и распиравания в эпигастральной области и правом подреберье. Дискомфорт в области живота обычно усиливается после приема пищи.

Диагностика. Диагноз ГА устанавливается с учетом комплекса эпидемиологических (возникновение болезни через 7—50 дней после контакта с больными ГА или пребывания в неблагоприятном районе), клинических данных (циклическое течение болезни с закономерной сменой симптомокомплекса продромального периода появлением кардинального признака — желтухи) и результатов лабораторного обследования больных (схема 2). Одним из важных объективных признаков ГА является гепатомегалия, обнаруживаемая уже в преджелтушном периоде.

Вирусологические исследования (иммунная электронная микроскопия фильтрата фекалий) для обнаружения ВГА и иммуноферментный метод для выявления ВГА-Ag эффективны лишь в ранние периоды болезни (инкубационный и продромальный) и поэтому не имеют практического значения.

Достоверная верификация диагноза ГА достигается серологическими методами (РИА, ИФА и др.) с обнаружением в нарастающем титре IgM-анти-ВГА в продроме и в разгаре болезни. IgG-анти-ВГА имеют анамнестическое значение (рис. 7).

В развитии желтухи выделяют фазы нарастания, максимального развития и угасания. Раньше всего желтуха выявляется на слизистой оболочке рта (уздечка языка и небо) и склерах, в дальнейшем — на коже; при этом степень желтушности часто соответствует тяжести болезни.

Наряду с желтухой у больных имеются признаки астении — общая слабость, вялость, утомляемость. При объективном осмотре обращают на себя внимание тенденция к брадикардии и гипотензии, глухость сердечных тонов, обложенность языка, увеличение печени, край которой закруглен и болезнен при пальпации. В $\frac{1}{3}$ случаев наблюдается увеличение селезенки. В этот период наиболее выражены потемнение мочи и ахолия кала. При лабораторных исследованиях выявляются характерные признаки цитолитического мезенхимально-воспалительного и разной степени холестатического синдрома. В периферической крови — лейкопения и относительный лимфоцитоз, замедленная СОЭ. В крови имеются антитела к ВГА (IgM-анти-ВГА и IgA-анти-ВГА).

Фаза угасания желтухи протекает медленнее, чем фаза нарастания, и характеризуется постепенным ослаблением признаков заболевания.

Исчезновение желтухи обычно указывает на развитие периода реконвалесценции ГА, продолжительность которого весьма вариабельна (от 1—2 до 6 мес и более). В этот период у больных нормализуются аппетит, размеры печени и селезенки, угасают астеновегетативные нарушения, постепенно нормализуются функциональные печеночные тесты.

В определении формы тяжести заболевания наиболее существенное значение имеют наличие и выраженность синдрома интоксикации. В качестве дополнительного критерия тяжести используется такой показатель, как уровень гипербилирубинемии. В подавляющем большинстве случаев ГА протекает в легкой и средней тяжести формах.

У 5—10 % больных наблюдается затяжная форма ГА продолжительностью до нескольких месяцев, характеризующаяся монотонной динамикой клинико-лабораторных показателей и проявляющаяся преимущественно гепатомегалией и гиперферментемией. Как правило, затяжные формы ГА заканчиваются выздоровлением.

Осложнения. У ряда больных могут развиваться различные осложнения. В период угасания симптомов иногда наблюдается обострение заболевания с ухудшением клинических и(или) лабораторных показателей. Рецидивы ГА могут возникать в период реконвалесценции спустя 1—6 мес после клинического выздоровления и нормализации лабораторных тестов.

Затяжные формы ГА, обострения и рецидивы болезни требуют пристального внимания и тщательного лабораторно-морфологического обследования для исключения возможной микст-инфекции (ВГВ, ВГС и др.) и в связи с этим хронизации заболевания.

Помимо указанных осложнений, у некоторых больных могут наблюдаться признаки поражения желчных путей (дискинезии, воспалительные процессы), вторичные бактериальные инфекции с поражением легких и других органов. Описаны случаи агранулоцитоза, панцитопении, тромбоцитопении, миокардита, ухудшающих прогноз заболевания.

У некоторых больных ГА отмечаются остаточные явления в виде гепатофиброза, постгепатитного астеновегетативного синдрома, поражения билиарной системы при неизмененных функциональных печеночных пробах. Возможна манифестация синдрома Жильбера с повышением в сыворотке крови уровня свободного билирубина при нормальных остальных биохимических показателях.

Прогноз. Обычно благоприятный. У 90 % больных наблюдается полное выздоровление, у остальных — выздоровление с остаточными явлениями. Летальность при ГА не превышает 0,04 %.

Диагноз гепатита основывается на комплексе биохимических показателей, отражающих важнейшие функции печени. Одним из ранних и чувствительных показателей нарушения пигментного обмена является повышенный уровень уробилиногена в моче. Увеличение содержания билирубина в сыворотке крови происходит преимущественно за счет связанной его фракции. В клинической практике наибольшее значение приобрело определение активности АЛТ в крови, причем диагностическое значение имеет активность фермента, в 10 раз и более превышающая нормальные показатели (0,3—0,6 нмоль/ч · л). Гиперферментемия может служить одним из основных показателей при безжелтушной форме ГА. Широкое применение в практике имеет определение коллоидных проб — повышение показателя тимоловой пробы и снижение сулемового титра.

При оценке *цитолитического синдрома* обычно определяют активность ферментов АлАТ, АсАТ, ЛДГ, ГЛДГ и др.

АлАТ (аланинаминотрансфераза) — цитоплазматический фермент, содержащийся в основном в гепатоцитах. Норма — 0,1—0,7 ммоль/(ч·л) — при определении колориметрическим методом или 5—40 ЕД — при определении кинетическим методом. Повышение активности АлАТ в сыворотке крови свидетельствует о повреждении гепатоцитов (повышении их проницаемости или цитолизе). При ВГ активность АлАТ начинает повышаться еще в конце инкубационного периода, достигая наиболее высоких показателей в преджелтушный период и в первые дни желтухи; затем она начинает постепенно снижаться даже на фоне продолжающегося подъема уровня билирубина. Активность АлАТ в острый период может в 50—100 раз превышать

Активность АЛАТ может резко снижаться при тяжелом гепатонекрозе, что отражает тотальное глубокое поражение гепатоцитов. Такое несоответствие тяжести состояния больного и снижающейся активности фермента (при определении его в динамике!) является тревожным признаком, может служить предвестником развития печеночной комы.

АсАТ (аспартатаминотрансфераза) — фермент множественной локализации. Он содержится не только в гепатоцитах, но и в клетках других органов (сердце, поджелудочная железа, скелетные мышцы). В норме активность АсАТ составляет 0,1—0,45 ммоль/(ч • л) при колориметрическом методе или 10—25 ЕД при кинетическом. При ВГ его активность также значительно повышается, но в меньшей степени, чем активность АЛАТ. Методы определения активности АсАТ те же, что и при исследовании АЛАТ. Обычно соотношение АЛАТ/АсАТ больше единицы. Чем тяжелее течение ВГ, тем меньше разница между уровнем активности этих ферментов. При тяжелом гепатонекрозе соотношение АЛАТ/АсАТ становится меньше единицы.

ГЛДГ (глутамилдегидрогеназа) относится к индикаторным ферментам. Наибольшая активность ее определяется в печени, где она содержится в митохондриях, что и определяет ее диагностическую ценность.

В норме активность ГЛДГ в крови не определяется или не превышает 0,9 мкмоль/(ч • л). Повышение активности этого фермента наблюдается при тяжелом повреждении печеночных клеток, выраженном некрозе и является грозным прогностическим признаком. Однако то, что активность этого фермента резко (в 15—20 раз) повышается и при механической желтухе, значительно снижает ее диагностическую ценность: при ВГ ее значимость следует оценивать лишь в сочетании с активностью АЛАТ.

