

И.А.Касымов,Г.Т.Мардаева,Я.К.Худайбердиев

**Терминология и интерпретация
лабораторных данных при вирусных
гепатитах**



Ташкент-2007

Основные разработчики: **Ташкентский Педиатрический Медицинский
Институт, Ташкентский Институт Усовершенствования Врачей**

Учебное пособие предназначено для студентов медицинских ВУЗов,
клинических ординаторов, магистров и курсантов института
усовершенствования врачей.

Составители:

Касымов Ильхамджан Асамович-зав.кафедрой
эпидемиологии,инфекционных болезней и фтизиатрии ТашПМИ,профессор
Мардаева Гузал Турдимуратовна-ассистент кафедры
эпидемиологии,инфекционных болезней и фтизиатрии ТашПМИ
Худайбердиев Якубжан Кузибаевич-доцент кафедры
инфекционных болезней детского возраста ТашиУВ

Рецензенты:

Профессор **Валиев А.Г.**-зам.директора по науке НИИЭМИз МЗ
РУз
Профессор **Закирходжаев А.Х.**-зав.кафедрой детских инфекций
ТашПМИ
Камилов Ф.Х.-доц. Каф. инфекционных болезней
ТашиУВ,д.м.н.
Халилов Х.С.-Доцент кафедры инфекционных
болезней ТашМА

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ

Повседневная практика показала, что в работе с больными вирусными гепатитами иногда возникают разночтения одного и того же явления. Это обусловлено, главным образом, различной интерпретацией полученной информации. С целью по возможности облегчить анализ полученных данных, касающихся различных аспектов вирусных гепатитов составлено настоящее пособие. Составители пособия с удовольствием примут критические замечания коллег с учетом предстоящей работы.

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ (общие данные)

Острый вирусный гепатит

Вирусные гепатиты — это группа полиэтиологических заболеваний, протекающих с преимущественным поражением печени — увеличением ее размеров и нарушением функциональной способности, а также разной степени выраженности симптомов интоксикации и в ряде случаев — с желтухой.

Идентифицировано девять возбудителей острого вирусного гепатита. Первые семь получили названия по первым буквам латинского алфавита — **A, B, C, D, E, G**, а два последних обозначили как **SEN** и **TTV**. Вирусные гепатиты **SEN** и **TTV** изучены пока мало.

Клиника вирусных гепатитов

Вирусные гепатиты **A (ВГА)** и **E (ВГЕ)** объединяет фекально-оральный механизм передачи, а вирусные гепатиты **B (ВГВ)**, **C (ВГС)**, **D (ВГD)**, **F (ВГF)** и **G (ВГG)**, а также **SEN** и **TTV** — парентеральный путь передачи. Мощный механизм передачи при **ВГА** и **ВГЕ** обеспечивает вовлечение большого количества людей в эпидемический процесс, который часто проявляется в виде вспышек и эпидемий. Малая активность механизма передачи при **ВГВ**, **ВГС**, **ВГD**, **ВГF** и **ВГG** компенсируется длительной вирусемией у источников инфекции, относительно редкой манифестацией заболевания и хронизацией патологического процесса.

Источником заражения является больной острым гепатитом при вирусных гепатитах **A** и **E** и больные острым и хроническим гепатитом, а также вирусоносители при вирусных гепатитах **B**, **C**, **D**, **F** и **G**. Больной становится заразным в конце инкубационного периода и остается таковым 9 дней желтушного периода при **ВГА** и **ВГЕ**, а при других — до момента санации. Наиболее опасны больные с атипичными формами — это скрытый и мощный источник инфицирования. Следует отметить, что при **ВГВ** наблюдается чрезвычайно интенсивная скрытая циркуляция возбудителя, которая чаще приводит к формированию стертых и других трудно диагностируемых вариантов инфекции.

ВГА и **ВГЕ** нужно считать типичными кишечными инфекциями, ибо передача вирусов осуществляется контактно-бытовым путем посредством загрязненных фекалиями рук, а также с пищевыми продуктами и водой. Для

ВГЕ характерен преимущественно водный путь заражения, и на территории России ВГЕ регистрируется в виде завозных случаев.

Механизм передачи инфекции при вирусных гепатитах В, С, D, F и G — кровноконтактный. Он реализуется искусственными и естественными путями передачи — парентеральным при переливании крови и ее препаратов и при использовании медицинских инструментов, контаминированных вирусами, а также при тесном бытовом контакте с источником инфекции — при использовании общих мочалок, зубных щеток, носовых платков и т. п., половым (гомо-, би-, гетеросексуальные контакты), от матери к плоду или ребенку.

Восприимчивость к вирусам гепатитов чрезвычайно высокая. ВГА и ВГЕ болеют в основном дети в возрасте от 3 до 7 лет. Вирусными гепатитами другой этиологии болеют преимущественно дети раннего возраста и лица пожилого возраста, что связано с большой частотой проведения медицинских манипуляций.

Повторные заболевания возможны в исключительных случаях (при утрате иммунитета). Для ВГА и ВГЕ характерны сезонные подъемы заболеваемости (осенне-зимний период), чего не отмечается при других вирусных гепатитах.

Течение вирусных гепатитов

В течении типичных форм вирусных гепатитов различают несколько периодов: инкубационный, преджелтушный (продромальный, начальный), желтушный (активная стадия гепатита, разгар болезни), постжелтушный период (период ранней реконвалесценции) и период реконвалесценции.

Инкубационный период

Инкубационный период при вирусных гепатитах в зависимости от этиологии различается и колеблется от нескольких дней до года. Так, при вирусном гепатите А он колеблется от 7 до 45 дней, а при вирусном гепатите В — от 1 до 6 месяцев.

Преджелтушный период

Преджелтушный период также различается по длительности в зависимости от этиологии гепатита, в среднем составляя 5—7 дней.

Самыми частыми симптомами этого периода являются недомогание, головная боль (одновременно с подъемом температуры), боли в животе (в правом подреберье и редко — спонтанные боли), снижение аппетита, тошнота, рвота (иногда на фоне повышения температуры), симптомы катара верхних дыхательных путей, сыпи, носовые кровотечения, сонливость, головокружения, реже артралгии. Следует отметить, что со 2—3-го дня данного периода начинает увеличиваться в размерах печень.

Вся симптоматика преджелтушного периода протекает в виде нескольких синдромов: астено-вегетативного, диспептического, катарального, абдоминального, ревматоидного, геморрагического.

Об окончании преджелтушного периода свидетельствует появление темной мочи, обесцвеченного кала и желтуха кожи и склер. Печень увеличена в размерах, чувствительна или болезненна при пальпации, плотновато-эластичной консистенции.

Желтушный период

Желтушный период обычно характеризуется отчетливым улучшением общего состояния и уменьшением жалоб. С появлением желтухи общее состояние у 50 % больных вирусным гепатитом А можно расценить как удовлетворительное.

Желтуха начинается с окраски склер, затем кожи лица, туловища, твердого и мягкого нёба, позднее — конечностей. Желтуха нарастает быстро, в течение 1—2 дней, исчезает в обратном порядке. Дольше всего желтуха сохраняется на склерах в виде краевой субиктеричности. Обычно степень выраженности желтухи и ее продолжительность находятся в прямой зависимости от тяжести заболевания.

Исключение составляют дети раннего возраста, у них интенсивность окрашивания кожных покровов не совпадает с высотой билирубинемии и не может служить критерием тяжести.

На фоне нарастания желтухи может отмечаться зуд кожных покровов. На высоте желтухи размеры печени максимально увеличены. В начале желтушного периода она продолжает увеличиваться, становится более плотной, но менее болезненной. Увеличение печени чаще бывает равномерным, но нередко преобладает увеличение одной левой доли.

Увеличение селезенки чаще всего отмечается именно в этом периоде болезни. Частота спленомегалии зависит от возраста. Так, у детей чем меньше ребенок, тем чаще отмечается увеличение селезенки.

На высоте желтухи моча максимально насыщена по окраске, а кал обесцвечен.

Изменения со стороны других органов бывают слабо выраженными. В этом периоде болезни отмечаются наибольшие изменения со стороны всех биохимических показателей, используемых в лабораторной диагностике вирусного гепатита (билирубинемия, гиперферментемия, изменение осадочных проб и т. д.).

Как только симптомы желтухи исчезают, начинается постжелтушный период.

Постжелтушный период

Основным клиническим симптомом этого периода является гепатомегалия. Размеры печени уменьшаются медленно. Взрослый или ребенок чувствуют себя вполне здоровыми, но у них сохраняются изменения ряда биохимических показателей крови (повышение уровня связанного билирубина, активности ферментов, снижение осадочных проб).

Период реконвалесценции у большинства детей и взрослых характеризуется нормализацией размеров печени, восстановлением ее функции и вполне удовлетворительным состоянием. Продолжительность этого периода — около 2—3 месяцев и может удлиниться до 3—6 месяцев.

Классификация вирусных гепатитов

Тяжесть течения болезни следует оценивать в начальном периоде, но не раньше, чем разовьются все клинические симптомы заболевания. При оценке формы тяжести принимают во внимание:

- степень выраженности общей интоксикации;
- состояние печени (параллельно интоксикации);
- степень выраженности желтухи;
- результаты биохимических исследований.

Легкая типичная форма характеризуется слабо выраженными симптомами интоксикации и нарушением общего состояния; незначительными субъективными жалобами, умеренной желтухой с длительностью 1—2 недели, небольшим увеличением печени (до 2—3 см), редко селезенки. Моча темная, кал ахоличный в течение 1—1,5 недели. В сыворотке крови содержание общего билирубина не выше 85 мкмоль/л у детей и 100 мкмоль/л у взрослых. При повышении в 2—5 раз уровня АлАТ и АсАт в крови показатели протеинограммы и сулемовой пробы, а также протромбиновый индекс остаются без существенных отклонений от нормы. Показатели тимоловой пробы умеренно повышены.

Среднетяжелая форма характеризуется умеренно выраженной интоксикацией. Желтуха более интенсивная и продолжительная — 2—3 недели. Печень выступает из-под подреберья на 3—5 см. Окраска кала и мочи изменена до 2—2,5 недели. Уровень общего билирубина у детей от 85 до 200 мкмоль/л, у взрослых — от 100 до 200 мкмоль/л. Активность ферментов АлАТ и АсАТ в крови превышает норму в 5—10 раз. Протромбиновый индекс снижен до 70—60 %, сулемовый титр — до 1,6 ед. Показатели тимоловой пробы значительно повышаются особенно у больных с ВГА.

Тяжелая форма встречается почти исключительно при ВГВ и ВГД. При этой форме на первый план выступают симптомы интоксикации.

С появлением желтухи симптомы интоксикации не только не ослабевают, но даже могут усиливаться.

Отмечаются апатия, заторможенность, повторная рвота, у маленьких детей — тахикардия, геморрагические высыпания, носовые кровотечения, пастозность тканей, значительно снижается диурез, у детей старшего возраста — брадикардия. Взрослые больные в одних случаях эйфоричны, в других — сонливы, вялы, адинамичны. Желтуха интенсивная и сохраняется 3—4 недели. Печень определяется из подреберья на 5—7 см и более. Моча темная, кал обесцвеченный до 3—3,5 недели. Уровень общего билирубина больше 200 мкмоль/л, иногда достигает 400 мкмоль/л. Однако, как при легкой и среднетяжелой формах превалирует связанный (прямой) билирубин. АлАТ и АсАТ в крови превышают норму в 10 раз и более. Протромбиновый индекс падает до 50—40 %, сулемовый титр — до 1,4 ед. Значительно повышается уровень тимоловой пробы и содержание бета-липопротеидов. Злокачественная форма (фульминантная, гепатодистрофия, массивный и субмассивный некроз) встречается практически только при ВГВ и особенно часто у детей раннего возраста. Наряду с выраженной симптоматикой со стороны центральной нервной системы (прекома, кома I и II степени) имеет место уменьшение размеров печени. Из биохимических показателей

наибольшее значение для диагностики и прогноза течения злокачественной формы имеет билирубин-ферментная и билирубин-протеиновая диссоциация, а также снижение протромбинового индекса ниже 30—20 %. Прогноз при данной форме болезни очень плохой.

Субклиническая (инапарантная) форма. Для этой атипичной формы болезни характерно полное отсутствие клинических проявлений болезни. Диагноз ставится контактным в очагах инфекции, у которых при обследовании определяются кратковременное повышение активности ферментов и положительная серологическая реакция.

Безжелтушная форма (атипичная). К безжелтушным относятся формы, при которых отсутствуют клинические и лабораторные признаки желтухи. Симптомы интоксикации в преджелтушном периоде отсутствуют или слабо выражены. В желтушный период сохраняется гепатомегалия, изменений окраски мочи и кала практически не наблюдается. Из биохимических методов исследования наибольшее значение имеет определение активности ферментов АлАТ и АсАТ, уровень которых повышается в 3—5 раз выше нормы. Содержание общего билирубина в сыворотке крови не выше 20 мкмоль/л. Появление в сыворотке крови связанного билирубина отмечается в 30—35 % случаев.

Стертая форма (атипичная). Симптомы преджелтушного и желтушного периодов слабо выражены. Желтуха может быть общей, но держится кратковременно — в течение суток, а потом сохраняется только субиктеричность склер.

Чаще желтуха носит локальный характер — окрашиваются в желтый цвет только склеры или наряду с ними кожа мочек ушей, носогубного треугольника, живота, подмышечных и паховых областей.

Край печени определяется из подреберья на 2—3 см. С большим постоянством, но кратковременно (до 3—4 дней) появляются темная моча и обесцвеченный кал. Билирубин сыворотки крови повышается до 40 мкмоль/л, активность ферментов — в 3—5 раз.

Холестатическая форма (атипичная). По своим проявлениям в преджелтушном периоде, как правило, соответствует среднетяжелой форме вирусного гепатита.

С момента появления желтухи с кожи и склер продолжает нарастать и достигает значительной интенсивности. У больных появляется и усиливается зуд кожных покровов, в силу чего на коже имеются расчесы.

Печень увеличивается умеренно, безболезненная или малоболезненная при пальпации. Моча интенсивно темная, кал ахоличный. Количество общего билирубина повышается до 300 мкмоль/л, превалирует связанный билирубин. Активность ферментов АлАТ и АсАТ невелика (увеличиваются в 2—3 раза).

Значительно повышены цифры биохимических показателей, отражающих холестаза (щелочной фосфатазы, альдолазы, холестерина и т. д.).

Особенности вирусного гепатита В у детей первого года жизни

Дети первого года жизни болеют преимущественно гепатитом В. Удельный вес гепатита С и Е не установлен. Гепатит А практически не встречается.

Гепатит протекает тем тяжелее, чем моложе ребенок. Летальность от вирусного гепатита в несколько раз превышает летальность в других возрастных группах (соответственно 0,03—25 %).

Клинические особенности. Температурная реакция короткая — 1—2 дня. Нередко симптомы преджелтушного периода слабо выражены и проходят незамеченными, и родители замечают изменение окраски мочи и кала, желтушное окрашивание склер и кожи. Чаше, чем у старших детей, наблюдается в течение 2—3 дней кишечная дисфункция. Стул жидкий, без патологических примесей.

Интенсивность желтухи и билирубинемия не имеют параллелизма (из-за более трудного прокрашивания кожи). Желтуха держится более длительно, дольше сохраняются гепатомегалия и симптомы интоксикации.

Длительно сохраняются биохимические отклонения. Более значительно снижение протромбинового индекса. Чаше развивается злокачественная форма болезни.

При всех вирусных гепатитах отмечаются следующие исходы:

- выздоровление;
- фиброз печени — выздоровление с «анатомическим дефектом»;
- манифестация поражений желчевыводящих путей — дискинетические или воспалительные изменения билиарного тракта;
- манифестация гепатозов — синдромы Жильбера, Дабина—Джонсона, Ротора.

Дополнительно при ВГВ, ВГD, ВГC, ВГF и ВГG имеют место:

- переход в хроническую форму;
- формирование вирусоносительства;
- летальный исход.

Летальный исход может быть и при ВГЕ у беременных в III триместре беременности.

Диагностика и дифференциальная диагностика вирусных гепатитов

Диагностика вирусного гепатита основывается на клинических, эпидемиологических и лабораторных данных.

В преджелтушном периоде чаще всего ошибочно ставится диагноз ОРВЗ. При этом следует учитывать, что катаральные явления при вирусном гепатите слабо выражены либо отсутствуют вообще. А такие симптомы, как выраженная астения, боли в животе и рвота на фоне снижения температуры, не характерны для ОРВЗ, тем более увеличение печени на фоне «улучшения состояния» (снижение температуры, уменьшение катаральных явлений). В отличие от пищевой токсикоинфекции, рвота при вирусном гепатите не бывает частой, жидкий стул наблюдается редко и в основном у детей раннего возраста.

Иногда в преджелтушном периоде бывают довольно сильные боли в животе,

что заставляет исключать острый аппендицит. В отличие от острого аппендицита, боли при гепатите локализуются в правом подреберье, а не в правой подвздошной области. Нехарактерны для аппендицита изменения со стороны крови.

Сходны симптомы преджелтушного периода и с симптомами, которые могут быть при глистной интоксикации, однако для последнего состояния характерны такие жалобы на протяжении длительного времени (недели, месяцы).

Наиболее информативным лабораторным тестом в этом периоде для вирусного гепатита будет повышение активности АлАТ и альдолазы. Повышение тимоловой пробы — также надежный тест в преджелтушном периоде вирусного гепатита А и вирусного гепатита Е.

В желтушном периоде прежде всего необходимо решить вопрос, с каким видом желтухи вы имеете дело — с печеночной, надпеченочной или подпеченочной

Надпеченочные (гемолитические) желтухи

При надпеченочных (гемолитических) желтухах обычно отмечается гемолитическая анемия, более выраженное увеличение селезенки, тогда как размеры печени могут оставаться нормальными, отсутствуют клинические признаки печеночной интоксикации, цвет кала обычный или более интенсивный, моча остается светлой. В сыворотке крови повышена концентрация несвязанного билирубина (свободного). Другие функциональные пробы не изменены.

Активность ферментов в крови остается нормальной или очень умеренно повышенной, снижен уровень Hb и количество эритроцитов, высокий ретикулоцитоз, снижена осмотическая стойкость эритроцитов.

Трудности представляют гемолитические желтухи, длительно протекающие с элементами холестаза за счет закупорки выводных протоков сгустившейся желчью.

При печеночных (паренхиматозных) желтухах острый гепатит А в первую очередь необходимо дифференцировать с другими вирусными гепатитами: ВГВ, ВГС, ВГС и ВГД.

Печеночные желтухи

Необходимо дифференцировать ВГ с наследственными гепатитами, такими, как синдром Жильбера, Криглера-Найяра, Дабина-Джонсона и Ротора.

При синдроме Жильбера нарушен захват билирубина — в крови накапливается свободный билирубин, при этом другие функции печени не нарушаются и никаких клинических проявлений, кроме слабой желтушности кожи и умеренной желтушности склер, практически нет. Проявиться может в молодом возрасте.

Синдром Криглера-Найяра. Нарушен процесс конъюгации (связывание в гепатоцитах с глюкуроновой кислотой свободного билирубина), в сыворотке крови также накапливается свободный билирубин. В отличие от

синдрома Жильбера, синдром Криглера—Наджара, протекает очень тяжело и заканчивается летально в первые недели жизни ребенка.

Синдром Дабина-Джонсона и Ротора — наследственный доброкачественный гепатоз, при котором нарушена экскреция печеночного (связанного) билирубина из гепатоцита в желчные протоки. Отмечается желтуха без каких-либо других клинических симптомов и нарушений функций печени.

У детей старшего возраста возникает необходимость дифференцировать вирусный гепатит с ангиохолециститомангиохолециститом или ангиогепатохолециститом.

В отличие от вирусного гепатита, характер болей при ангиохолецистите другой: более выражен болевой синдром, и боли носят приступообразный характер. Отмечается непереносимость определенного вида пищи, особенно жирной, длительный субфебрилитет.

При объективном обследовании отмечается умеренно увеличенная или нормальная печень, болезненность и напряжение мышц в области желчного пузыря, умеренная иктеричность склер и кожи, отсутствие сдвигов в функции печени или очень умеренное нарушение пигментного обмена (связанный билирубин), редко — умеренное повышение активности ферментов в крови. Диагноз подтверждается результатом исследования желчи (дуоденальное зондирование).

При целом ряде инфекционных заболеваний развивается вторичный гепатит с симптомами желтухи. И поскольку желтуха при этих заболеваниях паренхиматозного происхождения, дифференциальная диагностика проводится в основном на основании клинических данных и подтверждается специфическими методами диагностики (выделение возбудителя подозреваемого заболевания или антител к нему).

Инфекционный мононуклеоз. Отличается от вирусного гепатита наличием таких клинических симптомов, как увеличение всех групп лимфатических узлов, длительная лихорадка, преимущественное увлечение периферической крови и положительная реакция Пауля Буннеля и Хоффа Бауэра, ИФА.

Псевдотуберкулез. Длительная лихорадка, волнообразное течение со сменой клинических проявлений, скарлатиноподобная сыпь, частое вовлечение в процесс желудочно-кишечного тракта и в одну из волн заболевания возможны гепатомегалия, желтуха. При подозрении важно выявить наличие контакта с грызунами. Характерен вспышечный характер заболеваемости. Подтверждается диагноз псевдотуберкулеза высевом возбудителя из кишечника или серологически (рост титра антител в динамике).

Септическое поражение печени. В дифференциальном диагнозе наибольшее значение имеют клиника сепсиса (лихорадка, наличие гнойных очагов), характер изменений со стороны периферической крови (лейкоцитоз, нейтрофилия, ускорение СОЭ), несоответствие между высотой билирубинемии и умеренным повышением активности ферментов,

положительные результаты бактериологического и серологического обследования.

Желтушный лептоспироз. Протекает более тяжело: длительная лихорадка, геморрагический синдром с явлениями гематурии, мышечные боли подтверждаются наличием лептоспир в крови, в моче, серологически. Важно отсутствие в анамнезе контакта с больными вирусным гепатитом и другие эпидемиологические особенности.

Токсические гепатиты (фтивазид, ПАСК, аминазин и т. д.). Отсутствие преджелтушного периода, торпидное течение желтухи по типу холестаза без гиперферментемии, исчезновение желтухи после отмены лекарственного препарата позволяют предполагать медикаментозное поражение печени (жировой гепатоз).

У детей раннего возраста вирусный гепатит необходимо дифференцировать с врожденными гепатитами другой этиологии, атрезией желчевыводящих путей, гемолитической болезнью новорожденных, затянувшейся физиологической желтухой, каротиновой желтухой.

Врожденная атрезия желчных путей. Желтуха бывает с рождения или появляется в первые дни жизни. Желтуха прогрессивно нарастает и приобретает зеленовато-грязный цвет. При полной атрезии желчных путей кал постоянно ахоличный. Печень и селезенка постоянно увеличиваются, моча интенсивно окрашена (за счет билирубина), уробилиногена нет. В крови связанный билирубин. Активность ферментов остается нормальной, а затем умеренно повышается. Общее состояние постепенно ухудшается, и в последующем присоединяются симптомы билиарного цирроза печени (асцит, сосудистая реакция и т. д.). Повышается содержание холестерина и щелочной фосфатазы. При частичной непроходимости желчных путей вся симптоматика появляется в более поздние периоды жизни.

Каротиновые желтухи. Возникают вследствие избыточного употребления моркови, апельсинов, мандаринов и соков из них. Общее состояние не страдает. Отмечается неравномерное окрашивание кожных покровов: более интенсивное на ладонях, стопах, вокруг рта и носа, ушных раковинах и полное отсутствие желтушности склер. Печень не увеличена. Функциональные пробы печени не изменены.

Подпеченочные желтухи

В качестве механического фактора могут выступать опухоли гепатопанкреатодуоденальной зоны, кисты холедоха, редко — камни желчного протока и некоторые другие. Ошибки в диагностике в этих случаях часто обусловлены недооценкой анамнестических данных. При вирусном гепатите А появлению желтухи предшествует начальный преджелтушный период, тогда как механическая желтуха обычно появляется как первый симптом заболевания, при этом симптомы интоксикации практически отсутствуют. Для механической желтухи характерен перемежающийся тип желтухи и приступообразные боли в животе. Особенно сильными бывают боли при желтухах калькулезного генеза.

У больных механической желтухой опухолевого генеза болевой синдром может полностью отсутствовать. Дифференциальная диагностика в этих случаях бывает непростой, особенно если желтуха появляется вслед за кратковременным подъемом температуры тела. Все подпеченочные желтухи отличаются затяжным течением и протекают с синдромом холестаза: застойный характер желтухи, зуд кожи, следы расчесов. При объективном осмотре у таких больных можно обнаружить симптоматику, связанную с поражением желчного пузыря: симптомы Ортнера, Мэрфи при желчнокаменной болезни или симптом Курвуазье при опухолевом процессе. Из лабораторных данных для подпеченочных желтух особенно типичны высокая активность в сыворотке крови экскретируемых печенью ферментов: щелочной фосфатазы, лейцинаминопептидазы, гаммаглутамилтранспептидазы, 5-нуклеотиды и др., а также высокие показатели общего холестерина, бета-липопротеидов, тогда как активность печеночно-клеточных ферментов (АлАТ, АсАТ, Ф-И-ФА и др.) в первые дни болезни остается нормальной или слабо повышенной, что совершенно не характерно для вирусного гепатита. Изменения в периферической крови не всегда постоянны, но все же при механической желтухе часто еличение селезенки; отмечаются характ можно видеть умеренный лейкоцитоз, нейтрофилез, палочко-ядерный сдвиг, ускоренную СОЭ, что не встречается при вирусных гепатитах.

В трудных для диагностики случаях решающее значение могут иметь специальные методы исследования: УЗИ, эндоскопия, рентгенография, скинтиграфия, лапароскопия и др., а также исследование специфических маркеров вирусных гепатитов.

Лечение вирусных гепатитов

Лечение больных гепатитом А в настоящее время обычно проводится в условиях инфекционного стационара, но, учитывая, что вирусный гепатит А в большинстве случаев протекает в легкой форме и никогда не бывает ни злокачественных форм, ни хронического гепатита, лечение можно проводить и в домашних условиях. В эпидемиологическом отношении больные к моменту госпитализации уже не опасны для окружающих, так как концентрация вирусного антигена в фекалиях резко снижается или полностью исчезает. Следует отметить, что во многих зарубежных странах больные с вирусным гепатитом А почти исключительно лечатся в домашних условиях.

Комплекс терапевтических мероприятий, рекомендованный для лечения больных вирусным гепатитом, в последние годы претерпел существенные изменения. Практически во всех гепатологических центрах возобладал принцип сдержанной терапии, который предполагает охрану больной печени, всемерное ограждение ее от дополнительных энергетических затрат, а также защиту от медикаментов с сомнительной или недоказанной эффективностью (приказ МЗ СССР № 408 от 12 июля 1989 г.).

