

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

ЦЕНТР РАЗВИТИЯ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ВИРУСОЛОГИИ

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В И С

**Методическая рекомендация для резидентов магистратуры
медицинских ВУЗов**

Ташкент – 2007

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ЦЕНТР РАЗВИТИЯ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

«УТВЕРЖДАЮ»

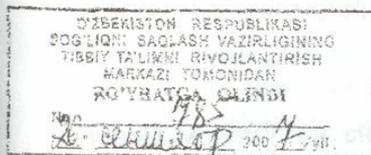
Начальник Главного управления науки и учебных заведений МЗ Р Уз.,
проф. Ш. Э. Атаханов



«26» сентябрь 2007 г.
протокол № 8

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ «В» И «С»

Методическая рекомендация для резидентов магистратуры
медицинских ВУЗов



Ташкент – 2007

Методическая рекомендация разработана научно-исследовательским институтом Вирусологии и кафедрой детских инфекционных болезней ТашПМИ

Составители:

- 1. Закирходжаев А.Х.- Д.м.н., профессор заведующий кафедрой детских инфекционных болезней ТашПМИ
- 2. Таджиев Б.М.- К.м.н., доцент кафедры детских инфекционных болезней ТашПМИ
- 3. Хакимов Б.М.- Ассистент кафедры детских инфекционных болезней ТашПМИ

Рецензенты: Д.м.н., профессор

- д.м.н., проф. Ф.Х. Камиллов – кафедра инфекционных болезней ТашИУВ;
- к.м.н. А.К. Байжанов – заведующий организационно-методического отдела НИИ Вирусологии;
- д.м.н., проф. И.А.Касымов - заведующий кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией ТашПМИ



Методическая рекомендация рассмотрена и утверждена на Ученом Совете НИИ Вирусологии.

6 сентября 2007 г. Протокол № 45

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

ЦЕНТР РАЗВИТИЯ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ВИРУСОЛОГИИ

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

«УТВЕРЖДАЮ»

**Начальник Главного управления
науки и учебных заведений МЗ РУз
проф. Атаханов Ш.Э.**

« _____ » _____ 2007 г.

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В И С

**Методическая рекомендация для резидентов магистратуры
медицинских вузов**

Ташкент – 2007

Методическая рекомендация разработана научно-исследовательским институтом вирусологии и кафедрой детских инфекционных болезней ТашПМИ.

Составители:

Зокирходжаев А.Х. – д.м.н., профессор, Заведующий кафедрой детские инфекционные болезни

Таджиев Б.М. - к.м.н. доцент кафедры детские инфекционные болезни

Хакимов Б.М. ассистент кафедры детские инфекционные болезни

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

Комилов Ф.Х. - д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней Ташкентского института усовершенствования врачей

Байжанов А.К. - к.м.н. заведующий организационно-методическим отделом НИИ Вирусологии

Косимов И.А. - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии и инфекционных заболеваний Ташкентского педиатрического медицинского института

Методические рекомендации утверждены на Ученом совете НИИ Вирусологии
2007 год 6 сентября протокол №45

1. Тема занятия: Острые вирусные гепатиты у детей

2. Обоснование темы: Заболеваемость вирусными гепатитами продолжает сохраняться на относительно высоком уровне. Особенно неблагоприятные показатели наблюдаются в Средней Азии. Врачу-общему педиатру ежедневно приходится встречаться с вирусными гепатитами различной этиологии.

Вирусные гепатиты - это группа нозологически самостоятельных инфекционных заболеваний, вызываемых вирусами А, В, С, D, Е, склонных к эпидемическому распространению, имеющих различный механизм заражения. Характеризуются большим полиморфизмом клинических проявлений. Ранняя диагностика вирусных гепатитов предотвращает развитие неблагоприятных исходов заболевания, частоту хронизации процесса, высокой инвалидизации процесса и летальности.

В силу большого разнообразия ранних клинических проявлений вирусных гепатитов, диагностика представляет большие трудности.

Все вышеописанное диктует необходимость каждому педиатру знать диагностику вирусных гепатитов у детей.

3. Цели и задачи занятия:

3.1. Цель – подготовить врача - общего педиатра, знающего диагностику вирусных гепатитов у детей:

3.2. Задачи

Резидент должен знать:

- основные достижения медицины в изучении вирусных гепатитов;
- этиологию, основные свойства возбудителей ВГА, ВГЕ, ВГВ, ВГС, ВГД;
- эпидемиологические особенности вирусных гепатитов в современных условиях;

- патогенез и патологоанатомические изменения по органам;
- пигментный обмен в норме и в патологии;
- классификацию и общую характеристику вирусных гепатитов;
- лабораторные методы диагностики вирусных гепатитов;
- дифференциальную диагностику ВГА, ВГВ, ВГС, ВГД;
- своевременное выявление ранних и поздних осложнений;
- принципы лечения тяжелых форм вирусных гепатитов;
- специфическую и противоэпидемическую профилактику ВГ;
- тактику врача при выявлении больного с ВГ;
- организацию стационара на дому с оформлением необходимой документации;
- порядок проведения госпитализации больных с вирусными гепатитами, основы необходимой посиндромной терапии больных с ВГ;
- лечение ОПЭ в различных возрастных группах.

Резидент должен знать:

- правильно установить диагноз;
- уметь определить в моче желчные пигменты;
- провести дифференциальную диагностику ВГ;
- назначить и провести посиндромное лечение, а также лечение тяжелых форм вирусного гепатита с ОПЭ;
- направить больного в стационар оформить необходимую документацию;
- проведение профилактических и противоэпидемических мероприятий.

4. Базисные знания:

- характеристика возбудителей вирусных гепатитов;
- эпидемиологические особенности ВГ;
- анатомо-функциональные особенности печени у детей;
- основные методы лабораторной диагностики ВГ;

- клиническая и биологическая характеристика пигментного обмена в норме и при его изменениях;

5. Рекомендуемая литература

1. Нисевич Н.И., Учайкин В.Ф. Инфекционные болезни у детей. М., 1991.
2. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. М., 1998.
3. Маджидов В.М. Юкумли касалликлар. Т., 1993.
4. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. СПб., 1998.
5. Приказ Минздрава Республики Узбекистан № 560 от 30-10.2000 года. О мерах по снижению заболеваемости вирусными гепатитами в Республике.
6. Соринсон С.Н. Инфекционные болезни в поликлинической практике. 1993.
7. Богадельников И.Б. Дифференциальный диагноз важнейших инфекционных болезней у детей. Симферополь, 2002.
8. Зубик Т.М. и др. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней. Ленинград, 1991.
9. Закирходжаев А.Х. и соавт. Лечение вирусных гепатитов у детей. Методическая разработка.
10. Маджидов В.М., Закирходжаев А.Х. Ранняя диагностика и потенциальная терапия печеночной комы при вирусном гепатите. Т., 1981.

6. Вопросы для самоподготовки:

- а) по базисным знаниям:
 - основные достижения медицины в изучении ВГ у детей;
 - назовите основные свойства возбудителей ВГ;
 - эпидемиологические закономерности ВГ;
 - какие патоморфологические изменения обнаруживаются при ВГ?;
 - нарушение пигментного обмена при ВГ;
 - классификация ВГ у детей;
 - перечислите методы лабораторной диагностики вирусных гепатитов.
- б) по теме занятия:

- пути передачи вирусных гепатитов;
- периоды и стадии ВГ и их продолжительность;
- симптомы, характеризующие стадии преджелтушного периода;
- патогенез синдромов желтушного периода;
- критерии степени тяжести ВГ;
- ранняя диагностика острой печеночной энцефалопатии;
- исходы и осложнения вирусных гепатитов;
- характеристика основных лабораторных данных в разные периоды гепатита;
- принципы лечения ВГ;
- профилактические и противоэпидемические мероприятия при ВГ.

7. Задания по УИРС

Оценочный лист клинического мышления резидента для всех вирусных гепатитов.

Диагноз					
Больной	Возраст		Вес		
Клиника данного заболевания	Интерпретация лабораторных инструментальных методов обследования (кровь, ЭКГ, Р-графия, УЗИ)	Дифференциальный диагноз	Стандарт лечения	Профилактика	Реабилитация

8. Самостоятельная работа резидента на практическом занятии по освоению практических навыков

В начале занятия Вам будут предложены тесты по теме занятия и оценочные листы клинического мышления студента, а также будет проведен опрос для определения усвоения заданной темы. Затем Вам предстоит курация больных с вирусными гепатитами. Во время курации Вы должны познакомиться с паспортными данными больных, анамнезом жизни больных, выявить жалобы, собрать эпид. анамнез и анамнез заболеваний, провести объективный осмотр больных. На основании полученных данных поставить предварительный диагноз, наметить, обосновать план лабораторного обследования и лечения больного в зависимости от периода и тяжести

течения болезни с указанием дозы применяемых препаратов и продолжительности лечения. Ознакомившись с результатом лабораторного исследования по истории болезни, выявить сдвиги клинической характеристики для того или иного ВГ.

Далее обосновывается окончательный клинический диагноз, согласно классификации с указанием течения, тяжести, типа болезни.

В конце занятия для выявления степени усвоения темы, Вам преподаватель предложит заполнить оценочные листы клинического мышления студента, а также клинические и эпидемиологические задачи.

9. Алгоритмы диагностики лечения и профилактики

Алгоритмы ранней диагностики и течения вирусного гепатита у детей раннего возраста



Показатели функциональных изменений печени и маркеров ВГ

Увеличение цитоплазматических ферментов (АЛТ, АСТ, Ф-1-ФА, ЛДГ-5, СДГ) ж\п в моче, уменьшение протромбинового времени	Увеличение ферментов (АСТ, АЛГ, Ф-А, ЛДГ-4-5, ж\п в моче, медленное повышение тимоловой пробы, уменьшение протромбного времени
---	--

10. Блок информации

Острый вирусный гепатит – одно из наиболее распространенных и опасных инфекционных заболеваний, в его основе лежат острые некрозы и воспаление печени, вызванные вирусами гепатита А, В, С, D, E, G. Проявления острого гепатита разнообразны – от субклинических до быстро прогрессирующих и фатальных. В большинстве случаев заболевание протекает как самоограничивающийся процесс без осложнений. В зависимости от вида вируса наблюдается различная частота развития хронического заболевания печени, иногда субклинически протекающая инфекция переходит в быстро прогрессирующее хроническое поражение печени с развитием цирроза и даже гепатоцеллюлярного рака.

Гепатит В

Вирус гепатита В (HBV) представляет собой двухспиральный ДНК вирус, (старое название – частицы Дейна). В наружную липопротеиновую оболочку вируса, расположенного в цитоплазме инфицированного гепатоцита, "встроены" молекулы поверхностного антигена HBsAg. Внутренняя оболочка вируса, проникающего в ядро гепатоцита, содержит внутренний антиген нуклеокапсида (HBcAg). HBcAg является субъединицей нуклеокапсида (внутренний компонент сердцевидной оболочки). Внутри оболочек находится геном вирионов гепатита В: маленькая двухспиральная молекула ДНК с небольшим односпиральным регионом и ферменты - ДНК-полимераза и протеинкиназа.

Геном HBV кодирует 4 продукта: поверхностные протеины (pre-S1, pre-S 2 и S), ядерные протеины (с- и е-протеины), ДНК-полимеразу (обратную транскриптазу), х-протеин.

Главная антигенная детерминанта – HBsAg – состоит из 3 компонентов: S-, pre-S1 и pre-S2-протеина. Pre-S- и pre-S2-протеины играют важную роль в прикреплении вириона и проникновении его в клетку и их относительно больше в полных вирионах, чем в частицах HBsAg. HBsAg может быть выявлен в сыворотке по крайней мере у 75 % инфицированных в острый период заболевания.