ЛДГ (лактатдегидрогеназа) — фермент, катализирующий обратимую реакцию преобразования пировиноградной кислоты в молочную. Он содержится во многих органах — в печени, почках, сердце и др. Норма в сыворотке крови — до 7 ммоль/(ч • л). Активность фермента повышена при активном процессе в печени, но низкая специфичность фермента снижает его диагностическую ценность.

Значительно более ценным для диагностики острых ВГ и определения активности процесса является исследование уровня одной из фракций ЛДГ—ЛДГ₅, которая содержится преимущественно в печени, в норме она составляет около 2 % от общей ЛДГ. Ее активность повышается уже в 1-й день болезни, сохраняется высокой в течение 1—2 нед, а затем постепенно снижается до нормы к 6—8-й неделе. При угрозе хронизации процесса активность ее остается стабильной многие недели. Активность фракции ЛДГ₅ является четким индикатором состояния печени и может служить и показателем эффективности лечения.

ность: при ВГ ее значимость следует оценивать лишь в сочетании с активностью АЛАТ.

ЛДГ (лактатдегидрогеназа) — фермент, катализирующий обратимую реакцию преобразования пировиноградной кислоты в молочную. Он содержится во многих органах — в печени, почках, сердце и др. Норма в сыворотке крови — до 7 ммоль/(ч • л). Активность фермента повышена при активном процессе в печени, но низкая специфичность фермента снижает его диагностическую ценность.

Значительно более ценным для диагностики острых ВГ и определения активности процесса является исследование уровня одной из фракций ЛДГ—ЛДГ₅, которая содержится преимущественно в печени, в норме она составляет около 2 % от общей ЛДГ. Ее активность повышается уже в 1-й день болезни, сохраняется высокой в течение 1—2 нед, а затем постепенно снижается до нормы к 6—8-й неделе. При угрозе хронизации процесса активность ее остается стабильной многие недели. Активность фракции ЛДГ₅ является четким индикатором состояния печени и может служить и показателем эффективности лечения.

Синтетическую способность печени характеризует прежде всего уровень *общего белка* (норма 65—85 г/л), в норме преобладает альбумин (35—50 г/л), соотношение *альбумина к глобулинам* (А/Г-коэффициент) — 1,2—1,5. Так как альбумин синтезируется в печени, а глобулины вырабатываются в костном мозге и лимфатических узлах, при ВГ возникают гипоальбуминемия и как ее следствие — гипопротейнемия, а А/Г-коэффициент при тяжелом течении составляет меньше 1. Чем тяжелее течение ВГ, тем ниже уровень общего белка и меньше соотношение А/Г. При начинающемся выздоровлении эти показатели постепенно выравниваются, а к моменту выписки больного из стационара у большинства из них они нормализуются.

Уровень *протромбина*, синтез которого происходит в печени, также снижается (в норме протромбиновый индекс составляет 80—100 %). Снижение его ниже 60 % предупреждает о возможности развития геморрагического синдрома.

При ВГ удлиняется *протромбиновое время* (норма 12—16 с), что указывает на неспособность печени синтезировать факторы свертывания крови и абсорбировать витамин К.

Фибриноген синтезируется в печени (норма 2—4 г/л). Его уровень при ВГ снижается.

Тимоловая проба отражает устойчивость глобулинов в плазме. Норма — до 4 ЕД. При уменьшении числа альбуминов устойчивость снижается. При ВГА тимоловая проба обычно повышена, при ВГВ, ВГD, ВГC имеет тенденцию к снижению.

У б

Холестерин — один из продуктов липидного обмена, предшественник желчных кислот, стероидных гормонов и других метаболитов. Норма — 3,1—6,5 ммоль/л. Его уровень снижается при среднетяжелом и тяжелом течении ВГ. Это признак печеночно-клеточной недостаточности.

Но повышение уровня холестерина может быть показателем внутри- и внепеченочного холестаза. Поэтому диагностическая и прогностическая ценность этого показателя увеличивается при исследовании в динамике с одновременным определением активности ферментов цитолиза и уровня экскреторных ферментов (прежде всего ЩФ). Гиперхолестеринемия — косвенный показатель увеличения в крови количества желчных кислот.

Выделительную функцию печени можно оценивать прежде всего:

— по уровню *билирубина* в крови. Билирубин образуется в процессе гемолиза эритроцитов и разрушения гемоглобина (свободный, или *непрямой*, билирубин). В комплексе с альбумином плазмы он захватывается гепатоцитами и, связываясь с глюкуроновыми кислотами, превращается в растворимый *прямой* (связанный) билирубин, который выделяется из организма с желчью. Норма — 8,5—20,5 мкмоль/л, преимущественно за счет *непрямой* фракции. При ВГ он повышается, иногда значительно (в 10—20 раз и более), главным образом за счет *прямого* (связанного) билирубина. Чем больше разница в соотношении *прямого* и *непрямого* билирубина, тем благоприятнее течение. Более быстрое нарастание количества *непрямого* билирубина по сравнению с *прямым* свидетельствует о тяжелом повреждении гепатоцитов, не успевающих связывать поступающий из крови *непрямой* билирубин и превращать его в *прямой*. Уровень билирубина не всегда коррелирует с тяжестью заболевания, особенно при холестазе. Но длительная *гипербилирубинемия* неблагоприятно сказывается на течении болезни, так как при этом усиливается токсическое действие билирубина (особенно *непрямого*) на ЦНС, увеличивается гемолиз эритроцитов. Снижение уровня билирубина в большинстве случаев является показателем начинающегося выздоровления. Как правило, к моменту выписки больного из стационара при циклическом течении болезни уровень билирубина нормализуется (нередко раньше, чем активность цитолитических ферментов);

— по динамике содержания *уробилина и стеркобилина* (см. выше);

— по уровню *ЩФ (щелочной фосфатазы)* — фермента, катализирующего гидролиз органических фосфатных эфиров при оптимальной щелочной рН. Основное количество ЩФ выделяется с желчью, поэтому при нарушении оттока желчи уровень ее повышается. В норме в крови содержится ее не более 1—3 мкм/(ч•л.). При ВГ уровень ЩФ повышается незначительно, а при холестазае — в 10 раз и более. Это — основной фермент, позволяющий диагностировать холестаза и его тяжесть. Снижение уровня ЩФ при холестазае совпадает со снижением уровня билирубина и стиханием желтухи.

При синдроме интоксикации больным средней тяжести и при тяжелой форме ГА назначают дезинтоксикационные средства — энтеральные (полифепан, энтеродез и др.) и парентеральные (растворы Рингера, глюкозы, коллоидов и др.).

Для стимулирующего воздействия на метаболические процессы проводят сбалансированную витаминотерапию, включающую витамины группы В, С, жирорастворимые. С этой же целью в период ранней реконвалесценции применяют метилурацил, гепатопротекторы (легалон, или карсил, силибор). По показаниям используют желчегонные препараты и спазмолитические средства.

Реконвалесценты ГА подлежат диспансерному клинико-лабораторному наблюдению в течение 3 мес (при остаточных явлениях и более).

Профилактика. Проводят комплекс санитарно-гигиенических мероприятий. Инфицированные лица изолируются на 28 дней от начала болезни. Лица, контактировавшие с больными, подлежат наблюдению и биохимическому обследованию на протяжении 35 дней после изоляции больного. В очагах проводится дезинфекция хлорсодержащими препаратами, вещи больных подвергаются камерной дезинфекции.