Оптимальным лечением принято считать назначение так называемой базисной терапии, включающей рациональный двигательный режим,

лечебное питание (стол № 5А и № 5 по Певзнеру), желчегонные препараты, легкие спазмолитики (но-шпа, папаверин), минеральные воды, поливитамины.

Двигательный режим. Больные должны соблюдать щадящий режим на протяжении всего заболевания. Степень ограничений в двигательном режиме должна зависеть от выраженности симптомов интоксикации, самочувствия больного и тяжести заболевания.

При стертых, безжелтушных и в большинстве случаев при легких формах режим может быть полупостельным с первых дней желтушного периода. Разрешается принимать пищу за общим столом, пользоваться умывальником, туалетом.

При среднетяжелых и особенно тяжелых формах назначается постельный режим в течение всего периода интоксикации — обычно в течение первых 3—5 дней желтушного периода. По мере исчезновения интоксикации больного переводят на полупостельный режим. Критериями для расширения режима служат улучшение самочувствия и аппетита, уменьшение желтухи. Важно подчеркнуть, что слишком строгое ограничение активных движений в остром периоде болезни может отрицательно сказаться на эмоциональном и мышечном тоне и не способствует выздоровлению. Вместе с тем известно, что в горизонтальном положении существенно увеличивается кровоснабжение печени и создаются более благоприятные условия для ее регенерации. Двигательная активность при вирусном гепатите должна определяться самим пациентом в зависимости от его самочувствия, степени интоксикации. Хотя эта рекомендация касается взрослых больных, она приемлема и для детей.

Оптимальным вариантом режима при вирусном гепатите А у детей является следующий. Постельный режим при наличии выраженной интоксикации — 2—3 дня желтушного периода; полупостельный режим — до выписки из стационара — 20—30-ый день болезни, щадящий режим — в течение 2—4 недель после выписки. Дети освобождаются от занятий физкультурой в течение 3—6 месяцев, а спортом — 6—12 месяцев. Увеличение физической нагрузки должно индивидуализироваться и осуществляться в полном соответствии с характером течения патологического процесса, степенью функционального восстановления печени, наличием остаточных явлений, возраста ребенка, его преморбидного фона.

Следует лишь учитывать, что сроки всех ограничений при гепатитах В, С, D обычно несколько удлиняются в полном соответствии с пролонгированностью течения болезни.

Лечебное питание

Поскольку печень играет ведущую роль в обмене веществ, назначению рационального питания издавна придавалось большое значение в комплексной терапии вирусных гепатитов. Но если раньше в большинстве рекомендаций обосновывалась необходимость преимущественно углеводистой диеты с существенным ограничением белков и особенно

жиров, то в настоящее время можно считать общепризнанным, что диета при вирусном гепатите должна быть полноценной, высококалорийной и по возможности физиологической. Соотношение белков, жиров и углеводов должно составлять 1:1:4—5. Показано, что длительное ограничение животных белков и жиров в рационе больного затягивает период реконвалесценции, снижая резистентность организма, регенераторную и гликогенообразующую функции печени. С другой стороны, диета, богатая белком, усиливает синтез гликогена в печени и предупреждает развитие жировой дистрофии гепатоцитов. Пищевые жиры, особенно молочные и растительные, являются главным энергетическим материалом, источником энергии в организме, они обеспечивают биосинтез фосфолипидов клеточных мембран, обеспечивают синтез жирорастворимых витаминов, придают пище вкусовые качества. Следовательно, для нормального функционирования печеночных клеток и усиления их регенерации необходимо достаточное, соответствующее физиологической норме количество белков и жиров в пищевом рационе ребенка.

Белки вводятся в рацион в виде творога, молока, кефира, нежирных сортов мяса (говядина, телятина, куры), нежирных видов рыбы (треска, судак, навага, щука и др.), омлета, нежирных сортов сыра.

Жиры дают в виде сливочного и растительного масла (кукурузное, оливковое, подсолнечное).

Углеводы — в виде рисовой, манной, овсяной, гречневой каш, хлеба, макаронных изделий, сахара, картофеля и др.

В суточном рационе ребенка необходимо предусмотреть достаточное количество сырых и отварных овощей (морковь, капуста, огурцы, свекла, помидоры, зеленый горошек, кабачки), зелени, фруктов, соков.

Из диеты исключаются экстрактивные вещества, тугоплавкие жиры (сало, маргарин, комбижир), жирные колбасы, свинина, окороки, мясные консервы, сырые яйца, жирная птица, жирные виды рыб, острые подливы, маринады, бобовые (горох, фасоль), острые сыры, чеснок, редька, редис, шоколад, торты, пирожные, конфеты, острые приправы (горчица, перец, майонез), копчености, грибы, орехи, миндаль, хрен, апельсины, мандарины, клубника, малина и др.

Вместе с тем разрешаются мед, варенье, пастила, печенье из несдобного теста, курага, чернослив, изюм, муссы, желе, кисели, салаты, винегреты, вымоченная сельдь, заливная рыба на желатине.

При наличии симптомов интоксикации особенно показано повышенное питье некрепко заваренного чая, чая с молоком, лимоном, медом, вареньем, отвара шиповника, фруктовых и ягодных соков, компота, щелочных минеральных вод, 5%-ного раствора глюкозы.

Изложенные рекомендации можно считать лишь ориентировочными, поскольку при назначении диеты в каждом конкретном случае необходимо учитывать многие факторы, среди которых важнейшее значение имеют возраст больного, тяжесть и стадия патологического процесса. Приходится учитывать также индивидуальные привычки. Очевидно, что в острую фазу

болезни, особенно в первые дни, когда максимально выражены симптомы интоксикации и у ребенка возможна полная анорексия в сочетании с тошнотой и рвотой, диета должна быть максимально щадящей с исключением жиров и ограничением животных белков. Больные в этом периоде получают в основном фруктовые соки, фрукты, кефир, творог, сладкий чай, желе, молочные каши и др. по желанию больного. Не допускается насильственное кормление ребенка, так как это приводит к усилению диспептических проявлений. Подобные ограничения в диете оправданы лишь при среднетяжелых и особенно тяжелых формах болезни в течение нескольких дней; при легких и тем более при атипичных формах они не показаны. Нецелесообразно их вводить и в тех случаях, если больной поступает в стационар на спаде клинических проявлений, независимо от формы тяжести патологического процесса.

Снятие ограничений в диете должно осуществляться индивидуально с учетом не только функционального состояния печени, но и наличия возможных нарушений со стороны желчевыводящих путей и гастродуоденальной патологии. Очевидно также, что при затяжном течении вирусного гепатита ограничения в диете должны сохраняться на протяжении всего периода продолжающегося патологического процесса в печени.

Медикаментозная терапия

В настоящее время общепризнано, что назначать лекарственные препараты при вирусных гепатитах необходимо с большой осторожностью, поскольку их утилизация и выведение в условиях пораженной печени весьма затруднительны, может проявляться их гепатотоксическое действие, особенно при одновременном применении нескольких препаратов без учета их совместимости.

Следует, однако, подчеркнуть, что негативное отношение к полипрагмазии не исключает возможности избирательного назначения некоторых лекарственных препаратов, особенно с целью проведения симптоматической терапии.

По нашему мнению, при вирусном гепатите целесообразно назначать препараты, обладающие желчегонным действием. При этом в остром периоде заболевания применяют лекарственные препараты, обладающие преимущественно холекинетическим действием (магния сульфат, холосас, сорбит, ксилит), а в периоде реконвалесценции — холеретическим (фламин, холензим, кукурузные рыльца и др.). Обычно на высоте клинических проявлений дают внутрь 5%-ный раствора магния сульфата, который обладает не только желчегонным, но и послабляющим эффектом, или холосас. В период реконвалесценции, особенно в случае поражения желчевыводящих путей, кроме названных препаратов, можно назначать фламин, холензим, бессмертник и кукурузные рыльца.

Патогенетически оправдано при вирусном гепатите и назначение комплекса витаминов. Последние, как известно, являются коферментами всех обменных превращений, обеспечивая нормальный ход метаболических процессов в организме. Обычно назначают витамины группы В (В1, В2, В6),

а также С и РР внутрь в общепринятой возрастной дозировке. Можно в указанный комплекс включить витамин А (ретинол) и Е (токоферол), а также рутин. Лечение витаминами проводится не более 10—15 дней, при этом не рекомендуется прибегать к парентеральному введению витаминов, а давать их только перорально.

Отмечая положительное влияние витаминов на обменные процессы, следует все же подчеркнуть, что вопрос о бесспорной их эффективности при вирусном гепатите нельзя считать окончательно решенным. В литературе последних лет довольно широко распространено мнение, что витамины при заболеваниях печени по меньшей мере неэффективны и даже противопоказаны. Во всяком случае, избыточное введение витаминов и тем более отдельного витамина нельзя считать обоснованным, так как это может привести к нарушению динамического равновесия клеточного метаболизма и к вытеснению из печеночных клеток других компонентов, не менее необходимых для их жизнедеятельности. Поэтому следует предостеречь от избыточного употребления витаминов, но в физиологических дозах они все же показаны.

Из других лекарственных средств в периоде реконвалесценции и особенно при затяжном течении вирусного гепатита можно назначать эссенциале или легалон, карсил, силаболин, силибор.

Накопленный нами клинический опыт позволяет считать, что все больные вирусным гепатитом А не нуждаются в инфузионной терапии. Такая терапия, как известно, направлена на дезинтоксикацию, восстановление гомеостаза и частично —обеспечение парентерального питания. Но при вирусном гепатите А симптомы интоксикации, как правило, выражены умеренно, бывают кратковременными, изменения в гомеостазе незначительны, а нарушения питания нехарактерны.

При тяжелых формах болезни с целью детоксикации внутривенно капельно вводят гемодез, реополиглюкин, 10%-ный раствор глюкозы общим объемом до 500—800 мл в сутки, а также назначают кортикостероидные гормоны из расчета 2— 3 мг/кг массы тела (по преднизолону) в сутки в течение первых 3—4 дней (до клинического улучшения) с последующим быстрым уменьшением дозы (общий курс — не более 7—10 дней). У детей первого года жизни показанием к назначению кортикостероидных гормонов являются и среднетяжелые формы болезни.

Тяжелые формы вирусного гепатита требуют применения препаратов, уплотняющих клеточные мембраны. Назначается эссенциале — в зависимости от возраста 1—2 раза в день внутривенно медленно.

При подозрении на злокачественную форму или при угрозе ее развития больному незамедлительно должны быть проведены следующие лечебные мероприятия:

- детям первого года жизни проводят катетеризацию крупного сосуда, обычно подключичной вены;

- назначают глюкокортикостероидный гормон (в перерасчете на преднизолон — до 10—15 мг/кг массы тела в сутки) внутривенно равными дозами через 3—4 ч без ночного перерыва;
- капельно вводят свежезамороженную плазму, альбумин, гемодез, реополиглюкин, 10%-ный раствор глюкозы из расчета 100—120 мл/кг массы в сутки в зависимости от возраста и диуреза;
- внутривенно капельно вводят ингибиторы протеолиза: трасилол, гордокс, контрикал в возрастной дозировке;
- для усиления диуреза вводится лазикс по 2—3 мг/кг и маннитол по 0,5—1 г/кг массы струйно, медленно, внутривенно;
- по показаниям (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания) вводят гепарин по 100—300 ЕД/кг внутривенно, в сочетании с дезагрегантами — курантилом, тренталом;
- при наличии метаболического ацидоза вводят капельно 4,5%-ный раствор гидрокарбоната натрия или другие щелочные растворы, а при развитии алкалоза — 5%-ный раствор аскорбиновой кислоты. Проводят коррекцию водно-электролитного состояния под контролем лабораторных данных;
- для предупреждения всасывания из кишечника токсических метаболитов, образующихся в результате жизнедеятельности микробной флоры, назначают высокие очистительные клизмы, промывание желудка, антибиотики широкого спектра действия (гентамицин, полимиксин, цепорин и др.);
- для купирования психомоторного возбуждения внутривенно вводят седуксен в дозе 2—10 мг в зависимости от возраста в сочетании с оксибутиратом натрия в дозе 50—100 мг/кг.

В случае неэффективности комплекса терапевтических мероприятий следует провести повторные сеансы плазмафереза. Менее эффективны повторные сеансы гемосорбции и заменные переливания крови.

В комплексе патогенетических средств целесообразно использовать и гипербарическую оксигенацию (1—2 сеанса в сутки: компрессия — 1,6—1,8 атм, экспозиция — 30—45 мин).

Успех лечения злокачественных форм в основном зависит от своевременности проведения вышеизложенной терапии. В случае развития глубокой печеночной комы они малоэффективны.

В последние годы для лечения больных вирусными гепатитами В, С и D предложены интерфероны. Они способны подавлять репликацию вирусов, стимулировать продукцию эндогенного интерферона, а также оказывают иммуномодулирующий эффект и противоицротическое действие. Из всех предложенных интерферонов для терапии больных острыми вирусными гепатитами нашли применение интрон А (рекомбинантный интерферон альфа-2b) в лечении только взрослых, больных вирусным гепатитом С, и виферон (рекомбинантный интерферон альфа-2b в свечах) — в лечении детей и взрослых, больных острыми вирусными гепатитами В, С и D.

Эффективность других интерферонов (роферон А и т. д.) в лечении больных острыми вирусными гепатитами не доказана.

Использование индукторов интерфероногенеза (неовир, амиксин и т. д.) в терапии больных острыми вирусными гепатитами не показано, ибо они могут обусловить каскад иммунопатологических реакций в организме больного человека и привести к необратимо тяжелому течению болезни.

Физиотерапевтические методы лечения

Другие методы лечения больных острыми вирусными гепатитами (физиотерапевтические — грелка на область печени, диатермия, парафиновые и озокеритные аппликации; ЛФК; магнитотерапия; апитерапия; гомеопатия; различные виды биоэнергетического целительства) себя не оправдали.

Выписка из стационара переболевших вирусным гепатитом

Выписка пациента из стационара производится по мере его выздоровления.

Критериями для выписки являются: удовлетворительное общее состояние, исчезновение желтухи, сокращение размеров печени до нормального или близкого к норме уровня, нормализация содержания билирубина в сыворотке крови, снижение активности печеночно-клеточных ферментов до нормы или близких к норме величин. Важно подчеркнуть, что указанные критерии следует считать ориентировочными. Пациента можно выписать с остаточной гепатомегалией, гиперферментемией, диспротеинемией и даже при отсутствии полной нормализации пигментного обмена. Регламентированные приказом МЗ СССР № 408 от 1989 года календарные сроки и критерии выписки следует считать условными. Сроки выписки должны решаться индивидуально — у детей с учетом преморбидного состояния ребенка, домашних условий, уровня поликлинического обслуживания и др.

Опыт ранней выписки детей из стационара (15—20-й день болезни) показывает, что в этих случаях быстрее восстанавливается функциональное состояние печени, реже встречаются остаточные явления и быстрее заканчивается восстановительный период.

При затяжном течении вирусного гепатита детей выписывают по мере стабилизации патологического процесса и выявления тенденции к улучшению. При этом печень может выступать из-под края реберной дуги на 2—3 см, уровень гиперферментемии — превышать нормативные величины в 2—4 раза, возможны явления значительной диспротеинемии, изменение осадочных проб и др.

При выписке из стационара пациенту выдается памятка с указанием рекомендуемого режима и диеты.

ПАМЯТКА для переболевшего вирусным гепатитом
ПАМЯТКА для переболевшего вирусным гепатитом

Полное выздоровление от вирусного гепатита наступает не ранее 6-ти месяцев после выписки из больницы. Поэтому для предупреждения

возможных поздних осложнений и перехода болезни в хроническую форму необходимо сообщить участковому врачу о выписке из больницы. Аккуратно являться на диспансерное обследование в поликлинику и соблюдать не менее 6 месяцев (в дальнейшем по назначению врача) следующие правила:

- школьникам запрещается заниматься физкультурой по общей школьной программе, участвовать в спортивных секциях, соревнованиях, в туристических походах и т. д. (желательно занятие лечебной физкультурой);
- следует избегать переохлаждения и перегревания, запрещается загорать на солнце, не рекомендуются поездки на курорты;
- дети освобождаются от профилактических прививок на 1 год;
- питание должно быть полноценным по срокам и содержанию белков, жиров, углеводов и витаминов. Принимать пищу рекомендуется 4—6 раз в день небольшими порциями в теплом виде.

Разрешается:

- молоко, кисломолочные продукты, творог;
- отварное и паровое нежирное мясо — говядина, куры, кролик;
- отварная и нежирная рыба;
- блюда и гарниры из овощей: картофель, морковь, свекла, некислая квашеная капуста, свежие огурцы, помидоры, зеленый горошек в небольшом количестве;
- некислые фрукты и ягоды, варенье;
- супы крупяные, овощные, молочные, фруктовые;
- различные каши, макаронные изделия;
- хлеб преимущественно пшеничный, грубого помола, выпечки предыдущего дня;
- печенье и другие изделия из несдобного теста.

Ограничиваются:

- мясные, куриные, рыбные супы — нежирные, не чаще 1—2 раз в неделю;
- сливочное масло (30—40 г в день), часть жиров вводится в виде растительного масла (подсолнечное, кукурузное, оливковое). Сметана для заправки кушаний (супы, салаты);
- яичный желток — не более 1—2 раз в неделю (белок можно чаще);
- сыр в небольшом количестве, неострые сорта;
- сосиски говяжьи, колбаса «Докторская» — 2—3 раза в неделю.

Запрещаются:

- все виды жареных, копченых, маринованных продуктов, консервы, соленья;
- свинина, баранина, гуси, утки;
- острые приправы — горчица, хрен, перец, уксус;
- редька, лук, чеснок, грибы, орехи, шавель;
- кондитерские изделия — торты, пирожные, шоколад;

- какао, натуральный кофе, мороженое;
- фасоль, бобы;
- апельсины, мандарины, грейпфрут, малина, клубника.

Диспансерное наблюдение за переболевшим вирусным гепатитом

После выписки из стационара все реконвалесценты подлежат обязательному диспансерному наблюдению. Диспансеризацию лучше проводить в специальном кабинете, организованном при стационаре. При невозможности организации такого кабинета диспансеризацию должен проводить участковый врач в поликлинике.

Переболевшие вирусными гепатитами А и Е подлежат наблюдению в диспансерном кабинете в течение 6 месяцев в сроки через 1, 3 и 6 месяцев после выписки из стационара. Переболевшие вирусными гепатитами другой этиологии наблюдаются в течение года в сроки через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после выписки из стационара.

Первый осмотр и обследование реконвалесцентов проводится через 10—30 дней после выписки из стационара, повторный — через 3 месяца. При отсутствии остаточных клинических явлений и полной нормализации печеночных проб реконвалесценты снимаются с учета, в тех же случаях, когда имеются какие-либо остаточные явления, диспансерное наблюдение осуществляется до полного выздоровления.

Диспансеризацию реконвалесцентов, проживающих в сельской местности, осуществляют при инфекционных отделениях центральных районных больниц и в поликлиниках.

Пациенты со значительными или нарастающими клиническими и лабораторными изменениями, а также с обострением заболевания или подозрением на формирование хронического гепатита повторно госпитализируются на предмет уточнения диагноза и продолжения лечения. Повторной госпитализации подлежат и пациенты, у которых хотя и отсутствуют признаки хронического гепатита, но имеется стойкая HBs-антигемия. В дальнейшем такие дети и взрослые подвергаются клинико-лабораторному обследованию по показаниям. Окончание диспансерного наблюдения и снятие с учета осуществляется в случаях, если при двух очередных обследованиях фиксируется нормализация клинических и биохимических данных, а в крови не выявляется HBsAg.

Реабилитация реконвалесцентов

В процессе диспансерного наблюдения необходимо решать комплекс задач, связанных с реабилитацией реконвалесцента. После выписки из стационара проводить лекарственную терапию обычно не требуется.

В отдельных случаях реконвалесценты могут получать желчегонные препараты, поливитамины, тюбажи с минеральной водой и др. Вопрос расширения физической нагрузки, как и вопрос о снятии ограничений в лечебном питании, должен решаться строго индивидуально и в полном соответствии с общим состоянием реконвалесцента и темпом восстановления функций печени.

Система реабилитационных мероприятий предусматривает регламентацию допустимых физических нагрузок, ограничения в диете, применение лекарственных препаратов и др.

При благоприятном течении болезни реконвалесценты могут быть допущены в детские дошкольные учреждения или к занятием в школе через 2—4 недели после выписки из стационара. Школьники освобождаются от занятий физкультурой на 6 месяцев, а от участия в соревнованиях — на 1 год. В течение этих сроков реконвалесценту разрешаются занятия лечебной физкультурой и другие дозированные физические нагрузки.

На протяжении 6 мес реконвалесценту по вирусному гепатиту В приказом МЗ СССР № 408 противопоказаны профилактические прививки и нежелательны оперативные вмешательства, но разрешается проводить вакцинацию по эпидпоказаниям против столбняка и бешенства. Однако эти ограничения можно считать условными.

Профилактика вирусных гепатитов

Профилактические мероприятия при вирусных гепатитах А и Е такие же, как и при кишечных инфекциях. Они строятся с учетом трех звеньев эпидемической цепи: источника инфекции, путей ее передачи и восприимчивого организма.

При появлении первого случая заболевания необходимо выявить источник инфекции, провести тщательный клинический осмотр всех детей и взрослых. После изоляции первого заболевшего все контактные должны быть под тщательным наблюдением на период карантина — 35 дней со дня изоляции последнего больного. У всех контактных ежедневно проводится осмотр кожи, склер, слизистых оболочек, обязательно при первом осмотре отмечаются размеры печени и селезенки, фиксируется окраска мочи и кала. У всех контактных однократно берут кровь на активность ферментов — АлАТ и АсАТ и маркеры к вирусным гепатитам с целью выявления стертых и субклинических форм. Эти исследования можно повторять через 10—15 дней.

Для пресечения путей передачи инфекции решающее значение имеет строгий контроль за общественным питанием, качеством питьевой воды, соблюдением общественной и личной гигиены.

Существует иммунопрофилактика вирусного гепатита А по эпидпоказаниям. Контактным детям в возрасте от 1 года до 6 лет вводят 0,75 мл 10%-ного коммерческого иммуноглобулина, 7—10 лет — 1,5 мл, старше 10 лет и взрослым — 3 мл.

В настоящее время имеется и вакцина против вирусного гепатита А—Хаврикс-1440 (Смит-Клайн Бичем) для взрослых и Хаврикс-720 для детей.

Для профилактики парентеральных гепатитов, кроме использования одноразовых шприцев, систем для переливания крови, а также соблюдения здорового образа жизни, необходимы максимальные ограничения показаний к переливанию крови и ее препаратов.

Специфическая профилактика вирусного гепатита В достигается путем пассивной и активной иммунизации детей с высоким риском инфицирования, а также взрослых.

Для пассивной иммунизации используют специфический иммуноглобулин с высоким титром содержания антител к HBsAg (титр в реакции пассивной гемагглюцинации — 1/100 тыс.—1/200 тыс.). В качестве исходного материала для приготовления такого иммуноглобулина обычно используют плазму доноров, в крови которых выявляется анти-HBs в высоком титре.

Иммуноглобулинопрофилактику рекомендуется проводить:

- детям, рожденным от матерей-носителей HBsAg, или больных острым гепатитом В в последние месяцы беременности (иммуноглобулин вводится сразу после рождения, а затем повторно через 1, 3 и 6 месяцев);
- после попадания в организм вирусосодержащего материала (перелита кровь или ее компоненты от больного или носителя HBsAg, случайные порезы, уколы и пр. с предполагаемой контаминацией вирусосодержащего материала и др.). В этих случаях иммуноглобулин вводится в первые часы после предполагаемого инфицирования (дети, поступающие в центры гемодиализа, больные гемобластозами и др.) — вводят повторно с различными интервалами (через 1—3 месяца или каждые 4—5 месяца).

Эффективность пассивной иммунизации зависит, в первую очередь, от сроков введения иммуноглобулина. При введении сразу после инфицирования профилактический эффект достигает 90 %, в сроки до двух дней — 50—70 %, а после 5 дней иммуноглобулинопрофилактика практически неэффективна.

При внутримышечном введении иммуноглобулина пик концентрации анти-HBs в крови достигается через 2—5 суток. Для получения более быстрого защитного эффекта можно прибегнуть и к внутривенному введению иммуноглобулина.

Важно также учитывать, что период выведения иммуноглобулина хотя и колеблется в пределах от 2 до 6 месяцев, но все же надежный защитный эффект обеспечивается лишь в первый месяц от момента введения, поэтому для получения пролонгированного эффекта необходимо повторное введение иммуноглобулина. Кроме того, эффект от применения иммуноглобулина наблюдается только при низкой инфицирующей дозе HBs. В случае массивного заражения (переливание крови, плазмы и др.) иммуноглобулинопрофилактика малоэффективна.

Наиболее эффективным средством профилактики вирусного гепатита В является вакцинация. Использование вакцины против вирусного гепатита В у детей и взрослых предотвращает как вирусный гепатит В, так и вирусный гепатит D.

Вакцинация против вирусного гепатита В внесена в календарь прививок России. В нашей стране разрешены к применению: вакцина фирмы «Комбиотекс ЛТД» (отечественная) и зарубежные: «Энджерикс-В» фирмы

Смит-Клайн Бичем, США, «Н-В-Вах II» фирмы «Мерк Шарк и Доум», США, и «RecHBsAg», Республика Куба.

Вакцины против вирусного гепатита С пока не существует.

Вакцинации против вирусного гепатита В подлежат:

- новорожденные от матерей, больных или носительниц HBsAg, особенно в случае, если обнаруживается HBsAg;
- новорожденные в районах, эндемичных по вирусному гепатиту В, с уровнем носительства HBsAg более 10—15 %;
- больные, часто подвергающиеся различным парентеральным манипуляциям (хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет, болезни крови, предполагаемая операция с использованием АИК и др.);
- лица, тесно контактирующие с HBsAg-носителями (в семьях, закрытых детских коллективах);
- медицинский персонал гепатитных отделений, центров гемодиализа, отделений службы крови, хирурги, стоматологи, патологоанатомы;
- лица, получившие случайную травму инструментами, загрязненными кровью больных вирусным гепатитом В или вирусоносителей HBsAg.

Вакцинация проводится однократно с ревакцинацией через 1, 3 и 12 месяцев. Допускается двукратная ревакцинация через 1 и 6 месяцев.

Вакцинации подлежат только лица, в крови у которых не выявляются маркеры HB-вирусной инфекции (HBsAg, анти-HBc, анти-HBs). При наличии одного из маркеров гепатита В вакцинация не проводится.

Эффективность вакцинации очень высокая: у 95 % появляются анти-HBs уже к концу первого месяца от момента введения вакцины и сохраняются не менее 5 лет.