Возбудитель

Маркеры

Диагностическое значение

HAV-

Анти-HAV IgM

Имеющая или недавно перенесенная инфекция

IgG

Инфекция в настоящем или прошлом; указывает на иммунитет

HBV

HBsAg

Положительный в большинстве случаев острого или хронического гепатита

HBcAg

В сыворотке обычно не определяется

HBeAg

Транзиторно- положительный при репликации вируса

Анти-HBc (IgM, IgG)

Положительные в случаях острой и хронической инфекции и у носителей - маркеры HBV-инфекции; не протективные; наличие анти-HBc IgM отражает репликацию вируса

Анти-HBe

Транзиторно-позитивные при реконвалесценции при некоторых формах хронической инфекции и у носителей, не протективные, отражают низкую инфекционность

Анти-HBs

Становится позитивным в позднюю фазу реконвалесценции в большинстве острых случаев, протективные

pre-S1 Ag

Маркер инфекционности и высокого риска вертикальной передачи HBV

Анти-pre S2

Маркер выздоровления после HBV и высокой эффективности вакцинации

HCV

анти-HCV

Становятся позитивными через 5- 6 нед после появления клинических симптомов; непротективные; серопозитивные лица должны рассматриваться как инфицированные

HDV

Дельта Ag

анти-HDV (IgM или IgG)

Маркер наличия HDV

Указывают на инфицированность, не протективные

HEV

Анти-HEV:

IgM

IgG

Имеющаяся или недавняя инфекция, реконвалесценция

Инфекция в настоящем или прошлом; указывает на иммунитет

Ядерный протеин HBV состоит из нуклеокапсида, сформированного из агрегированных димеров HBcAg (core – протеин), которые включают

циркулярную ДНК с неполной двойной цепью и ДНК-полимеразу/обратную транскриптазу. HBsAg является внутренней частью полного вириона.

HBeAg представляет собой протеин, образующийся при специфическом саморасщеплении pre-core в core. В отличие от core-протеина HBsAg, HBeAg не участвует в формировании капсида и выделяется за пределы клетки. Функция HBeAg до конца не ясна, но он может служить индуктором толерантности организма к HBV. Каждый из перечисленных антигенов вызывает гуморальный иммунный ответ (образование соответственно антител анти-HBs, анти-HBc и анти-HBe) при HBV-инфекции.

ДНК вируса может быть обнаружена в сыворотке с использованием техники молекулярной гибридизации, включая полимеразную цепную реакцию (ПЦР), и является наиболее чувствительным показателем присутствия вируса.

В последние годы идентифицировано несколько мутантов HBV (W.Carmen и соавт., 1993). Первая категория мутации, при которой изменяется структура главной детерминанты HBsAg (которая представляет собой основную мишень для вакцины против HBV), является причиной сохранения инфекции, несмотря на активную иммунизацию против "дикого" типа вируса.

Вторая категория мутаций поражает pre-core/core- ген. Обычно следствием этого является невозможность экспрессии HBeAg, хотя организм продуцирует анти-HBe-антитела. При этом формирование HBsAg не нарушается и, следовательно, продолжается репликация вируса. По-видимому, мутантные вирусы могут возникать при заражении "диким" типом под влиянием иммунного ответа организма. Существует мнение, что мутанты по области pre-core вызывают более агрессивное течение острого или хронического гепатита. Другие мутации встречаются значительно реже и поражают гены ДНК-полимеразы/обратной транскриптазы и х-протеина.

Эпидемиология. Инфекция HBV - одна из самых распространенных вирусных инфекций человека. По данным ВОЗ, более 1/3 населения мира уже были инфицированы HBV и 5 % из них являются носителями этой инфекции.

HBV высокоустойчив к внешним воздействиям. В условиях комнатной температуры сохраняется 3 мес, в холодильнике – 6 мес, в замороженном виде – 15-20 лет, в высушенной плазме – 25 лет. Свою инфекциозность теряет при автоклавировании в течение 30 мин, при стерилизации сухим паром – в течение 60 мин при 160 °С.

Основная масса случаев заболевания связана с инструментальным заражением (шприцы, иглы, зубоорудия, приборы и др.), значительно меньшая – с введением не проверенных на HBV препаратов крови. Накоплены данные о существовании "естественного" пути передачи вируса при тесном контакте (мать – ребенок), половым путем, а также других путей бытового заражения, связанных с повреждением кожных и слизистых покровов. Особенно подвержены риску заражения пациенты, находящиеся на гемодиализе, а также определенные социальные группы - мужчины-гомосексуалисты, мужского пола, наркоманы, проститутки. К группе повышенного риска заражения HBV относятся медицинские работники, имеющие контакт с кровью и ее компонентами.

Особенности клинической картины. Инкубационный период острого гепатита В (ОГВ) варьирует от 4 нед до 6 мес, составляя в среднем 50 дней. Первые серологические маркеры вiremии могут, однако, выявляться уже через 2 нед, особенно при массивном парентеральном заражении.

HBsAg начинает определяться в сыворотке в сроки от 2 нед до 2 мес до появления клинических признаков заболевания. Анти-HBc обнаруживаются приблизительно одновременно с клиническими симптомами и повышением активности трансаминаз сыворотки. Первоначально в высоком титре выявляются анти-HBc IgM, которые сохраняются в сыворотке от нескольких месяцев до 1 года; впоследствии доминируют анти-HBc IgG. Анти-HBc IgG могут персистировать в течение нескольких лет после острого гепатита и

определяться у всех хронических носителей. Они не несут защитной функции, а скорее служат маркером перенесенной HBV-инфекции.

Маркеры активной репликации - HBeAg, ДНК-полимераза и ДНК HBV - обычно можно выявить в сыворотке до начала роста активности трансаминаз. Продолжительность наличия HBsAg варьирует в широких пределах: от нескольких дней до 2-3 мес; персистенция более нескольких месяцев может указывать на хронический процесс. Характерно, что HBsAg перестает определяться перед появлением анти-HBs. Эти антитела наблюдаются у 80-90 % больных, особенно в период реконвалесценции, и указывают на относительный или абсолютный иммунитет. Их обнаружение свидетельствует об адекватном иммунном ответе на инфекцию.

Необходимо сделать несколько замечаний относительно интерпретации результатов серологических тестов при ОГВ. Во-первых, у определенного числа больных ОГВ в сыворотке не определяется HBsAg, чаще всего из-за его низкой концентрации. Ввиду этого отсутствие HBsAg не исключает диагноз ОГВ. В этом плане более чувствительным маркером являются анти-HBc, которые могут быть единственным серологическим маркером инфекции. Отрицательные результаты теста на анти-HBc с большой долей вероятности исключают диагноз ОГВ.

С другой стороны, положительный результат теста на анти-HBc при отсутствии HBsAg может быть просто следствием перенесенного ранее ОГВ. Больные без HBsAg, но с наличием анти-HBc могут быть дифференцированы на основании определения анти-HBs: положительные результаты теста на анти-HBs в начале заболевания позволяют исключить диагноз ОГВ.

Обнаружение анти-HBc IgM свидетельствует либо о недавно перенесенном ОГВ, либо о хроническом гепатите В в фазу активной репликации вируса. У пациентов с перенесенным ранее острым гепатитом и клиническими признаками активного заболевания печени при отсутствии анти-HBc IgM можно предполагать суперинфекцию HDV или другую вирусную или невирусную причину заболевания. Положительный тест на

HBsAg или ДНК HBV является несомненным доказательством продолжающейся репликации HBV.

Клиническое течение ОГВ более вариабельно и более продолжительно, чем ВГА. Нередко наблюдаются внепеченочные проявления: крапивница и другая кожная сыпь, артрит и существенно реже – гломерулонефрит и васкулит. С HBV-инфекцией ассоциировано более 1/3 случаев узелкового периартериита.

Прогноз. По крайней мере 95 % больных ОГВ без сопутствующей патологии выздоравливают полностью с исчезновением HBsAg. Менее чем у 1 % развивается массивный некроз печени, но это осложнение встречается более часто, чем при ВГА. У 5-10 % больных с сохраняющимся HBsAg более 6-12 мес имеется риск развития хронического гепатита.

Гепатит С

Диагностика. При выявлении антител к HCV наибольшее распространение благодаря своей надежности и чувствительности получил иммуноферментный метод (ELISA). В настоящее время для скрининга доноров широко используется тест-система третьего поколения ELISA-3, которая обладает значительно большей чувствительностью и специфичностью по сравнению с системами предыдущих поколений.

Использование ELISA-3 дает почти 100 % гарантию выявления носителей анти-HCV при диагностике вирусных заболеваний печени. Однако в двух случаях антитела могут быть не обнаружены. Во-первых, появление анти-HCV в крови может происходить в срок до 6 мес после инфицирования (в среднем через 12 нед), т. е. в определенный период течения инфекции имеется так называемое "серологическое окно". Во-вторых, антитела могут не выявляться у больных, получавших иммуносупрессивную терапию (например, после трансплантации органов). Несмотря на высокую специфичность ELISA-3 (99,7 %) возможны также ложноположительные результаты. Учитывая это, предложены подтверждающие тесты, такие как

рекомбинантный иммуноблоттинг (RIBA) и получивший меньшее распространение анализ синтетических пептидов (Inno-Lia).

У большей части RIBA-положительных лиц вирус находится в состоянии репликации, что подтверждается выявлением у 75 – 80 % из них РНК HCV. Отсутствие РНК при наличии анти-HCV может быть связано с элиминацией вируса после перенесенной инфекции, низким уровнем вирусемии (ниже порога чувствительности ПЦР), либо ложноположительным результатом обнаружения антител.

Клинические особенности. Инкубационный период после заражения составляет от 5 до 7 нед, после чего наблюдаются повышение активности трансаминаз и другие клинические проявления. Остается неясным, являются ли острые повреждения печени результатом цитотоксического действия вируса, иммунного ответа организма или в их возникновении принимают участие оба механизма.

Клинические симптомы и лабораторные показатели при гепатите С неотличимы от таковых при других вариантах острого гепатита.

Было выявлено, что HCV реплицируется не только в печени, но и в мононуклеарных клетках периферической крови и в клетках иммунной системы, расположенных в различных органах. Этим объясняется достаточно частое сочетание его с такими заболеваниями, как криоглобулинемия, синдром Шегрена, хронический гломерулонефрит, узелковый периартериит.

Тесты иммуноферментного анализа 1-го поколения на HCV становятся положительными только через 12 нед или позже, тесты 2-го поколения ELISA-2 и RIBA дают положительные результаты иногда через 2 нед, но чаще между 5 и 6-й неделей после инфицирования, т.е. в конце инкубационного периода. Тесты ELISA-2 и ELISA-3 и дополнительный анализ RIBA положительны почти во всех случаях постинфузионного гепатита С. Анализ на РНК HCV при помощи ПЦР становится положительным не ранее чем через 2 нед после инфицирования.

Диагноз подтверждается на основании положительных результатов исследования на серологические маркеры и/или РНК HCV. В неясных случаях может быть полезно определение РНК HCV. ПЦР может быть использована для оценки активности вирусной репликации у тех больных, у которых поражение печени может быть вызвано несколькими этиологическими факторами.

Течение и прогноз. Острая HCV-инфекция только в редких случаях может быть причиной массивного некроза печени и фульминантной печеночной недостаточности. При этом HCV-инфекция значительно чаще приобретает хроническое течение, чем HBV-инфекция. Персистирование HCV может наблюдаться у больного несмотря на нормализацию активности трансаминаз сыворотки, отрицательный тест на РНК HCV, в этих случаях РНК обнаруживается в печени и других тканях.

Примерно 50-79 % больных с посттрансфузионным гепатитом С становятся хроническими HCV-носителями. Поздними осложнениями заболевания могут быть цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома.