Иммунопрофилактика ГА достигается применением донорского иммуноглобулина, который вводят внутримышечно в виде 10 % раствора (детям до 10 лет по 1 мл, старше 10 лет и взрослым по 1,5 мл).

Для вакцинопрофилактики ГА предложен ряд препаратов, например инактивированная вакцина «Хаврикс 720» для детей (0,5 мл) и «Хаврикс 1440» (1 мл) — для взрослых («Havrix 720», «Havrix 1440», Smith Claim Bichem), инактивированная адсорбированная вакцина «Аваксим» (0,5 мл) («Avaxim», Pasteur Merieux Connaught). Создаваемый этими вакцинами иммунитет усиливается после ревакцинации и сохраняется до 20 лет.

Этиология. Возбудитель — HEV, это РНК-содержащий вирус, напоминающий вирус животных. Его место в классификации еще четко не определено. Полагали, что это Picornavirus, однако в последнее время получены данные, что по своим свойствам он ближе к Calicivirus, но, тем не менее, имеет и существенные отличия. Обнаруживает свойства, общие с альфавирусами.

Размеры вирусной частицы — 32—34 нм, она имеет сферическую форму, шипы и вдавления на своей поверхности. Не имеет липидной мембраны. Наряду с полноценными (инфекционными) вирусными частицами имеются дефектные, с неполным вирусным геномом.

HEV не очень устойчив в окружающей среде, он чувствителен к перепаду температур. При температуре -70°C он разрушается в течение 1 мес, плохо переносит чередование замораживания и оттаивания. Чувствителен к высокой концентрации соли, быстро разрушается в фекалиях под действием ферментов, хорошо сохраняется в пресной воде (этим объясняется то, что основной фактор передачи — вода).

Эпидемиология. Заболевание регистрируют в регионах с жарким климатом и низким уровнем санитарной культуры — это, прежде всего, страны Азии, Африки, Южной Америки, где на долю ВГЕ приходится около 50 % всех случаев острых ВГ. В наших климатических условиях ВГЕ регистрировали преимущественно в виде завозных спорадических случаев, однако в последние годы возникали вспышки заболеваний и в некоторых регионах Украины.

Механизм передачи инфекции — фекально-оральный. Основной фактор передачи — вода, где HEV может сохраняться длительное время. Спорным остается вопрос о возможности вертикальной передачи инфекции. Кратковременная вирусемия, возникающая в начальный период и не всегда распознающаяся клинически, не исключает теоретически возможности трансфузионной передачи.

Патогенез. Полагают, что патогенез ВГЕ сходен с таковым при ВГА. Гистологические находки также соответствуют в основном классическому острому ВГА. Однако холестазаы и железистую трансформацию печеночных клеток выявляют чаще (у 30—50 % больных), холестатические изменения сохраняются в течение всей острой фазы. Дегенеративные изменения в гепатоцитах и фокальные некрозы встречаются реже. Но в отдельных случаях обнаруживают субмассивный или даже массивный некроз. Особенно тяжело ВГЕ протекает у беременных (преимущественно в III триместре), часто у них развивается ДВС-синдром, а летальность достигает 40—60 %. Причина этого пока неизвестна.

Клиника ВГЕ очень сходна с клиникой ВГА, но имеется ряд существенных отличий:

— инкубационный период несколько длинее, чем при ВГА, — 5—6 нед, но может варьировать от 2 до 8 нед;

— у 70 % больных имеется выраженный болевой синдром, появляющийся еще в преджелтушный период (боль в правом подреберье и эпигастрии);

— в преджелтушный период нередко бывает диарея, чаще возникают артралгии; лихорадка — признак непостоянный;

— с момента появления желтухи общее состояние больного не улучшается, как при ВГА, а интоксикация сохраняется или даже нарастает;

— характерно двухфазное повышение активности цитолитических ферментов: первая фаза — высокая активность АЛАТ и АсаТ на 6—12-й день болезни с дальнейшим быстрым ее снижением, затем, через 1—2 нед, — очередное повышение активности ферментов (вторая фаза), иногда без клинических признаков обострения. Первую фазу повышения активности цитолитических ферментов связывают с непосредственным цитолитическим действием вируса на печень в результате размножения вируса в гепатоцитах, вторую — с токсическим действием на печень различных метаболитов;

— тимоловая проба повышается нерезко или даже остается нормальной;

— особенно тяжело ВГЕ протекает у беременных, сопровождаясь высокой летальностью.

Как и ВГА, ВГЕ не дает хронизации, реконвалесценция лишь у отдельных больных может затягиваться до 6 мес. Соотношение желтушных и безжелтушных форм во время эпидемических вспышек 1:5.

ВГЕ протекает преимущественно легко, но возможно тяжелое и даже фульминантное течение, особенно при наличии хронической патологии печени. В большинстве случаев желтуха кратковременна, длительность желтушного периода не превышает 1—2 нед, но бывают и холестатические варианты течения. У беременных женщин, находящихся в III триместре беременности, летальность достигает 30 %. Смерть может наступить на фоне ДВС-синдрома с энцефалопатией и ОПН.

Профилактика. *Общая профилактика* предусматривает те же меры, что и при ВГА. Велика роль мероприятий, направленных на улучшение бытовых условий, повышение санитарной культуры населения, выявление и лечение больных, защиту источников водоснабжения от загрязнения.

Специфическая профилактика еще не разработана. Изучается эффективность рекомбинантной вакцины, которая особенно необходима для вакцинации женщин детородного возраста в эндемичных районах.

Еще сравнительно мало изучены «новые» вирусные гепатиты — ВГЕ и ВГС и их возбудители.

Вирусный гепатит В

Гепатит В – одна из наиболее распространенных инфекций. В мире насчитывают приблизительно 300-500 млн. больных хроническим гепатитом В (ХГВ). К регионам с высокой распространенностью (10-20 %) относят Южную Азию, Китай, Индонезию, страны тропической Африки, острова Тихого океана, Аляску.

Этиология

Возбудитель HBV-инфекции – ДНК-вирус из семейства *Herpesviridae*. Геном HBV представлен неполной двухнитевой кольцевой молекулой ДНК. Выделяют 9 генотипов вируса (от А до Н). Вирус устойчив во внешней среде.

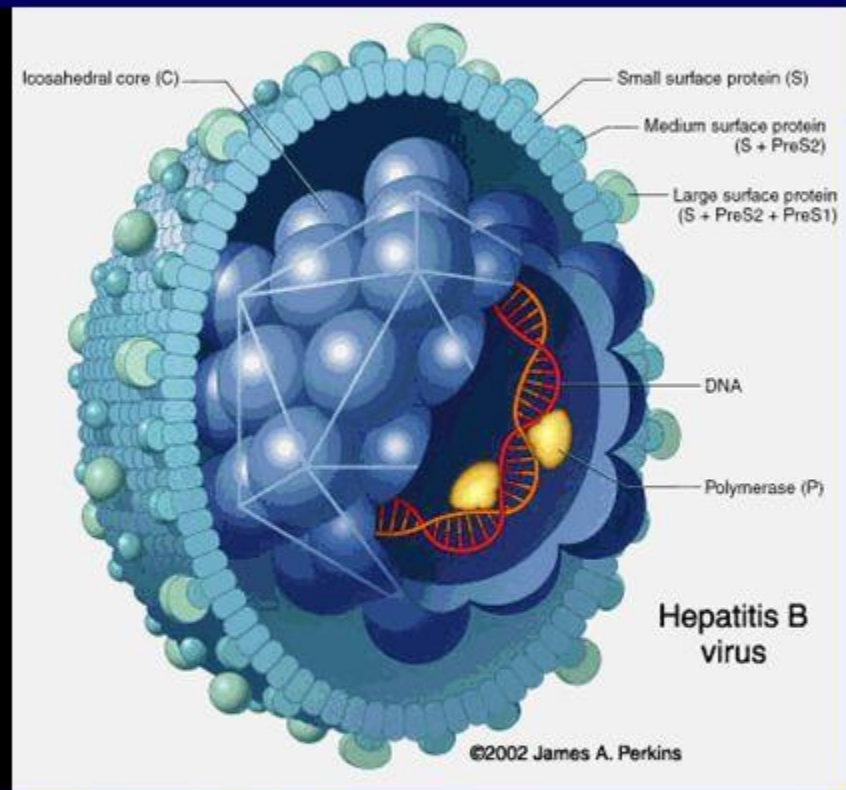


Рис. 3 Вирус гепатита В

Эпидемиология

Основной путь передачи – парентеральный (инъекционный, гемотрансфузионный), а так же через поврежденные слизистые оболочки и кожные покровы. Для гепатита В характерна высокая контагиозность - заражение возможно при попадании на повреждённую кожу или слизистые оболочки ничтожно малого количества инфицированного материала (0,0001 мл крови).