Противопоказаний к вакцинации против вирусного гепатита В нет. Вакцина безопасна, ареактогенна, только у единичных детей наблюдается реакция на месте введения вакцины (легкая гиперемия, реже — отек тканей) или общая реакция в виде кратковременного повышения температуры тела до 37,5—38 °С.

С помощью вакцинации удастся снизить заболеваемость гепатитом В в 10—30 раз.

Для предотвращения вертикальной передачи HBs рекомендуется применять комбинированную пассивно-активную иммунизацию новорожденных от матерей, больных вирусным гепатитом В или вирусоносителей. При этом специфический иммуноглобулин вводится сразу после рождения, а вакцина — в первые 2 суток. Реактивная иммунизация снижает риск инфицирования ребенка у матерей с HBsAg с 90 до 5%.

Широкое внедрение вакцинации против вирусного гепатита В позволит решить проблему не только острого, но и хронического гепатита.

Хронический вирусный гепатит

Хронический гепатит (ХГ) — это воспалительный дистрофически-пролиферативный процесс в печени, длительно протекающий (более 6 месяцев), клинически проявляющийся астено-вегетативным и диспептическим синдромами, стойкой гепатоспленомегалией, нарушением

функций печени, гиперферментемией и диспротеинемией. Примечания: * — устанавливается по результатам гистологического исследования ткани печени (система Koodell); ориентировочно — по степени активности АлАТ и АсАТ (1,5—2 нормы — минимальная, 2—5 нормы — низкая, от 5 до 10 норм — умеренная, выше 10 норм — выраженная); ** — устанавливается на основании морфологического исследования печени; ориентировочно — по данным УЗИ.

Клиника хронических гепатитов

Хронический гепатит с минимальной степенью активности. Хронический гепатит с минимальной активностью характеризуется слабо выраженными клиническими проявлениями. Обычно больные жалоб не предъявляют. При обострении могут возникнуть недомогание, вялость, утомляемость, снижение аппетита, непостоянные боли в животе, иногда тошнота, реже рвота. Еще реже появляется субиктеричность кожных покровов и необильные кратковременные носовые кровотечения.

Могут быть внепеченочные знаки — единичные телеангиэктазии на кистях рук, коже предплечий, лице. Может быть расширение капилляров на спине, груди, брюшной стенке и на лице. Иногда выявляется сосудистый рисунок на коже груди и живота. Нередко основным и единственным признаком является увеличение и уплотнение печени. Край печени остается подвижным и пальпируется на 3—4 см ниже реберной дуги. Селезенка увеличивается редко (до 1—3 см).

При биохимическом исследовании в сыворотке крови обнаруживаются умеренные признаки цитолиза — повышение активности АлАТ, АсАТ от 2 до 5 раз. Чрезвычайно редко отмечается повышение общего количества билирубина за счет прямой фракции. Тимоловая проба, протромбиновый индекс в норме или незначительно изменены. Бывает гипергаммаглобулинемия (22—24 %) без диспротеинемии. Может быть высокое содержание общего белка — 8,8—9,0 г/л. Иммунологические сдвиги мало выражены. При хронических вирусных гепатитах в сыворотке крови обнаруживают серологические маркеры.

Наиболее частые исходы такого гепатита:

- выздоровление;
- длительная персистенция вируса без клинических проявлений и при нормальных функциональных пробах печени;
- переход на рельсы аутоагрессии (редко).

Хронический гепатит с низкой степенью активности

Данный гепатит клинически напоминает хронический гепатит с минимальной активностью.

Отличительной особенностью является наличие слабо выраженного фиброза в печени и гипергаммаглобулинемия с диспротеинемией.

Исходы:

- выздоровление;
- полное выздоровление с анатомическим дефектом — фиброз;

- длительная пожизненная персистенция вируса без клинических проявлений и при нормальных функциональных пробах печени.

Редкие исходы:

- септальный цирроз печени — рубцы вокруг портальной вены и с замещением отдельных печеночных долек соединительной тканью.

Хронический гепатит с умеренной степенью активности
В клинике наблюдаются астеновегетативные явления — слабость, вялость, утомляемость, потливость, повышенная возбудимость, плохой сон, головная боль, пониженное питание, тошнота, отрыжка, болевой синдром — тупые боли в правом подреберье возникают (не всегда) чаще после физической нагрузки (бег, прыжки и т. д.). Печеночные знаки — синяки на ногах, руках, телеангиэктазии, пальмарная эритема — наблюдаются у 50 % больных. Иктеричность кожных покровов бывает редко и разной степени. Постоянным симптомом является гепатомегалия. Печень выступает из-под реберной дуги на 4—5 см, умеренно плотная, малоподвижная, иногда болезненная. Почти всегда определяется увеличение селезенки (2—3 см). Иногда появляются сыпь, артралгия, лихорадка, поражение почек.

В биохимических анализах крови — гипербилирубинемия, постоянное или временное резкое повышение активности АлАТ и АсАТ, тимоловой пробы, иммунологических тестов. Количество общего белка увеличено (более 9 г/л). Гипергаммаглобулинемия (больше 20 %) с диспротеинемией.

Хронический гепатит с выраженной степенью активности

Характеризуется резко выраженными клинико-иммунологическими нарушениями, напоминающими системную красную волчанку. Большое количество жалоб, укладываемых в астено-вегетативный и диспептический синдромы. Часто у больных имеются иктеричность кожных покровов и склер, внепеченочные знаки. Печень достигает огромных размеров; плотная или твердая. Край ее неровный, фестончатый, но гладкий. Пальпируется увеличенная и плотная селезенка (3—4 см). Печень не всегда больших размеров, иногда может быть небольшой и дрябловатой. В этих случаях селезенка больших размеров (берет на себя нагрузку). У части больных наблюдаются сыпи, артралгии, лихорадка, поражения, похожие на коллагеноз (артропатии, полисерозит, васкулит, гипепротеемия). В крови обнаруживаются ЛЕ-клетки. Гормональные сдвиги. На фоне постоянного или периодического повышения активности АлАТ и АсАТ — гипербилирубинемия, гипергаммаглобулинемия, диспротеинемия. Повышены показатели тимоловой пробы и количество липопротеидов, снижены протромбиновый индекс и сулемовый титр.

При хроническом гепатите в патологический процесс вовлекаются многие органы и системы. Изменения сердечно-сосудистой системы обычно незначительны и выявляются редко. У ряда больных определяется приглушение тонов сердца, короткий систолический шум у верхушки сердца, снижение артериального давления. В отдельных случаях отмечается акцент II тона на легочной артерии.

У больных хроническим гепатитом в фазе обострения может понижаться диурез, иногда развиваются альбуминурия, микрогематурия, цилиндрурия.

Не исключается как прямое воздействие вируса на канальцевый аппарат почек, так и поражение почек за счет токсических метаболитов.

Поражение центральной нервной системы характеризуется появлением у части детей и взрослых таких симптомов, как головная боль, раздражительность, плаксивость, возбудимость, расстройство сна, снижение памяти, головокружение.

Реже определяются нарушения в поведении — больные становятся агрессивными и с чертами негативизма.

При поражении межюточных отделов головного мозга у детей могут возникать длительное повышение температуры тела, гинекомастия, извращение обмена веществ и как следствие — ожирение или, наоборот, похудание.

Течение хронических гепатитов с умеренной и выраженной активностью

Исходы характеризуются тяжестью и довольно быстрым прогрессированием процесса, который нередко заканчивается циррозом:

- выздоровление (редко);
- может быть «выздоровление» по типу компенсированного цирроза (фиброз);
- часто развивается цирроз печени, который через 2—3 года или через 5—8 лет приводит к летальному исходу. Данные гепатиты протекают с частыми обострениями, трудно поддающимися терапии. Среди жалоб преобладают диспептические явления в сочетании с астеновегетативным синдромом. Все дети с циррозом печени пониженного питания, отстают в физическом развитии, у них, как и у взрослых, выражены симптомы портальной гипертензии.

Следует отметить, что хронические гепатиты у части больных могут протекать бессимптомно до момента развития цирроза печени.

Диагностика хронического гепатита

Хронический гепатит диагностируют на основании длительно протекающего (более 6 мес) воспалительного процесса в печени, при этом ведущим клиническим симптомом является различной степени выраженности гепатоспленомегалия в сочетании с признаками астенического и диспептического характера, а также сосудистыми изменениями.

Диспансеризация реконвалесцентов вирусного гепатита направлена в основном на выявление хронического гепатита.

Критерии ранней диагностики хронического гепатита Критерии ранней диагностики хронического гепатита:

- Стойкое увеличение печени (плотная, реже болезненная).
- Стойкое увеличение селезенки.
- Стойкое или волнообразное повышение активности ферментов, билирубина, бета-липопротеидов, показателей тимоловой пробы,

прогрессирующая диспротеинемия, гипергаммаглобулинемия, снижение сулемового титра, частое обнаружение маркеров.

Довольно рано у больных с хроническим гепатитом повышается содержание общего белка (более 8,8—9,0 г/л) в сыворотке крови.

За рубежом в крови определяют количество альфа-2-макроглобулина (ингибитор протеолиза). Это очень информативный показатель, который снижается у больных с хроническим гепатитом в 2 раза по сравнению с нормой.

У больных с хроническим гепатитом в общих анализах крови постепенно нарастают явления анемии, отмечаются лейкопения и моноцитопения (4 % и меньше). Последнее свидетельствует о снижении защитных сил организма и, в частности, нарушении фагоцитоза. За счет нарастания анемии и уменьшения синтеза альбумина увеличивается СОЭ. Кроме того, у больных с хроническим гепатитом довольно часто развивается тромбоцитопения, которая объясняется тем, что селезенка становится гипериммунной (с учетом аутоиммунных процессов в печени).

Из дополнительных методов для диагностики хронического гепатита большое значение имеют:

- метод эхогепатографии, который отражает степень уплотнения и склерозирования печеночной паренхимы, так как склерозированная ткань более интенсивно отражает ультразвук, чем непораженная или воспаленная ткань без выраженных признаков фиброза. Этот метод дает информацию о циррозе на поздних стадиях гепатита;

- метод реогепатографии позволяет получать дополнительную информацию о состоянии внутрипеченочного кровообращения;

- пункционная биопсия печени должна проводиться на заключительном этапе обследования больного и главным образом при решении вопроса о характере хронического гепатита. Результаты биопсии необходимо учитывать в совокупности с клинической симптоматикой и результатами лабораторного обследования. Биопсию надо делать осторожно! Может развиваться желчный перитонит. Можно не попасть в воспалительный очаг и не получить нужной информации;

- метод сканирования печени с использованием коллоидного технеция ^{99}T (гепатосинтиграфия и гепатохолецистосинтиграфия). Проводится исследование с 9-летнего возраста при согласии родителей и только при явном циррозе печени.

При поздней диагностике хронического гепатита, особенно у детей, важен направленный сбор анамнеза:

- как ведет себя ребенок после школы — желает прилечь и отдохнуть, устает, вечером жалуется, что болит голова, отмечаются недомогание и слабость, головная боль;

- плохо начинает учиться (бросает вначале музыкальную школу, затем спортивную и в обычной тоже плохо учится);

- становится агрессивным; появляется негативизм в характере;

- отмечаются ли боли в животе (изначально, при физической нагрузке — беге, прыжках, поднятии тяжестей);

- имеются ли диспептические расстройства — тошнота, часто связываемая с каким-либо продуктом, редко рвота, непереносимость жирной пищи.

И все это на фоне увеличенной печени. Необходима госпитализация для установления диагноза хронического гепатита.

ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ АВСТРАЛИЙСКИЙ АНТИГЕН (Australia antigen)

- первоначальное название поверхностного антигена вируса [гепатита В](#), существовавшее до идентификации вируса [гепатита В](#) и его антигенов. Термин возник в связи с обнаружением этого антигена в сыворотках крови австралийских аборигенов и считавшегося нормальной составляющей плазмы данной этнической группы. Впоследствии идентифицирован как антигенный компонент вируса [гепатита В](#).

БУСТЕР-ИММУНИЗАЦИЯ (Booster immunization, boosting)

- повторное введение антигена в организм в расчете на вторичный иммунный ответ. Организм человека или животных, имевших контакт антигеном, как правила, реагирует на бустер-иммунизацию более интенсивно, чем на первичное введение антигена, что выражается в:

- 1) коротком периоде индукции антителообразования;
- 2) более высоких, по сравнению с первичным ответом, уровнях образовавшихся антител;
- 3) более медленном снижении их содержания;
- 4) преобладании антител класса G. Оценка эффективности бустер-иммунизации имеет важное значение при разработке схем вакцинации, а также при изготовлении иммунных сывороток.

В работе с реплицирующимися антигенами, каковыми являются вирусы, следует учитывать, что синтез антигенов в организме может растягиваться на длительный период, поэтому становится невозможным отделить первичный ответ от вторичного и учесть действие бустер-иммунизации.

БЫСТРЫЕ (БЕСПРИБОРНЫЕ) МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ HBsAg и АНТИ-ВГС (Rapid, instrument-independent assays for the detection of HBsAg and anti-HBs)

— позволяют получить результат исследования в течении 5—15 минут без использования сложного лабораторного оборудования. Основой теста является нитроцеллюлозная мембрана, на поверхности которой прочно сорбированы анти-HBs или антигены, кодированные РНК ВГС. После

связывания с ними искомого HBsAg или анти-ВГС, последовательной промывки и добавления конъюгата (например: анти-HBs меченные коллоидным золотом, или меченная ферментом антисыворотка преципитирующая IgG), наличие метки определяют при помощи соответствующего субстрата. Разработаны два основных варианта устройств для проведения реакции обозначаемых flow through и laterar flow. В первом из них каждый реагент добавляют последовательно, при этом жидкость поглощается адсорбентом под мембраной, результаты иммунологической реакции остаются на ее поверхности. Во втором, исследуемый материал (сыворотка, плазма, кровь, моча) диффундируют по мембране. При этом все компоненты реакции уже нанесены на мембрану, что не требует дополнительных манипуляций. Результаты реакции учитываются визуально. Чувствительность метода, при выявлении HBsAg, в пределах от 5 до 20 нг/мл. Необходимо учитывать, что использование данных тестов целесообразно лишь в случаях, когда невозможно проведение [ИФА](#), позволяющего получить более точный результат.

К бесприборным методам выявления маркеров инфицирования вирусами гепатитов А, В и С относят тест-систему “Иммунокомб” (“Immunocomb”), выпускаемую фирмой “Орженикс-Биоград” (“ORGENICS-BIOGRAD”) (Израиль). На поверхности зубцов пластикового гребня сенсibilизированы соответствующие антигены и антитела. К набору прилагается специальная ванночка с рядами ячеек, заранее заполненными конъюгатом, промывочным буфером, раствором субстрата и кислотой для остановки реакции. Проведя первую инкубацию гребня с исследуемым образцом и последовательно перенося его из ряда в ряд, оператор на конечном этапе, в случае позитивного результата, регистрирует серо-голубое пятно. Для контроля проведения реакции на каждый зубец нанесен позитивный образец. Чувствительность теста для выявления HBsAg — 0,5 нг/мл.

АДАПТАЦИЯ (Adaptation)

Адаптация вируса к росту в клеточных культурах — методический прием, позволяющий получать варианты вируса, способные размножаться в культурах ткани. Применительно к вирусу гепатита А, первичные изоляты которого не размножаются в культурах ткани, предполагает длительное (несколько недель) пассирование, при котором происходит отбор таких вариантов.

АДЕНОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ГЕПАТИТ (Hepatitis and adenovirus infection)

Аденовирусный гепатит (в том числе и тяжелые формы) имеет место у лиц с хроническими дефектами иммунной системы. Он встречается также как осложнение у хирургических больных после пересадки печени.

АДЬЮВАНТЫ (Adjuvants)

- вспомогательное средство, вводимое в организм вместе с [ИММУНОГЕНОМ](#) для неспецифической стимуляции иммунного ответа. В качестве адьюванта используются химические вещества различной природы, нерастворимые или плохо растворимые в воде, как-то: гидроокись люминия, желатина, минеральные масла, эфиры жирных кислот, синтетические полимеры разного состава.

Механизм действия адьюванта состоит главным образом в депонировании антигена в месте введения и, соответственно, его более медленной доставке к иммунокомпетентным клеткам, что усиливает действие антигенного стимула. Некоторые адьюванты, например адьювант Фрейнда, составленный из минеральных масел, эмульгатора и клеток микобактерий, способны кроме того интенсифицировать продукцию антител и усиливать клеточный иммунитет. Сложные адьюванты часто применяются на животных при изготовлении иммунных сывороток, особенно при слабой выраженности иммуногенных свойств интересующего материала. Адьюванты в виде водно-нерастворимых неорганических соединений могут вноситься в вакцины медицинского назначения. Так, большинство вакцин против [гепатита В](#) и инактивированные вакцины против [гепатита А](#) вводятся в смеси с гидроокисью алюминия.

АКТИВНАЯ ИММУНИЗАЦИЯ (Active immunization)

- процесс, ведущий к созданию специфической невосприимчивости к чужеродным антигенам — инфекционным агентам, путем введения в организм самого антигена или его аналогов.

АЛАНИН — АМИНОТРАНСФЕРАЗА, АЛТ ИЛИ АЛАТ (Alanine aminotransferase, ALT)

- фермент, катализирующий трансаминирование, т.е. межмолекулярный перенос аминогруппы с 1-аланина на альфа — кетоглутаровую кислоту; процесс имеет обратимый характер. Данный фермент присутствует во многих тканях организма, в частности, в печени. В гепатоцитах он локализуется главным образом в цитозольной фракции. Высвобождение АЛТ в кровь происходит при нарушениях внутренней структуры гепатоцитов и повышении проницаемости клеточных мембран, что свойственно как острому вирусному гепатиту, так и рецидивам хронического гепатита. В этой связи АЛТ считается т.н. индикаторным ферментом, и к его определению прибегают постоянно при постановке диагноза гепатитов любой природы.

Количественное содержание АЛТ в сыворотке обычно измеряется по активности фермента, а не по его абсолютной концентрации. Существует

несколько методов воспроизведения трансаминирования IN VITRO с использованием колориметрического или спектрофотометрического анализа продуктов реакции. Наиболее точные результаты дает ультрафиолетовый кинетический метод, основанный на определении скорости образования пировиноградной кислоты, конечного продукта дезаминирования 1-аланина. В сыворотке взрослого человека активность АЛТ в норме составляет 6-37 МЕ/л. Поскольку АЛТ содержится в эритроцитах, следует предотвращать их разрушение при подготовке сыворотки к исследованию. Активность АЛТ может снижаться при хранении сывороточных проб в течение нескольких дней.

АЛКОГОЛИЗМ И ГЕПАТИТ **(Alcoholism and hepatitis)**

Хорошо известно, что употребление алкоголя (особенно длительное) оказывает прямое и непрямоe неблагоприятное воздействие на печень. Прямое воздействие этанола на гепатоциты приводит к истощению ферментативной системы расщепления алкоголя (алкогольдегидрогеназы, микросомальной ферментной системы, каталазы) и накоплению токсических продуктов распада. Непрямоe воздействие провоцирует аутоиммунные процессы, вызывающие изменения иммунного статуса организма. Все это приводит к жировому перерождению, воспалению и некрозу гепатоцитов. Алкоголь является этиологическим фактором самостоятельного заболевания известного как алкогольный гепатит.

Алкоголизм служит благоприятным фоном для широкого распространения вирусных гепатитов. Доказательством этого является повышенная частота выявления серологических маркеров инфицирования вирусами гепатитов А, В, С и Д в том числе поверхностного антигена гепатита В среди больных алкоголизмом, по сравнению с остальным населением, проживающим на данной территории. Среди факторов, способствующих распространению гепатита А среди этой группы больных, главный — низкий уровень санитарной культуры.

Причины более частого инфицирования вирусами гепатитов В, С, и D больных алкоголизмом до сих пор не нашли окончательного объяснения.

Острые и хронические вирусные гепатиты (особенно гепатит В), развивающиеся на фоне злоупотребления алкоголем, имеют более тяжелое течение и неблагоприятные исходы. Сравнение сроков формирования циррозов, гепатоклеточной карциномы у больных хроническим гепатитом В в сочетании с алкогольным хроническим гепатитом и без него свидетельствует о сокращении сроков при сочетании заболеваний.

Повышенная частота выявления антител к вирусу гепатита С у больных алкогольным циррозом с первичным раком печени по сравнению с больными, имеющими только первичный рак печени, позволили высказать предположение о пусковой роли вируса гепатита С в развитии цирроза и рака печени у больных алкоголизмом.

АЛКОГОЛЬНЫЙ ГЕПАТИТ (Alcoholic hepatitis)

— поражение печени, в основе которого лежит непосредственное токсическое действие этанола на гепатоциты, вызывающее нарушение их жизнедеятельности, дистрофию и некроз. Алкогольный гепатит протекает в форме острого или хронического гепатита, а также алкогольного цирроза печени.

Острый алкогольный гепатит развивается, как правило, после употребления значительных доз спиртного. Начало заболевания острое с повышением температуры (38-38,5 °С), с тошнотой, рвотой, болями в правом подреберье, диспептическими расстройствами. Характерным признаком острого алкогольного гепатита служит появление желтухи непосредственно после приема алкоголя и быстрое ее исчезновение. Уровень аланинаминотрансферазы сыворотки относительно невысокий при умеренной или высокой билирубинемии, более высокие показатели аспартатаминотрансферазы по сравнению аланинаминотрансферазой [коэффициент Де Ритиса более 0,7]. Отмечаются гематологические сдвиги — нейтрофильный лейкоцитоз (количество лейкоцитов до 15—20 тысяч и выше). Алкогольному гепатиту свойственно преимущественное поражение центральных отделов долек, нейтрофильная инфильтрация нормальных полей и внутридольковых пространств, ожирение гепатоцитов, отложения «алкогольного гиалина» (тельца Мэллори).

Длительный прием алкоголя может привести к развитию хронического алкогольного гепатита, который протекает по типу хронического персистирующего гепатита с постепенным формированием цирроза печени. Развившийся алкогольный цирроз имеет неблагоприятное течение.

Существует точка зрения, что алкогольный цирроз печени формируется преимущественно при хроническом инфицировании вирусами гепатитов В и С. Обострение болезни с эмбриона. Повышение концентрации альфа-фетопротеина происходит при тератокарциноме яичников и яичек, а также атаксии с телеангиоэктазией. Незначительное повышение концентрации альфа-фетопротеина отмечается у некоторых больных острыми или хроническими гепатитами и носителей HBsAg. При первичной гепатоклеточной карциноме уровень альфа-фетопротеина в крови может повышаться за несколько лет до появления клинических признаков карциномы, достигая в дальнейшем концентрации выше 500 мкг/л. Определение альфа-фетопротеина служит диагностическим и прогностическим признаком гепатомы. Для его тестирования применяют реакцию преципитации в геле, радиоиммунный и иммуноферментный анализы.

Аминотрансферазы (синоним трансаминазы) — ферменты, катализирующие реакцию переноса аминогруппы (NH₂-группы) вместе с протоном (ионом водорода) и парой электронов от аминокислот или аминов к кетокислотам или другим соединениям, содержащим в составе своей

молекулы карбонильную группу (СО-группу). Биологическую роль А. чрезвычайно велика, т.к. они участвуют в трансаминировании — процессе, имеющем важнейшее значение для энергетического обмена (см. Гликолиз, Дыхание тканевое) и азотистого обмена. Установлено, что любые состояния, требующие срочной мобилизации компонентов белка для покрытия энергетических нужд организма (недостаточное или несбалансированное питание, все виды стресса и т.п.), связаны с адаптивным, гормонально-стимулируемым биосинтезом определенных А., прежде всего А., участвующих в глюконеогенезе (аланин- и аспартат-аминотрансфераз, аминотрансфераз ароматических аминокислот). Генетически обусловленная недостаточность некоторых А. лежит в основе патогенеза ряда наследственных болезней. Так, своеобразная форма прогрессирующей кольцевидной дистрофии сосудистой оболочки и сетчатки (хориоретинопатия) вызывается недостаточностью орнитин-оксокислота — аминотрансферазы. Наследственный дефект или подавление при гиповитаминозе В₆ аминобутират-аминотрансферазы (трансаминазы - аминокислоты) является одной из основных причин нарушения деятельности ц.н.с. при этой патологии.

Содержание некоторых аминотрансфераз в крови является важным диагностическим признаком ряда заболеваний. Наибольшее клинико-диагностическое значение имеют аспартат-аминотрансфераза (АсАТ) и аланин-аминотрансфераза (АлАТ). Повышение активности этих А. в крови позволяет распознавать патологические состояния, сопровождающиеся некрозом тканей. Так, при инфаркте миокарда активность АсАТ в крови резко возрастает (в 5—10 раз по сравнению с нормой) через 4—6 ч после начала заболевания, а затем постепенно снижается, достигая нормы примерно через 5 дней (в среднем на 3—7-й день). Повторное повышение активности АсАТ в крови говорит о продолжающемся процессе некротического распада ткани миокарда. При разрушении мышечной ткани (например, вследствие травмы) в крови возрастает активность как АсАТ, так и АлАТ. При вирусном гепатите (см. Гепатиты вирусные) активность АсАТ и АлАТ в сыворотке крови увеличивается, тогда как при механической желтухе, например при желчнокаменной болезни, активность этих А. в сыворотке крови остается в пределах нормы. Т.о., определение в крови активности АсАТ и АлАТ может использоваться наряду с клиническими признаками для дифференциальной диагностики вирусного гепатита и желчнокаменной болезни. Особенно информативно определение активности АлАТ для ранней диагностики гепатита, поскольку активность АлАТ в сыворотке крови начинает увеличиваться уже в продромальной стадии болезни, когда другие ее признаки еще не определились. Отношение активности АсАТ/АлАТ (коэффициент де Ритиса) в это время становится меньше 1. При тяжелом поражении печени отношение активностей этих ферментов меняется.

АНТИГЕНЫ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ (HLA) И ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ (**Histocompatibility locus antigen and viral hepatitis**)

— комплекс генов (10^5 — 10^6), расположенных на коротком плече хромосомы G человека. В HLA выделяют 5 генетических структурных единиц — сублокусов A; B; C; D и DR, в которых определено несколько аллелей. В сублокусе DR идентифицирован ген иммунного ответа. Антигены, кодируемые HLA, выявляют иммунологическими и серологическими методами.

Гены HLA определяют иммунологическую индивидуальность организма, определяя характер и силу иммунного ответа, участвуют в узнавании антигенов. Между наличием определенных антигенов HLA и некоторыми заболеваниями существует ассоциативная, статистически достоверная, но не абсолютная связь.