Дифференциальная диагностика ВГВ и ВГС от другими вирусными гепатитами

Гепатит А

Диагностика. Для выявления HAV используют в реакции иммунофлюоресценции и иммуноферментный анализ. Вирус можно обнаружить в кале, моче, дуоденальном содержимом, крови больных в конце инкубационного, остром преджелтушном и раннем желтушном периодах болезни. С развитием желтухи выделение вируса уменьшается, а к моменту выздоровления (обычно 3-4 нед) прекращается. В остром периоде болезни у всех больных образуются специфичные к HAV антитела класса IgM, которые являются основным диагностическим маркером (табл.1). Затем их титр постепенно снижается, а в крови в течение длительного времени

определяются антитела класса IgG и больные становятся невосприимчивыми к реинфекции. Защитная роль препаратов иммуноглобулина при HAV-инфекции связана именно с наличием в них антител класса IgG. В большинстве стран Европы и Америки эти антитела обнаружены у 40-80 % населения. Адекватность защитных иммунных реакций обеспечивает отсутствие хронического вирусонительства и перехода в хронические формы.

Течение и прогноз. Инкубационный период продолжается от 2 до 6 нед. Клинические проявления ВГА зависят от возраста заболевших: субклинические и стертые формы наиболее характерны для детей, в то время как в юношеском возрасте и у взрослых чаще встречаются желтушные формы.

При инфекции HAV, как правило, наблюдается выздоровление. В редких случаях у взрослых отмечается клинический рецидив, обычно в течение первых 3 мес, напоминающий первичную атаку гепатита. Возможно развитие выраженного холестатического синдрома, фульминантные формы встречаются в 0,1 % случаев.

Гепатит Е

Клинические проявления типичны для острого гепатита, следует отметить более высокую частоту желтушных форм. Также описаны субклинические формы, особенно у детей. Активность АлАТ и АсАТ достигает сразу высоких, предельных для данного больного значений. Исходя из того, что у экспериментально зараженных HEV обезьян на 7-10-й день после заражения наблюдается еще один пик повышения активности трансаминаз, можно предположить, что и у больных имеется первый подъем активности ферментов в продромальный период, когда биохимические исследования еще не проводятся.

Течение и прогноз. Заболевание протекает остро и заканчивается спонтанным выздоровлением через 2-3 нед. Гиперферментемия может

иногда сохраняться в течение 1-2 нед после исчезновения желтухи. При остром гепатите E может развиваться длительный холестаз. Доказательств перехода в хронические формы нет. Однако уровень смертности при эпидемическом гепатите E значительно выше, чем при других формах острого вирусного гепатита (от 1 до 2 % в общем, среди беременных достигает 20%, особенно в III триместре). Причиной летальных исходов является фульминантная печеночная недостаточность. Быстро развивающаяся интоксикация сопровождается на первых этапах гемоглобинурией и олигоурией, часто переходящими в анурию. Очень быстро к ним присоединяются геморрагический синдром и энцефалопатия. В этот период исход болезни во многом зависит от рациональной тактики ведения больных в отделениях интенсивной терапии.

Диагноз. ОГВ может быть заподозрен в эпидемических случаях у лиц с "острым ни А ни В гепатитом". Иммуноферментный анализ позволяет выявить анти-HEV IgM и/или IgG. Антитела класса IgM присутствуют в сыворотке от 2 до 24 нед после острого начала болезни. Анти-HEV IgG также появляются через 2 нед и обычно их титр начинает снижаться после 2 лет, хотя иногда высокие титры могут наблюдаться в течение многих лет. По выздоровлении от острого заболевания, по-видимому, развивается пожизненный иммунитет.

Гепатит D

Заболевание не является эндемичным, для него характерны отдельные вспышки. Особенно в регионах с высокой инфицированностью, где передача инфекции наблюдается в основном среди молодых людей при повреждениях кожных покровов или половых контактах. Перинатальная передача не играет большой роли.

При коинфекции дельта-антиген может быть выявлен в сыворотке крови больных через 4-7 дней после появления желтухи и в течение 1-2

последующих недель. Практически параллельно с дельта-антигеном обнаруживается РНК HDV.

О наличии HDV-инфекции свидетельствует обнаружение анти-HDV класса IgM. При полностью развернутой картине заболевания и в период реконвалесценции определяются анти-HDV класса IgG. Почти во всех случаях в сыворотке присутствуют также HBsAg и анти-HBc. Персистенция анти-HDV IgM коррелирует с активностью HDV-инфекции и повреждением печени.

В отличие от коинфекции при суперинфекции анти- HDV класса IgG регулярно выявляются уже в остром периоде болезни.

Острый вирусный гепатит D у носителей HBsAg характеризуется более коротким инкубационным периодом (1-2 мес), острым началом болезни с болями в правом подреберье, лихорадкой, усилением клинических симптомов при появлении желтухи, отечно-асцитическим синдромом, нарушением белково-синтетической функции печени, наличием анти-дельта IgM, или дельта-антигена, наряду с HBsAg появляются анти-HBe и анти-HBc IgM.

Течение и прогноз. Не доказано, что у больных с одновременным острым инфицированием HBV и HDV увеличивается частота развития хронического гепатита, но частота развития острой печеночной недостаточности выше, чем при ОГВ.

У лиц, хронически инфицированных HBV, острая суперинфекция HDV может вызвать обострение гепатита В, также становится хронической и ассоциирована с гистологическими признаками хронического активного гепатита. В более ранних исследованиях отмечалось, что HDV-инфекция не способствует развитию гепатоцеллюлярной карциномы, однако последние данные свидетельствуют об обратном.

При суперинфекции может произойти элиминация HDV или больные становятся хроническими носителями как HBV так и HDV.

Гепатит G

Клиническая особенность HGV-инфекции – появление биохимических признаков холестаза с увеличением активности гаммаглутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы [9]. Возможно, HGV вызывает специфическое поражение желчных протоков с синдромом внутрипеченочного холестаза.

Применение медикаментов ограничено. Основными препаратами являются аскорутин, ундевит, липамид. Назначение витаминов B1, B2, B6, B12 в инъекциях не показано в отсутствие специфической недостаточности. Как неспецифические иммуностимуляторы применяют аскорбиновую кислоту, рибоксин. Специфическое лечение острого гепатита до настоящего времени не получило достаточного распространения. Высокая частота хронизации гепатита G побудила к применению интерферона (ИНФ) для воздействия на вирус в фазу острой инфекции именно при этом варианте гепатита. Обычно используется а-2а- и а-2в-ИНФ в дозе 3 000 000 МЕ 3 раза в неделю внутримышечно или подкожно в течение 4-8 нед и более. М. Omata и соавт. (1991) отметили биохимическую ремиссию у большинства больных острым гепатитом G, получавших а-ИНФ. Через 3 года наблюдения выявлено, что у больных с биохимической ремиссией стали также отрицательными тесты на РНК HCV. Показано снижение частоты хронизации гепатита G при использовании ИНФ. Однако для окончательных выводов о том, снижает ли терапия ИНФ частоту хронизации острого гепатита G, необходим более длительный период наблюдения.

Больных с молниеносными формами острого вирусного гепатита с признаками печеночной энцефалопатии переводят в отделения интенсивной терапии, где не только осуществляют определение центрального венозного давления, контроль рН, сахара, электролитов крови, но и при необходимости производят мониторинг внутричерепного давления.

Прогноз улучшается при тщательном наблюдении и своевременной реализации комплекса лечебных мероприятий, включая коррекцию

электролитного состава и рН крови, подавление патологической флоры толстой кишки и кортикостероидную терапию. Последняя применяется для предупреждения и снятия отека головного мозга. При развитии инфекционных осложнений на фоне острой печеночной недостаточности назначают пенициллин в дозе 3 000 000 – 6 000 000 ЕД/сут или ампициллин и оксациллин в дозах 2-3 г/сут. Необходимо своевременно рассмотреть вопрос о трансплантации печени.

Профилактика острых гепатитов начинается с санитарного просвещения населения, общегигиенических мероприятий, мер по предотвращению заражения медицинского персонала; важно также раннее выявление заболевших, скрининг доноров.

В период острого заболевания (особенно при гепатитах А и В, которые передаются фекально-оральным путем), важную роль играют общегигиенические мероприятия. Следует свести к минимуму контакт заболевшего со здоровыми и тщательно обеззараживать выделения. Необходимы проведение санирования питьевой воды и стоячих вод, важна личная гигиена. Особенно большое профилактическое значение имеет раннее распознавание безжелтушных форм эпидемического гепатита: тщательное эпидемиологическое обследование очага, систематическое (1 раз в 15-20 дней) определение активности альдолазы и аминотрансфераз сыворотки крови.

Профилактика сывороточного гепатита состоит в механической очистке и эффективной стерилизации инструментария. При проведении каждой процедуры (прививка, диагностический тест) должны использоваться надежно простерилизованные иглы и шприцы. Важнейшей задачей является обеспечение медицинских учреждений шприцами разового пользования. Необходимы тщательное наблюдение за донорами и проверка используемых для парентерального введения препаратов крови и ее компонентов на содержание HBsAg.

Основным методом профилактики гепатитов А и В является вакцинация лиц с повышенным риском заражения. Имеется специфическая вакцина против гепатита А, а также плазменная и рекомбинантная вакцина против HBV. Для пассивной иммунизации используются специфические иммуноглобулины против HAV и HBV. Вакцина для профилактики гепатита С разрабатывается.

Несмотря на достигнутый прогресс в диагностике и профилактике вирусного гепатита В остается много нерешенных проблем как в преодолении вакцинной резистентности к мутантным штаммам HBV, так и в осуществлении глобальной вакцинации.

Лечение

Рациональное лечение больных острыми вирусными гепатитами предполагает влияние на все составляющие инфекционного процесса, а конкретным направлением терапии должно быть одновременное воздействие на возбудитель, реактивность организма и отдельные звенья патогенеза. Этим подходом определяется незыблемый принцип комплексной терапии. Второй принцип - индивидуальность лечения - обусловлен тем, что в различные периоды болезни у разных больных удельный вес каждого из трех направлений терапии может существенно различаться. Поэтому до начала лечения желательно установить индивидуальный диагноз. Наконец, третий принцип заключается в необходимости как можно более раннего начала лечения. При острых гепатитах это в ряде случаев определяет степень и сроки выздоровления, а также вероятность развития затяжных и хронических форм болезни.

Все больные острыми вирусными гепатитами подлежат лечению в инфекционных отделениях госпиталей. Терапия включает охранительный режим, специальную диету, этиотропную, патогенетическую, а при необходимости - интенсивную терапию.

Существует целый ряд противовирусных препаратов для лечения вирусных гепатитов В, С и D (при вирусных гепатитах А и Е, для которых характерно острое, в основном доброкачественное, циклическое течение, назначение противовирусных средств не показано). К ним относятся: альфа-интерфероны (природные и рекомбинантные), нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ламивудин), синтетические аналоги нуклеозидов (рибавирин, ремантадин). Этиотропную терапию при острых гепатитах целесообразно назначать в случаях прогрессивного (затяжного) течения ГВ и GD на фоне высокой активности инфекционного процесса с показателями репликации возбудителей (положительные HBeAg, ДНК HBV, РНК HDV) и во всех случаях ГС, учитывая крайне высокую вероятность хронизации. При этом применяется альфа-интерферон, в частности его рекомбинантные (реаферон, реалдирон, интрон А, роферон-А, пегилированный интерферон) и нативные (человеческий лейкоцитарный интерферон, вэллферон) препараты. Альфа-интерферон назначается парентерально 3 раза в неделю по 3-6 млн МЕ (для пегилированного интерферона 1 раз в неделю по 1,0-1,5 мкг/кг) при ГВ и GD до 3-х месяцев и при ГС до 6 месяцев. При таком способе терапии процент хронизации уменьшается приблизительно в 5 раз при ГВ и в 3 раза при ГС. При ГВ также возможно использование ламивудина внутрь по 100 мг ежедневно.