Патогенез

В патогенезе хронического вирусного гепатита В имеет значение биологический цикл развития HBV (его персистенция, репликация и интеграция в ДНК гепатоцита) и иммунный ответ макроорганизма. (Рис. 6)

Вирус гепатита В не оказывает цитопатогенного действия на гепатоциты, их повреждение связано с иммунопатологическими реакциями, возникающими на вирусные антигены и аутоантигены. При заражении HBV в гепатоцитах происходит репликация ДНК HBV, синтез HBsAg, HBeAg, HBcorAg. Репликация вируса возможна и вне печени. HBsAg и HBcorAg выявлены в макрофагах, клетках половых, слюнных желез, щитовидной железы, поджелудочной железы, костном мозге. Прогрессирование хронического гепатита связано с репликацией вируса, поддерживающей иммуновоспалительный процесс.

Основными мишенями иммунной агрессии являются HBsAg, HBeAg, а также печеночные аутоантигены. Ведущее значение имеет Т-клеточный и антителозависимый клеточный цитолиз. В фазу репликации происходит усиление иммунного ответа на циркулирующие и тканевые антигены HBV, что приводит к массивному повреждению паренхимы печени.

При переходе вируса в фазу интеграции активность воспалительного процесса в паренхиме печени уменьшается, а в ряде случаев формируется «вирусоносительство», когда в ткани печени не обнаруживается клеточная воспалительная инфильтрация и некрозы.

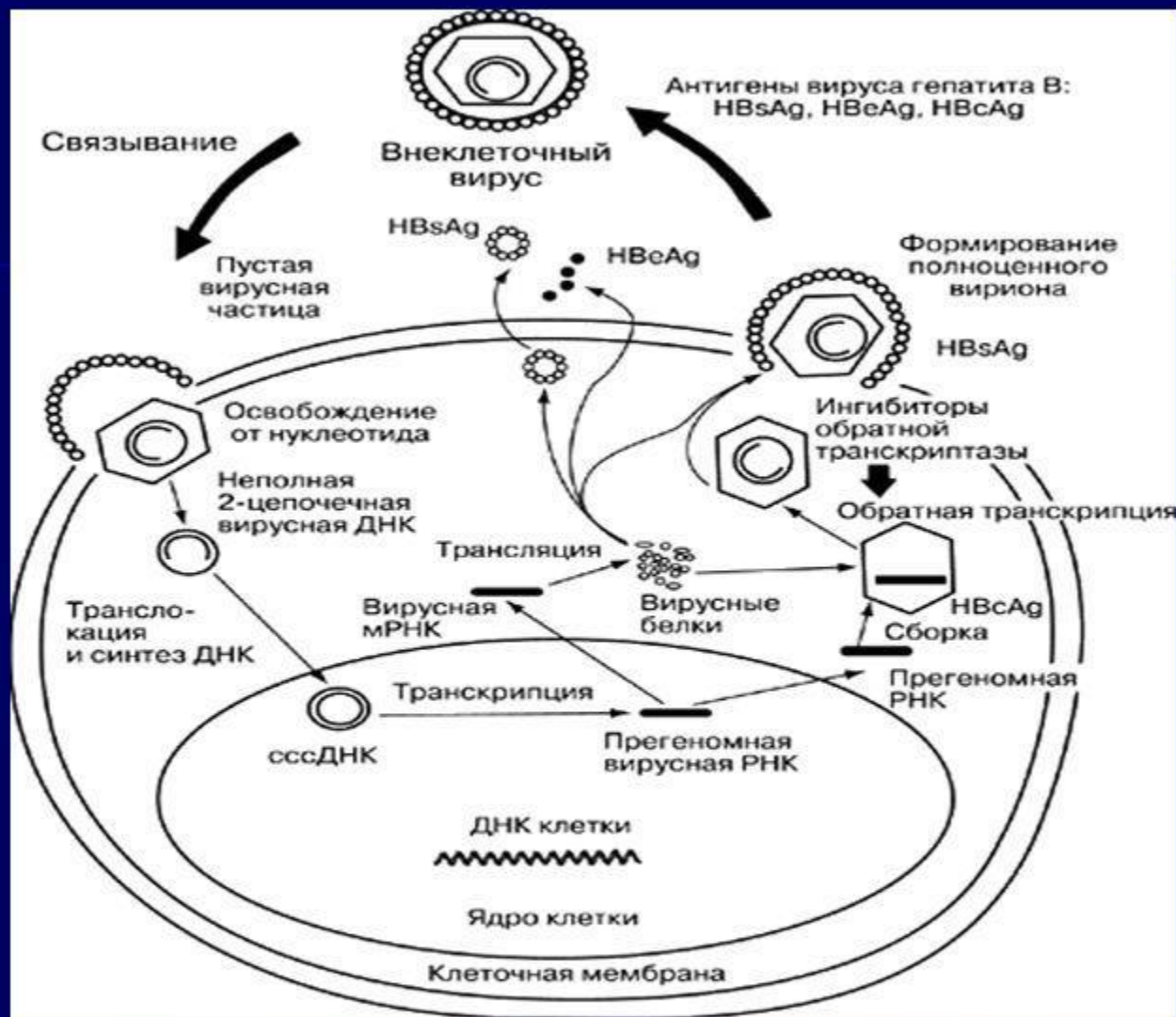


Рис. 4 Биологический цикл развития HBV

Клиника острого вирусного гепатита В (ОВГВ)

Продолжительность инкубационного периода – от 30 до 180 дней (чаще 2-3 мес).

Преджелтушный период: продолжается 3-15 сут и характеризуется симптомами интоксикации (лихорадка, общая слабость, вялость, апатия, раздражительность, нарушение сна, снижение аппетита), артралгиями, болями в правом подреберье. В некоторых случаях наблюдают кожную сыпь. В последние 1-2 дня периода происходят обесцвечивание кала и потемнение мочи.

Желтушный период продолжается от 10-14 до 30-40 дней. Желтушное окрашивание сначала появляется



Рис. 9 Иктеричность склер

на слизистых оболочках, затем на коже. Симптомы интоксикации после появления желтухи обычно усиливаются. Печень и селезёнка (в 30-50% случаев) увеличиваются. Появляется брадикардия, снижение АД, ослабление сердечных тонов. При тяжелых формах развиваются угнетение ЦНС различной степени выраженности, диспепсический, геморрагический синдромы. Отдельно выделяют злокачественную фульминантную форму, обусловленную массивным некрозом гепатоцитов с развитием ОПН.

Период реконвалесценции начинается после исчезновения желтухи и заканчивается после полного клинико-лабораторного разрешения заболевания, что обычно происходит через 3 месяца после его начала.