По результатам многочисленных исследований зарегистрирована взаимосвязь между фенотипом HLA с характером иммунного ответа на ВГВ и исходом заболевания. Так, большинству фенотипов HLA соответствует адекватный иммунный ответ с типичным острым течением гепатита В и последующим выздоровлением. У лиц с наличием локуса HLA-B7 отмечают адекватный гуморальный ответ, но сниженный Т-клеточный, приводящий к развитию острого субклинического гепатита В. У лиц со слабым иммунологическим ответом на ВГВ со склонностью к хронизации процесса чаще регистрируются локусы HLA B18 и HLA BW35. Сильный иммунный ответ, часто приводящий к развитию HBsAg-негативного ХАГ, характерен для лиц, имеющих локус В8. При ХПГ установлена связь с HLA B18. Данные, полученные при типировании антигенов системы HLA у носителей HBsAg, так же как у больных гепатитом А и гепатитами ни-А, ни-В, чрезвычайно противоречивы.

АНТИИДИОТИПИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА, АНТИИДИОТИПЫ (**Anti-idiotypic antibodies, anti-idiotypes**)

— комплекс генов (10^5 — 10^6), расположенных на коротком плече хромосомы G человека. В HLA выделяют 5 генетических структурных единиц — сублокусов A; B; C; D и DR, в которых определено несколько аллелей. В сублокусе DR идентифицирован ген иммунного ответа. Антигены, кодируемые HLA, выявляют иммунологическими и серологическими методами.

Гены HLA определяют иммунологическую индивидуальность организма, определяя характер и силу иммунного ответа, участвуют в узнавании антигенов. Между наличием определенных антигенов HLA и некоторыми заболеваниями существует ассоциативная, статистически достоверная, но не абсолютная связь.

По результатам многочисленных исследований зарегистрирована взаимосвязь между фенотипом HLA с характером иммунного ответа на ВГВ

и исходом заболевания. Так, большинству фенотипов HLA соответствует адекватный иммунный ответ с типичным острым течением гепатита В и последующим выздоровлением. У лиц с наличием локуса HLA-B7 отмечают адекватный гуморальный ответ, но сниженный Т-клеточный, приводящий к развитию острого субклинического гепатита В. У лиц со слабым иммунологическим ответом на ВГВ со склонностью к хронизации процесса чаще регистрируются локусы HLA B18 и HLA BW35. Сильный иммунный ответ, часто приводящий к развитию HBsAg- негативного [ХАГ](#), характерен для лиц, имеющих локус В8. При [ХПГ](#) установлена связь с HLA B18. Данные, полученные при типировании антигенов системы HLA у носителей HBsAg, так же как у больных [гепатитом А](#) и гепатитами ни-А, ни-В, чрезвычайно противоречивы.

АСПАРТАТ-АМИНОТРАНСФЕРАЗА, АСТ ИЛИ АсАТ (Aspartate aminotransferase, AST)

- фермент, который обратимо катализирует трансаминирование, конкретно межмолекулярный перенос аминогруппы с 1- аспарагиновой кислоты на альфа-кетоглутаровую кислоту. АСТ содержится в мышечной ткани и практически во всех паренхиматозных органах. В гепатоцитах большая часть АСТ (80% активности) обнаруживается в митохондриях, и остальное — в цитозольной фракции. При воспалительных процессах умеренной тяжести, в том числе при острых [вирусных гепатитах](#), дегенеративные изменения гепатоцитов сопровождаются высвобождением АСТ из цитозоля и его проникновением в кровь. Митохондриальные структуры при этом повреждаются мало, поэтому общее количество попадающего в кровь АСТ невелико, если его сопоставить с количеством аланинаминотрансферазы, или [АЛТ](#), которая целиком локализуется в цитозоле и переходит в кровь при повреждении последнего. Как следствие этого, соотношение АСТ/АЛТ, иначе называемое [коэффициентом Де Ритиса](#), при вирусных гепатитах определяется в пределах 0,6-0,8. Однако, в случаях тяжелого течения гепатитов, особенно при массивных некрозах печеночной ткани, АСТ может высвобождаться из поврежденного митохондрия гепатоцитов. В этой ситуации показатели сывороточной АСТ приобретают особую диагностическую и прогностическую ценность.

АСТ в сыворотке определяется по своей ферментативной активности, для чего были разработаны биохимические методы, основанные на колориметрическом или спектрофотометрическом учете продуктов реакции. Наибольшей точностью среди них обладает ультрафиолетовый кинетический метод, который позволяет устанавливать скорость образования щавелевоуксусной кислоты, как конечного продукта дезаминирования 1-аспарагиновой кислоты. Нормальные значения АСТ при этом методе составляют 10—30 МЕ/л для сыворотки взрослого человека.

Результаты определения могут искажаться в сторону повышения, если в сыворотку попадает АСТ из разрушенных эритроцитов, или в сторону понижения, когда в результате хранения в течение нескольких дней происходит инактивация фермента.

АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ (Autoimmune hepatitis)

- воспаление печеночной ткани, обусловленное аутоиммунными нарушениями. До сих пор отсутствует единая точка зрения об этиологии этого заболевания. Синонимы аутоиммунного гепатита:

иммуноагрессивный, люпоидный гепатит. В настоящее время для идентификации аутоиммунного гепатита используются следующие критерии: криптогенная (неустановленная) природа гепатита; определение в сыворотке крови аутоантител; бурная гипергаммаглобулинемия; эффективность кортикостероидной терапии, в результате которой происходит быстрое уменьшение уровня активности сывороточных трансаминаз и концентрации билирубина.

В зависимости от выявления тех или иных аутоантител выделяют три основных типа аутоиммунных гепатитов:

1-го типа — при наличии антинуклеарных антител, антител против волокон гладкой мускулатуры и актина;

2-го типа — при наличии антител к микросомам клеток печени и почек;

3-го типа — при наличии антител к растворимому печеночному антигену.

В структуре аутоиммунного гепатита 85% случаев принадлежит 1-му типу заболевания, который в восемь раз чаще регистрируется у женщин, чем у мужчин. У больных 2-ым типом аутоиммунного гепатита регистрируется повышенная частота выявления анти-ВГС, которая, по данным различных авторов, колеблется от 48 до 100%. В зависимости от наличия анти-ВГС аутоиммунный гепатит разделяют на два подтипа — 2а (без анти-ВГС и РНК ВГС) и 2в (с наличием анти-ВГС и РНК ВГС). Частое выявление анти-ВГС позволило высказать предположение о роли вируса гепатита С в развитии этого заболевания.

Клинически аутоиммунный гепатит характеризуется широким спектром проявлений: от бессимптомного до тяжелого и фульминантного гепатита. При аутоиммунном гепатите могут быть зарегистрированы различные внепеченочные проявления.

Аутоиммунный компонент может присутствовать и при хронических гепатитах, обусловленных вирусами гепатитов В, С и D. Об этом свидетельствует выявление в сыворотках крови этих больных аутоантител. Мишенями для аутоиммунитета при хроническом поражении печени, так же как и при аутоиммунном и лекарственном гепатите, служат: ферменты метаболизма лекарств I фазы (изоферменты цитохрома P-450) и II фазы (уридинфосфат глюкокуронозилтрансферазы); рецептор асиалогликопротеина (печеночно-специфического мембранного протеина).

В настоящее время предполагают, что вирусы, отвечающие за развитие гепатитов, могут играть триггерную (т.е. запускающую) роль в развитии аутоиммунного гепатита.

В настоящее время постановка диагноза аутоиммунного или вирусного гепатита имеет принципиальное значение, так как оно определяет тактику

медикаментозной терапии. Для лечения аутоиммунного гепатита применяют иммунодепрессивные препараты: преднизолон и азитиоприн, а для лечения вирусных хронических гепатитов — препараты интерферонового ряда.

АУТОРАДИОГРАФИЯ (Autoradiography)

- применительно к вирусологии, метод изучения вируса или его составных компонентов в инфицированных тканях; основан на введении радиоактивной метки в изучаемый объект. Метод позволяет определить локализацию вируса в клетке и его связь с клеточными структурами. Основным способом радиоактивного изучения вирусспецифических компонентов состоит в том, что в среду, омывающую инфицированные вирусом клетки, вносится химическое соединение, содержащее радиоактивный изотоп, это соединение проникает в клетку и избирательно включается в некоторые вирусные макромолекулы в процессе их синтеза, при этом весьма существенно, чтобы данное соединение не усваивалось макромолекулами клетки. Другой способ предполагает наличие специфических к вирусу антител, конъюгированных с радиоактивным изотопом; таким конъюгатом обрабатываются фиксированные препараты из зараженных вирусом клеток на определенной стадии вирусного размножения, метка в составе антител таким образом будет фиксирована на внутриклеточных участках, где имеются вирусные компоненты с соответствующей специфичностью. В последнее время появилась возможность использовать для ауторадиографии также и [гибридизационные зонды](#). Результаты ауторадиографических исследований регистрируются на фотографическом изображении ткани, где сигналы меток оставляют характерные точечные затемнения. Метод нашел ограниченное применение в работе с [вирусами гепатитов человека](#). С его помощью, в частности, определяли присутствие антигенов [вируса гепатита В](#) и [дельта-антигена](#) в биоптатах печени от больных людей и экспериментально зараженные шимпанзе.

БЕЗЖЕЛТУШНАЯ ФОРМА ГЕПАТИТА (Anicteric hepatitis)

- форма течения инфекционного процесса, характеризующаяся наличием клинических симптомов заболевания при отсутствии [желтухи](#).

Частота развития безжелтушных форм гепатитов [А](#), [В](#), [С](#), [D](#) и [E](#) различна.

При гепатите А соотношение желтушных (с. 164) и безжелтушных форм заболевания колеблется от 1:2 до 1:50, что зависит от возраста заболевших, их иммунного статуса и дозы возбудителя при заражении. Наиболее часто безжелтушная форма регистрируется среди детей. Применение гаммаглобулинопрофилактики может приводить к увеличению безжелтушных форм гепатита А.

При остром гепатите В безжелтушная форма составляет 60— 80 % заболевших. Установлено, что эта форма гепатита В является преобладающей среди лиц, составляющих [группы повышенного риска](#)

инфицирования, включая случаи посттрансфузионного гепатита В у недоношенных детей первого года жизни.

При гепатите С определено, что на один случай острого заболевания, протекающего с желтухой, приходится, как минимум, два случая безжелтушной инфекции.

В отличие от гепатитов А, В, и С при гепатите D безжелтушная форма заболевания не регистрируется. При гепатите E соотношение желтушных и безжелтушных форм заболевания нуждается в уточнении.

По сравнению с желтушными формами заболевания безжелтушный гепатит характеризуется более легким клиническим течением. При этом регистрируется: слабость, недомогание, плохой аппетит, тошнота, боли в суставах. Более чем у 90% больных безжелтушной формой гепатита увеличена печень, а у 30-40% также увеличена селезенка. Зуд кожи отмечается крайне редко. Острый период и период реконвалесценции, а также исходы заболевания при безжелтушной форме не имеет существенных отличий от инфекции, протекающей с наличием желтухи. При гепатите В могут иметь место артралгии и уртикарные высыпания, что отсутствует при гепатите А.

Уровень билирубина в сыворотке крови больных безжелтушными гепатитами не превышает 17 мкмоль/л. Регистрируется повышение активности сывороточных трансаминаз:

АлАТ у 98 % больных, АсАТ — 70 %, альдолазы -50 %. Увеличены показатели тимоловой пробы. Уровень биохимических показателей сывороточных трансаминаз при безжелтушных формах гепатита меньше, чем при желтушных.

Больные безжелтушными формами гепатитов А, В, и С являются активными источниками инфекции.

БИЛИРУБИН (Bilirubin)

— желчный пигмент, образующийся из гемоглобина в результате распада эритроцитов в клетках ретикулоэндотелиальной системы печени и костного мозга; в нормальных условиях аккумулируется в печени и экскрецируется с желчью. В кровяном русле билирубин циркулирует, будучи связанным с альбумином, что предохраняет клетки от потенциальной токсичности билирубина: в желчи он присутствует в свободной форме и в виде соединений с глюкуроновой кислотой. В химическом смысле билирубин представляет собой производное протопорфирина с незамкнутым порфириновым кольцом; в его структуру входят четыре пиррольных кольца, линейно связанные метиловыми мостиками.

Содержание прямого, т.е. несвязанного с белками, билирубина в крови здорового взрослого человека составляет 1 мг/л (с разбросом от 0,5 до 2,4 мг/л), а общего билирубина — 6 мг/л (с разбросом 2,6—14,0 мг/л); у новорожденных показатели содержания общего билирубина могут достигать 50-60 мг/л. В пузырной желчи билирубин присутствует постоянно, его концентрация составляет в среднем 3 г/л с колебаниями от 0,3 до 6,3 г/л. В

моче взрослого человека в норме билирубин может определяться в следовых количествах.

При вирусных гепатитах отмечается, в первую очередь, повышение концентрации билирубина крови (билирубинемия), главным образом, за счет связанной с белками фракции. Желтуха начинает выявляться при осмотре больного, когда содержание общего билирубина крови превысит уровень порядка 200-400 мг/л. Увеличение концентрации свободного билирубина в крови служит показателем массивного поражения печеночной ткани, что обычно рассматривается как неблагоприятный прогностический признак. На высоте желтухи билирубин может проникать в экскретируемую мочу, где он определяется в растворенном состоянии и в виде характерных кристаллов.

БИОПСИЯ ПЕЧЕНИ **(Liver biopsy)**

- извлечение фрагмента (биоптата) печеночной ткани из живого организма обычно с целью установления или уточнения диагноза заболевания путем последующего патогистологического исследования или выделения вируса, реже — для биологических экспериментов, например, культивирования печеночных клеток. Для осуществления биопсии печени пользуются специальной иглой с мандреном, называемой иглой Менгини (Menghini), калибр которой определяется возрастом больного или размером экспериментального животного. С помощью такой иглы удается извлечь цилиндрический фрагмент печени весом до 0,5 г, что бывает достаточным для проведения диагностических исследований и не сопровождается существенной травматизацией печени. Пункционная биопсия печени, как правило, производится под местной анестезией.

Если возникает необходимость получения более крупных биоптатов, то прибегают к иссечению клиновидного участка печени, т.н. клиновидной биопсии, осуществляемой хирургическим способом. Методом диагностической пункционной биопсии печени достаточно широко пользуются при затяжных и хронических формах гепатита В, особенно при подозрении на гепатоклеточную карциному ; при острых гепатитах биопсия печени, как диагностический прием, проводится крайне редко. В работе с лабораторными моделями гепатитов биопсия печени всегда представляет важный и информативный компонент эксперимента.

БУСТЕР-ИММУНИЗАЦИЯ **(Booster immunization, boosting)**

- повторное введение антигена в организм в расчете на вторичный иммунный ответ. Организм человека или животных, имевших контакт антигеном, как правила, реагирует на бустер-иммунизацию более интенсивно, чем на первичное введение антигена, что выражается в:

- 1) коротком периоде индукции антителообразования;

2) более высоких, по сравнению с первичным ответом, уровнях образовавшихся антител;

3) более медленном снижении их содержания;

4) преобладании антител класса G. Оценка эффективности бустер-иммунизации имеет важное значение при разработке схем вакцинации, а также при изготовлении иммунных сывороток.

В работе с реплицирующимися антигенами, каковыми являются вирусы, следует учитывать, что синтез антигенов в организме может растягиваться на длительный период, поэтому становится невозможным отделить первичный ответ от вторичного и учесть действие бустер-иммунизации.

БЫСТРЫЕ (БЕСПРИБОРНЫЕ) МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ HBsAg и АНТИ-ВГС (Rapid, instrument-independent assays for the detection of HBsAg and anti-HBs)

— позволяют получить результат исследования в течении 5—15 минут без использования сложного лабораторного оборудования. Основой теста является нитроцеллюлозная мембрана, на поверхности которой прочно сорбированы анти-HBs или антигены, кодированные РНК ВГС. После связывания с ними искомого HBsAg или анти-ВГС, последовательной промывки и добавления конъюгата (например: анти-HBs меченные коллоидным золотом, или меченная ферментом антисыворотка преципитирующая IgG), наличие метки определяют при помощи соответствующего субстрата. Разработаны два основных варианта устройств для проведения реакции обозначаемых flow through и laterar flow. В первом из них каждый реагент добавляют последовательно, при этом жидкость поглощается адсорбентом под мембраной, результаты иммунологической реакции остаются на ее поверхности. Во втором, исследуемый материал (сыворотка, плазма, кровь, моча) диффундируют по мембране. При этом все компоненты реакции уже нанесены на мембрану, что не требует дополнительных манипуляций. Результаты реакции учитываются визуально. Чувствительность метода, при выявлении HBsAg, в пределах от 5 до 20 нг/мл. Необходимо учитывать, что использование данных тестов целесообразно лишь в случаях, когда невозможно проведение [ИФА](#), позволяющего получить более точный результат. К бесприборным методам выявления маркеров инфицирования вирусами гепатитов А, В и С относят тест-систему “Иммунокомб” (“ImmunoComb”), выпускаемую фирмой “Орженикс-Биоград” (“ORGENICS-BIOGRAD”) (Израиль). На поверхности зубцов пластикового гребня сенсibilизированы соответствующие антигены и антитела. К набору прилагается специальная ванночка с рядами ячеек, заранее заполненными конъюгатом, промывочным буфером, раствором субстрата и кислотой для остановки реакции. Проведя первую инкубацию гребня с исследуемым образцом и последовательно перенося его из ряда в ряд, оператор на конечном этапе, в случае позитивного результата, регистрирует серо-голубое пятно. Для контроля проведения реакции на

каждый зубец нанесен позитивный образец. Чувствительность теста для выявления HBsAg — 0,5 нг/мл.

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА **(Control of infection by vaccination)**

— способ борьбы с инфекционным заболеванием, основанный на применении вакцин для защиты восприимчивого к данной инфекции населения. В практическом аспекте она предполагает осуществление комплекса мероприятий по обеспечению вакциной, ее транспортировке и хранению, регистрацию всех подлежащих вакцинации лиц с целью максимально полного охвата их прививками, организацию и проведение прививок и, наконец, учет эффективности вакцинации. Научные основы вакцинопрофилактики состоят в подборе соответствующего вакцинного препарата; разработке оптимальных схем и методов вакцинации; определении контингентов населения, подлежащих вакцинации; установлении показаний и противопоказаний к прививкам; адекватном сочетании различных вакцин в календаре прививок и т.п. По мере накопления опыта вакцинопрофилактики отдельные положения и рекомендации могут подвергаться корректировкам.

Эффективность вакцинопрофилактики в каждом конкретном случае определяется, во-первых, характером инфекции, а именно, возможностью остановить ее распространение только за счет увеличения иммунной прослойки населения (такая возможность закономерно предоставляется при полиомиелите, но ее значительно труднее обеспечить, например, при туберкулезе); во-вторых, качеством вакцины, т.е. ее способностью создавать длительный и напряженный иммунитет у привитых; и, в-третьих, состоянием и уровнем развития здравоохранения в части, касающейся организации прививочного дела.

Классическим примером успешной, высокоэффективной вакцинопрофилактики можно считать ликвидацию оспы в глобальном масштабе, достигнутую благодаря поголовной вакцинации населения на всех эндемичных по оспе территориях. Десятилетний опыт применения вакцин против гепатита В позволил обосновать рациональную тактику вакцинопрофилактики этой инфекции. Варианты этой тактики предложены для каждого из крупных географических районов, в которых частота распространения гепатита В и преобладающие пути его передачи различны. В странах высокой эндемичности, где большое место занимает вертикальная передача гепатита В, рекомендуется массовая вакцинация детей, начиная с рождения. В странах с умеренной и низкой частотой распространения инфекции вакцинации подлежат, главным образом, лица, относящиеся к группам риска. Для всех существующих вакцин схема прививок состоит из 3-х (иногда 4-х) парентеральных введений, при этом вариации в содержании иммуногена в одной прививочной дозе в пределах от 5 до 20 мкг существенно не сказываются на результатах вакцинации. Интервалы между

первыми двумя прививками составляют 1 месяц, третья прививка производится в сроки от 2-х до 12 месяцев после второй. Если показана четвертая прививка, то ее делают спустя 6—12 месяцев после третьей.

Допускается комбинированное введение вакцины против гепатита В в смеси с вакциной АКДС или инактивированной полиомиелитной вакциной, или даже обеими этими вакцинами. Коммерческая доступность вакцины против гепатита В дала повод для предложений о ее включении в осуществляемую Всемирной Организацией Здравоохранения Расширенную программу иммунизации (РПИ), что несомненно будет оправдано ввиду большой распространенности гепатита В в странах Азии, Африки и Латинской Америки. О своем намерении проводить массовую вакцинопрофилактику гепатита В заявили 72 страны, в 22 из них она уже является регламентированным мероприятием. Тактика вакцинопрофилактики гепатита А начала разрабатываться относительно недавно. Схемы иммунизации должны быть окончательно отработаны в ходе проводимых эпидемиологических испытаний вакцин. Что касается контингентов, подлежащих вакцинации, то ими в том или ином варианте будут организованные детские и подростковые коллективы, а также лица, выезжающие в эндемичные районы, и некоторые профессиональные группы, как-то работники коммунальных служб.

ВАКЦИНЫ **(Vaccines)**

— препараты, предназначенные для создания активного иммунитета в организме привитых людей или животных. Основным действующим началом каждой вакцины является иммуноген, т.е. корпускулярная или растворенная субстанция, несущая на себе химические структуры, аналогичные компонентам возбудителя заболевания, ответственным за выработку иммунитета.

В зависимости от природы иммуногена вакцины подразделяются на:

цельномикробные или цельновирионные, состоящие из микроорганизмов, соответственно бактерий или вирусов, сохраняющих в процессе изготовления свою целостность;

химические вакцины из продуктов жизнедеятельности микроорганизма (классический пример — анатоксины) или его интегральных компонентов, т. е. субмикробные или субвирионные вакцины;

генно-инженерные вакцины, содержащие продукты экспрессии отдельных генов микроорганизма, наработанные в специальных клеточных системах;

химерные, или векторные вакцины, в которых ген, контролирующий синтез протективного белка, встроен в безвредный микроорганизм в расчете на то, что синтез этого белка будет происходить в организме привитого и, наконец,

синтетические вакцины, где в качестве иммуногена используется химический аналог протективного белка, полученный методом прямого химического синтеза.

В свою очередь среди цельномикробных (цельновирионных) вакцин выделяют инактивированные, или убитые, и живые аттенуированные. У первых возможность проявления патогенных свойств микроорганизма надежно устраняется за счет химической, термальной или иной обработки микробной (вирусной) взвеси, другими словами, умерщвления возбудителя болезни при сохранении его иммунизирующей активности; у вторых — за счет глубоких и стабильных изменений в геноме микроорганизма, исключающих вероятность возвращения к вирулентному фенотипу, т.е. реверсии. Эффективность живых вакцин определяется в конечном счете способностью аттенуированного микроорганизма размножиться в организме привитого, воспроизводя иммунологически активные компоненты непосредственно в его тканях. При использовании убитых вакцин иммунизирующий эффект зависит от количества иммуногена, вводимого в составе препарата, поэтому с целью создания более полноценных иммуногенных стимулов приходится прибегать к концентрации и очистке микробных клеток или вирусных частиц. Иммунизирующую способность инактивированных и всех других нереплицирующихся вакцин удается повысить путем сорбции иммуногена на крупномолекулярных химически инертных полимерах, добавления адъювантов, т. е. веществ, стимулирующих иммунные реакции организма, а также заключения иммуногена в мельчайшие капсулы, которые медленно рассасываются, способствуя депонированию вакцины в месте введения и пролонгированию, тем самым, действия иммуногенных стимулов.

Разработка и изготовление современных вакцин производится в соответствии с высокими требованиями к их качеству, в первую очередь, безвредности для привитых. Обычно такие требования основываются на рекомендациях Всемирной Организации Здравоохранения, которая привлекает для их составления самых авторитетных специалистов из разных стран мира. "Идеальной" вакциной мог бы считаться препарат, обладающий такими качествами, как:

полной безвредностью для привитых, а в случае живых вакцин — и для лиц, к которым вакцинный микроорганизм попадает в результате контактов с привитыми;

способностью вызывать стойкий иммунитет после минимального количества введений (не более трех);

возможностью введения в организм способом, исключающим парентеральные манипуляции, например, нанесением на слизистые оболочки;

достаточной стабильностью, чтобы не допустить ухудшения свойств вакцины при транспортировке и хранении в условиях прививочного пункта;

умеренной ценой, которая не препятствовала бы массовому применению вакцины.

В течение последних лет широко применялись вакцины против гепатита В и начато практическое использование вакцин против гепатита А. Вакцины против гепатита В готовятся исключительно из поверхностного

антигена вируса гепатита В, поскольку, как было установлено, иммунитет, создаваемый этим антигеном, идентичен иммунитету к инфекции. Первой начала применяться вакцина, содержащая HBsAg, который извлекался из плазмы крови клинически здоровых антигеноносителей, очищался и подвергался инаktivации на случай присутствия вируса гепатита В или других микроорганизмов в исходном материале, к конечному продукту добавлялась в качестве адъюванта гидроокись алюминия. Такие вакцины получили название "плазменных". Ей на смену пришла вакцина, в которой действующим началом стал HBsAg, продуцируемый дрожжевыми клетками или культивируемыми клетками млекопитающих, после включения в геном этих клеток экспрессирующего гена поверхностного антигена, что дает практически неиссякаемый источник получения вакцин; эти вакцины стали называть "рекомбинантными". Плазменные и рекомбинантные вакцины обладают одинаково высокой иммуногенностью при незначительной частоте поствакцинальных осложнений и побочных реакций. Курс вакцинации из трех прививок способен обеспечить невосприимчивость к последующему заражению гепатитом В у более чем 99% привитых. За первое десятилетие (1981—1991гг.) прививки той или иной вакциной во всем мире получили около 100 млн. человек. Плазменные вакцины производили десятки больших и малых предприятий, в том числе в развивающихся странах, где гепатит В широко распространен (КНР, Южная Корея, Тайвань); рекомбинантные вакцины выпускают в настоящее время биопромышленные фирмы с передовой технологией в странах Западной Европы, США и Японии. Массовое применение рекомбинантных вакцин несколько сдерживается из-за их более высокой стоимости.

Три промышленные фирмы Запада [Смит Кляйн Бичем, Бельгия (Smith Kline Beecham); Пастер-Мерье, Франция (Pasteur-Merieux); Мерк Шарп и Доум, США (Merck Sharpe & Dohme)] изготавливают цельновирионную инаktivированную вакцину против гепатита А из вируса, выращенного в культуре ткани. Вакцина рассчитана на лиц, подвергаемых риску заражения, например, туристов, выезжающих в эндемичные по гепатиту А районы. При испытаниях на сотнях тысяч привитых, включая детей, вакцина показала хорошую иммуногенность, т.е. способность индуцировать образование вируснейтрализующих антител, и безвредность для привитых; для суждения об эпидемиологической эффективности этой вакцины потребуются проведение более длительных наблюдений. Принципиально аналогичные вакцины разработаны и освоены в промышленных масштабах в России, ФРГ и Японии. В Китайской Народной Республике была создана и массово применяется живая вакцина из аттенуированного варианта вируса гепатита А.