Патогенетическая терапия должна быть максимально взвешенной и щадящей с учетом того, что практически все лекарственные препараты метаболизируются в печени. Увеличение ее функциональной нагрузки вследствие полипрагмазии может быть причиной усиления цитолитического синдрома и декомпенсированного течения патологического процесса. Объем терапевтических мероприятий дифференцируется не по этиологии гепатита, а по его степени тяжести и периоду заболевания.

При легком течении вирусных гепатитов, кроме охранительного режима и диетического питания, показано применение комплекса витаминов в среднетерапевтических дозах. Может быть дополнительно назначен рутин в

сочетании с аскорбиновой кислотой (аскорутин по 1 табл. 3 раза в день). В случаях отсутствия пигментного криза в течение недели от начала периода разгара заболевания (максимального значения билирубинемии) применяются энтеросорбенты (микrokристаллическая целлюлоза или АНКИР-Б по 2,0-3,0 г; гидролизная целлюлоза - полифепан, билигнин по 0,5-1,0 г/кг, угольные гранулированные сорбенты типа СКН-П, КАУ, СУГС и др.). Энтеросорбенты назначают обычно на ночь через 2-3 часа после последнего приема пищи или лекарств. Их нельзя сочетать с другими лекарственными препаратами или приемом пищи во избежание так называемого «синдрома обкрадывания».

В случаях средне тяжелых форм заболевания дополнительно к вышеуказанным средствам назначают ферментные препараты для усиления пищеварительной функции желудка и поджелудочной железы (панкреатин, креон, ликреаза, мезим форте, панцитрат, фестал, энзистал, панзинорм и др.), которые принимают во время или непосредственно после приема пищи. Проводится инфузионно-детоксикационная терапия, для чего внутривенно капельно вводят 800-1200 мл 5% раствора глюкозы с соответствующим количеством инсулина (1 ЕД на 4 г глюкозы), к которой добавляют 20-30 мл рибоксина. Дополнительно внутривенно (через систему для введения раствора глюкозы) вводят 5 мл 5% раствора аскорбиновой кислоты 2 раза в сутки. В качестве средств неспецифической детоксикации можно использовать гемодез (внутривенно капельно по 400 мл через день). При резком снижении аппетита с целью энергообеспечения применяют концентрированные (10-20%) растворы глюкозы с соответствующим количеством инсулина в сочетании с панангином (10-20 мл), калием хлорида (50 мл 3% раствора на 400 мл раствора глюкозы). Вместо глюкозо-калиевых смесей можно вводить раствор Лабори (10% раствор глюкозы - 400 мл, калия хлорида - 1,2 г, кальция хлорида - 0,4 г, магния сульфата - 0,8 г).

При тяжелом течении вирусных гепатитов необходимо усиление неспецифической детоксикации путем трехкратного в течение суток

приема энтеросорбентов и 5% раствора альбумина, плазмы или протеина (по 250-500 мл). Гемодез вводят ежедневно, но не более 400 мл/сут в течение четырех дней подряд. В случаях анорексии используют концентрированные полиионные энергетические растворы, аминокислотные смеси (гепастерил и т.п.), предназначенные для лечения больных с печеночной недостаточностью. Витамины отдельно или в комплексном препарате эссенциале вводят парентерально (эссенциале по 20 мл два раза в сутки в 250 мл 5% раствора глюкозы внутривенно медленно, со скоростью 40-50 капель/мин). Назначается гипербарическая оксигенация (время сеанса - 45 мин, парциальное давление кислорода - 0,2 МПа) 1-2 раза в сутки в течение 10 дней.

При отсутствии эффекта (ухудшение состояния больного на фоне проводимой комплексной патогенетической терапии) показаны глюкокортикостероиды в эквивалентных преднизолону дозах - не менее 120 мг/сут парентерально. Если глюкокортикостероиды не приводят к улучшению состояния больного в течение 2-3 суток или в случаях воздержания от их использования показана экстракорпоральная детоксикация (гемосорбция, плазмаферез с частичным плазмообменом, плазмасорбция, ультрафильтрация).

При затяжном течении вирусных гепатитов обязательны выявление и санация возможных очагов инфекции. Показан повторный курс введения инфузионно-детоксикационных средств. Назначают гепатопротекторы на 1-3 месяца: производные силимарина (легалон, карсил, лепротек и др.), препараты из экстрактов растений (гепалив, гепатофальк, гепабене). Целесообразны гипербарическая оксигенация (1 раз в сутки в течение 10 дней, возможны повторные курсы), УФО крови. В комплексе с другими средствами, в зависимости от результатов иммунологических исследований, рекомендуется иммунокорригирующая терапия. К ней относятся препараты тимуса (тималин, тимоген, т-активин по 1 мл парентерально 1 раз в сутки в течение 5-10 дней), лейкинферон (по 1 ампуле внутримышечно через день, на

курс 5-10 инъекций), интерлейкин-2 (ронколейкин по 0,5-2 мг внутривенно капельно через 2-3 дня, на курс до 5 введений), интерлейкин-1 (беталейкин по 15 нг/кг внутривенно капельно ежедневно в течение 5 суток), неовир (циклоферон по 250-500 мг внутримышечно через день до 5-10 инъекций), амиксин (по 125 мг внутрь после еды первые два дня 2 раза в сутки и далее через день); возможны повторные курсы после незначительного перерыва.

В последнее время появилась группа препаратов нового класса веществ - тиопозтинов (глутоксим, моликсан), обладающих модулирующим действием на внутриклеточные механизмы тиолового обмена, играющего важную роль в регуляции генетических и метаболических процессов в гепатоцитах и иммунocyтах. Данные препараты запускают каскадный механизм биохимических реакций регуляции метаболизма, пролиферации и дифференцировки клеток, что формирует широкий спектр иммуномодулирующих и системных цитопротекторных эффектов тиопозтинов. При затяжном течении острого вирусного гепатита глутоксим (моликсан) вводится по 1-2 мл 1% раствора парентерально ежедневно до одного месяца. Далее при необходимости назначается 1-2 мл 3% раствора 3 раза в неделю.

Терапию в случаях затяжного течения проводят в сочетании с ферментными препаратами, регулирующими пищеварительную функцию желудочно-кишечного тракта, на фоне продолжающегося использования энтеросорбентов.

При вирусных гепатитах с холестатическим синдромом следует воздерживаться от применения глюкокортикостероидов, несмотря на высокую степень билирубинемии. Кроме патогенетических средств, рекомендованных для лечения больных различных степеней тяжести, особое внимание уделяют неспецифической дезинтоксикации, в частности энтеросорбции. В целях стимуляции желчеотделения в диету включают дополнительное количество овощей, особенно салатов с растительными маслами. Необходимо назначение жирорастворимых витаминов А и Е,

адсорбентов желчных кислот (холестирамин 10-16 г/сут в 3 приема, билигнин по 5-10 г 3 раза в сутки), производных желчных кислот (урсофальк, урсосан по 10-15 мг/кг в сутки), гептрала. Гептрал в первые 2 недели может вводиться парентерально по 800 мг ежедневно с последующим переходом на пероральный прием по 2-4 табл. в течение 1-3 месяцев. Желчегонные средства показаны при появлении признаков отхождения желчи, на что указывает фрагментарная окраска кала.

Интенсивной терапии подлежат больные вирусными гепатитами тяжелой формы в сочетании с факторами риска, осложняющими течение болезни, а также при появлении у них признаков острой печеночной недостаточности. Она обычно проводится на фоне начатых ранее других лечебных мероприятий и должна быть своевременной, иметь предупредительный характер, так как от этого зависит ее эффективность. Лечение в таких случаях осуществляется в палатах, боксах, блоках или отделениях интенсивной терапии инфекционных отделений госпиталей. При необходимости в проведении дополнительных специальных мероприятий больные могут быть переведены в общие отделения или центры реанимации и интенсивной терапии госпиталей.

В случаях нарушения сознания особое значение приобретают наблюдение и уход за больными, исключающие осложнения, связанные с энцефалопатией. Для профилактики аспирации рвотных масс, слюны, слизи оптимальным является положение на боку со слегка запрокинутой головой. Важны туалет полости рта, протирание кожи камфорным спиртом, общий массаж и вибромассаж грудной клетки, периодические поворачивания больных для предупреждения регионарных нарушений кровообращения и пролежней. В коматозном состоянии для улучшения воздухопроницаемости верхних дыхательных путей используют специальные воздуховоды, при необходимости - интубационные трубки.

В случаях психомоторного возбуждения длительная механическая фиксация больных недопустима. Купирование таких состояний

осуществляют седативными средствами. Предпочтительнее оксibuтират натрия (20% раствор по 10-20 мл внутривенно, медленно), который можно сочетать с внутримышечным введением седуксена (0,5% раствор - 2 мл). Оксibuтират натрия должен применяться с осторожностью в случаях гипокалиемии и всегда сочетаться с ее коррекцией.

Необходимы промывания желудка (через назогастральный зонд) и высокие или сифонные клизмы для уменьшения аутоинтоксикации. Этой же цели служит пероральное применение плоховсасывающихся антибиотиков (канамицин по 0,5 четыре раза в сутки), энтеросорбенты, лактулоза.

Назначают достаточное дробное энтеральное питание в сочетании с парентеральным энергообеспечением. Больным с угнетением сознания (сопор, кома) энтеральное питание проводят через назогастральный зонд. При этом можно применять обезжиренные безбелковые энпиты, детское питание.

Суточная доза глюкокортикостероидов - не менее 180-240 мг преднизолона или других препаратов в эквивалентных дозах, которые вводят парентерально. Инфузионную терапию осуществляют с применением концентрированных глюкозокалиевых растворов с инсулином, альбумина, аминокислотных смесей (гепастерил), протеина, гепамерца при строгом соблюдении суточного баланса жидкости. Важным элементом инфузионной терапии является свежезамороженная плазма, которую следует применять при сниженном протромбиновом индексе (менее 50%). При желудочно-кишечных кровотечениях и других проявлениях геморрагического синдрома назначают ингибиторы протеаз и фибринолиза (5% раствор эпсилон-аминокапроновой кислоты по 200 мл 2 раза в сутки, контрикал по 100-200 тыс. ЕД или гордокс по 800-1200 ЕД через каждые 3-4 часа).

Отечно-асцитический синдром требует тщательной коррекции водно-электролитного и белкового состава крови. Дефицит белков плазмы восполняют введением концентрированных (10-20%) растворов альбумина, плазмы. Ограничивают поступление в организм хлорида натрия (с пищей и

инфузионными растворами) до 5 г в сутки. Парентерально вводят калийсодержащие растворы, особенно ценны глюкозокалиевые смеси. Показаны калийсберегающие мочегонные средства - антагонисты альдостерона (верошпирон по 100-150 мг/сут, спиронолактон, альдактон) и производные птеридина (триампур). При отсутствии эффекта назначается фуросемид (лазикс) по 40 мг/сут 2-4 раза в неделю с последующим уменьшением дозы по мере улучшения. Обязательно строгое соблюдение суточного баланса жидкости.

Для устранения гипоксии и отека-набухания головного мозга проводят постоянную ингаляцию увлажненного кислорода через носовые катетеры со скоростью 5 л/час. Показана оксигенотерапия, которая в случаях раннего применения (по 2-3 сеанса в сутки) может предупредить развитие комы. Использование средств коррекции КОС и электролитного баланса осуществляется под соответствующим контролем. Следует учитывать, что острой печеночной недостаточности всегда сопутствует гипокалиемический алкалоз, купируемый внутривенным капельным введением препаратов калия (до 6 г калия хлорида в сутки при отсутствии энтерального его поступления с пищей).