Вирусный гепатит С

Гепатит С – самая частая форма хронических заболеваний печени в большинстве европейских стран и Северной Америке. По данным ВОЗ, в мире насчитывается не менее 170 млн инфицированных HCV.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель HCV-инфекции – РНК-содержащий вирус из семейства Flaviviridae. Геном вируса образован однонитевой РНК. HCV генетически гетерогенен: выделяют 6 основных генотипов (1-6) и не менее 50 ПОДТИПОВ.

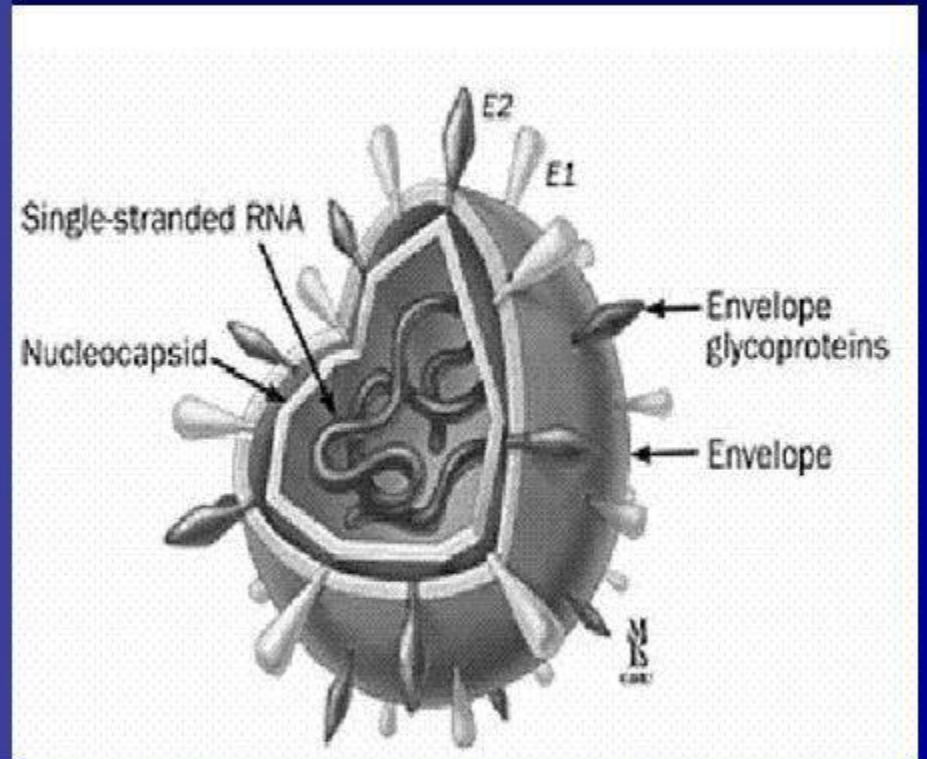
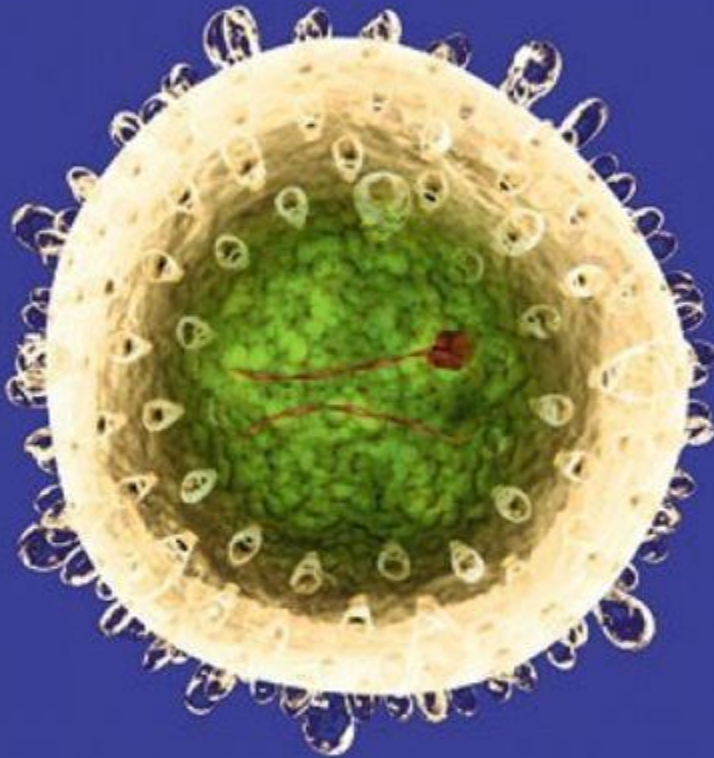


Рис. 5 Вирус гепатита С

Эпидемиология

По данным ВОЗ, в мире насчитывается не менее 170 млн. инфицированных HCV.

Распространенность HCV – инфекции также значительно варьирует в различных регионах, составляя в среднем 0,5 – 2% (до 6,5 % в странах тропической Африки). HCV – инфекция обуславливает приблизительно 40 % случаев хронической патологии печени. Общее количество HCV-инфицированных в России – 1 млн. 700 тыс. человек.

Патогенез

Вирус попадает в организм так же, как и вирус гепатита В, хотя может также проникать через неповрежденную кожу. Имея тропность к гепатоцитам, вирус оказывает на них прямое цитопатическое действие. Вследствие генетической гетерогенности вируса гепатита С он имеет множество антигенных вариантов, что затрудняет реализацию адекватного иммунного ответа. Вирусные частицы попадают в клетки макрофагальной системы организма и вызывают определенную реакцию с их стороны, направленную на элиминацию вируса.

В связи с тем, что антигенный состав вирусной частицы схож с антигенным составом гепатоцитов, а на поверхности гепатоцитов также имеются фрагменты вирусных частиц, синтезированных на вирусной РНК для последующей сборки в вирус, то имеет место быть аутоиммунный механизм поражения гепатоцитов. Кроме того, не исключается и прямое мутагенное действие вируса гепатита С на макрофаги, изменяющее их свойства так, что они становятся способными реагировать с антигенами гистосовместимости системы HLA и давать тем самым аутоиммунную реакцию.