Вакцины против вирусных гепатитов С и Е находятся пока в стадии экспериментальных разработок.

ВАКЦИНЫ КОММЕРЧЕСКИЕ **(Commercial vaccines)**

Так называют вакцинные препараты, прошедшие все требуемые испытания и серийно изготавливаемые промышленным предприятием, специально сертифицированным национальными контрольными органами и имеющим лицензию на выпуск данного препарата. Понятие "коммерческие" не обязательно означает, что вакцина оплачивается потребителем, она может приобретаться за счет средств правительственных, благотворительных и иных организаций. Коммерческие вакцины, поступающие на международный рынок, обычно имеют дополнительный сертификат от Всемирной Организации Здравоохранения, если ее производство соответствует рекомендациям этой Организации. К числу коммерческих относятся несколько различных вакцин против гепатита А и гепатита В.

ВАКЦИНЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ **(Experimental vaccines)**

— препараты различной биологической (химической) природы, разработка которых преследует цель создания активного специфического иммунитета против конкретной болезни (или болезней). Понятие применимо также к вакцинным препаратам, находящимся на разных стадиях испытаний вплоть до окончательного лицензирования. Иногда такие препараты называют «кандидатами в вакцины».

На данный момент экспериментальными вакцинами могут считаться живая вакцина против гепатита А, вакцина против гепатита В из сердцевинного антигена вируса (НВсАg), все виды вакцин против гепатита С, рекомбинантная вакцина против гепатита Е.

ВЕРТИКАЛЬНАЯ ПЕРЕДАЧА ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ **(Vertical transmission of viral hepatitis)**

— передача вирусного гепатита от матери к потомству.

В районах, эндемичных по гепатиту В, вертикальная передача реализуется на протяжении нескольких поколений, что вероятно определяет высокую частоту носительства вируса гепатита В.

В настоящее время "вертикальную передачу" конкретизируют более точно, как "перинатальную передачу", что делает возможным охарактеризовать различные механизмы ее реализации:

- 1 — пренатальную — трансплацентарную;
- 2 — интранатальную — непосредственно в родах;
- 3 — постнатальную — после родов, во время ухода за ребенком и/или при его кормлении грудью.

В классической эпидемиологии под вертикальной передачей инфекции подразумевают передачу инфекционного агента половыми клетками. Такая передача при вирусных гепатитах отсутствует.

Перинатальная передача инфекции присуща гепатитам В, С, D и G. Особенно часто она реализуется в регионах с высоким уровнем заболеваемости гепатитом В. Считается, что перинатальная передача гепатита В обеспечила его сохранение и распространение в эпоху до широкого внедрения парентеральных манипуляций в практическую медицину. Заражение детей может происходить от матерей больных как острым, так и хроническим гепатитом В, а также вирусоносителей.

В настоящее время считается признанным положение о возможном пренатальном заражении плода гепатитом В. Однако вопрос о том, как часто происходит это заражение, окончательно не решен. Предполагается, что в регионах с высоким уровнем распространения гепатита В трансплацентарное заражение происходит у 5—15% детей, родившихся от матерей-носителей HBsAg. Вместе с тем, существует гипотеза о более частом внутриутробном заражении плода. При этом вирус гепатита В инфицирует плод, однако активной репликации вируса гепатита В в гепатоцитах не происходит. Для объяснения этого явления высказано несколько гипотез. Так, предполагается, что материнские анти-НВс оказывают супрессивное влияние на экспрессию вируса гепатита В и его антигенов. После рождения ребенка и элиминации из его организма анти-НВс происходит активация репликации ДНК ВГВ и развитие инфекционного процесса гепатита В. Другим объяснением служит предположение, что репликация вируса гепатита В может происходить только в зрелых гепатоцитах.

Интранатальное заражение ребенка происходит во время родов при прохождении через родовые пути, когда кожа ребенка значительно мацерирована. Высказывается предположение о возможном заражении новорожденных детей в результате заглатывания или аспирации околоплодных вод, в которых имеется вирус гепатита В. Кроме того, предполагают, что резкое сжатие матки (при угрозе аборта, в процессе родов) может привести к попаданию вируса из материнской крови в кровеносную систему плода. В качестве доказательства приводятся данные о возможном отсутствии инфицирования новорожденных детей после того, как их матерям, носителям вируса, было сделано кесарево сечение. Вместе с тем необходимо признать, что истинные механизмы интранатального заражения до сих пор окончательно не ясны. Заражение в родах составляет основную часть в перинатальной передаче гепатита В.

Постнатальное заражение после родов при тесном контакте с матерью-носителем вируса гепатита В происходит реже, чем интранатальное; это прежде всего связано с тем, что большинство детей уже инфицированы в родах. Представляет интерес, что грудное молоко матерей-вирусоносителей не играет большой роли в инфицировании их детей. Так, частота развития гепатита В между детьми, получавшими грудное вскармливание и искусственное, практически не отличается.

Заражение новорожденных детей от матерей-носителей вируса гепатита В зависит от многих причин. Известно, что дети, родившиеся от матерей с наличием HBsAg, подвержены повышенному риску

инфицирования гепатитом В. Вероятно, восприимчивость новорожденных детей, родившихся от матерей-носителей ВГВ с НВеАg, как и экспрессия НВеАg у матерей, генетически детерминирована. Этим предположением может быть объяснено, почему у некоторых этнических групп Китая, Тихоокеанского региона перинатальное инфицирование широко распространено, а в странах Африки и Латинской Америки этот путь передачи не столь интенсивен.

Профилактику перинатального гепатита В рекомендуется проводить с помощью вакцинации новорожденных, чьи матери имеют вирус гепатита В. Для повышения эффективности проводимой вакцинации рекомендуется вводить вакцину в сочетании с гипериммунным гаммаглобулином против гепатита В.

Перинатальное инфицирование дельта-вирусом встречается гораздо реже, чем при гепатите В. При этом развитие хронической дельта-инфекции у новорожденных детей регистрируется в единичных случаях.

При гепатите С роль перинатального инфицирования в распространении этой инфекции до конца не определена. Появление антител к вирусу гепатита С через 6-12 месяцев после рождения у детей, чьи матери имели антитела, может косвенно свидетельствовать о перинатальном инфицировании. Обнаружение РНК вируса гепатита С в сыворотках крови детей на 1-5 день после рождения делают правомерным предположение о наличии пренатального инфицирования и при этой инфекции.

ВЕСТЕРН-БЛОТИНГ ИЛИ ИММУНОБЛОТИНГ (Western blotting, immunoblotting)

— современный высокочувствительный метод идентификации белков, в том числе вирусных антигенов. Метод основан на комбинации гель-электрофореза и реакции антиген-антитело. Высокая степень разрешения достигается за счет электрофоретического разделения белков, глико- и липопротеинов и максимальной специфичностью детектирующих иммунных сывороток или моноклональных антител. В оптимально отработанных условиях иммуноблоттингом можно обнаруживать антиген в количествах менее 1 нг в испытуемом объеме. Технически иммуноблоттинг выполняется в три приема:

1) подлежащие анализу белки подвергаются разделению в полиакриламидном геле в присутствии денатурирующих веществ: додецилсульфата натрия или мочевины, этот процесс часто обозначают как SDS-PAGE; разделенные белки могут визуализироваться после окрашивания и сравниваться с эталонными образцами;

2) разделенные белки переносятся с геля путем наложения (блоттинга) на нитроцеллюлозный фильтр и фиксируются на нем; во многих случаях, но не всегда, при переносе сохраняются количественные соотношения белков;

3) на фильтры наносятся детектирующие поли- или моноклональные антитела, содержащие радиоизотопную или ферментную метку; для обнаружения связавшихся антител применяют также антивидовую меченую

сыворотку, иными словами, на заключительном этапе блотинг аналогичен твердофазным иммунологическим тестам.

Следует иметь в виду, что в данной постановке иммуноблотинга белки находятся в денатурированном состоянии, и поэтому могут не распознаваться антителами, специфическими по отношению к нативному белку, но зато при наличии сывороток ко всем составляющим пептидам одновременно выявляется весь антигенный спектр испытуемого белка. Иммуноблотинг достаточно широко используется в исследованиях строения вирусов гепатитов, в частности, для установления антигенного родства между отдельными штаммами. Высокая разрешающая способность иммуноблотинга позволяет получать хорошие результаты и в диагностической практике, когда требуется идентифицировать вирус в тканях или экскретах больного.

ВИРИОН (Virion)

— синоним термина вирусная частица (virus particle), основное таксономическое понятие вируса, характеризует, как правило, полностью сформированную частицу, состоящую из нуклеиновой кислоты, или генома (genome), белковой оболочки, или капсида (capsid) и, для некоторых вирусов, внешней оболочки (envelope). Вирион описывается по ряду признаков, главными из которых являются:

- размер;
- форма;
- стабильность по отношению к физическим и химическим воздействиям;
- плавучая плотность;
- коэффициенты седиментации;
- структура и химический состав компонентов.

Вирусный капсид кроме того имеет еще один важный таксономический признак, а именно, способ укладки структурных субъединиц, или, что то же самое, тип симметрии капсида: кубический, спиральный, смешанный. Вирионы пяти вирусов гепатитов человека: А, В, С, D и Е в настоящее время идентифицированы, но подробно изучены только два из них: вирионы гепатита В, иначе частицы Дейна, и вирионы гепатита А.

ВИРУЛЕНТНОСТЬ (Virulence)

— штаммовое свойство возбудителя, оно определяет, насколько полно представлены видовые (или типовые) патогенные свойства в отношении основного хозяина у данного штамма. При сравнении в строго контролируемых условиях нескольких штаммов их вирулентность может иметь количественное выражение. У вирусов гепатитов человека штаммы различной вирулентности описаны пока только для вируса гепатита А.

ВИРУС (Virus)

— микроорганизм, основной отличительной чертой которого является полная зависимость его репродукции от биологических структур и функций клетки-хозяина. По размеру вирусы мельче всех других микроорганизмов, они имеют относительно простое строение, но при достаточно сложном проявлении своих генных функций. В самом общем представлении вирус состоит из генома, каковым служит один из типов нуклеиновой кислоты (ДНК или РНК), и наружной оболочки, содержащей собственные белки, иногда в комплексе с небелковыми компонентами клеточного происхождения. Оболочка защищает геном от повреждений и обеспечивает начальные этапы взаимодействия вируса с восприимчивой клеткой. Из-за простоты вирус фигурально называют геном свободного образа жизни.

Вирусы подразделяются на семейства (пикорнавирусы, гепаднавирусы, аденовирусы и т.д.) по таксономическим характеристикам и на группы — по некоторым другим признакам. В вирусологической литературе встречается группирование вирусов по основным хозяевам (вирусы бактерий, растений, насекомых, животных); по тропизму (нейротропные, дерматотропные, пневмотропные, пантропные); по механизму действия (литические, онкогенные, вирусы-помощники); по способу передачи (кишечные, респираторные, передающиеся членистоногими) и т.п.

Вирусы являются возбудителями большинства известных гепатитов инфекционной природы.

ВИРУС ГЕПАТИТА А, ВГА (Hepatitis A virus)

— возбудитель гепатита А человека, впервые идентифицирован С. Фэйнстоном и соавт. в 1973 г. в экскретах экспериментально зараженного добровольца. По современной классификации относится к роду *Hepatovirus* в составе семейства *Picomaviridae*, однако имеет ряд особенностей в структуре генома и биологических свойствах, которые отличают его от остальных членов этого семейства. К настоящему времени детально изучено почти 30 разных штаммов (изолятов) ВГА и более 100 изолятов обследовано на предмет генетического родства между ними. Как оказалось, основная генетическая детерминанта, контролирующая выработку вируснейтрализующих антител, присутствует в неизменном виде во всех обследованных изолятах. В то же время наибольшие генные различия в пределах 15% от общей нуклеотидной последовательности регулярно обнаруживаются, главным образом, среди штаммов, имеющих различное географическое происхождение. На настоящий момент известно существование семи таких генных подтипов ВГА; штаммы, выделенные в России, принадлежат к подтипу IA.

Морфологически ВГА представляет собой сферические частицы диаметром 27-30 нм, построенные по типу икосаэдрической симметрии и

лишенные оболочки. Вирусный геном представлен линейной одноцепочечной РНК, состоящей из приблизительно 7500 нуклеотидных оснований, с общей молекулярной массой порядка 2,2 Мд. В нем определяются: (1) 5' — нетранслируемая область; (2) единичная рамка считывания, кодирующая структурные и неструктурные белки и (3) короткая 3' — нетранслируемая область, заканчивающаяся поли-А трактом. Геном ВГА имеет положительную полярность, т.е. вирусная РНК непосредственно выполняет матричные функции; стратегия трансляции, очевидно, такая же, как и у других пикорнавирусов. Белковая оболочка (капсид) ВГА построена из множественных копий четырех (по некоторым данным, трех) структурных протеинов, обозначаемых как VP1, VP2, VP3 и VP4;

Их мол. массы, вычисленные по предсказанной аминокислотной последовательности, составляют соответственно 33,2; 24,8; 27,8 и около 2,5 kd. Предполагают также наличие еще одного белка VP с мол. массой 2,4 kd, который связан с 5' — концом РНК и принимает участие в инициации трансляции (рис. 3).

Зрелые, т.е. содержащие полноразмерную РНК, вирионы ВГА имеют плавучую плотность в хлориде цезия, равную 1,32— 1,34 г/см³ и коэффициент седиментации в нейтральных растворах сахарозы порядка 156—160S. Кроме того в фекалиях больных и в препаратах из зараженных тканевых культур могут встречаться в небольших концентрациях частицы с иными значениями плавучей плотности (от 1,27 до 1,48 г/см³) и иными коэффициентами седиментации (50 и 90S). Они соответствуют т. н. дефектным вирионам, отличающимся от зрелых вирионов тем, что не содержат РНК или содержат только ее фрагменты, или же имеют повышенную проницаемость белковой оболочки.

ВГА считается одним из наиболее устойчивых вирусов человека к факторам внешнего воздействия. При 60° С он полностью сохраняется в течение часа, и лишь частично инактивируется за 10—12 часов, однако кипячение приводит к разрушению вируса за несколько минут. ВГА остается инфекционным в течение по крайней мере одного месяца после высушивания на твердой поверхности в условиях обычного помещения (25° С и 42% влажности). На выживаемости ВГА не сказывается реакция среды в пределах рН 3,0-10,0. Он устойчив к жирорастворителям, таким как эфир, хлороформ, фреон, генетрон и др. Эффективным методом стерилизации материалов, содержащих ВГА, является автоклавирование (12ГС 20 мин). Дезинфицирующие средства также достаточно эффективны: хлорамин в концентрации 2,0-2,5 мг/л полностью устраняет инфекционность ВГА за 15 мин перманганат калия (30 мг/л) — за 5 мин, 3% формалин — за 5 мин (при 25°С) йодистые соединения (3 мг/л) — за 5 мин; на поверхностях дезинфицирующий эффект может быть достигнут ультрафиолетовым облучением (197 мкВт/см² в течение 4 мин). Следует учесть, что приведенные данные были получены в экспериментах с использованием очищенных взвесей вируса в солевых растворах; в материалах, содержащих

органические вещества и плотные примеси, устойчивость ВГА значительно выше.

Изоляты ВГА удается адаптировать к росту в клеточных культурах, хотя адаптация происходит на протяжении нескольких пассажей, каждый из которых может длиться до 6-8 недель. В основе этого процесса, очевидно, лежит отбор вариантов вируса, способных размножаться в данной культуре. Даже после хорошей адаптации ВГА удовлетворительная продукция вируса отмечается на 10—14 день, обычно она составляет ТКИД50 в 1 мл клеточного лизата. Как правило, размножение ВГА в культивируемых клетках не сопровождается цитолитическими или каким-либо другим повреждающим клетки действием. Известно очень немного вариантов ВГА, способных вызывать незначительный цитопатогенный эффект. При размножении существенная часть вирусного потомства остается в прочной связи с внутриклеточными мембранами. Синтез отдельных компонентов ВГА в инфицированных клетках и сборка вирионов изучены недостаточно, однако, есть основания полагать, что они в общих чертах подчинены тем же закономерностям, которые свойственны другим пикорнавирусам, например, полиовирусам. Размножение ВГА в клетках не подавляется такими известными ингибиторами пикорнавирусного роста, как гуанидин и НВВ (2-а-гидроксибензил-бензимидазол). По предварительным данным, на размножение ВГА могут угнетающе воздействовать рибавирин, амантадин, пиразофурин, соли цинка и некоторые другие химические соединения.

Для обнаружения и количественного определения ВГА в разное время были предложены иммуноэлектронная микроскопия твердофазные радиоиммунный (с. 252) и иммуноферментный анализы; инфекционная активность ВГА может определяться титрованием на восприимчивых обезьянах, а для вариантов, адаптированных к культуре ткани, титрованием в соответствующей культуре по методу конечных разведений или методом бляшек. В последнее время для идентификации ВГА стали применяться ДНК-гибридизация и амплификация РНК в полимеразной цепной реакции.

В экспериментальных условиях ВГА способен размножаться в организме приматов, воспроизводя те или иные черты гепатита. Наиболее адекватной лабораторной моделью инфекции, вызываемой ВГА, считается шимпанзе. Кроме того, к этой инфекции оказались восприимчивыми некоторые виды обезьян Нового Света: усатые, рыжеголовые и краснобрюхие тамарины, обыкновенные игрунки, а также совиные, или панамские ночные, обезьяны. Окончательно не решен вопрос о возможности заражения в эксперименте человеческим ВГА мартышкообразных обезьян Старого Света, хотя известно, что в естественных условиях эти обезьяны переносят гепатит, вызываемый вирусом, родственным ВГА. Критериями экспериментальной гепатитной А инфекции у обезьян служат:

- 1) патологическое повышение уровней сывороточных ферментов АлАТ, АсАТ и ИЩД;
- 2) наличие характерных для острого гепатита изменений печеночной ткани;
- 3) экскреция ВГА с фекалиями, иногда присутствие вируса в печени, желчи и

сыворотке;

4) появление антител к ВГА, в том числе в виде иммуноглобулинов класса М.

ВИРУС ГЕПАТИТА В, ВГВ (Hepatitis B virus)

— возбудитель гепатита В, основной представитель семейства гепаднавирусов. ВГВ (частица Дейна) — сферическая частица диаметром 42 нм, состоит из ядра — нуклеоида, имеющего форму икосаэдра диаметром 28 нм, внутри которого находится двуцепочечная ДНК, концевой белок и фермент ДНК-полимераза. В состав нуклеоидного белка — НВсАg входит НВеАg (с. 160). Внешняя оболочка (толщиной 7 нм) образована поверхностным антигеном вируса гепатита В — НВsАg .

Вирус гепатита В во многом уникален (рис. 4). Его геном представлен двуцепочечной кольцевой молекулой ДНК — наименьшей из всех ныне идентифицированных ДНК у ДНК-содержащих вирусов. ДНК ВГВ состоит приблизительно из 3200 нуклеотидов, с колебаниями от 3182 до 3221 в различных изолятах вируса. Наружная минус цепь длиннее внутренней плюс цепи -на 15-45%. Минус цепь в двунитевой части имеет разрыв в 5'-конце, к которому ковалентно присоединен белок. В ДНК ВГВ идентифицированы 4 гена (S, С, Р, Х). Кроме того, в геноме вируса определены регуляторные последовательности ДНК, ответственные за синтез белков и репликацию вируса. Открытые рамки считывания определенных генов частично перекрывают друг друга, что обеспечивает высокую информационную емкость генома ВГВ (рис. 5).

Ген Р охватывает обширную зону протяженностью приблизительно в 840—850 нуклеотидов, кодируя белок с молекулярной массой 25000, обладающий ферментативной активностью (РНК-зависимая ДНК-полимераза).

Ген S содержит информацию о главном белке оболочки вируса — НВsАg. Этому гену предшествуют две зоны: pre-S1 и pre-S2. Ген S и указанные две зоны кодируют три белка: основной белок (ген S), состоящий из 226 аминокислот, обнаруживаемый в гликозилированной (gp 27) и негликозилированной форме (p 24); средний (ген S и pre-S2), существующий в единожды и дважды гликозилированных формах (gp 33); большой (ген S, pre-S2, pre-S1) белок, находящийся в негликозилированной (p 39) и единожды гликозилированной (gp 42) форме. Область pre-S1 кодирует белок, прикрепляющийся к рецептору IgA на поверхности гепатоцита, тем самым способствуя проникновению вируса в клетку. Область гена pre-S2 несет информацию об участке связывания с полимеризованным альбуминовым рецептором, локализованным также на гепатоците.

Ген С, состоящий из 183-185 аминокислот, кодирует белок нуклеокапсида — НВсАg. Перед геном С расположена зона pre-Cоге; синтезированный на ее основе белок является регуляторным или сигнальным в синтезе ядерного антигена.

Ген X кодирует белок, состоящий из 154 аминокислот с молекулярной массой около 16000, который активирует экспрессию всех генов вируса гепатита В.

Репликация генома вируса гепатита В во многом отлична от таковой у других ДНК-содержащих вирусов (рис. 6). Она начинается с проникновения вириона в гепатоцит с разрушением внешней оболочки частицы Дейна. При помощи ДНК-полимеразы происходит достройка одноцепочечных участков короткой цепи ДНК ВГВ с образованием РНК-репликативного посредника (прегенома) с одновременной транскрипцией и трансляцией, т. е. с синтезом вирусспецифических белков. Образовавшийся пренуклеоид включает в себя прегеномную РНК- и ДНК-полимеразу. Следующим этапом репликации является обратная транскрипция, т. е. синтез полной цепи ДНК на РНК матрице при помощи вирусспецифической ДНК-полимеразы, обладающей свойствами обратной транскриптазы (ревертазы) с последующим разрушением прегеномной РНК. Затем на минус цепи ДНК ВГВ происходит синтез неполной цепи ДНК ВГВ. Образовавшаяся кольцевая структура ДНК ВГВ вместе с ДНК-полимеразой включается в нуклеокапсид вируса и мигрирует в цитоплазму гепатоцита, где формируется наружная оболочка вируса, состоящая из HBsAg и липидов клетки. Как только новая вирусная частица выходит из гепатоцита, синтез плюс цепи ДНК ВГВ прекращается. Различия во времени выхода из гепатоцита вирусных частиц определяют вариабельность длины плюс цепи ДНК ВГВ. Кроме включения ДНК ВГВ в состав потомства вирусных частиц, она может интегрироваться в геном гепатоцита.

Синтез белков вируса гепатита В регулируется на уровне транскрипции и трансляции. Усилители транскрипции активируют экспрессию генов вируса, действуя преимущественно в клетках печени. На протяжении длительного времени считалось, что гепатоциты являются единственными клетками организма, где может происходить синтез вируса гепатита В. Идентификация последовательностей ДНК и белков вируса в клетках почек, селезенки, поджелудочной железы, кожи, костного мозга и клетках крови опровергло это положение. Вместе с тем доказано, что максимальная экспрессия генов вируса гепатита В, и прежде всего S-гена, происходит только в печени, возможно, под влиянием стероидных гормонов.

Одним из уникальных свойств вируса гепатита В является его взаимосвязь с развитием первичного рака печени. В настоящее время можно считать доказанной роль этого вируса в развитии опухоли. ВГВ может быть обнаружен в сыворотках крови и цитоплазме гепатоцитов больных острым и хроническим гепатитом, а также у носителей вируса

При электронной микроскопии определяются две морфологические формы: частицы, имеющие оптически плотное ядро, содержащие ДНК ВГВ, и неполные частицы — без ДНК. ВГВ имеет плавучую плотность в хлориде цезия — 1,24-1,26 г/см³ и коэффициент седиментации в нейтральных растворах сахарозы — 110 S. Концентрация вирусных частиц в сыворотках крови с наличием HBsAg колеблется от 10 частиц в 1 мл до количеств,

недоступных выявлению с помощью электронной микроскопии. Некоторые сыворотки крови с наличием ВГВ инфекционны даже в разведениях 10^{-7} — 10^{-8} . Инфекционность ВГВ в сыворотке крови сохраняется при $30-32^{\circ}\text{C}$ в течение 6 месяцев; при -20°C — 15 лет; после прогревания до $+60^{\circ}\text{C}$ — 4 часа; при 98°C — в течение 1 минуты сохраняется частично, а через 20 мин исчезает полностью; при обработке сухим жаром (-160°C) разрушается в течение 1 часа; обработка бета-пропиолактоном в сочетании с ультрафиолетовым облучением снижает инфекционность ВГВ-содержащей плазмы примерно в 10 миллионов раз. Частицы ВГВ чувствительны к эфиру и неионным детергентам, которые разрушают внешнюю оболочку вириона, освобождая при этом нуклеокапсид.

Многочисленные попытки культивирования ВГВ в различных клеточных культурах были неудачны.

Для обнаружения и количественного определения ВГВ применяют иммуноэлектронную микроскопию и определение ДНК-полимеразной активности. Косвенным доказательством наличия ВГВ в исследуемом материале может быть выявление ДНК ВГВ в тесте гибридизации и амплификации, а также в иммуноферментном или радиоиммунном анализе по наличию НВсAg, выделенного из состава частицы Дейна после обработки детергентами.

В экспериментальных условиях ВГВ способен размножаться в организме человекообразных обезьян, полностью воспроизводя клинико-морфологические проявления, характерные для гепатита В, кроме желтухи.

ВИРУС ГЕПАТИТА D, ВГД (Hepatitis Delta virus)

— возбудитель гепатита D (Дельта гепатита). ВГД не принадлежит ни к одному из известных семейств вирусов животных. По своим свойствам ВГД наиболее близок к вириодам и сателлитным вирусам растений. В 1977 г. итальянский исследователь М. Риссетто при помощи метода флюоресцирующих антител обнаружил в гепатоцитах больных хроническим гепатитом В антиген, отличный от антигенов вируса гепатита В. Выявленный антиген был назван дельта-антигеном. Эксперименты по заражению шимпанзе материалом, содержащим дельта-антиген, продемонстрировали, что он является частью трансмиссивного агента (дельта-агента или ВГД), вызывающего гепатит, отличный от других вирусных гепатитов.

ВГД — сферическая частица (рис. 8) со средним диаметром 36 нм (с колебаниями от 28 до 39 нм), состоящая из ядра (НДАg) и внешней оболочки, образованной поверхностным антигеном вируса В. Плавающая плотность в градиенте CsCl — $1,25/\text{см}^3$. Морфологически частицы ВГД, циркулирующие в крови больных дельта-гепатитом или носителей ВГД, сходны с частицами Дейна, но с менее четко очерченным ядерным антигеном.