В случаях токсического отека-набухания головного мозга, олиго-анурии на фоне геморрагического синдрома требуется особая осторожность в применении осмодиуретиков (маннитола), которые вследствие увеличения ОЦК и разбавления крови могут быть причиной кровоизлияний, усиления внутреннего кровотечения.

Из специальных методов лечения могут быть использованы различные варианты экстракорпоральной детоксикации с учетом коагулопатии, операция замещения крови.

Таким образом, проблема острых вирусных гепатитов ещё далека от полного всестороннего разрешения. Хочется верить, что бурное развитие инфекционной гепатологии, начавшееся в конце XX столетия, позволит в

ближайшем будущем решить эту поистине глобальную проблему мирового здравоохранения.

11. СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача №1

Ученик 6 класса болеет уже 4-день. Болезнь началось с насморка, усталости, сонливости, на 2-день у него появились боли в правом подреберье, повысилась температура 38⁰С. Из анамнеза: 2-3 недели тому был в контакте с больным ВГ.

1. Ваш предварительный диагноз?
2. Какие лабораторные исследования нужно провести?
3. Назначьте лечение.

Эталон ответа:

1. ВГА, преджелтушный период.
2. Определение общего билирубина и его фракции, аминотрансфераз (АлАТ, АсАТ), желчные пигменты в моче, маркеры ВГА.
3. Базисная терапия: Диета 5а, обильное питье, витамины per os

Задача №2

Юра Т., 4 мес., поступил в отделение на 5-й день болезни (4 день желтухи). Родился недоношенным, роды патологические, с помощью щипцов. В течение месяца лежал в больнице с диагнозом сепсис. Получил в/в плазму и кровь, в/м антибиотиков. Выписался в удовлетворительном состоянии. Заболел остро когда появилась беспокойства, рвота 1 раз, снизился аппетит. Затем повторная рвота. Моча темная, кал «гнилистого» цвета. В течение следующих 3 дней желтуха нарастала. При осмотре приемной отделении отмечено состояние тяжелое. Выражены симптомы интоксикации (повторная рвота, очень вялый, ест плохо). Живот мягкий. Печень выступает из под края реберной дуги на 1 см, мягкоэластичной

консистенции. Селезенка увеличена на 0,5 см. Моча темная. Кал обесцвечен.

Вес ребенка 5 кг.

1. Поставьте предварительный диагноз?
2. Назначьте необходимое обследование.
3. Назначьте лечение.

Предполагаемые ответы на поставленные вопросы:

1. Вирусный гепатит «В», острое течение, тяжелая форма.
2.
 - а) билирубин фракционно;
 - б) HBsSg;
 - в) АлАТ, АсАТ;
 - г) β-липопротеиды;
 - д) ПТИ;
 - е) Сулемовая проба;
 - ж) общий анализ крови;
 - з) общий анализ мочи;
3.
 - а) В/в медленно гемодез 50,0;
 - б) в/в капельно раствор глюкозы 10% - 200,0;
 - в) Р-р Рингера 100,0;
 - г) 5% р-р Аскорбиновой кислоты 2,0;
 - д) Преднизолон 30 мг;
 - е) 2% лазикс – 0,3;
 - ж) ингибиторы протеолиза (контрикал, гордокс или трасилол);
 - з) антибиотики;
 - и) 0,05% строфантин 0,05 в 20,0 – 25% растворе глюкозе;

12. СЦЕНАРИИ ПРОВЕДЕНИЯ ИНТЕРАКТИВНЫХ МЕТОДОВ ПРЕПОДАВАНИЯ

Метод «мозгового штурма»

1. Выбор темы: Причина развития атипичных форм вирусных гепатитов.
2. Объяснения задач участникам.
3. Выбор секретаря.
4. Никакой негативной оценки.
5. Поспрятать неожиданные и оригинальные идеи.
6. Группировать похожие идеи.
7. Длительность от 5-10 минут до 30-40 минут.
8. Оценка и анализ – после короткой паузы.

Предполагаемые ответы:

1. Что наблюдается у детей получавших гаммаглобулина?
2. Патоморфологические изменения в печени слабо выражены.
3. Нет диффузных изменений в паренхиме печени.
4. Патоморфологические изменения печени носят очаговый характер.
5. Важное значение имеет состояние иммунокомпетентной системы организма ребенка.

«Тур по галерее»

1. Выбор темы «Основные критерии дифференциальной диагностики вирусных гепатитов А, В, С, Д, Е».
2. Объяснение задачи участникам.
3. Резиденты группируются по 2-3 человека.
4. Каждая подгруппа в течении 10 минут записывает свое суждение и обменивается местами.
5. Одна группа должна оценить ответ второй группы и если ответ не полный предложить свой вариант.

6. По окончании работы ответ обсуждают все участники и выбирают наиболее правильный ответ, который записывается в тетради каждым участником.
7. По окончании обсуждения педагог оценивает участие каждого студента.
8. Длительность проведения «тура по галерее» от 5-10 до 30-40 минут.

Предполагаемый ответ на поставленный вопрос

- эпидемиологические особенности: ВГА – контактно-бытовой, пероральный путь передачи; ВГВ – парентеральный, вертикальный; ВГС – парентеральный, вертикальный; ВГД – парентеральный при наличии HbsAg; ВГЕ – водный;
- особенности преджелтушного периода: при ВГА – катаральный, диспепсический вариант; при ВГВ – астеновегетативный, артралгический вариант развития;
- особенности желтушного периода: с появлением желтухи интоксикация уменьшается, при ВГВ – усиливается;
- часто встречается при ВГВ среднетяжелые, тяжелые формы, а при ВГА легкая и среднетяжелые формы;
- постжелтушный период протекает при ВГА – гладко, при ВГВ - часты обострения и переход в хроническое течение.

13. ТЕСТЫ

1. ПРИЗНАК, ХАРАКТЕРНЫЙ ДЛЯ ПРЕДЖЕЛТУШНОГО ПЕРИОДА ВГВ
 - a. боли в суставах, высыпания
 - b. снижение аппетит
 - c. боли в животе
 - d. тошнота
 - e. рвота

2. Что помогает в диагностике ВГ в продромальном периоде?

- а. повышение АлАТ, АсАТ
- б. повышение тимоловой пробы
- в. обнаружение HBsAg в крови
- г. снижение общего белка
- д. . снижение ПТИ

3. С каким заболеванием дифференцируется ВГА в преджелтушном периоде?

- а. гриппом
- б. желчнокаменной болезнью
- в. холециститом
- г. псевдотуберкулезом
- д. гемолитической болезнью

4. С каким заболеванием дифференцируется ВГ в желтушном периоде?

- а. с атрезией желчного пузыря
- б. гриппом
- в. сальмонеллезом
- г. коклюшем
- д. дифтерией

5. Признак, характерный для ВГА

- а. острое гриппоподобное начало
- б. нарастание интоксикации с появлением желтухи
- в. склонность к хронизации
- г. постепенное начало
- д. часто болеют дети до 1 года

6. С каким заболеванием дифференцируется желтушный период ВГ

- а. токсическим гепатитом

- b. гриппом
- c. корью
- d. аденовирусной инфекцией
- e. эшерихиозами

7. Какой признак не наблюдается в желтушном периоде ВГВ?

- a. снижение интоксикации
- b. боли в области печени
- c. желтушность кожи и склер
- d. увеличение печени
- e. нарастание интоксикации

8. Как протекает ВГВ при присоединении дельта-инфекции?

- a. тяжело, с развитием массивного некроза печени
- b. легко
- c. стерто
- d. течение ВГВ не меняется
- e. безжелтушно

9. Кто является источником инфекции при ВГД?

- a. зараженные дельта-вирусом носители HbsAg
- b. больные хроническим гепатитом
- c. больные ВГВ
- d. больные ВГА

10. Какой вариант течения не бывает при ВГД?

- a. гепатит-дельта
- b. смешанный
- c. острый гепатит-дельта
- d. острый гепатит-дельта у носителей HbsAg (суперинфекция)

е. острый гепатит-дельта у больных хроническим гепатитом (суперинфекция)

14. Практические навыки

- прием и санитарная обработка больного при госпитализации;
- работа в манипуляционном кабинете, проведение внутрикожных, в/мышечных, внутривенных инъекций;
- работа в диспансерном кабинете по наблюдению за реконвалесцентами;
- клинико-лабораторное обследование больных вирусными гепатитами;
- проведение эпидемиологического обследования в очаге ВГ;
- взятие крови из вены на биохимические исследования, оформление направления в лабораторию;
- техника определения желчных пигментов в моче;
- техника определения HBsAg в крови;
- порядок проведения амидопириновой или бензидиновой проб и пробы Искандарова.
- техника проведения дуоденального зондирования и тюбажа.

1. Тема занятия: Хронические гепатиты

2. Обоснование темы:

Хронические вирусные гепатиты часто являются исходом вирусных гепатитов В, С и дельта вирусной инфекции, проявляется стойкой гиперферментемией, увеличением печени и селезенки, а также диспротеинемией. Заболевание характеризуется дистрофическими и некротическими изменениями в печени. При этом дольковое строение печени не нарушается.

На основе серологических и эпидемиологических исследований было доказано, что хронические гепатиты имеют вирусную этиологию. Результаты клинико-морфологических исследований показали идентичность клиники и морфологии ХГ у пациентов с маркерами различных вирусов гепатита и с

неверифицированными формами. Есть данные о возникновении острых желтушных форм гепатитов среди окружения больных с циррозом печени. Это стало обоснованием лечения хронических гепатитов противовирусными препаратами. С начала 70-х годов была введена регистрация больных острым и хроническим вирусным гепатитом неверифицированной этиологии в рамках инфекционно-эпидемиологической службы (кабинеты инфекционных заболеваний поликлиник и специализированных отделений инфекционных стационаров).

3. Цели и задачи занятия:

3.1. Цель – подготовить врача - общего педиатра, знающего диагностику хронических вирусных гепатитов у детей:

3.2. Задачи:

а) резидент должен знать:

- основные достижения и роль отечественных ученых в изучении хронических вирусных гепатитов;
- классификацию хронических вирусных гепатитов;
- постановки клинического диагноза хронических вирусных гепатитов;
- лабораторную диагностику и дифференцированный подход к лечению хронических вирусных гепатитов;

б) резидент должен уметь:

- соблюдать основные правила и меры профилактики у постели больного хронического вирусного гепатита;
- выявить жалобы больного, собрать эпид. анамнез, анамнез развития болезни;
- осмотреть больного с целью выявления основных клинических признаков болезни (степень выраженности интоксикации, желтухи кожи и склер, увеличение печени и селезенки);
- составить план лабораторного обследования больного;

- интерпретировать результатов лабораторного обследования больного;
- обосновать клинический диагноз;
- провести дифференциальный диагноз с другими заболеваниями;
- назначить с учетом возраста и преморбидного фона больного, а также с учетом тяжести состояния;
- написать рецепты на основные лекарственные препараты.

4. Базисные знания:

- характеристика возбудителей вирусных гепатитов;
- анатомо-функциональные особенности печени у детей;
- клинические особенности ВГ;
- основные методы лабораторной диагностики ХВГ;
- клиническая и биологическая характеристика пигментного обмена в норме и при его изменениях;
- особенности серологические маркеры при диагностике ХВГ.