Жизненный цикл вируса гепатита С

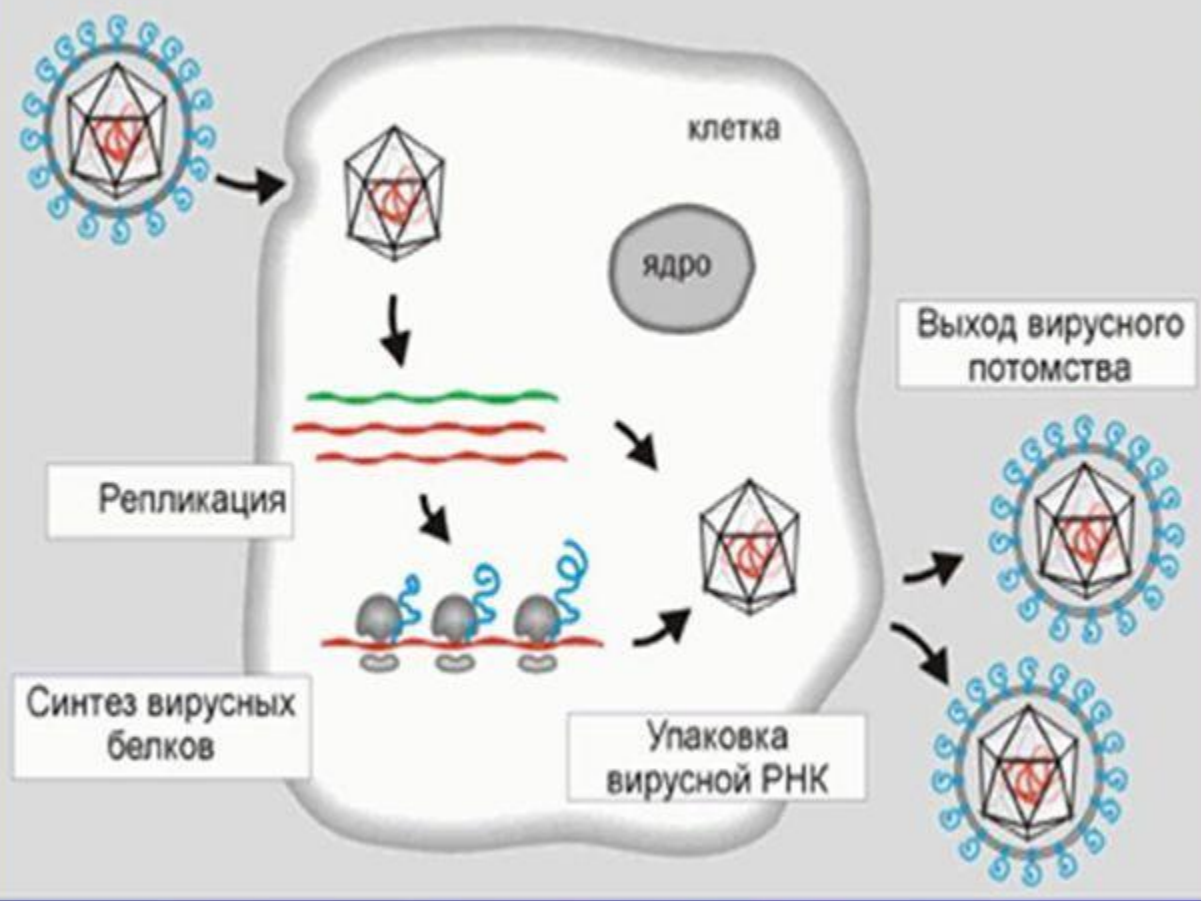


Рис. 6 Жизненный цикл вируса гепатита С

Клиника острого вирусного гепатита С (ОВГС)

Продолжительность инкубационного периода - 20-90 дней. ОВГС обычно протекает легко, преимущественно в безжелтушной или субклинической форме. Диагностируют его относительно редко.

Наиболее частые симптомы – анорексия, тошнота, рвота, дискомфорт в правом подреберье, иногда желтуха.

Риск хронизации – более чем у 80% больных.

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ D

- Вирусная антропонозная кровяная инфекция с различными механизмами передачи, наслаивающаяся на гепатит В и утяжеляющая его течение, приводящая к частой хронизации, развитию цирроза, гепатокарциномы

Вирусный гепатит D

Гепатит D (гепатит-дельта) - вирусная антропонозная инфекция с парентеральным механизмом заражения, для которой характерно воспалительное поражение печени.

Этиология

Заболевание вызывается неполным РНК-вирусом (HDV, δ -вирус), для экспрессии которого требуется HBV с размером генома 19 нм. Относится к семейству Deltavirus.

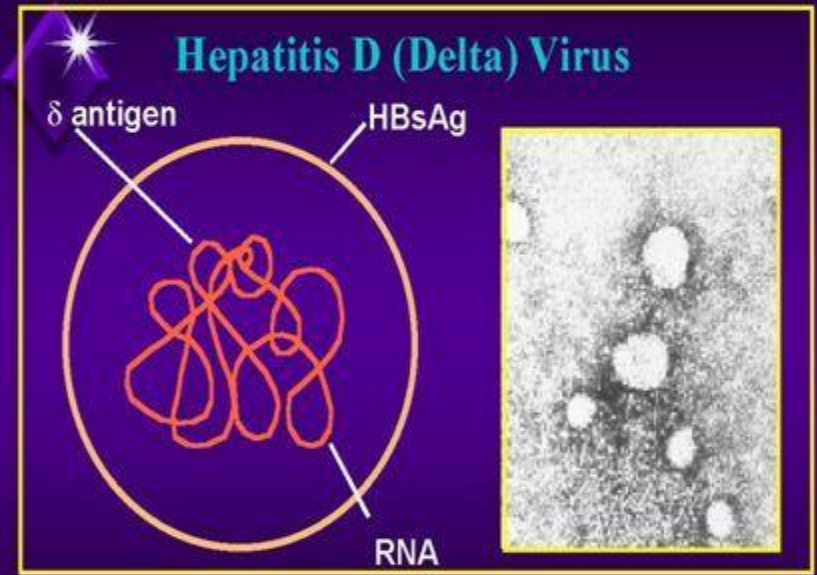
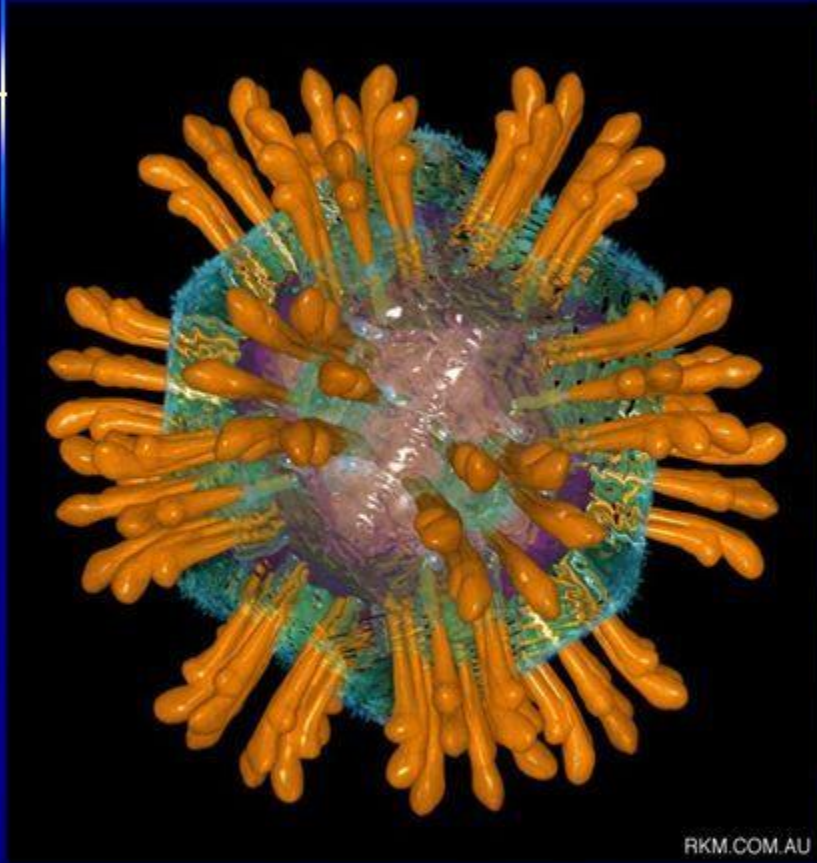


Рис. 7 Вирус гепатита D

Эпидемиология

Путь передачи аналогичен при HBV-инфекции. HDV-инфекция наиболее распространена в Южной Европе, Северной Африке, на Ближнем Востоке, в Центральной и Южной Америке. В мире насчитывается около 15 млн. больных гепатитом D.

Патогенез

Механизмы повреждения ткани печени, вызываемого HDV (вирус гепатита D) и лежащего в основе гепатита D, не ясны. Полагают, что поражение печени в значительной степени связано с иммунным ответом на HDV (вирус гепатита D)-инфекцию. Скорее всего, оно обусловлено взаимодействием таких факторов, как генотип HDV (вирус гепатита D), иммунная система больного и особенности HBV (вирус гепатита В) (генотип и репликационная активность).