Геном ВГД представлен одонитевой, циклической молекулой РНК, состоящей приблизительно из 1700 нуклеотидов. В ВГД, циркулирующем в

крови больных острой или хронической дельта-инфекцией, РНК ВГД образует палочковидную неразветвленную структуру. Характер плотной упаковки генома определяется высокой степенью комплиментарности нуклеотидов, входящих в его состав. Причем, сочетание пар оснований гуанин-цитозин, составляет до 60%. Анализ нуклеотидных последовательностей РНК ВГД нескольких изолятов вируса выявил их частичную гетерогенность (от 72,1% до 92,0% гомологии). В геноме ВГД имеется несколько открытых рамок считывания, как на геномных, так и на антигеномных нитях РНК. Причем, в отличие от вирионов и сателлитных вирусов растений в РНК закодирован вирусспецифический полипептид — HDaAg (пятая открытая рамка считывания, локализованная на комплементарной зоне РНК ВГД).

Выявлено две разновидности HDaAg с молекулярными массами в 24 и 27 кД. На их поверхности расположен общий эпитоп, определяемый при помощи моноклональных антител человеческого происхождения. Считается, что малая форма HDaAg необходима для репликации ВГД, а большая для постройки вирусной частицы. Дельта-антиген локализуется в ядрах инфицированных гепатоцитов, в ядрышках и/или нуклеоплазме.

HDaAg имеет выраженную РНК-связывающую активность. Связывание происходит благодаря узнаванию антигеномной уникальной вторичной структуры РНК ВГД, что определяет строгую специфичность связывания и объясняет отсутствие взаимодействия с другими вирусными и клеточными РНК. При нагревании ВГД происходит укрепление связи HDaAg с РНК, которая становится устойчивой к действию мочевины, гуанидина или меркаптоэтанола. Дельта-антиген устойчив к нагреванию, действию кислот и нуклеаз, но разрушается в присутствии щелочей и протеаз. Он обладает антигенной активностью и может быть использован для конструирования диагностических препаратов.

Механизм прикрепления, проникновения и раздевания ВГД в клетках мало изучен. Вместе с тем считается, что HBsAg, покрывающий дельта-антиген, кодированный S-геном вируса гепатита В (включая pre-S1, pre-S2 и S-зону), необходим для прикрепления ВГД к поверхности гепатоцита. При этом в отличие от частиц Дейна, в которых HBsAg представлен частицами с pre-S1, pre-S2 и S-пептидами в соотношении 1:1:4, в дельта-вирусе это соотношение составляет 1:5:95.

Инфицированные гепатоциты содержат как геномные (+), так и антигеномные (-) молекулы РНК ВГД в соотношении 5-30:1. РНК ВГД представлена линейными и циклическими формами. Общее количество молекул РНК ВГД может достигать 100000-300000 копий в одной клетке.

Репликация РНК ВГД происходит в ядре зараженного гепатоцита; по аналогии с вирионами она может быть описана следующим образом: на кольцевой молекуле геномной РНК (+) при помощи клеточного фермента (возможно ДНК-зависимой РНК-полимеразы II) синтезируется комплиментарная (-) цепь РНК. Синтез нуклеиновой кислоты осуществляется согласно модели раскручивающегося кольца с вытеснением

5' конца РНК с последующим синтезом плюс-цепи. Возможно, антигенные нити РНК сворачиваются в кольцо с последующим синтезом геномных РНК ВГД. Расщепление линейных олигомерных структур РНК осуществляется при помощи клеточных ферментов. Процесс РНК РНК копирования может происходить по симметричному и асимметричному пути.

Вопросы, связанные с транскрипцией и трансляцией гена, кодирующего НВAg, до сих пор полностью не решены. Имеется скудная информация и о таких этапах морфогенеза, как сборка и выход вируса из гепатоцита.

Вирус гепатита D не может участвовать в развитии гепатитной инфекции без одновременной репликации вируса гепатита В. Этот факт определяет две возможные формы их взаимодействия:

одновременного инфицирования ВГВ и ВГД — коинфекция и инфицирования ВГД носителя вируса гепатита В — суперинфекция. Характер взаимосвязи этих вирусов определяется не только использованием НВsAg для формирования внешней оболочки ВГД, но и другими, до конца непонятными взаимодействиями. Так, ВГД ингибирует репликацию ВГВ, приводя к уменьшению экспрессии НВsAg и угнетению активности ДНК-полимеразной активности в течение острой инфекции. Одним из возможных объяснений этого факта являются данные о стимуляции дельта-вирусом внутриклеточного синтеза интерферона, который вызывает ингибирование репликации ВГВ.

Последнее время получены экспериментальные данные, что дельта-вирус может размножаться в организме приматов и без участия вируса гепатита В, но при этом никаких повреждений не наблюдается. Предположительно наружная оболочка дельта-вируса формируется из клеточных белков, вследствие чего его обнаружение затруднено.

Анализ инфекционной активности дельта-вируса показал, что она приблизительно на пять порядков ниже по сравнению с ВГВ. Инфицирование дельта-вирусом может вызвать острое заболевание, заканчивающееся выздоровлением или формированием хронического носительства ВГД. Экспериментальное заражение дельта-вирусом человекообразных обезьян-носителей НВsAg и сурков-носителей вируса гепатита сурков вызывает острую суперинфекцию. При этом через 2 недели после заражения в гепатоцитах животных удается идентифицировать дельта-антиген, который по своим физико-химическим и иммуногенным свойствам идентичен дельта-антигену из гепатоцитов больного человека. Полученный при экспериментальной дельта-вирусной инфекции у сурков дельта-антиген с успехом используется для приготовления коммерческих диагностических препаратов, применяющихся для выявления серологических маркеров дельта-инфекции у людей.

Дельта-вирусную инфекцию удалось также воспроизвести и при заражении дельта-вирусом пекинских уток-носителей вируса гепатита пекинских уток.

Дельта-вирус может быть обнаружен в гепатоцитах и в крови больных острой и хронической дельта-инфекцией. Применение иммуноэлектронной микроскопии, при которой используются антитела к HBsAg, позволяет изучать морфологию дельта-вируса. Маркерами, свидетельствующими о наличии дельта-вируса в исследуемом материале, служат дельта-антиген и/или РНК ВГД.

Для обнаружения дельта-антигена в биопсийном или аутопсийном материале применяют метод флюоресцирующих антител и иммунопероксидазные методы, когда комплекс дельта-антигена и антител к нему, меченных пероксидазой хрена, визуализируют при помощи гистохимической реакции на пероксидазу.

В сыворотке крови дельта-антиген определяют при помощи иммуноферментного или радиоиммунного анализа лишь только после того, как исследуемый материал обрабатывается неионными детергентами (твин, тритон и др.), разрушающими наружную оболочку вируса, тем самым делая доступными антигенные детерминанты HDAg.

Детекцию РНК ВГД проводят при помощи кДНК-гибридизации с зондами, полученными генноинженерным путем, или же методом амплификации кДНК ВГД, позволяющим выявлять до 10^3 молекул РНК ВГД.

Культивирование ВГД в клеточных линиях, в том числе печеночного происхождения с интегрированным геномом ВГВ, до сих пор были неудачны. Вместе с тем, описаны эксперименты по продукции ВГД в линии клеток гепатомы человека (HUN-7) и почек мартышек (COS7) после их трансфекции РНК ВГД.

ВИРУС ГЕПАТИТА G, ВГС (Hepatitis G virus)

— возбудитель гепатита G. **Вирус гепатита G**, также как GBV-A, GBV-B, GBV-C и ВГС, относят к семейству Flaviviridae. Геном вируса представлен одноцепочечной РНК с позитивной полярностью. По своей организации геном ВГС подобен РНК ВГС т.е. структурные гены расположены у 5' области генома, а неструктурные у 3' конца.

На обоих концах генома расположены нетранслируемые зоны. Протяженность РНК ВГС, в различных изолятах вируса колеблется от 9103 до 9392 нуклеотидов. Одна открытая рамка считывания несет информацию о вирусспецифическом полипептиде, состоящем из 2873-2910 аминокислотных остатков. Сравнение последовательностей геномов GBV-A, GBV-B, GBV-C и ВГС с ВГС продемонстрировало, что их РНК не обладает более чем 32% идентичности, подтверждая тем самым постулат о самостоятельности этих вирусов.

Известно, что на 5' и 3' — нетранслируемых регионах вирусного генома имеются элементы, необходимые для регуляции жизнедеятельности вируса. Исследования по анализу последовательностей дали противоречивые результаты. Так, при клонировании крайних 5' последовательностей этих

участков двух вирусных изолятов из Америки и одного из Западной Африки не удалось обнаружить такие элементы. Стартовый кодон (AUG) инициации вирусного полипротеина расположен в позиции 552 (нумерация по изоляту PNF2161) вблизи от начала E1 региона РНК. Установлено, что происходящие в У — регионе вставки и выпадения нуклеиновых кислот сдвигают открытую рамку считывания РНК ВГГ, приводя к появлению дефектного "core" белка или возможно полного его отсутствия. Эти результаты позволили высказать предположение о использовании ВГГ капсидных белков других, возможно еще неоткрытых, вирусов или же клеточных белков, выполняющих в данном случае роль структурных полипротеинов. После определения полной последовательности нуклеиновых кислот РНК ВГГ оказалось, что в отличие от РНК ВГС в E1 и E2 регионе отсутствует гипервариабельная область. Было высказано предположение об отсутствии главных генотипов. Существование же генотипов возможно на уровне суптипов и изолятов. Вопрос о генотипах GBV-C и ВГС остается по-прежнему открытым, а опубликованные данные по анализу различных изолятов вируса противоречивы. Тем не менее высказывается предположение о наличии как минимум 3-х генотипов и нескольких субтипов вируса. По данным И. Мушавар с соавт., изоляты из Западной Африки относят к 1 генотипу, в котором выделяются два субтипа — 1a и 2b, в Европе и Северной Америке чаще удается выявить генотип 2a и 2b, а в Азии — 3. Исследование генетической гетерогенности 354 нуклеотидного фрагмента 5'-нетранслируемого региона ВГГ, в 42 изолятах вируса из 14 стран (в том числе России), выявило два уровня геномной вариабельности: на уровне индивидуальной инфекции и уровне изолята.

Исследование неструктурного региона РНК ВГО и экспериментальное экспрессирование кодированных им белков определило наличие пяти белков, информация о которых находится в зонах NS2, NS3, NS4b, NS5a и NS5b. Их вес находится в пределах от 20×10^3 до 70×10^3 дальтон. Эти белки выполняют функции: протеазы, хеликазы и РНК-зависимой РНК-полимеразы.

Представляют интерес данные, полученные при изучении плавучей плотности частиц ВГО в градиенте сахарозы до и после их обработки неионным детергентом — "Твин-80", позволившие предположить наличие липидной оболочки у вируса. Ассоциация ВГГ с липидами может мешать взаимодействию с антителами во время персистенции вируса.

Основным маркером, применяемым для выявления вируса гепатита G, диагностики и изучения эпидемиологии гепатита G, является РНК-ОВС/НОВ, выявляемая методом амплификации с предварительным этапом обратной транскрипции (RT-PCR), при которой синтезируется кДНК. Для синтеза олигонуклеотидных праймеров использовали информацию о последовательностях участка РНК, кодирующего хеликазу (NS3). Этот выбор был сделан из-за высокой консервативности (83-99%) данного региона в различных изолятах вируса. Однако дальнейшие исследования выявили, что при тестировании некоторых образцов могут отмечаться ложнонегативные результаты, несмотря на наличие в них возбудителя. Учитывая это, для

конструирования диагностикумов дополнительно стали использовать праймеры, информация о которых закодирована в 5' нетранслируемом регионе РНК-GBV-C/HGV.

В настоящее время фирмами "Boehringer Mannheim GmbH" ("Бёрингер Манхейм") и "Abbott" ("ЭББОТТ") выпускаются диагностикумы для выявления РНК — методом RT-PCR. В первом из них используются праймеры из 5'нетранслируемом и NS5a региона. Учет результатов проводится в ИФА с помощью биотин- авидинового комплекса. Диагностикум обладает высокой чувствительностью — 8×10^2 . В диагностикуме фирмы "ЭББОТТ" применена лигазная технология проведения PCR ("Abbott Lex Probe System"). Оба диагностикума пока рекомендованы только для научных исследований. В большинстве лабораторий мира применяются самостоятельно изготовленные препараты, что определяет расхождение результатов тестирования. Проведенный во Франции внешний контроль качества исследований РНК GBV-C/HGV (21 лаборатория) выявил, что эти расхождения прежде всего определялись различиями в чувствительности применяемых препаратов (в 7 лабораториях чувствительность составляла 38-77%).

По аналогии с гепатитом С большие надежды связывали с выявлением антител к GBV-C/HGV. Основой для разработки диагностических препаратов стала информация о антигенных эпитопах, кодированных РНК GBV-C. В качестве вирусного антигена был использован оболочечный антиген E2, возможно представляющий собой главную мишень для гуморального иммунитета. Участок РНК, кодирующий E2 антиген, был клонирован и введен в клетки яичника китайского хомячка (СНО), которые продуцировали антиген. При помощи аффинной хроматографии проводили очистку E2 антигена и использовали при конструировании ИФА-диагностикума, предназначенного для выявления анти-E2. Исследование сывороток крови, полученных от больных гепатитом и здоровых лиц, выявило, что в подавляющем большинстве случаев позитивный результат обнаружения анти-E2 был отмечен при отсутствии РНК-GBV-C/HGV. Эти данные свидетельствуют, что в отличие от гепатита С, выявление антител при гепатите G не может быть использовано для поиска вирусоносителей, а пригодно для регистрации уже прошедшей инфекции и проведения эпидемиологических исследований для оценки распространения инфекции в различных группах населения.

ВИРУС ГЕПАТИТА С, ВГС (Hepatitis C Virus)

— возбудитель гепатита С. Ранее обозначали как вирус, вызывающий гепатит "ни-А, ни-В", передающийся парентерально, или агентом, который вызывает гепатит с формированием тубулярных структур в цитоплазме гепатоцитов. ВГС. был идентифицирован группой американских исследователей под руководством М. Хоутона в 1989 году путем клонирования генома и установления его принадлежности к

самостоятельному вирусному агенту, ассоциированному с посттрансфузионным гепатитом «ни-А, ни-В».

Несмотря на то, что не удается получить ВГС в количествах, позволяющих провести его исчерпывающее электронномикроскопическое и вирусологическое изучение, определены следующие характеристики вируса гепатита С: диаметр вириона — 50 нм (по данным различных исследователей от 30 до 60 нм);

чувствительность к действию хлороформа; наличие белковой оболочки, коэффициент седиментации — не менее 150 S. Исследование плавучей плотности ВГС, полученного *in vivo* и *in vitro*, установило различия в их коэффициентах седиментации. Вирус, выделенный из плазмы больного острым гепатитом С и экспериментально зараженной шимпанзе, имел плавучую плотность в градиенте сахарозы — 1,06 г/см³, тогда как плотность вируса полученного на культуре клеток, — 1,12 г/см³. Считают, что более низкая плавучая плотность ВГС, полученного *in vivo*, определяется его ассоциацией с липопротеинами низкой плотности, что может способствовать проникновению вируса в гепатоцит. Обнаружение в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С частиц с высокой плавучей плотностью 1,17 г/см³ связывают с наличием комплекса ВГС с антителами. ВГС инактивируется при температуре +60° С — в течение 30 минут, а при 100° С — за 2 минуты.

Геном ВГС представлен одонитевой линейной молекулой РНК положительной полярности протяженностью около 9400 нуклеотидов. Результаты клонирования и полного секвенирования РНК ВГС, а также физико-химические характеристики вируса позволили отнести ВГС к семейству Флавивирусов, выделив в отдельный род Гепацивирусов. Сравнительный анализ РНК ВГС с геномами других вирусов, входящих в данное семейство, выявил сходство с фрагментами геномов вирусов Денге второго типа и вируса пятнистости гвоздики (группа кариновирусов). Кроме того, зарегистрированы так называемые «локальные» гомологии (не более 16 нуклеотидов в регионе) с пестивирусами (вирус холеры свиней и вирус бычьей диареи). Наличие гомологии РНК ВГС и с геномами вирусов растений позволило предположить, что ВГС занимает промежуточное положение в эволюции вирусов между вирусами животных и растений.

Организация генома ВГС подобна организации геномов других флавивирусов (например, вируса желтой лихорадки). В РНК ВГС выделяют зоны, кодирующие структурные и неструктурные (функциональные) белки.

Гены, кодирующие структурные белки, расположены у 5' области генома вируса, а неструктурные — у 3' области. На концах РНК ВГС имеются неcodирующие участки размером приблизительно 340 и 60 оснований. РНК ВГС содержит единственную открытую рамку считывания, несущую информацию о вирусспецифическом полипротеине, размером около 3000 аминокислотных остатков, который, благодаря действию нескольких протеолитических энзимов вирусного и клеточного происхождения, разделяется на отдельные белки.

Установлено, что 5' область генома ВГС, кодирующая структурные белки вируса, короче аналогичных областей флави- и пестивирусов. Считается, что эта зона контролирует синтез четырех белков: Кор-белка — негликолизированного гидрофильного протеида (р 19), считающегося нуклеокапсидным белком; двух оболочечных белков, кодированных зоной E1 (р18 и р33) и E2, ранее идентифицированной как зона ВГС-NS1, (р38 и р72) и небольшого белка с неустановленной функцией. Белки, синтезированные с участков гена E1 и E2, считают гликопротеидами внешней оболочки вируса гепатита С (Env). Они играют роль в прикреплении и проникновении вируса в клетку. Высказывается предположение, что белки, кодируемые структурной зоной РНК ВГС, могут быть мишенью для нейтрализующих и протективных антител, т.е. эти белки, возможно, будут использованы для изготовления вакцины против гепатита С.

Область РНК ВГС, кодирующая неструктурные белки, состоит из следующих участков: NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a и NS5b. Белки, синтезированные с зон NS2 (р 23) и NS4 (р10 и р27), предположительно связывают с клеточной мембранной функцией. Белок, кодированный NS4a зоной, — многофункциональный полипротеид. Он обладает стабилизирующей функцией и способствует протеиназной/хеликазной активности белка, кодированного зоной, NS3. Кроме того, он регулирует фосфорелирование белка (р70), кодированного зоной NS5a, который обладает функцией репликазы. Кристаллографический анализ ВГС — хеликазы продемонстрировал наличие трех доменов, необходимых для репликации вируса. Предполагают, что информация, полученная при изучении данных структур, может стать основой изготовления лекарственных препаратов, ингибирующих ВГС- репликацию. Зона NS5b несет информацию о белке (р56), функция которого окончательно не установлена, однако считается, что он представляет собой РНК-зависимую РНК- полимеразу, необходимую для репликации вируса.

На 5' и 3' — концах РНК ВГС расположены нетранслируемые регионы. На 3' конце он состоит приблизительно из 50 нуклеотидов — полипиримидиновый (или полипуриновый) тракт.

Особенностью ВГС является чрезвычайно высокая гетерогенность его генома. Сравнительный анализ РНК изолятов ВГС, выделенных не только в различных странах или в пределах одного государства, но даже от одного и того же больного на протяжении инфекции, выявил их вариабельность. Отличия в нуклеотидных и аминокислотных последовательностях определены в участках РНК, кодирующих как структурные, так и неструктурные белки. Вместе с тем установлено, что максимальная гетерогенность генома регистрируется в генах, кодирующих оболочечные белки вируса. Выделяют два гипервариабельных участка РНК ВГС. Первый из них протяженностью в 90 нуклеотидов, расположен на 5' конце E2 гена (HVR1 — hypervariable region). Вторым (HVR2) гипервариабельный участок РНК ВГС (21 нуклеотид) примыкает к 3' концу HVR1. Изучение последовательностей РНК ВГС у больных, чей организм ответил или не

ответил на лечение препаратами интерферона, позволил выявить участок РНК в NS5a регионе, возможно отвечающим за резистентность к лечению (interferon-sensitivity determining region — ISDR).

По сравнению с вирусом гепатита В и ВИЧ, ВГС имеет более короткий период времени полужизни частицы вируса и более высокий уровень продукции. Эти показатели для вируса гепатита С составляют — около 3-х часов и $1,1 \times 10^{12}$ синтезированных вирионов в день, а для ВГВ и ВИЧ соответственно 24 и <6 часов и 10^{11} и $>10^{10}$ вирионов в день.

Анализ последовательностей РНК многочисленных изолятов ВГС, полученных в различных регионах мира, выявил существование основных групп вируса, обозначаемых типами или генотипами (с гомологией нуклеотидных последовательностей в РНК ВГС между ними менее 72%). Идентифицировано, как минимум, шесть основных генотипов вируса гепатита С, обозначаемых римскими цифрами от I до VI (по Х. Окомото), или арабскими цифрами от 1 до 6 (по П.Симоне). Кроме того, исследования изолятов ВГС, полученных в Юго-Восточной Азии, позволили дополнительно выявить 5 генотипов (7—11). Сравнительный анализ гомологии РНК ВГС различных генотипов установил наличие более 100 субтипов (уровень гомологии между различными субтипами внутри генотипа — 72-86%). Кроме того, наличие различий в последовательностях в 1-14% определяет существование множественных вариантов вируса или квазивидов вируса. У инфицированного ВГС пациента одновременно могут находиться многие миллионы различных квазивидов ВГС. Их существование объясняют "ускользанием" вируса из-под иммунологического контроля организма, что определяет появление постоянно меняющихся антигенных структур вируса. Происходит постоянное соревнование между образованием новых антигенных вариантов и выработкой антигеннейтрализующих антител. Причем победителем постоянно оказывается вирус, а не иммунная система. Быстрое изменение вируса гепатита С лежит в основе длительного, возможно иногда и пожизненного, носительства ВГС.

Филогенетический анализ РНК ВГС позволил предположить, что разделение ВГС на генотипы могло произойти от 500 до 2000 лет назад, а разделение генотипа 1 на субтипы 1a и 1b более 300 лет назад.

При генотипировании ВГС, проведенном в различных регионах мира, установлено, что наибольшее распространение имеют генотипы 1a, 1b, 2a, 2b и 3a. Они доминируют в Европе, Северной Америке, Азии и Океании. В Европейских странах генотип 1b составляет — 50—91% (Германия—59%, Бельгия—65%, Венгрия—84%, Италия (Сицилия)—91%), а генотип 1a—не более 40% (Германия-32%, Дания-40%, Франция-35%). В США превалирует субтип 1a, который получил даже обозначение как "американский генотип ВГС". Частота выявления генотипов 1a и 1b в США в среднем составляет 37% и 30% соответственно. Все остальные генотипированные вирусы представлены не более чем в 10%. В Японии, Тайване, Китае (особенно в Южном Китае), Сингапуре, Индонезии и Южной Корее наиболее часто

типировать генотип 1b "японский генотип ВГС" (за исключением Филиппин, где частота генотипа 1a достигает-54,5%).

Генотипы 2a и 2b имеют более ограниченное распространение в мире, чем генотипы 1a и 1b, и имеют меньший удельный вес среди генотипов, представленных на данной территории. Наиболее часто 2 генотип представлен в странах Востока. Генотип 3 наиболее распространен в Таиланде (до 50%), Северной Европе (в Великобритании до 25%) и Австралии.

В странах Средней Азии, Северной и Центральной Африке широко представлен 4 генотип ВГС. Так, среди доноров носителей ВГС в Египте он представлен в 30-40%. Генотип 5a часто выявляется среди больных хроническим гепатитом в Южной Африке, а 6 генотип был идентифицирован в Гонконге.

В Узбекистане и России доминирует генотип 1b. Генотипирование ВГС имеет большое значение в определении стратегии интерферонотерапии хронического гепатита С и в эпидемиологических исследованиях. Считается, что больные, инфицированные ВГС генотипа 1b, имеют более тяжелое течение инфекции и хуже отвечают на лечение препаратами интерферона.

Применение генотипирования ВГС при изучении распространения гепатита С в различных группах населения продемонстрировало некоторые различия в частоте выявления того или иного генотипа в зависимости от пути инфицирования. Так например, в Европейских странах генотип 1a и 3a ассоциируется с заражением, произошедшим при внутривенном введении наркотиков, а 1b при переливании контаминированной ВГС крови или плазмы. В Италии установлено, что среди пациентов с ВИЧ-инфекцией чаще выявляется 1a генотип. Распространение того или иного генотипа ВГС связано с миграцией населения.

Наличие ВГС в исследуемом материале (сыворотка или плазма крови, форменные элементы крови, печеночная ткань, полученная при биопсии или аутопсии), может быть определено при выявлении РНК ВГС методом амплификации генов и ее вариантами: лигазная цепная реакция, НАСБА, Квантиплекс. Коммерческий диагностический набор для выявления РНК ВГС, выпускаемый фирмой "Roche" — "Ап1рисог" (Рош-Ампликор), позволяет выявлять 100 и более копий вируса в 1мл. Помимо качественного варианта ПЦР-анализа разработан и количественный, что особенно важно для оценки эффективности проводимой терапии. Для определения генотипов ВГС может быть использовано секвенирование значительных по протяженности участков РНК. Однако, учитывая потребность в генотипировании ВГС, разработаны тесты, основанные на анализе амплифицированных участков РНК ВГС, характерных для конкретного генотипа и/или субтипа вируса. Методологически это сводится: к амплифицированию участков Кор или NS5 гена; анализу 5' NCR, Кор или NS5b фрагментов гибридизацией с типоспецифическими пробами.

Косвенным показателем наличия того или иного генотипа ВГС может служить определение серотипа вируса. Обнаружение типоспецифических В-

клеточных эпитопов, кодированных регионами NS4a и NS4b, делает возможным проведение серотипирования. Разработаны лабораторные и коммерческие варианты для серотипирования ВГС методом ИФА. Фирма Мюрекс (Murex Diagnostics, Dartford, UK) представила тест для определения серотипа ВГС с 1 по 6, используя для этого пептиды, кодированные NS4 зоной РНК ВГС. К сожалению, серотипирование не дает возможность разграничить субтипы ВГС (например, 1a и 1b). При проведении серотипирования анти-ВГС необходимо помнить, что полученный результат может свидетельствовать как о текущей, так и о ранее перенесенной инфекции, вызванной ВГС, без наличия у данного пациента вируса.