5. Рекомендуемая литература

1. Нисевич Н.И., Учайкин В.Ф. Инфекционные болезни у детей. М., 1991.
2. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. М., 1998.
3. Маджидов В.М. Юкумли касалликлар. Т., 1993.
4. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. СПб., 1998.
5. Приказ Минздрава Республики Узбекистан № 560 от 30-10.2000 года. О мерах по снижению заболеваемости вирусными гепатитами в Республике.
6. Соринсон С.Н. Инфекционные болезни в поликлинической практике. 1993.
7. Богадельников И.Б. Дифференциальный диагноз важнейших инфекционных болезней у детей. Симферополь, 2002.
8. Зубик Т.М. и др. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней. Ленинград, 1991.

9. Руководство по инфекционным болезням для студентов медицинских вузов, магистров, педиатров и врачей-инфекционистов. Под редакцией А.Х.Закирходжаева. Часть 5. Ташкент, 2005 г.

10. Закирходжаев А.Х. и соавт. Лечение вирусных гепатитов у детей. Методическая разработка.

11. Маджидов В.М., Закирходжаев А.Х. Ранняя диагностика и потенциальная терапия печеночной комы при вирусном гепатите. Т., 1981.

6. Вопросы для самоподготовки:

а) по базисным знаниям:

- основные достижения медицины в изучении ХВГ у детей;
- назовите основные свойства возбудителей ВГ;
- эпидемиологические закономерности ХВГВ и ХВГС;
- какие патоморфологические изменения обнаруживаются при ХВГ?;
- нарушение пигментного обмена при ВГ;
- классификация ХВГ;
- перечислите методы лабораторной диагностики вирусных гепатитов.

б) по теме занятия:

- развитие хронических вирусных гепатитов;
- периоды и стадии ХВГ и их продолжительность;
- клинические симптомы характеризующие ХВГВ и ХВГС;
- критерии степени тяжести ХВГ;
- ранняя диагностика острой печеночной энцефалопатии;
- исходы и осложнения хронических вирусных гепатитов;
- характеристика основных лабораторных данных в разные периоды гепатита;
- основные серологические маркеры ХВГВ и ХВГС;
- принципы лечения ХВГ;
- профилактические и противоэпидемические мероприятия при ХВГ.

7. Задания по УИРС

Оценочный лист клинического мышления резидента для всех вирусных гепатитов.

Диагноз					
Больной	Возраст		Вес		
Клиника данного заболевания	Интерпретация лабораторных инструментальных методов обследования (кровь, ЭКГ, Р-графия, УЗИ)	Дифференциальный диагноз	Стандарт лечения	Профилактика	Реабилитация

8. Самостоятельная работа резидента на практическом занятии по освоению практических навыков

В начале занятия Вам будут предложены тесты по теме занятия и оценочные листы клинического мышления студента, а также будет проведен опрос для определения усвоения заданной темы. Затем Вам предстоит курация больных с хроническими вирусными гепатитами. Во время курации Вы должны познакомиться с паспортными данными больных, анамнезом жизни больных, выявить жалобы, собрать эпид. анамнез и анамнез заболеваний, провести объективный осмотр больных. На основании полученных данных поставить предварительный диагноз, наметить, обосновать план лабораторного обследования и лечения больного в зависимости от периода и тяжести течения болезни с указанием дозы применяемых препаратов и продолжительности лечения. Ознакомившись с результатом лабораторного исследования по истории болезни, выявить сдвиги клинической характеристики для того или иного хронического вирусного гепатита.

Далее обосновывается окончательный клинический диагноз, согласно классификации с указанием течения, тяжести, типа болезни.

В конце занятия для выявления степени усвоения темы, Вам преподаватель предложит заполнить оценочные листы клинического мышления студента, а также клинические и эпидемиологические задачи.

9. Блок информация

Хронические вирусные гепатиты часто являются исходом вирусных гепатитов В, С и дельта вирусной инфекции, проявляется стойкой гиперферментемией, увеличением печени и селезенки, а также диспротеинемией. Заболевание характеризуется дистрофическими и некротическими изменениями в печени. При этом дольковое строение печени не нарушается.

Разграничивать эти два вида хронического гепатита не всегда просто, окончательное суждение возможно лишь на основании результатов гистологического исследования ткани печени, полученной с помощью пункционной биопсии. При этом основным критерием является определение целостности так называемой пограничной пластинки, представляющей собой пласт печеночных клеток по краю печеночной дольки. При хроническом персистирующем гепатите пограничная пластинка не нарушается, воспалительная инфильтрация идет исключительно по ходу портальных полей (портальный гепатит), тогда как при активном гепатите воспалительная инфильтрация нарушает целостность пограничной пластинки, распространяясь внутрь дольки. В тех же случаях когда по ходу воспалительной инфильтрации формируются соединительно-тканые септы, рассекающие дольку, и формируются узлы регенераты, принято говорить о хроническом гепатите с исходом в цирроз печени.

Этиология. В детском возрасте хронический гепатит в подавляющем большинстве случаев этиологически связан с вирусами гепатитов В, С и дельта. Особенно часто формирование хронического гепатита наблюдается в исходе стертых и безжелтушных форм болезни; это так называемые первично – хронические гепатите. В этих случаях острая фаза болезни как

бы отсутствует, и заболевание сразу диагностируется как хронический процесс с различными сроками давности.

Патогенез. Основным механизмом поражения печени при хроническом вирусном гепатите, так же как при остром, является взаимодействие иммунокомпетентных систем с вируссодержащими гепатоцитами. Отличительной особенностью этого взаимодействия при хроническом гепатите является неадекватность иммунного ответа, в результате чего процесс распознавания антигенов на поверхности гепатоцитов и их элиминация затрудняется особенностями иммунологического реагирования в зависимости от форм хронического гепатита.

Хронический персистирующий вирусный гепатит возникает в условиях генетически детерминированного слабого иммунного ответа. У этих больных все показатели клеточного звена иммунитета (Т – киллеры и др.) пропорционально снижены, что делает невозможным элиминацию вируссодержащих гепатоцитов; но и воспалительные изменения в печени слабо выражены. Процесс протекает неопределенно длительно, хотя и доброкачественно, нередко на уровне так называемого «минимального» гепатита или даже вирусоносительства.

Хронический активный вирусный гепатит (ХАГ) развивается в условиях резчайшего дисбаланса иммунной регуляции ввиду преимущественного снижения Т- супрессоров, при относительно неизменном уровне Т- хелперов, что приводит к активации В- клеточного звена иммунитета и высокой глобулинопродукции. Избыток противовирусных антител способствует усилению цитотоксических реакций (антителозависимой К-клеточной цитотоксичности,) что поддерживает иммунную агрессию, а следовательно, иммунокомплексное поражение печени

Результатом обычно является такое структурное изменение многих гепатоцитов, когда их липопротеиновые мембраны приобретают функцию чужеродного антигена, индуцирующего атаку Т- киллеров и К- клеток, что может закончиться лизисом клеток- мишеней, т.е паренхимы печени.

В патогенезе хронического активного гепатита особую роль играют вирусы гепатитов С и дельта. Частота обнаружения дельта – инфекции при хроническом гепатите достоверно зависит от тяжести поражения печени. Так, при хроническом персистирующем гепатите присутствие вируса дельта документируется только у 16% больных, а при хроническом активном гепатите без формирования цирроза- у 33%, а с формированием цирроза – в 77% случаев. Присоединение дельта инфекции, как правило, сопровождается появлением желтушного обострения, за которым патологический процесс приобретает высокую активность с угрозой развития цирроза печени. Аналогичная закономерность прослеживается и при хроническом гепатите С.

Таким образом, к факторам, определяющим возникновение активных форм хронического вирусного гепатита можно отнести следующее: инфекция вирусами гепатитов С и дельта; длительная репликация вируса на фоне повышенного специфического антителогенеза по отношению к вирусным антигенам; генетически детерминированная слабость Т-клеточного иммунитета с иммунорегуляторных субпопуляций за счет более значительного снижения функции Т- супрессоров; дефицит макрофагальной активности; ослабление системы интерферогенеза; действие эффекторных клеток на мембраны гепатоцитов с экспрессированными вирусными антигенами а также печеночноспецифический липопротеин; активация процессов перекисного окисления липидов и лизосомальных протеиназ; включение печени в аутоиммунный процесс.

Дополнительное значение могут иметь и нарушения внутripеченочной гемодинамики, а также нарушение микроциркуляции, вследствие чего развивается состояние внутripеченочной гипоксии.

Патоморфология. Печень при хронических вирусных гепатитах В, С и дельта увеличена, неровной поверхностью, имеет пестрый вид (большая пестрая печень). При микроскопическом исследовании могут быть выявлены дистрофические и некротические изменения в паренхиме, а также мезенхимальная реакция (пролиферация звездчатых

ретикулоэндотелиоцитов, лимфогистиоцитарная и плазмоцитарная инфильтрация портальных и перипортальных полей) с одновременным разрастанием (пролиферацией) соединительной ткани. В ряде случаев, наряду с инфильтративным и деструктивными изменениями, отмечается поражение внутрипеченочных желчных протоков, сопровождающееся холестазом.

Для *персистирующего хронического гепатита* характерна небольшая круглоклеточная, моноклеарная инфильтрация портальных полей, располагающаяся в виде очагов, при поной сохранности границ между портальными полями и паренхимой (пограничная пластика). Ступенчатые некрозы отсутствуют. Возможны утолщения и частичный склероз портальных полей. Дольковая структура печени не нарушена. В гепатоцитах обнаруживаются слабо или умеренно выраженные дистрофические изменения, может выявляться и жировая дистрофия гепатоцитов, обычно как следствие лекарственного патоморфоза. Признаки регенерации определяются в основном наличием гепатоцитов с крупными ядрами и ядрышками, а также – двуядерных клеток. Признаки умеренного выраженного воспалительного процесса сохраняются годами с тенденцией к уменьшению, но иногда возможно усиление, вплоть до формирования морфологического субстрата хронического активного гепатита С или в случае присоединения к хроническому гепатиту В дельта инфекции.

При *хроническом гепатите* основным отличительным морфологическим признаком является нарушение целостности пограничной пластинки в связи с распространением круглоклеточной моноклеарной инфильтрации внутрь паренхимы печени в сочетании со ступенчатыми некрозами гепатоцитов. Этот вид хронического гепатита характеризуется сочетанием дистрофических процессов в гепатоцитах и воспалительно-пролиферативных – в соединительной строме печени. В гепатоцитах обнаруживаются зернистая и вакуольная дистрофия, иногда – баллонная и белковая, и мелкоочаговые некрозы. Большие изменения отмечаются и в портальных

полях: утолщение, склерозирование, появление тяжелой фибробластов и фибробластов, разрастание мелких желчных ходов; выявляются обширные гистио – лимфоцитарные инфильтраты с примесью лимфоцитов; плазматические клетки обнаруживаются в небольшом количестве.

Клинические проявления. Клинические проявления и характер течения зависят от формы хронического гепатита. Хотя деление хронического процесса на активный и персистирующий основано на морфологических критериях, но клинические проявления и лабораторные сдвиги этих гепатитов настолько различны, что позволяют рассматривать их отдельно.