Клиника острого вирусного гепатита D (ОВГD)

Клинические проявления коинфекции (одновременное заражение HBV и HDV) в целом идентичны таковым при ОВГВ. К особенностям можно отнести более короткий инкубационный период, наличие продолжительной высокой лихорадки, частое появление кожных высыпаний и мигрирующих болей в крупных суставах. Течение относительно благоприятное, риск хронизации не превышает, как у HBV.

География распространения дельта Гепатита

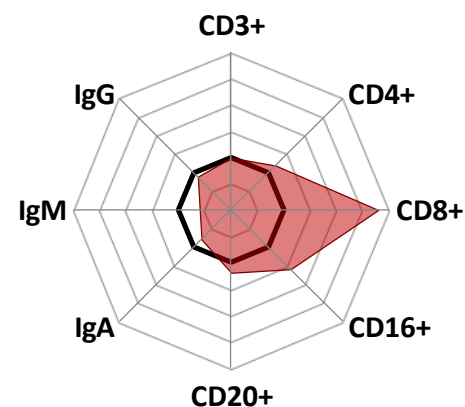
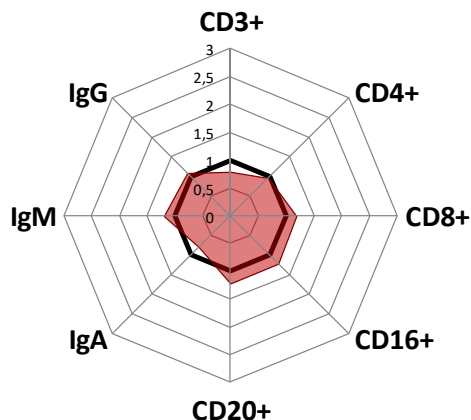
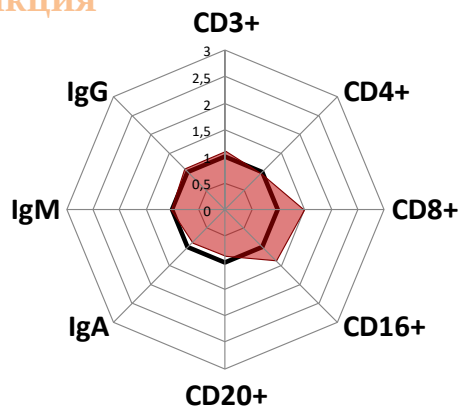


Клиника острого вирусного гепатита D (ОВГD)

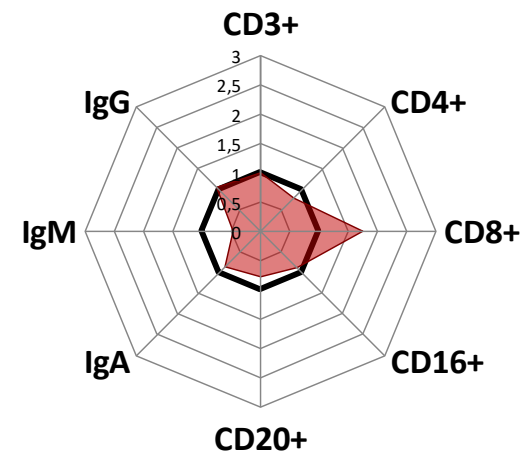
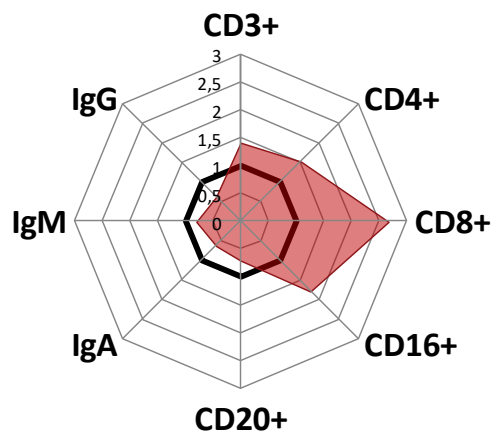
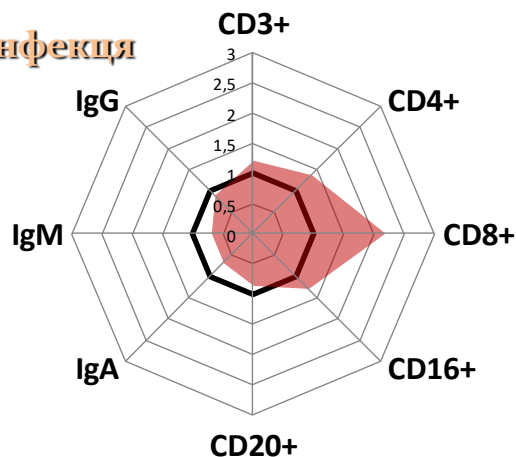
Клинические проявления коинфекции (одновременное заражение HBV и HDV) в целом идентичны таковым при ОВГВ. К особенностям можно отнести более короткий инкубационный период, наличие продолжительной высокой лихорадки, частое появление кожных высыпаний и мигрирующих болей в крупных суставах. Течение относительно благоприятное, риск хронизации не превышает, как у HBV.

Показатели иммунитета в зависимости от течения при Ко – и Суперинфекции

Коинфекция



Суперинфекция



Хронические вирусные гепатиты (парентеральные гепатиты)

Хронический вирусный гепатит (ХВГ) – это хроническое воспаление печени, вызываемое гепатотропными вирусами, продолжающееся без тенденции к улучшению не менее 6 месяцев. Подавляющее большинство случаев ХВГ обусловлено вирусами гепатитов В, С и D. Роль других гепатотропных вирусов (Е, G, TTV, SEN и пр.) сомнительна.

Классификация хронических гепатитов (принята на Международном конгрессе гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе в 1994 г.)

Этиология	Активность	Стадия фиброзирования
Хронический вирусный гепатит (В, С, D)	Минимальная (ИГА 1–3)	0 — без фиброза
Хронический вирусный гепатит (не характеризуемый иным образом)	Низкая (ИГА 4–8)	1 — слабо выраженный (перипортальный) фиброз
Хронический гепатит, не классифицируемый как вирусный или как аутоиммунный	Умеренная (ИГА 9–12)	2 — умеренно выраженный фиброз (порто-портальные септы)
Аутоиммунный гепатит	Высокая (ИГА 13–18)	3 — тяжёлый фиброз (портоцентральные септы)
Хронический лекарственный гепатит		4 — цирроз печени
Первичный билиарный цирроз		
Первичный склерозирующий холангит		
Болезнь Уилсона–Коновалова		
Болезнь печени, вызванная недостаточностью α -антитрипсина		

Хронические вирусные гепатиты

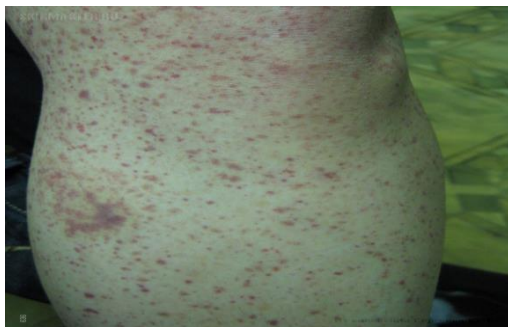
Клинические проявления ХВГ достаточно полиморфны и включают широкий спектр симптомов.