Информация о репликации ВГС до сих пор крайне ограничена и в большинстве случаев носит противоречивый характер. Это положение можно объяснить частично крайне низкими концентрациями вируса в организме больных и носителей ВГС, а также отсутствием, до недавнего времени, доступной модели экспериментальной модели гепатита С. Однако исследования, проведенные в России (Институт вирусологии им. Д. И. Ивановского) и в других странах (Канада), позволили разработать доступные экспериментальные модели "in vivo" и "in vitro". Продемонстрирована способность ВГС вызывать вирусспецифическую гибель новорожденных мышей, инфицированных в мозг. Репродукция ВГС получена в первичных культурах клеток головного мозга мышей-сосунков, а также в культуре клеток почки эмбриона свиньи. Другая модель "in vivo", созданная в Канаде, основана на имплантации линии клеток гепатомы человека (Нuh-7) в печень голых мышей. После заражения Нuh-7 клеток ВГС удавалось найти последовательности РНК ВГС в клетках печени и сыворотках крови мышей.

ВИРУС ГЕПАТИТА E, ВГЕ (Hepatitis E virus)

— возбудитель гепатита E, ранее известного как гепатита ни-А, ни-В с фекально-оральным механизмом передачи. Описан впервые М. С. Балаяном и соавт. в 1983 г. по данным обследования экскретов добровольца, экспериментально зараженного материалом от больных ГЕ людей. По основным фенотипическим признакам ВГЕ мог бы быть причислен к семейству калицивирусов, однако состав и организация его генома полностью исключают эту таксономическую принадлежность. Можно лишь предполагать, что ВГЕ в единственном пока числе представляет отдельный род вирусов. Изоляты ВГЕ из различных географических регионов (Индия, Бирма, Пакистан, Средне-Азиатские республики СНГ, Мексика) в антигеном отношении сходны между собой, в пределах разрешающей способности использованных для этих целей метода иммуноэлектронной микроскопии, а также серологических реакций с рекомбинантными антигенами.

Частицы ВГЕ представляют собой округлые образования диаметром около 32 нм (вариации от 27 до 34 нм), построенные из идентичных структурных элементов и лишенные оболочки. Вирусным геномом является одноцепочечная РНК позитивной полярности.

Клонирование генома вируса позволило характеризовать РНК ВГЕ по химическому строению и генным функциям. Полноразмерная РНК насчитывают около 7500 нуклеотидных оснований и включает в себя три независимые открытые рамки считывания (ОРС), каждая из которых кодирует синтез определенного белка или группы белков. Геном организован таким образом, что на N — концевой аминокислотной последовательности располагаются неструктурные белки, а на С-концевой — структурные.

Такое расположение белков свойственно калици- и тогавирусам, но не пикорнавирусам. Отдельные структурные белки ВГЕ были экспрессированы в кишечной палочке и с помощью бакуловирусного вектора в клетках насекомых. Такие белки послужили антигенным аналогом ВГЕ при разработке твердофазного иммуноферментного теста для определения антител к вирусу (анти-ВГЕ), а также создания экспериментальных вакцин.

Частично очищенный ВГЕ седиментируется при 183S и имеет плавучую плотность 1,29 в градиенте тартрата калия с глицеролом, по другим данным в хлориде цезия выявляются две фракции ВГЕ, соответствующие плотностям 1,30 и 1,35 г/см³.

ВГЕ хорошо сохраняется при температуре -20°C и ниже, однако, хранение при температурах выше 0°C и особенно последовательное замораживание-оттаивание ведет к быстрому разрушению вируса. Он чувствителен также к воздействию хлор- или йодсодержащих дезинфектантов. ВГЕ не удавалось адаптировать к размножению в клеточных культурах при использовании обычных методов культивирования, однако, персистентная инфекция была достигнута, когда клетки печени и почек, извлеченные из экспериментально зараженных обезьян на высоте заболевания, ко-культивировали с "бессмертными" клеточными линиями.

Идентификация ВГЕ ранее производилась методом иммуноэлектронной микроскопии, в настоящее время для этой цели широко используются кДНК гибридизация и ПЦР. В специализированных научных учреждениях для выделения может проводиться заражение лабораторных приматов. Известно, что более 10 видов обезьян Старого и Нового Света восприимчивы к гепатитной Е инфекции; но наиболее часто лабораторной моделью ГЕ служат яванские макаки (*Macaca fascicularis*). О развитии инфекции судят по:

- повышению уровней сывороточных аминотрансфераз;
- экскреции вируса с фекалиями;
- образованию вирусспецифических антител; и
- патоморфологическим изменениям печеночной ткани.

У зараженных ВГЕ обезьян значительно чаще, чем у больных людей, отмечается двухфазный подъем аминотрансфераз, в частности, АЛАТ: первый приходится на 6-12 день после заражения, и второй — на 21-27 день. Второй подъем, как правило, совпадает по времени с появлением патоморфологических признаков острого гепатита.

В печени обезьян на высоте развития инфекции может быть обнаружен антиген ВГЕ, выявляемый методом флюоресцирующих антител (МФА). Этот

антиген располагается в цитоплазме гепатоцитов в виде небольших светящихся гранул на фоне сохранившейся структуры клеток.

В результате успешного клонирования генома ВГЕ стало возможным изготавливать рекомбинантные и синтетические антигены, пригодные для использования в серологических тестах, главным образом, иммуноферментном анализе. Антигенным компонентом таких тестов служит комбинация белков, или их фрагментов, кодируемых ОРС2 и ОРС3, которые, как считают, располагаются на поверхности вириона ВГЕ. Несмотря на отдельные сомнения в отношении специфичности выявляемых таким способом антител, данные методы нашли широкое применение в диагностической практике.

ВИРУС, ПЕРЕДАЮЩИЙСЯ ГЕМОТРАНСФУЗИЕЙ (Transfusion-transmitted virus, TTV)

— термин, предложенный для обозначения ДНК-содержащего вируса, передающегося парентерально. TTV был выделен недавно от больного посттрансфузионным гепатитом. Природа и свойства этого вируса остаются неизученными, а связь с заболеванием пока не доказанной.

ВИРУСНАЯ ПЕРСИСТЕНЦИЯ (Viral hepatitis in pregnancy)

ВИРУСНАЯ ПЕРСИСТЕНЦИЯ (Virus persistence) - сохранение вируса в функционально активном состоянии в клетках организма или культур ткани за пределами тех сроков, которые характерны для острой инфекции. Соответственно, инфекции, обусловленные феноменом вирусной персистенции, называют персистентными вирусными инфекциями. Как правило, они протекают при менее выраженных по сравнению с острой инфекцией клинических проявлениях, либо вовсе без них.

Выделяют три группы персистентных вирусных инфекций:

хронические,
латентные и
медленные.

Хронические инфекции отличаются от двух других тем, что присутствие вируса определяется относительно просто с помощью лабораторных методов; к их числу относятся, например, хронические формы вирусного гепатита В. При латентных инфекциях, типичных, в частности, для герпесвирусов, возбудитель маскирован в тканях, и его выявление возможно при обострениях. При медленных инфекциях, представителем которых может считаться болезнь Крейцфельда-Якоба, вирусная персистенция приходится на чрезвычайно длительный (несколько лет) инкубационный период, предшествующий медленно развивающемуся заболеванию.

В клеточных культурах вирусная персистенция воспроизводится при заражении клеток нецитопатогенными возбудителями, когда их размножение не сопровождается нарушениями структуры и основных биологических функций клетки; такие клетки в свою очередь сдерживают вирусную

репликацию путем выработки интерферона. Персистентно инфицированные клетки могут длительное время поддерживаться в серийных пассажах. Известны примеры экспериментального выведения клеточных линий в состоянии персистентной инфекции вирусом гепатита А и вирусом гепатита Е. Другим механизмом персистенции является интеграция вирусного генома в хромосомы клетки-хозяина, в таком виде в клеточных линиях сохраняются онкогенные вирусы. В этой связи следует отметить, что поверхностный антиген гепатита В обнаруживается в клеточных линиях, происходящих из первичной гепатоклеточной карциномы; последняя, как установлено, этиологически ассоциирована с гепатитной В инфекцией. Продукция этого антигена в некоторых клеточных линиях, в том числе известных под названием PLC/PRF/5 и гепатомы Александра (Alexander hepatoma cell line), столь велика, что они могут рассматриваться как источник получения антигена для диагностических целей. Вследствие вирусной персистенции отдельные клеточные линии оказываются спонтанно контаминированными разнообразными агентами, включая и те, которые происходят из тканей организма, из которых исходно извлекались клетки, или из биологических компонентов (например сыворотки), входящих в состав питательных сред. Это обстоятельство должно быть принято во внимание при использовании клеточных линий в вирусологической работе.

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ (Viral hepatitises in pregnancy)

— имеют свою специфику. Гепатит может быть вызван вирусами гепатитов А, В, С, Д и Е и иметь весь спектр проявлений, характерных для инфекций, вызываемых этими возбудителями. В структуре вирусных гепатитов, регистрируемых у беременных женщин, от 40— 70% составляют гепатиты, передающиеся с кровью, т.е. гепатиты В, С и Д, что возможно, связано с более частыми медицинскими манипуляциями, получаемыми этой группой населения. Обычно регистрируемая частота вирусных гепатитов у беременных женщин близка к заболеваемости этой возрастной группы на данной территории.

Общей особенностью всех вирусных гепатитов, протекающих на фоне беременности, является повышенная частота и выраженность холестатических проявлений: зуд кожи; более интенсивная желтуха; повышенный уровень щелочной фосфатазы; гиперхолестеринемия; гиперлипопротеинемия. Выраженность холестаза определяется сочетанием функциональных изменений желчевыводящей функции печени во время беременности с патологическим повреждением гепатоцитов в процессе инфекции. Тяжесть течения вирусного гепатита обычно нарастает с увеличением срока беременности. По исходам заболевания вирусные гепатиты, протекающие у этой категории больных, практически не отличаются от гепатитов, регистрируемых у небеременных женщин.

При остром гепатите у беременных часто происходит спонтанное прерывание беременности. Причем, в большинстве случаев выкидыш или преждевременные роды наступают в разгар болезни и связаны с интоксикацией. Прерывание беременности приводит к резкому утяжелению болезни. Учитывая это, считается, что искусственное прерывание беременности в остром периоде заболевания противопоказано. Младенческая смертность зависит от степени доношенности ребенка. Установлено, что недоношенные дети, родившиеся от матерей, больных острым гепатитом В, погибают в два раза чаще, чем доношенные. У детей, родившихся от матерей, больных вирусными гепатитами, чаще регистрируются сопутствующие гнойно-воспалительные заболевания.

Актуальную проблему представляет гепатит Е, когда он поражает беременных. В этих случаях регистрируется повышенная, по сравнению с другими гепатитами, частота тяжелых и фульминантных форм заболевания. Фульминантные и тяжелые формы гепатита Е у беременных женщин, особенно на поздних сроках характеризуются: нарастанием тяжести к 4—6 дню желтушного периода, что обусловлено интоксикацией организма; ухудшением состояния в первые трое суток после родов; гемоглобинурией, связанной с гемолизом эритроцитов; геморрагическим синдромом с повышенной кровопотерей в родах;

развитием острой печеночной недостаточности, сопровождающейся комой и энцефалопатией. Причины частого развития фульминантного гепатита Е у беременных женщин окончательно не ясны; предполагают, что на развитии процесса сказывается гормональный дисбаланс, усиливающий высвобождение токсичных цитокинов из поврежденных Купфферовских клеток.

ВИРУСОЛОГИЯ **(Virology)**

— область науки, объектом познания которой являются вирусы. В полном смысле вирусология изучает вирусы бактерий, растений, насекомых, животных и человека. Соответственно, существуют общие вирусологические методы и специфические, применяемые в работе с конкретными вирусами. Вирусы как возбудители заболеваний человека являются предметом изучения медицинской вирусологии.

ВИРУСЫ ГЕПАТИТОВ **(Hepatitis viruses)**

— вирусы, способные вызывать специфическое поражение печени, называемое гепатитом. Они относятся к разным таксономическим группам и имеют разные биологические свойства. Объединяющим признаком служит только способность вызывать гепатит у человека. К вирусам гепатитов относят: вирус гепатита А, вирус гепатита В, вирус гепатита С, вирус

гепатита D или [дельта-гепатита](#), вирус [гепатита E](#), вирус [гепатита F](#) и вирус [гепатита G](#). Предполагают существование других пока неидентифицированных вирусов гепатита. Кроме того, гепатит может вызываться такими вирусами, как вирус [желтой лихорадки](#), [герпесвирусы](#), [вирус краснухи](#), вирусы [Коксаки](#), вирус [лихорадки Ласса](#), вирусы [лихорадок Марбург-Эбола](#) и другими, составляя часть генерализованного процесса. Известны также вирусы гепатитов животных, как-то: собак (аденовирус), мышей (коронавирус), уток (энтеровирус) и вероятно, [обезьян](#).

ВИРУСЫ ГРУППЫ ГЕРПЕСА И ГЕПАТИТ (Hepatitis caused by herpesviruses)

ВИРУСЫ ГРУППЫ ГЕРПЕСА И ГЕПАТИТ. Из вирусов группы герпеса (семейство герпесвирусов) с гепатитом могут быть этиологически связаны вирус простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна-Барра (ВЭБ) и вирус ветряной оспы — опоясывающего лишая, каждый из которых имеет собственную антигенную специфичность. У лиц с нормальным иммунитетом эти вирусы вызывают гепатит редко и, как правило, в легкой форме, однако, у больных с расстройствами иммунологических функций, в частности, с подавленным клеточным иммунитетом, присоединение инфекции, вызванной указанными вирусами, ведет к развитию тяжелого гепатита часто со смертельным исходом. В этих случаях гепатит проявляется как часть генерализованного процесса. Системные поражения, включая патоморфологические изменения в печени, несут все черты, свойственные герпесвирусным инфекциям. Отличительным признаком их могут служить характерные внутриядерные включения, определяемые в эпителии желчных путей, гепатоцитах и Купфферовских клетках. При общем сходстве клинико-эпидемиологических характеристик каждая из инфекций имеет некоторые, нечетко выраженные, особенности. Так, для герпеса, вызываемого ВПГ, свойственно поражение плода (внутриутробная инфекция) и новорожденных, а также более старших детей с хроническими расстройствами питания. Для инфекции ЦМВ кроме перечисленного известны случаи заболевания детей и взрослых после переливаний, особенно множественных, цельной крови. Гепатит при инфекции ВЭБ чаще встречается у подростков и молодых взрослых; в отдельных случаях он приобретает затяжное течение, напоминая хронический активный гепатит. Вирус ветряной оспы — опоясывающего лишая вызывает гепатит почти исключительно у лиц с дефектами иммунитета всех возрастов. Лабораторная диагностика герпесвирусных гепатитов предполагает выделение и идентификацию возбудителя из крови, носоглоточных смывов и везикулярной жидкости; особенно убедительными бывают находки вируса в биоптатах печени. Определение антител в сыворотках, хотя и применяется в лабораторной практике, не всегда может дать однозначный ответ, поскольку:

при персистирующей инфекции антитела, в том числе иммуноглобулины класса M, присутствуют в значительной части популяции;

иммунный ответ часто бывает нарушен вследствие сопутствующих иммуносупрессивных процессов.

Для серологического подтверждения инфекции ВЭБ используется гетерофильная агглютинация по методу Пауля-Буннелля. Считается, что, по крайней мере, в части случаев лечебный эффект достигается введением ацикловира в больших дозах. Специфическая профилактика инфекций отсутствует.

ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПРИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ (Extrahepatic lesions in viral hepatitides)

— обозначают специфические патологические изменения в органах и тканях за пределами печени, происходящие при участии того же этиологического агента, который вызвал или способен вызывать заболевания печени. Эти поражения могут быть обусловлены как прямым цитотоксическим действием вируса, так и разнообразными иммунопатологическими реакциями, в которых вирус гепатита играет роль пускового механизма.

Наиболее подробно внепеченочные осложнения изучены при вирусном гепатите В. Их патология оказывается так или иначе причинно связанной с образованием и отложением в тканях т.н. иммунных комплексов. Клиническими проявлениями таких внепеченочных поражений при гепатите В считают

- артриты;
- узелковые полиартерииты;
- гломерулонефриты;
- ревматические полимиалгии;
- вторичные смешанные криоглобулинемии, и
- папулезные акродерматиты детей (синдром Джиганотти-Крости).

С появлением методов, позволяющих определять геном вируса гепатита В или его фрагменты непосредственно в клетках и тканях зараженного организма, возможности изучения внепеченочных поражений существенно расширились. При хроническом гепатите В ДНК вируса постоянно обнаруживается в лимфоидных клетках, а также у некоторых больных в эпителии желчных путей, поджелудочной железе, почках, коже и других органах. При тяжелых острых формах гепатита В с летальным исходом во многих органах (лимфоузлы, селезенка, половые железы, щитовидная железа, поджелудочная железа, почки, надпочечники) удается определять низкомолекулярные структуры ДНК, напоминающие репликативный посредник вируса. Патогенетическое значение этих находок пока не ясно. На лабораторных моделях гепатита В в виде пекинских уток и канадских лесных сурков, зараженных соответствующими гепаднавирусами было показано последовательное вовлечение в инфекционный процесс печени, поджелудочной железы, селезенки, лимфоузлов и костного мозга. При вирусном гепатите А существование внепеченочных депо размножения

вируса предполагается, хотя экспериментальных доказательств не получено. Внепеченочные поражения при гепатитах С, D и E мало изучены, главным образом, из-за отсутствия адекватных лабораторных моделей.

ВНУТРИБОЛЬНИЧНАЯ ИНФЕКЦИЯ (Nosocomial или hospital infection)

— инфекция, распространяемая в пределах лечебного учреждения в силу особенностей его деятельности; под этим термином рассматривается заражение одного больного от другого, равно как и заражение персонала от больного. Частота появления и степень распространения каждой внутрибольничной инфекции определяются, с одной стороны ее природой, конкретно, контагиозностью, с другой — организацией лечебного процесса и обустроенностью самого учреждения.

К числу внутрибольничных инфекций всегда относили вирусные гепатиты, поскольку в условиях больницы эффективно реализуются как фекально-оральное заражение, присущее гепатиту А и гепатиту Е, так и передача заразного начала через кровь, характерная для гепатита В, гепатита С и гепатита D. Наблюдения последних десятилетий свидетельствуют, что среди всех гепатитов в аспекте внутрибольничного инфицирования наибольшую актуальность представляет гепатит В. Основным источником заражения считается кровь больного, в которой концентрация вируса может достигать 10^8 инфекционных для обезьян единиц в одном мл.; кроме того вирус может содержаться в слюне, моче, фекалиях, молоке, сперме, синовиальной жидкости и других материалах. Больничные процедуры, при которых может происходить заражение гепатитом В, представляют по существу все парентеральные манипуляции с использованием недостаточно стерилизованного инструментария, и кроме того попадание крови одного больного на раневые поверхности другого. Для больничного персонала опасность заражения гепатитом В связана со случайными порезами и уколами во время работы с контаминированным инструментарием, пипетированием растворов, содержащих кровь больного, а также с проникновением вируса через микротравмы с различных предметов (приборы, инструменты, перчатки, халаты и т.п.).

Профилактика внутрибольничных инфекций сводится к тщательному соблюдению противоэпидемического режима.

ВОДНЫЙ ПУТЬ ПЕРЕДАЧИ ГЕПАТИТА (Water-borne transmission of hepatitis)

— передача заразного начала через воду, используемую для пищевых или хозяйственных целей. Потребление контаминированной воды является частой причиной возникновения гепатита А и гепатита Е. Отдельные вспышки этих инфекций напрямую связаны с фекальным загрязнением источников питьевого водоснабжения. Последние могут служить резервуаром вируса на протяжении ограниченного отрезка времени, скажем, в результате однократного попадания нечистот, или на протяжении

длительного периода, как следствие общего неблагополучного в санитарном отношении состояния территории.

Оба вируса, т.е. вирус гепатита А и вирус гепатита Е, могут сохраняться в воде длительное время. Поэтому при анализе групповой заболеваемости гепатитами А и Е вероятность водного пути инфицирования рассматривается в первую очередь. Профилактика гепатитной инфекции, передающейся водным путем состоит в-

поддержании источников водоснабжения в надлежащем санитарном состоянии;

деконтаминации воды при подозрении на попадание в нее вируса, например, посредством хлорирования;

в неблагополучных районах — рекомендации по использованию воды для питья и приготовления пищи только после кипячения.

На распределении гепатитов А и Е может неблагоприятно сказываться нехватка воды для хозяйственных и домашних нужд, даже, если попадание вируса в системы водоснабжения исключается. Этот фактор не имеет непосредственного отношения к водному пути передачи гепатитов, но должен самым серьезным образом приниматься во внимание при рассмотрении конкретной эпидемической ситуации.

ВСТРЕЧНЫЙ ИММУНОЭЛЕКТРОФОРЕЗ, ВИЭФ (Counter immunoelectrophoresis)

Вирус гепатита метод выявления антигенов или антител, основанный на образовании видимого преципитата в агаровом или агарозном геле в месте встречи антигена и антител, диффундирующих навстречу друг другу под действием электрического поля. Встречный иммуноэлектрофорез имеет многочисленные модификации, различающиеся по времени проведения фореа, буферным растворам, напряжению электрического поля и т. д.

В конце 60-х и начале 70-х годов встречный иммуноэлектрофорез широко применяли для детекции HBsAg. По своей чувствительности этот метод превосходит реакцию преципитации в геле в 2—4 раза. Результаты реакции можно учитывать через 1,5— 3 часа после начала фореа. Модификации постановки метода позволяют проводить реакцию по определению иммунологической идентичности, аналогично реакции преципитации в геле, а также выявлять антитела к HBsAg.

ВТОРИЧНЫЙ РАК ПЕЧЕНИ (Secondary [metastatic] liver cancer)

— метастатическое поражение печени при злокачественных опухолях внепеченочного происхождения.

Гепатит алкогольный острый.

Развивается после приема большого количества алкоголя, а также при хроническом злоупотреблении алкогольными напитками, как при

неизменной ранее печени, так и на фоне имеющегося уже заболевания (жировой гепатоз, хронический гепатит, цирроз печени).

Симптомы и течение. Жалобы: боли в правом подреберье или верхней половине живота различной интенсивности, тошнота, рвота, может повышаться температура до 38°C. Через 1-2 суток появляется желтуха. Асцит (накопление жидкости в брюшной полости) явление непостоянное. Одновременно у больных могут наблюдаться явления хронического алкоголизма: тремор рук, полиневриты (боли, слабость, нарушение чувствительности в нижних конечностях), психические расстройства в виде эмоциональной неустойчивости. Алкоголь действует токсическим образом на печеночные клетки (гепатоциты), вызывая в них дистрофию — нарушение внутриклеточных структур, в более тяжелых случаях — некроз, т.е. полное их разрушение. В зависимости от глубины процесса гепатит длится от 1 до 3 месяцев и заканчивается выздоровлением или переходом в цирроз печени.

Распознавание. Обязательна четкая связь с алкогольным эксцессом, выявление увеличения печени при пальпации и ультразвуковом исследовании с диффузными изменениями структуры. При биохимическом анализе крови наблюдается повышение уровня активности специфических проб: аланинаминотрансферазы, гамма-глутаминпептидазы, повышение билирубина, нарушение белкового состава в виде понижения альбуминов и повышения фракции гамма-глобулинов. Точный диагноз можно поставить при лапароскопии (осмотр печени через лапароскоп) с биопсией печени.

Лечение. Первые две-три недели постельный режим, назначается диета # 5, обязательно большое количество фруктовых соков, исключение алкоголя. Витамины группы В внутримышечно, метионин, липокаин, карсил или эссенциале в инъекциях и капсулах. После купирования клинических проявлений гепатита больному рекомендуется полностью отказаться от употребления спиртных напитков.

Альтернативные и нетрадиционные методы лечения

При гепатитах рекомендуется носить или держать при себе следующие камни: бирюза, горный хрусталь, лунный камень, малахит, топаз.

Гепатит алкогольный острый.

Развивается после приема большого количества алкоголя, а также при хроническом злоупотреблении алкогольными напитками, как при неизменной ранее печени, так и на фоне имеющегося уже заболевания (жировой гепатоз, хронический гепатит, цирроз печени).

Симптомы и течение. Жалобы: боли в правом подреберье или верхней половине живота различной интенсивности, тошнота, рвота, может повышаться температура до 38°C. Через 1-2 суток появляется желтуха. Асцит (накопление жидкости в брюшной полости) явление непостоянное. Одновременно у больных могут наблюдаться явления хронического алкоголизма: тремор рук, полиневриты (боли, слабость, нарушение чувствительности в нижних конечностях), психические расстройства в виде эмоциональной неустойчивости. Алкоголь действует токсическим образом на печеночные клетки (гепатоциты), вызывая в них дистрофию — нарушение

внутриклеточных структур, в более тяжелых случаях — некроз, т.е. полное их разрушение. В зависимости от глубины процесса гепатит длится от 1 до 3 месяцев и заканчивается выздоровлением или переходом в цирроз печени.

Распознавание. Обязательна четкая связь с алкогольным эксцессом, выявление увеличения печени при пальпации и ультразвуковом исследовании с диффузными изменениями структуры. При биохимическом анализе крови наблюдается повышение уровня активности специфических проб: аланинаминотрансферазы, гамма-глутаминпептидазы, повышение билирубина, нарушение белкового состава в виде понижения альбуминов и повышения фракции гамма-глобулинов. Точный диагноз можно поставить при лапароскопии (осмотр печени через лапароскоп) с биопсией печени.

Лечение. Первые две-три недели постельный режим, назначается диета # 5, обязательно большое количество фруктовых соков, исключение алкоголя. Витамины группы В внутримышечно, метионин, липокаин, карсил или эссенциале в инъекциях и капсулах. После купирования клинических проявлений гепатита больному рекомендуется полностью отказаться от употребления спиртных напитков.

ГЕМОДИАЛИЗ И ГЕПАТИТ

(Hemodialysis and hepatitis)

- больные с хроническими поражениями почек, получающие регулярное лечение гемодиализом, относятся к группам риска по вирусным гепатитам B, C, D и G.

Среди больных отделений гемодиализа регистрируется как повышенная частота вирусных гепатитов, так и значительное количество хронических бессимптомных носителей HBsAg и лиц с антителами к вирусу гепатита C. Многократные парентеральные вмешательства, прежде всего, регулярные сеансы гемодиализа, частое наличие общих аппаратов для гемодиализа, не поддающихся полноценной стерилизации, частые гемотрансфузии, иммунодепрессивная терапия и тесный контакт между больными определяют высокий уровень распространения инфекции. Характерной чертой гепатита В у больных, находящихся на гемодиализе, является преобладание безжелтушных форм заболевания с длительной HBs-антигемемией, частым наличием в сыворотке крови HBeAg и развитием хронического гепатита.

Среди медицинского персонала, обслуживающего таких больных, частота выявления серологических маркеров инфицирования вирусами гепатитов В, С и D значительно превосходит уровень их определения среди здорового населения и медицинских работников других категорий. Инфицирование вирусами гепатитов В и D медицинских работников отделений гемодиализа часто приводит к развитию острого гепатита, который нередко имеет тяжелое и даже фульминантное течение.