Классификация хронического гепатита

(Всемирный конгресс гастроэнтерологов. Лос-Анжелес, 1994. Desmet и др., 1995)

Этиология	Серологические маркеры и варианты	Степень активности	Степень (стадия) фиброза
Хронический гепатит В	1. Фаза репликации (HBeAg – позитивный хронический гепатит) HBeAg, HbcAg IgM, Pre-S Ag, ДНК-полимераза, ДНК-HBV 2. Фаза интеграции (HBeAg-негативный хронический гепатит) HBsAg 3. HBeAg – негативный хронический гепатит с сохраненной репликацией вируса (мутантный HBVe-вариант) ДНК-полимераза, ДНК-HBV, HbcAbIgM, Pre-S Ag, HbeAb	Хронический гепатит с минимальной активностью	Нет фиброза
		Слабовыраженный хронический гепатит	Слабо выраженный фиброз
		Умеренный хронический гепатит	Умеренный фиброз
		Тяжелый хронический гепатит	Тяжелый фиброз
		Тяжелый хронический гепатит	Цирроз
Хронический гепатит D	Маркеры репликации HDV-РНК. Ab к D-Ag Ig M, G		
Хронический гепатит С	Маркеры репликации HCV-РНК, HCVcoreAb Ig M, G		
Хронический гепатит G	HGV-РНК		
Хронический гепатит Тип 1	Ab к ядерным Ag или к гладкой мускулатуре		
Тип 2			
Тип 3		Ab к печеночно	
Лекарственно-индуцированный			
Криптогенный			

Хронический гепатит минимальной активности независимо от этиологии характеризуется слабо выраженными клиническими проявлениями и доброкачественным течением. Дети обычно не предъявляют жалоб,

аппетит у них сохранен, желтуха отсутствует, сосудистые изменения непостоянны. Ведущим, нередко единственным симптомом болезни является увеличение и уплотнение печени, реже – селезенки. В сыворотке крови с большим постоянством выявляется повышенная активность печеночной - клеточных ферментов (особенно АлАТ и АсАТ), нередко – умеренная диспротеинемия, иногда повышена тимоловая проба. Изменения на реогепаатограмме и эхогепаатограиие достаточно выражены и постоянны. Течение болезни обычно доброкачественное. Перехода в ХАГ не наблюдается. Цирроз печени не формируется. Наиболее частыми исходами такого гепатита являются: выздоровление, остаточный фиброз, или длительная персистирующая антигенемия без клинических проявлений и при нормальных функциональных пробах печени.

В ряде случаев хронический персистирующий гепатит может сопровождаться более выраженными клиническими симптомами (переходный вариант). У таких больных могут отмечаться диспепсические явления в виде снижения аппетита, непереносимости жирной пищи, боли в области правого подреберья, возникающие обычно при физической нагрузке или после приема пищи; возможны также повышенная утомляемость, слабость, потливость, лабильность пульса, неустойчивость артериального давления. В редких случаях выявляется субиктеричность кожи и склер, единичные малоразвитые сосудистые “звездочки”, “печеночные” ладони.

У таких детей выражен гепатолиенальный синдром, а функциональные пробы печени указывают на умеренно активный процесс в печени (высокая активность ферментов, повышение тимоловой пробы и γ -глобулинов, иногда – незначительное увеличение содержания конъюгированного билирубина).

Следует также учитывать, что по клиническим и биохимическим данным персистирующий хронический гепатит в фазе обострения может напоминать активную форму хронического гепатита, однако, в отличие от последнего, при персистирующем гепатите морфологическая картина пунктата печени характеризуется умеренными дистрофическими изменениями в паренхиме,

при наличии довольно выраженной пролиферативной реакции почти исключительно по ходу порталных полей с небольшой круглоклеточной инфильтрацией внутри долек.

Хронический гепатит высокой активности характеризуется выраженной клинической симптоматикой и значительными сдвигами функциональных проб печени. Дети, как правило, жалуются на общую слабость, быструю утомляемость, снижение аппетита, боли в животе, метеоризм, реже – неустойчивый стул. Нередко отмечается иктеричность кожи и склер. Кожные покровы сухие, бледные, на лице, шее или кистях рук можно видеть сосудистые звездочки – телеангиэктазии, нередко отмечается пальмарная эритема, субфебрилитет, возможны носовые кровотечения, единичные экхимозы, петехиальные высыпания, положительный симптом жгута. Характерно значительное увеличение печени и селезенки. При ощупывании печень плотная и, как правило, болезненная; поверхность ее гладкая, край закругленный, в редких случаях неровный. В сыворотке крови постоянно обнаруживается высокая активность печеночно-клеточных ферментов, повышены тимоловая проба и β - липопропротеиды, снижены протромбиновый индекс и сулемовый титр. При ультразвуковом исследовании обнаруживаются множественные очаги уплотнения, в ряде случаев с признаками портальной гипертензии. Течения ХАГ обычно длительное и может заканчиваться с формированием цирроза печени, особенно часто при гепатите С и дельта. У больных с активным хроническим гепатитом. В течении болезни обычно благоприятное, с постепенным уменьшением активности печеночно-клеточных ферментов, исчезновением диспротеинемии, сокращением размеров печени, исчезновением других клинических симптомов болезни. При повторной пункционной биопсии печени в этих случаях обнаруживается морфологическая картина, свойственная хроническому персистирующему гепатиту.

Хронические гепатиты В, С и дельта иногда протекают по типу *холестатического гепатита*. По своей сути патологический процесс в

печени может быть как активным, так и персистирующим. Основной клинический симптомокомплекс у таких детей складывается из симптомов хронического гепатита, сочетающихся с признаками внутрипеченочного холестаза. Причиной холестаза является нарушение метаболизма холестерина и желчных кислот в печени и нарушение их экскреции, вследствие поражения гепатоцитов и внутрипеченочных желчных ходов. Ведущими клиническими симптомами является зуд, пигментация кожи, ксантомы, диспепсические явления, умеренное увеличение печени, реже – селезенки. Редко наблюдаются печеночные знаки («печеночные» ладони, сосудистые «звездочки»). Кожный зуд сопровождается расчесами, бессонницей, астеновегетативными и диспепсическими проявлениями. В сыворотке крови определяется высокое содержание холестерина, желчных кислот. β -липопротеидов, общих липидов в сочетании с высокой активностью щелочной фосфатазы и лейцинаминопептидазы при незначительной активности печеночноклеточных ферментов (АлАТ, АсАТ, Ф-1-ФА и др.) Характерны диспротеинемия и изменение осадочных проб. Вдалеко зашедших случаях возможно формирование билиарного цирроза печени.

При хроническом гепатите обычно в патологический процесс вовлекаются многие органы и системы.

Изменения сердечно-сосудистой системы обычно выражены незначительно и выявляются нечасто. У ряда больных можно отметить приглушение тонов сердца, короткий систолический шум у верхушки, снижение артериального давления. В отдельных случаях определяется акцент II-тона на легочной артерии.

При хроническом гепатите нередко возникают изменения кроветворной системы. Чаще всего отмечается умеренная анемия железодефицитного характера, связанная с нарушением гемопоэтической функции печени, угнетением функции костного мозга, недостатком железа, фолиевой кислоты и др. Нередки также тромбоцитопения и повышенная СОЭ. Эти изменения

принято связывать с гиперспленизмом, но не исключается и аутоиммунный генез. При исследовании пунктатов костного мозга обнаруживают задержку созревания нейтрофилов и умеренную гиперплазию мегакариоцитарных элементов с понижением их тромбоцитообразующей функции. В редких случаях у больных хроническим гепатитом встречается апластическая анемия. Природа аплазии костного мозга окончательно не установлена. Ведущее значение, по-видимому имеют аутоиммунные механизмы и непосредственное поражение костного мозга вирусами гепатитов В, С и дельта.

Изменения центральной нервной системы при хроническом гепатите характеризуются появлением у части больных таких симптомов, как головная боль, раздражительность, плаксивость, возбудимость, расстройство сна, снижение памяти, головокружение.

В редких случаях неврологические изменения бывают более выраженными и могут проявляться асимметрией тонуса, слабостью конвергенции, нистагмом. В других случаях изменения нервной системы больше указывают на поражение межзачаточных отделов головного мозга. У таких детей в течение длительного времени может сохраняться повышенная температура тела, гинекомастия, извращение обмена веществ и, как следствие, возникает ожирение или, наоборот, похудание.

У больных хроническим гепатитом в фазе обострения может понижаться диурез, иногда развиваются альбуминурия, микрогематурия, цилиндрурия. Не исключается прямое действие вируса на канальцевый аппарат почек, нельзя исключить и поражение почек за счет токсических метаболитов, но вероятнее всего изменения со стороны почек возникают ввиду поражения клубочков и канальцевого аппарата почек иммунными вируссодержащими комплексами.

Диагноз. Все перечисленные выше клинические симптомы хронического гепатита встречаются у детей в самых разнообразных сочетаниях. Как правило, вне периода обострения они представлены очень

скудно, проявляясь, главным образом, в различной степени выраженности гепато - или гепатоспленомегалии и отдельными признаками астенического и диспепсического характера. В связи с этим для диагностики особенно большое значение имеют лабораторные методы исследования и, в первую очередь, определение в сыворотке крови маркеров вирусных гепатитов В, С и дельта. При хроническом гепатите В в активную фазу болезни в сыворотке крови с большим постоянством выявляется НВsAg, НВеAg, реже – анти-НВс класса IgM.. По мере увеличения длительности заболевания и перехода патологического процесса в малоактивную фазу в сыворотке крови уменьшается концентрация НВеAg, вплоть до полного исчезновения в фазу ремиссии. Одновременно с этим в сыворотке крови начинают обнаруживаться анти-НВе, тогда как концентрация антител к коровскому антигену класса IgM уменьшается. Независимо от фазы патологического процесса в крови постоянно выявляется НВsAg и анти- НВс класса IgG. При хроническом гепатите дельта в острой фазе болезни обнаруживаются антитела к дельта антигену класса IgM, а в фазе ремиссии – анти дельта класса IgG. Хронический гепатит С документируется обнаружением в сыворотке крови анти- НCV. Определяя весь маркерный спектр гепатитов В, С, дельта в динамике заболевания, можно не только своевременно диагностировать формирование хронического гепатита, но и прогнозировать характер его течения, а также ближайшие и отдаленные исходы.

Из неспецифических методов наибольшую ценность имеет *определение активности печеночноклеточных ферментов АлАТ и АсАТ*. Для хронического гепатита характерно более выраженное увеличение активности АсАТ, чем АлАТ, в результате чего соотношение АсАТ и АлАТ превышает единицу, тогда как при остром гепатите это соотношение всегда меньше единицы. Выраженная гиперферментемия при хроническом гепатите отмечается преимущественно в фазе обострения и весьма непостоянна в фазе ремиссии.

Для хронического гепатита характерна *стойкая диспротеинемия* за счет повышения содержания глобулиновых фракций, особенно у – глобулинов, и снижения альбумина. Изменения осадочных проб не носят столь закономерного характера, однако у многих больных наблюдается стойкое повышение тимоловой пробы и - липопротеидов и умеренное снижение сулемового титра.

Определение *билирубина* в сыворотке крови для диагностики хронического гепатита имеет ограниченное значение, так как нарушения пигментного обмена бывают незначительными и непостоянными. С большим постоянством при хроническом гепатите в сыворотке крови повышается содержание общего холестерина и активность щелочной фосфатазы, нередко отмечается снижение протромбина, проконвертина, проакцелерина, снижается тромботест и толерантность плазмы к гепарину, удлиняется время свертывания крови, увеличивается время свертывания крови, увеличивается время рекальцификации плазмы к гепарину.

Дополнительную информацию в отношении активности хронического гепатита, уточнения формы и фазы болезни можно получить при исследовании показателей *клеточного и гуморального иммунитета*. Для хронического вирусного гепатита характерно стойкое и достоверное снижение Т- супрессоров, в Т – хелперов и Т – супрессоров значительно повышается. Стойкое повышение в сыворотке крови иммуноглобулинов, особенно класса М, появление в высоком титре антимитохондриальных и антиядерных антител, а также антител против липопротеина гепатоцитов, достоверно указывает на агрессивный характер патологического процесса в печени.

Из дополнительных методов для диагностики хронического вирусного гепатита большое значение имеет *ультразвуковое исследование*, отражающее степень уплотнения и склерозирования печеночной паренхимы. Важную дополнительную информацию о состоянии внутripеченочного

кровообращения при хроническом гепатите можно получить при использовании метода реогепаатографии.