- Диспепсический синдром связан с нарушением дезинтоксикационной функции печени, сопутствующей патологией 12-перстной кишки и поджелудочной железы.
- Астенический синдром (слабость, утомляемость, снижение работоспособности, раздражительность) выражен в большей или меньшей степени у больных ХВГ.
- Признаки поражения печени:

- при активном процессе обычно выявляют увеличение, уплотнение и болезненность печени;
- желтуху (паренхиматозную) наблюдают относительно редко;
- телеангиэктазии и пальмарная эритема обусловлены повышением концентрации эстрогенов и изменением чувствительности сосудистых рецепторов. Их выраженность коррелирует с активностью процесса и не всегда указывает на цирроз печени.
- портальная гипертензия (асцит, спленомегалия, варикозное расширение вен пищевода) появляются и прогрессируют признаки печёночной недостаточности.
- аменорея, гинекомастия, снижение полового влечения связаны с нарушением метаболизма половых гормонов в печени (обычно в стадии цирроза).

Выраженные внепеченочные проявления

- 14% - астеновегетативный, геморрагический синдромы, гепатоспленомегалия, внепеченочные проявления, пальмарная эритема



■ Внепеченочные проявления при ХГВ развиваются достаточно редко и обычно представлены поражением почек, узелковым полиартериитом или криоглобулинемией. Несколько чаще внепеченочные проявления развиваются при ХГС. Возможны криоглобулинемия, мембранозный гломерулонефрит, поздняя кожная порфирия, аутоиммунный тиреоидит, реже – синдром Шегрена, плоский лишай, серонегативный артриты, апластическая анемия, В-клеточная лимфома.

Лабораторные исследования

Обязательные методы обследования:

- Клинический анализ крови: возможны повышение СОЭ, лейкопения, лимфоцитоз, при фульминантной форме ОВГ – лейкоцитоз.
- Общий анализ мочи: при ОВГ и обострении ХВГ возможно появление жёлчных пигментов (преимущественно прямого билирубина), уробилина.
- Биохимический анализ крови:

- синдром цитолиза: повышение содержания АЛТ, АСТ;
- синдром холестаза: повышение содержания общего билирубина, холестерина, ЩФ, γ -глутамилтранспептидазы, обычно наблюдают при желтухе;
- синдром мезенхимального воспаления: повышенное содержание иммуноглобулинов, повышение тимоловой пробы, снижение сулемовой пробы;
- синдром печеночно-клеточной недостаточности: снижение протромбинового индекса, концентрации альбумина в сыворотке крови, холестерина, общего билирубина: выявляют при тяжелых формах ХВГ.

■ Маркёры вирусів гепатитов:

Вирус гепатита В:

HBsAg выявляється через 1-10 недель после инфицирования, его появление предшествует развитию клинических симптомов и повышению активности АЛТ/АСТ. При адекватном иммунном ответе он исчезает через 4-6 мес после инфицирования

HBeAg указывает на репликацию вируса в гепатоцитах; обнаруживают в сыворотке практически одновременно с HBsAg;

Анти-HBe (АТ к е-Аг) в комплексе с анти-HBc IgG и анти-HBs свидетельствует о полном завершении инфекционного процесса.

Анти-НВс (АТ к ядерному Аг) – важный диагностический маркёр инфицирования. Анти-НВс IgM – один из наиболее ранних сывороточных маркёров ХВГВ и чувствительный маркёр HBV-инфекции. Указывает на репликацию вируса и активность процесса в печени; его исчезновение служит показателем либо санации организма от возбудителя, либо развития интегративной фазы HBV-инфекции.

Анти-НВс IgG сохраняются многие годы; свидетельствуют об имеющейся или ранее перенесенной инфекции.

HBV-ДНК и ДНК-полимераза – диагностические маркёры репликации вируса.

Вирус гепатита С:

НСV РНК – самый ранний биохимический маркёр инфекции, возникает в срок от нескольких дней до 8 нед после инфицирования. В случаях выздоровления от ОВГС вирусная РНК исчезает из крови в течение 12 недель после появления первых симптомов.

Анти-НСV определяют в крови не ранее чем через 8 нед после инфицирования. Он присутствует в крови приблизительно у половины больных с клинически манифестным ОВГС в дебюте заболевания. При субклинической инфекции АТ обычно появляются намного позже.

Вирус гепатита D: анти-HDV IgM, HDV РНК (маркёр репликации HDV).

Дополнительные методы обследования:

- Анализ кала: снижение содержания или отсутствие стеркобилина из-за прекращения поступления жёлчи в кишечник; появление стеркобилина в кале в желтушный период ОВГ – свидетельство разрешения желтухи.
- Концентрация в крови α -фетопротеина (скрининг гепатоцеллюлярной карциномы). Это исследование необходимо проводить в динамике.

Инструментальные исследования

Обязательные методы обследования:

- УЗИ печени и селезёнки: характерно повышение эхогенности паренхимы, уплотнения по ходу сосудов печени;
- Биопсия печени необходима для оценки степени поражения печени.

Дополнительные методы обследования:

- КТ органов брюшной полости;
- ФЭГДС.

Лечение

Немедикаментозное лечение:

- При ОВГ и обострениях ХВГ необходимо соблюдение постельного или полупостельного режима.
- Необходима сбалансированная диета. Употребление белков, натрия и жидкости ограничиваются только при декомпенсированном циррозе печени.
- Рекомендуют исключить прием алкоголя.

Лекарственная терапия:

Острые вирусные гепатиты: лечение преимущественно симптоматическое – дезинтоксикационная инфузионная терапия, энтеросорбенты, урсодезоксихолевая кислота при выраженном холестазе, в тяжёлых случаях – ГКС.

Специфическая противовирусная терапия показана при ОВГС. Обычно применяют интерферон альфа по 3 млн МЕ подкожно в течение 12-24 нед в комбинации с рибавирином, что позволяет существенно снизить риск развития ХГС.

Хронический вирусный гепатит В:

- Интерферон альфа в дозе 5 млн МЕ/сут подкожно или 10 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 4-6 месяцев.

- Пэгинтерферон альфа-2а (ПЕГАСИС) доза 180 мкг, подкожно 1 раз в неделю. Продолжительность лечения – 1 год.

- Ламивудин назначают по 100 мг/сут перорально. Продолжительность курса лечения – 1 год.

Хронический вирусный гепатит С:

Обычно проводят комбинированную терапию:

- пэгинтерферон альфа-2а по 180 мкг/кг подкожно 1 раз в неделю с рибавирином или пэгинтерферон альфа-2в по 1,5 мкг/кг подкожно 1 раз в неделю с рибавирином, дозировка которого зависит от массы тела.

Монотерапию пэгинтерфероном альфа-2а или альфа-2в проводят при наличии противопоказаний к приёму рибавирина.

Хронический вирусный гепатит D:

лечение хронического гепатита D до настоящего времени остается нерешенной проблемой. Рекомендуется использовать интерферон альфа в высоких дозах (9-10 млн МЕ подкожно через день в течение не менее 48 нед), однако эффективность такой терапии довольно низкая.

Профилактика

Специфическая профилактика разработана только для гепатита В и включает в себя:

- мероприятия по предупреждению наркомании и беспорядочных половых связей;
- обязательную проверку на маркёры вирусных гепатитов препаратов крови и органов для трансплантации.
- необходимость соблюдать медицинским работникам предельную осторожность при

обращении с опасными в инфекционном отношении материалами (кровь и другие медицинские жидкости) или контактировавшими с ними медицинскими инструментами.

Вакцинация против гепатита В показана всем новорожденным и детям до 12 лет, а также подросткам и взрослым из группы риска. В РФ с этой целью применяют генно-инженерные рекомбинантные вакцины.

Диспансеризация

Проводятся регулярные осмотры больных с обязательным определением в крови основных биохимических показателей: билирубина, белка и его фракций, активности aminотрансфераз, протромбина. Назначается базисное или другие варианты лечения. Частота обследования зависит от формы хронического гепатита.



Рис. 8 Больная вирусным гепатитом