Располагая столь широким набором дополнительных методов исследования, в большинстве случаев удается не только своевременно диагностировать хронический вирусный гепатит, но и определить фазу активности и даже, предположительно, характер морфологических изменений в органе. Однако нередко для решения всех этих задач приходится прибегать к пункционной биопсии печени. При этом данные биопсии необходимо учитывать в совокупности с клинической симптоматикой и результатами лабораторного обследования.

Дифференциальный диагноз. Хронический вирусный гепатит чаще всего приходится дифференцировать от наследственных заболеваний обмена веществ, протекающих с клиническими биохимическими и морфологическими признаками хронического поражения печени (гепатолентикулярная дегенерация, болезнь Нимана – Пика, Гоше, дефицит - антитрипсина, гликогеновая болезнь, гемохроматоз и др.) Дифференциальная диагностика основывается на обнаружении специфических для этих заболеваний признаков. Так, например, для *гемосидероза* характерен высокий уровень железа в сыворотке крови и накопление железа в печени. Для *гепатолентикулярной дегенерации* патогномичен низкий уровень церуло плазмينا в крови, а в клинической картине, наряду с поражением печени, отмечаются симптомы поражения центральной нервной системы (тремор, ригидность мышц, ослабление памяти); патогномично также отложение зеленовато – бурого пигмента по периферии роговицы на ее внутренней поверхности (признак Кайзера – Флейшера). Дефицит антитрипсина клинически проявляется холестазом, в сыворотке крови обнаруживается резко сниженное содержание или полное отсутствие альфа – I – антитрипсина. В клинической практике важно отличать хронический активный гепатит от персистирующего гепатита. Решить эту задачу на основании только клинических и общепринятых

лабораторных данных не всегда просто. Но все же такие симптомы, как выраженное увеличение печени и, особенно, селезенки, сосудистые «звездочки», пальмарная эритема, желтуха, носовые кровотечения, артралгии наблюдаются почти исключительно при хроническом активном гепатите. Из биохимических данных для хронического активного гепатита характерны высокая гипергаммаглобулинемия (больше 25%), низкое содержание альбумина, протромбина, стойкое снижение Т – лимфоцитов, особенно с супрессорной активностью, а также тромбоцитопения и анемия. Для окончательного решения вопроса о форме хронического гепатита приходится прибегать к пункционной биопсии печени; наличие перипортального воспаления с распространением на прилегающую паренхиму печени и ступенчатые некрозы гепатоцитов – верный признак хронического активного гепатита.

Лечение. Лечение хронического вирусного гепатита до настоящего времени остается нерешенной задачей. Назначение диеты, двигательного режима и лекарственных средств определяется активностью процесса, формой гепатита, степенью интоксикации и функциональной недостаточностью печени.

Диета должна быть по возможности полноценной. При этом количество жира может быть несколько снижено за счет тугоплавких жиров, а количество углеводов – повышено. Количество белка при благоприятном течении должно соответствовать норме или несколько превышать ее.

Пища должна быть легкоусвояемой, с резким уменьшением пряностей, острых приправ, концентрированных бульонов, копченостей. Следует ограничивать соленые и острые продукты, натуральный кофе, грибные супы.

Рекомендуются нежирные диетические молочные продукты (кефир, простокваша, творог), нежирные сорта мяса, рыбы, яйца, винегреты, фруктовые пюре, соки. Пища должна быть витаминизирована, хорошо оформлена, разнообразна.

Медикаментозное лечение при персистирующем хроническом гепатите в фазе ремиссии обычно не проводят. Больной находится на общем режиме с ограничением физических нагрузок, получает полноценное, соответствующее возрасту питание в рамках вышеизложенных рекомендаций, поливитамины, желчегонные, минеральные воды (эссентуки, боржом, славяновская и др.) и симптоматические средства.

В случаях вялотекущего процесса с умеренно повышенной активностью ферментов можно назначить эссенциале по 1-2 капсулы 3 раза в день в течение 2-3 мес., легалон по 0,5-1 драже 3 раза в день в течение 1-2 мес. При наличии холестаза используют гептрал или урсофальк.

При появлении высокой активности процесса больного следует госпитализировать.

У больных с ярко выраженными аутоиммунными механизмами, протекающими не только с поражением печени, но и других органов, можно провести курс лечения преднизолоном в сочетании с иммунодепрессантами. Лечение проводят по следующей схеме; преднизолон 1,5-2 мг/кг – 4 недели; затем снижение дозы в течение 1 мес. До поддерживающей дозы 0,5 мг/кг в сочетании азатиоприном из расчета 2 мг/кг один раз в день до достижения ремиссии, затем поддерживающая доза 0,5-1 мг/кг. Курс продолжают в течение многих месяцев, до 1,5-2 лет под клинико – лабораторным контролем.

В последние годы для лечения хронического активного гепатита В, Д и С рекомендуется применять противовирусные и иммуномодулирующие препараты. В качестве этиотропных средств применяют различные препараты человеческого лейкоцитарного интерферона, а в качестве иммуномодуляторов – тактивин, левамизол и вакцину БЦЖ. Результаты показывают, что у больных, леченных интерфероном, быстрее, чем в контрольной группе, уменьшается активность печеночноклеточных ферментов, возрастают показатели интерфероновой реакции лейкоцитов (ИРЛ), понижается концентрация вирусных антигенов в крови. Еще лучший

результат получен у больных, леченных рекомбинантным интерфероном в свечах (реаферон, виферон и др.) по схеме; дети до 4-х лет – по 500 тыс. МЕ 2 раза в день – 14 дней, затем по 1 млн МЕ 3 раза в неделю – 5,5 мес (у детей старше 4 лет доза удваивается).

О хорошем эффекте сообщается и при лечении детей с хроническими гепатитами В и С рофероном А (Рош, Швейцария) и интроном А (Шеринг – Плау, США). Показано также, что лечение больных с острым гепатитом С препаратами рекомбинантного интерферона предупреждает хронизацию процесса.

Терапия тактивинном способствует возникновению положительных сдвигов, преимущественно со стороны показателей клеточного иммунитета.

Диспансерное наблюдение и санаторно-курортное лечение.

Наблюдение за детьми, страдающими хроническими вирусными гепатитами, должны осуществлять гастроэнтерологические кабинеты детских поликлиник или участковые педиатры. В режиме дня необходимо предусмотреть пребывание на воздухе в течение 4-5 час с перерывами и дневной сон в течение 1,5-2 час. Интенсивные занятия физкультурой и спортом запрещаются. Однако можно разрешить утреннюю гигиеническую гимнастику и занятия лечебной физкультурой, особенно в периоде ремиссии. Частота повторных осмотров и биохимических исследований осуществляется в зависимости от характера течения болезни (активный или персистирующий), но не реже 2-х раз в год. При каждом осмотре проводят биохимические исследования, корректируют диету, двигательный режим и лечение.

Санаторно–курортное лечение проводят санаториях. Основными лечебными факторами при санаторно-курортном лечении является питьевой курс минеральных вод, бальнеотерапия, грязелечение, физиотерапия, воздушные и солнечные ванны. Проводить курс санаторно - курортного лечения необходимо с учетом активности процесса, стадии болезни и возраста ребенка. Все процедуры должны выполняться только под

наблюдением врача–специалиста. Своевременно и правильно проведенное санаторно-курортное лечение способствует выздоровлению и предупреждает развитие патологических процессов со стороны желчевыводящих путей, желудочно – кишечного тракта и поджелудочной железы.

Противопоказаниями к проведению санаторно-курортного лечения является начинающееся обострение, выраженная активность процесса и признаки печеночной недостаточности.

10. СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача №1

Алишер, 15 лет, болеет уже 10-день. Болезнь началось постепенно с слабости, недомоганием, понижением аппетита, усталости, сонливости, на 4-день у него появились боли в правом подреберье. Последние 2 дня заметил изменения цвета мочи. Из анамнеза 2 года тому назад он переболел с диагнозом вирусным гепатитом.

1. Ваш предварительный диагноз?
2. Какие лабораторные исследования нужно провести?
3. Назначьте основные принципы лечения.

Эталон ответа:

1. Хронический вирусный гепатит, средней активности течения.
2. Определение общего билирубина и его фракции, аминотрансфераз (АлАТ, АсАТ), желчные пигменты в мочи, маркеры ВГ.
3. Базисная терапия: Диета 5а, обильное питье, патогенетическая, симптоматическая, дезинтоксикационная терапия.

Задача №2

Ахмедов Р., 14 лет, поступил в отделение на 8-й день болезни (3 день желтухи). Из анамнеза 2 года назад после кровотечения язве желудка получил в/в плазму и альбумин, в/м инъекции. Выписался в

удовлетворительное состоянии. Через 6 месяцев он поступил в инфекционный стационар с диагнозом острый вирусный гепатит В. После выписки каждый при диспансеризации в крови обнаруживается HBsAg. Заболевание началось постепенно, когда появилась слабость, недомогание, суставные боли, рвота 3 раза, снизился аппетит. Затем повторная рвота. Последние 2 дня моча темная, кал «гнилистого» цвета. В течение следующих 3 дней желтуха нарастала. При осмотре приемной отделении отмечено состояние тяжелое. Выражены симптомы интоксикации (повторная рвота, очень вялый, ест плохо). Живот мягкий, в проекции желчного пузыря болезненный. Печень выступает из под края реберной дуги на +1,0+1,5+1,5 см, мягкоэластичной консистенции. Селезенка увеличена на +0,5 см. Моча темная. Кал обесцвечен.

1. Поставьте предварительный диагноз?
2. Назначьте необходимое обследование.
3. Назначьте лечение.

Предполагаемые ответы на поставленные вопросы:

Хронический вирусный гепатит «В», высокой тяжести активности.

- а) билирубин фракционно;
 - б) HBsAg и другие маркеры гепатита В.
 - в) АлАТ, АсАТ;
 - д) Коагулограмма;
 - е) Тимоловая проба;
 - ж) общий анализ крови;
 - з) общий анализ мочи;
 - и) общий белок и его фракции
-
- а) В/в медленно реополиглукин- 200,0;
 - б) в/в капельно раствор глюкозы 10% - 400,0;
 - в) Р-р Рингера 100,0;

- г) 5% р-р Аскорбиновой кислоты 2,0;
- д) Преднизолон 120 мг;
- е) 2% лазикс – 1,0;
- ж) ингибиторы протеолиза (контрикал, гордокс или трасилол);
- з) антибиотики;
- и) 0,05% строфантин 0,05 в 20,0 – 25% растворе глюкозе;
- к) церукал – 2,0 в/м
- л) спазмолитики.
- м) дюфалак 10 мл х 3 раза в день

11. СЦЕНАРИИ ПРОВЕДЕНИЯ ИНТЕРАКТИВНЫХ МЕТОДОВ ПРЕПОДАВАНИЯ

Метод «мозгового штурма»

1. Выбор темы: Какие маркеры определяется при хронического вирусного гепатита В.
2. Объяснения задач участников.
3. Выбор секретаря.
4. Никакой негативной оценки.
5. Поспирать неожиданные и оригинальные идеи.
6. Группировать похожие идеи.
7. Длительность от 5-10 минут до 30-40 минут.
8. Оценка и анализ – после короткой паузы.

Предполагаемые ответы:

HBsAg

anti-HBc

anti-HBe

HBeAg

12. Практические навыки

- принять больного, оформить документацию;
- осмотр больного, выявить основные диагностические признаки болезни;
- взятие крови на биохимические исследования (АЛТ, АСТ, общий билирубин и его фракции, ПТИ, тимоловая, сулемовая проба);
- взятие крови на серологические исследования (РИА, ИФА, РОПГА);
- определение желчных пигментов в моче.