Профилактику гепатита В в отделениях гемодиализа проводят с помощью вакцинации больных и сотрудников. Среди больных высок

процент лиц, не отвечающих или слабо отвечающих выработкой антител к HBsAg.

ГЕМОСОРБЦИЯ (Hemosorption)

— метод лечения тяжелых форм поражения печени как вирусной, так и невирусной этиологии (токсические гепатиты). Суть метода заключается в удалении из крови больного токсических веществ посредством ее пропускания через сорбент. В качестве сорбента наиболее часто применяют активированный уголь. Общий объем крови при проведении гемосорбции за сеанс может достигать 50-60 литров.

В настоящее время разработаны другие варианты гемосорбции: лимфосорбция, плазмасорбция, иммуносорбция и т. д.

ГЕМОФИЛИЯ И ГЕПАТИТ (Hemophilia and hepatitis)

- больные гемофилией имеют очень высокую вероятность заражения вирусными гепатитами, передающимися с кровью — гепатиты В, С и D. Больные гемофилией, имеющие дефицит факторов свертывающей системы крови (при гемофилии А-VIII фактор; при гемофилии В-IX фактор; при гемофилии С-XI фактор) страдают от обильных кровотечений и повторяющихся кровоизлияний в суставы, мышцы, под кожу, во внутренние органы. Для купирования их требуется постоянное введение крови и ее препаратов (криопреципитат, концентраты факторов VIII и IX), что в конечном итоге и определяет столь высокий риск инфицирования указанными гепатитами.

Нарушения функции печени отмечаются у значительного процента (50-90%) больных гемофилией. Гистологические исследования биоптатов печени, позволяющие судить о выраженности поражения печени у больных гемофилией, носят ограниченный характер, что связано с повышенным риском проведения у них биопсии из-за возможного кровотечения (до 1% осложнений). Вместе с тем, имеющиеся данные свидетельствуют, что около 15% пациентов имеют цирроз печени и 7% — хронический активный гепатит.

Гепатит В у больных гемофилией, в подавляющем большинстве случаев, протекает в субклинической или безжелтушной форме заболевания. О значительном распространении вируса гепатита В свидетельствует повышенная частота выявления антител к HBsAg и HBcAg, которая может достигать 70—90%, в то время как число носителей HBsAg составляет всего 3—5%, хотя половина из них имеют HBeAg.

Высказывается предположение, что у части больных, несмотря на циркуляцию в крови анти-HBs, в гепатоцитах сохраняется персистенция вируса гепатита В.

Для защиты от гепатита В больных гемофилией, не имеющих анти-HBs, настоятельно рекомендуется вакцинация. Однако при проведении вакцинации необходимо учитывать, что больные гемофилией могут плохо

вырабатывать поствакцинальные антитела, что, возможно, связано с нарушением иммунного статуса организма, обусловленного воздействием вводимого VIII фактора, или в случае инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека.

Гепатит D не имеет столь широкого распространения среди больных гемофилией, как гепатит B. Случаи острой дельта-инфекции встречаются крайне редко. Вместе с тем, частота выявления антител к дельта-антигену среди носителей HBsAg составляет около 30 %.

Гепатит C широко распространен среди больных гемофилией. Частота выявления антител к вирусу гепатита C (с 100-3) среди данной группы больных колеблется от 60-66% (Россия, Австралия, Испания, Франция) до 80-90% (Германия, Великобритания, Тайвань). Причем, частота выявления антител напрямую зависит от количества парентеральных манипуляций, получаемых этими больными. Обнаружение вируса гепатита C в препаратах крови (фактор VIII и IX), а также регистрация заболевания после их введения, свидетельствуют о частом внедрении инфекции, в том числе и через эти препараты крови.

ГЕННАЯ ИНЖЕНЕРИЯ (Genetic engineering)

- новая отрасль молекулярной биологии, занимающаяся проблемами, связанными с искусственными модификациями гена. Конечной целью генно-инженерных экспериментов является изменение наследственных признаков организма в выгодную для исследователя сторону. Генная инженерия получила должное развитие в вирусологии, где нашли применение такие методические приемы как: конструирование

рекомбинантных генов, способных экспрессировать вирусспецифические белки в клетках неестественных хозяев, как-то бактерий, дрожжей, насекомых и растений; на этих принципах, например, осуществлена разработка рекомбинантной дрожжевой вакцины против гепатита B ;

удаление из генома вируса или направленное изменение его последовательностей, контролирующих вирулентность, и получение тем самым аттенуированных вариантов или получение аналогичным способом вариантов, имеющих полезное свойство, например, способность размножаться в тканевых культурах;

пересадка генов, кодирующих синтез клеточных рецепторов вируса, от одного вида животного другому, ведущая к созданию новой, иногда более доступной, лабораторной модели вирусной инфекции;

встраивание генома вируса или его фрагментов, в геном другого микроорганизма, возможно также и вируса, с целью получения реплицирующегося вектора, способного при введении в микроорганизм воспроизводить нужные иммуногены ; данный прием используется, например, при попытках приготовить вакцину против гепатита B посредством включения гена поверхностного антигена вируса гепатита B в геном осповакцины.

Генная инженерия также дает много ценных фактических сведений, необходимых для понимания структуры и функций генетического аппарата вирусов.

ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ **(Gene therapy)**

- способ лечения некоторых генетических заболеваний, основанных на манипуляциях с геномом соматических клеток с целью устранения дефекта гена на уровне ДНК. Лечебный эффект достигается за счет замены дефектных участков гена на нормальные, дополнения новыми нуклеотидными последовательностями и иногда блокирования порочной функции. Транспортировка целого гена или его фрагментов в клеточное ядро осуществляется с помощью рекомбинантных векторов, чаще всего в виде инфекционного аденовируса, и в составе липосом, а также прямыми методами: через специфические рецепторы или путем электростатического взаимодействия носителя с геном-реципиентом.

Генная терапия находится на начальном этапе своего развития. Известны примеры успешной замены дефектного гена, ответственного за продукцию трансмембранного регулятора, на аналогичные нормальные генные последовательности, что приводило к улучшению состояния больных гепатобилиарным циррозом, который является проявлением тяжелой генетической болезни — кистозного фиброза. Можно ожидать, что в будущем с помощью генной терапии станет возможным устранять интеграцию ДНК вируса гепатита В в геном гепатоцитов. Существуют определенные этические нормы, регулирующие деятельность врачей и экспериментаторов при проведении генной терапии.

ГЕПАДНАВИРУСЫ **(Hepadnaviridas)**

- от “hepar” — печень; DNA — ДНК — семейство вирусов, включающее вирус гепатита В ; вирус гепатита сурков ; вирус гепатита земляных и древесных белок ; вирус гепатита пекинских уток ; вирус гепатита цапель. Серологические исследования предполагают наличие **гепаднавирусов** и у других животных.

Признаками, объединяющими вирусы в одно семейство, являются: сходная структура вириона; циркулярная ДНК; общая стратегия вирусного генома; общность вирусных антигенов; тропизм к клеткам печени; персистенция вирусной инфекции с различными ее проявлениями; ассоциация с первичным гепатоклеточным раком.

Близость проявлений инфекций, вызываемых гепаднавирусами с гепатитом В, позволяет применять сурков, земляных белок и пекинских уток для экспериментального моделирования гепатита В и апробации новых лекарственных средств.

ГЕП-А-ИНВАК (Hep-A-invac)

- инактивированная вакцина против **гепатита А**, разработанная в Институте полиомиелита и вирусных энцефалитов РАМН в 1986-1990гг. Вакцина содержит вирус гепатита А (штамм HAS-15), выращенный в клетках обезьяньих почек линии 4647, лицензированной для изготовления инактивированных биопрепаратов медицинского назначения;

вирус очищается от балластных примесей методом хроматографии на пористых кремнеземах и инактивируется формальдегидом; конечный продукт сорбируется на гидроокиси алюминия. Вакцина дозируется в весовых единицах в пересчете на вирусный белок, для производственных серий предложено количественное определение антигена вируса в единицах иммуноферментного анализа (ИФА).

Рекомендованная схема вакцинации предусматривает двукратное внутримышечное введение вакцины с интервалом в 4 недели и третью бустерную инъекцию в сроки до 12 месяцев после основного курса, причем, удлинение этих сроков, как правило, создает лучший иммунизирующий эффект.

Вакцина прошла все регламентированные испытания с хорошими результатами и лицензирована для применения на людях.

Промышленный выпуск вакцины Геп-А-инвак освоен научно-производственным объединением “Вектор” (г.Новосибирск).

ГЕПАТИТ (Hepatitis)

— в общем виде понятие, характеризующее поражение печени с признаками воспаления; используется для обозначения как самостоятельного заболевания, так и компонента многосистемного, или генерализованного, патологического процесса.

Гепатит классифицируется по многим критериям:

этиологии (вирусный, токсический);

длительности течения (острый, подострый, хронический);

тяжести течения (тяжелый, средней тяжести, легкий);

локализации поражения (очаговый, мезенхимальный, паренхиматозный) и т. п.

Картина клинических проявлений гепатита многообразна; среди основных его симптомов выделяют желтуху и боли в правом подреберье. Патогистологическая картина во многом определяется природой заболевания. При постановке диагноза гепатита постоянно пользуются данными биохимических анализов крови, мочи и других экскретов больного, а в сложных случаях прибегают к биопсии печени. По мере накопления знаний об этиологии и патологии гепатитов отдельное понятие “гепатит” утрачивает свой Диагностический смысл, уступая место конкретной нозологической форме заболевания, например, гепатит А, гепатит В

токсический гепатит, гепатит при желтой лихорадке, гепатит при СПИДе и т. п.

ГЕПАТИТ А, ГА (Hepatitis A)

— широко распространенная высококонтагиозная инфекция, вызываемая вирусом гепатита А (ВГА); в клинически выраженных случаях характеризуется симптомами острого поражения печени и интоксикации. Термин ГА был предложен Ф. Мак-Коллумом в 1947 году и окончательно утвержден Научной группой экспертов ВОЗ в 1973 г. До этого **гепатит А** был известен как инфекционный гепатит, эпидемический гепатит, болезнь Боткина, катаральная желтуха, инфекционная желтуха и т. д.

Гепатит А, как инфекция, встречается повсеместно, но частота заболеваемости варьирует в очень широких пределах: от единичных случаев за год в странах с высоким социально-гигиеническим уровнем жизни населения до показателей порядка нескольких тысяч на 100000 жителей в развивающихся странах. В некоторых из них распространенность **гепатита А** столь велика, что к возрасту 5 лет все дети оказываются перенесшими инфекцию. В целом по СНГ за последние годы заболеваемость **гепатитом А** стабильно сохраняется на уровне 100—250 на 100000 с колебаниями от нескольких десятков в Европейской части до 1000 и выше на 100000 в Средне-Азиатском регионе. Как общую глобальную тенденцию, можно отметить концентрацию гепатита А в субтропических районах (Южное Средиземноморье, Юго-Восточная Азия) и медленное его снижение в странах умеренного климата. Следует однако, учесть, что истинная распространенность гепатита А трудно поддается оценке, поскольку не существует единых требований к его регистрации, а специфической (этиологической) диагностикой охвачено ничтожно малое число случаев.

Заражение человека гепатитом А происходит через рот при потреблении контаминированной воды или пищи, у детей кроме того от попадающих в рот предметов (игрушек), и грязных рук. Предполагается, что первичными местами размножения вируса являются ротоглотка, возможно, слюнные железы и прилежащие к ним лимфоузлы. Далее через лимфатические и кровеносные сосуды вирус достигает клеток печени; остается неизвестным, имеются ли на этом пути вторичные промежуточные места его размножения. В неиммунном организме **вирус гепатита А** интенсивно размножается в клетках печени, откуда поступает в желчные протоки, потом в желчевыводящие пути и в итоге оказывается в просвете кишечника. Как правило, антитела к ВГА (анти-ВГА) появляются рано. в определяемых количествах они присутствуют в сыворотке в период экскреции вируса. На этих данных построено предположение о том, что поражение печени, а именно разрушение гепатоцитов причинно связано с иммунопатологическим процессом, проявляющимися в виде зависимой от антител цитотоксичности лимфоцитов. По другим представлениям,

гепатоциты повреждаются в результате прямого цитопатогенного действия ВГА.

Патогистологически **острый гепатит А** характеризуется некрозом паренхимальных клеток и гистоцитарной воспалительной инфильтрацией, локализующейся перипортально. Одновременно наблюдаются клетки, находящиеся на разных стадиях некротических и дегенеративных изменений, хотя структура печеночной дольки в основном сохраняется. Отдельные гепатоциты выглядят разбухшими с утратой внутреннего рисунка цитоплазмы, напоминая по форме воздушные шары (ballooning degeneration), но изредка они могут быть сморщенными. Дегенерировавшие клетки мигрируют через межклеточные пространства в синусоиды, где оказываются захваченными Купфферовскими клетками и макрофагами. Повреждение или смещение желчных канальцев при этом ведет к застою желчи и отеку. Воспалительные инфильтраты состоят преимущественно из лимфоцитов, реже с примесью нейтрофилов и эозинофилов, и крайне редко — плазматических клеток. В тяжелых случаях отмечаются обширные сливные некрозы, сопровождающиеся нарушением тканевой структуры печени, с минимальной выраженностью регенеративных процессов. Клинические проявления ГА варьируют по интенсивности от инаппарантного инфицирования до желтушной формы разной степени тяжести. Безжелтушные формы распознаются по изменениям биохимических показателей крови (уровней трансаминаз) и появлению антител к ВГА. Как общая закономерность, доля клинически выраженного ГА среди инфицированных увеличивается с возрастом: если у детей до 5 лет она составляет 5-10%, то у неиммунных взрослых может достигать 50—75%.

Инкубационный период при гепатите А длится в среднем 3-4 недели (с разбросом от 1 до 7 недель). По некоторым наблюдениям, инкубационный период оказывается короче в ситуации, когда заражение происходит из контаминированного общего источника (вода, пища), и длиннее — при контактной передаче от человека к человеку. В продромальном или преджелтушном периоде, который длится 5—7 дней (с разбросом от 1 до 14 дней), у больного появляется слабость, утомляемость, головная боль, боль в мышцах и суставах, тошнота, рвота, зуд кожи, сопровождающиеся умеренным повышением температуры (37° — $38,5^{\circ}$ C). У младших детей может иметь место диарея, у старших детей и взрослых чаще отмечаются боли в правом подреберье и эпигастрии. В большинстве случаев с появлением желтухи состояние больного улучшается за счет постепенного исчезновения общих симптомов.

Желтушный период характеризуется появлением темной мочи, обесцвеченного кала, пожелтением слизистых, склер и кожи (часто, но не всегда, в указанной выше временной последовательности). Признаки желтухи могут усиливаться в первые 2-3 дня, они сохраняются на протяжении 1-2 недель, после чего постепенно сходят на нет; окончательная нормализация наступает еще через 1—2 недели. Обследование больного в первые дни желтухи выявляет гепатомегалию, изредка в сочетании со

спленомегалией; при этом выступающий нижний край печени при пальпации определяется как плотный и ровный. В подавляющем большинстве случаев заболевание ГА независимо от тяжести течения заканчивается полным выздоровлением и восстановлением функций печени. Летальность составляет, по разным данным, 0,05—1%. Основная причина смертности при ГА — фульминантный гепатит, или, в патогенетическом смысле — острый массивный некроз печени. Переход острого ГА в хронический никогда не был описан, однако, известны случаи рецидивов желтухи или длительного сохранения патологически высоких уровней трансаминаз в сочетании с патоморфологическими изменениями печеночной ткани; отличительным признаком этих, т.н. затяжных, форм ГА является полная нормализация печеночных функций в течение года от начала заболевания.

Убедительных доказательств внепеченочных проявлений гепатитом А нет; сообщалось о единичных случаях связи ГА с гломерулонефритом, артритом, синдромом Гийена-Барре и менингоэнцефалитом.

Постановка **диагноза гепатита А** производится с учетом данных биохимического анализа крови и мочи. Наиболее показательны тесты на билирубин в моче, общий и прямой билирубин в сыворотке. Уровни аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ), ферментов, исходящих из разрушенных гепатоцитов, дают возможность судить о степени поражения печеночной ткани; уровень щелочной фосфатазы, фермента, связанного с ворсинками желчных канальцев — о степени холестаза. Анализ форменных элементов крови при ГА мало информативен.

Ввиду сходства клинической картины острого периода болезни при всех вирусных гепатитах, окончательный этиологический диагноз ГА может быть поставлен (или отвергнут) только с помощью специфических иммунодиагностических методов. Наиболее надежным из них является метод определения антител к вирусу в виде иммуноглобулинов класса М (анти-ВГА IgM). Эти антитела присутствуют в сыворотке с самых первых дней болезни и исчезают не ранее, чем через 3-4 месяца. Их обнаружение в одной пробе сыворотки однозначно свидетельствуют о наличии текущей или недавней ГА инфекции; напротив, отсутствие анти-ВГА IgM исключает причастность ВГА к данному заболеванию. Предложено несколько мало отличающихся друг от друга вариантов постановки теста на анти-ВГА IgM; в основе их лежат твердофазные радиоиммунный или иммуноферментный анализы. Соответствующие диагностические наборы, включающие все необходимые для постановки теста компоненты и реактивы, выпускаются отечественными и зарубежными промышленными биотехнологическими предприятиями. Серологическое подтверждение диагноза ГА можно получить путем установления диагностически значимого подъема титра общих (или суммарных) анти-ВГА в парных образцах сыворотки: “раннем” и “позднем”. Этот тест, однако, не считается адекватным, так как анти-ВГА появляются рано и быстро достигают высокого уровня, вследствие чего разница в титрах антител между “ранними” и “поздними” образцами

сыворотки бывает часто нечетко выражена. Для выполнения теста также используются твердофазные радиоиммунный или иммуноферментный анализы. Обнаружение ВГА в эксcreтах больного само по себе имеет высокую диагностическую ценность, однако, учитывая перемежающийся характер эксcreции вируса, для более определенного суждения необходимо обследование нескольких (серийных) образцов фекалий; но даже при этом, в случае отрицательного результата, ГА гарантированно не исключается. Для поиска ВГА кроме твердофазных иммунологических анализов с успехом применяется метод иммуноэлектронной микроскопии. Ранее применявшиеся для определения анти-ВГА реакции иммунного прилипания и связывания комплемента также, как и обнаружение антигена ВГА в биоптатах печени методом флюоресцирующих антител утратили свое практическое значение. Все упомянутые выше методы иммунодиагностики с равной вероятностью выявляют инaпаратные, бессимптомные или клинически выраженные формы ГА.

Эпидемиологически ГА имеет три характерных проявления:

хорошо очерченные вспышки водного или пищевого происхождения с распознаваемым источником заражения, в общей массе они занимают более 5% от всей заболеваемости;

серийные, временами довольно многочисленные, одновременные и последовательные случаи заболевания в организованных детских и подростковых коллективах, а также в семьях. Часто связь между случаями проследить не удастся, но инфекция отчетливо привязывается к определенному учреждению или ограниченной общине людей; данная ситуация весьма типична для современного ГА и охватывает более 2/3 всей заболеваемости;

спорадические случаи, преимущественно среди взрослых, при которых связь с источником заражения невозможно установить; такие случаи составляют около 1/4 всей заболеваемости. ГА является строго антропонозной инфекцией; поэтому поддержание возбудителя в природе может быть обусловлено только его стабильной циркуляцией в человеческой популяции и высокой устойчивостью во внешней среде.

Возбудитель (заразное начало) передается фекально-оральным путем. К факторам, способствующим рассеиванию вируса и повышающим риск инфицирования, относят неудовлетворительное санитарное состояние учреждений и жилищ, отсутствие навыков личной гигиены, скученность, неорганизованные миграции населения, а также нарушение режимов хранения и приготовления пищи; в то же время внутрибольничное распространение для ГА не характерно.

Другие пути передачи инфекции: парентеральный, половой, вертикальный (от матери к новорожденному), воздушно-капельный и т.п., если и имеют место, то столь редко, что в практической эпидемиологии они могут быть игнорированы. В этой связи следует принять во внимание, что при ГА инфекции длительного вирусоносительства не существует. При анализе эпидемической ситуации в отношении ГА большое значение

приобретают сведения о повозрастном распределении антител к вирусу, полученные путем обследования представительных выборок проб сыворотки от здорового населения, или, иначе говоря, иммуноструктуре населения. Как общая закономерность, доля серопозитивных т.е. имеющих антитела, лиц увеличивается прямо пропорционально возрасту обследуемых. В то же время на частоте приобретения антител сказываются конкретные медико-географические, социальные, санитарно-гигиенические и иные условия жизни населения; поэтому популяции, могут сравниваться по степени смещения иммунной прослойки в сторону младших или старших возрастных групп. Характер иммуноструктуры населения принимается в расчет при решении некоторых практических задач, например, прогнозировании движения заболеваемости ГА, определении групп населения, подлежащих вакцинации, обосновании рациональной тактики применения иммуноглобулина, подборе донорских кадров и т.п.

Многолетние эпидемиологические наблюдения, в том числе с использованием серологического скрининга, позволили определить категории лиц, подверженных повышенному, по сравнению с основной популяцией, риску заражения ГА, именуемые иначе группами риска. Наиболее многочисленную из них составляют дети и подростки, находящиеся в закрытых и полузакрытых коллективах; особенно высокий риск заражения ГА присутствует в учреждениях для умственно отсталых детей. К группе риска можно отнести работников коммунальных хозяйств, обслуживающих канализационные системы. В качестве групп риска рассматриваются также контингента! вооруженных сил, в которых преобладают неиммунные молодые люди, когда эти контингента располагаются на эндемичных по ГА территориях. К группам риска некоторые причисляют также и гомосексуалистов. Ограничение распространения гепатита А инфекции и снижение заболеваемости достигается несколькими путями. Наиболее эффективным было бы радикальное улучшение санитарно-гигиенических условий жизни населения, включающее комплекс мероприятий по решению жилищной проблемы, усовершенствованию систем водоснабжения и канализации, современному обустройству предприятий общественного питания, детских и подростковых учреждений, повышению санитарной культуры населения. До реализации этих целей можно рассчитывать на массовую вакцинацию восприимчивой к ГА прослойки населения с помощью активных специфических иммуногенов (вакцин). В частных эпидемических ситуациях распространение ГА удастся предотвращать более простыми приемами, например, ранней изоляцией больного в сочетании с дезинфекцией в очаге, или распознаванием контаминированных источников питьевого водоснабжения с последующим устранением контаминации; хорошие результаты часто дает умело проводимая санитарно-просветительная работа.

По общему мнению, иммуно-(гамма)-глобулинопрофилактика позволяет купировать количество клинически выраженных заболеваний ГА иногда, при рациональном применении, на довольно значительные величины.

Предполагается, что пассивно введенные антитела воспроизводят гуморальный иммунологический барьер, но не препятствуют развитию субклинической инфекции, из чего следует, что пассивный иммунитет не способен оказывать существенного влияние на циркуляцию ВГА в коллективе. Единых показаний к применению иммуноглобулина при ГА нет, они, как правило, определяются конкретными условиями, в которых происходит или ожидается вспышка инфекции. Чаще всего введение иммуноглобулина рекомендуется при контактах с больным в детских учреждениях и в семьях, а также при выездах в эндемичные по ГА районы; при вспышках водного или пищевого происхождения введение иммуноглобулина не показано. Иммуноглобулин обычно вводится в дозе 0,02-0,04 мл/кг массы тела, при высоком риске инфицирования эта доза может быть увеличена до 0,06-0,08 мл/кг. Практически защитное действие иммуноглобулина сохраняется в течение 3-5 месяцев после введения; по расчетам, период полураспада пассивно введенных антител в организме человека составляет 25—30 дней.

В связи с актуальностью задач по снижению заболеваемости ГА проводились интенсивные разработки в области создания вакцин. В нескольких лабораториях приготовлены инактивированные вакцины из ВГА, размноженного в культуре ткани. Испытания экспериментальных образцов вакцин на восприимчивых животных (обезьянах), а также на ограниченном числе серонегативных добровольцев показали их хорошую переносимость и достаточно выраженную иммунологическую активность. Промышленный выпуск таких вакцин осуществляется фирмами Смит Кляйн Бичем (Бельгия), Мерк Шарп и Доум (США) и Пастер-Мерье (Франция). Результаты их применения в разных странах мира свидетельствуют о высокой эпидемиологической эффективности, достигаемой путем создания у привитых стойкого активного иммунитета; длительность сохранения невосприимчивости составляет, как минимум, 10-12 лет. Обычно прививочный курс состоит из трех внутримышечных введений вакцины с интервалом в четыре недели между первыми двумя прививками и 6—12 месяцев между второй и третьей. Лица, получившие полный прививочный курс, оказывались невосприимчивыми к ГА, даже, если находились в крайне неблагоприятной эпидемической обстановке. Фактором, сдерживающим массовое применение инактивированных вакцин, является их относительная высокая стоимость. В России разработана технология производства аналогичной вакцины; последняя успешно прошла все необходимые испытания и выпускается на промышленной основе предприятием “Вектор” (Новосибирск) в объемах, определяемых спросом. Получены также аттенуированные варианты ВГА, пригодные для изготовления живых вакцин. Пока живая вакцина против ГА в крупном масштабе выпускается и применяется только в Китайской Народной Республике.

В перспективе можно рассчитывать на получение активных иммуногенов, используя методы генной инженерии или прямого химического синтеза. Трудности в воспроизведении таких субвирионных

структур связаны с тем, что важнейшие антигенные детерминанты ВГА имеют конформационный характер, т.е. построены из нескольких фрагментов полипептидных цепей. Экспрессия соответствующих детерминант в составе непатогенных для человека векторов, вирусных или бактериальных, позволит создавать удобные для массового применения вакцины.

ГЕПАТИТ В, ГВ (Hepatitis B)

- широко распространенная инфекция человека, вызываемая вирусом гепатита В; в клинически выраженных случаях характеризуется симптомами острого поражения печени и интоксикации, отличается многообразием клинических проявлений и исходов заболевания. **Гепатит В** определяет практически всю летальность при вирусных гепатитах, 70—80% случаев которой приходится на сочетанные формы с дельта-инфекцией. Термин **гепатит В** утвержден в 1973 году научной группой экспертов ВОЗ. Ранее гепатит В обозначали как сывороточный гепатит, гепатит, передающийся парентерально, и т.д.

Гепатит В распространен во всех частях света, о чем свидетельствует повсеместная, но неравномерная заболеваемость острым и хроническим гепатитом В. Частота регистрируемой заболеваемости варьирует от нескольких десятков случаев в год в странах с высоким уровнем жизни (например, Скандинавские страны) до нескольких сотен на 100000 жителей для таких регионов, как Центральная Африка, Юго-Западная Азия. В целом по России в последние три года регистрируемая заболеваемость находится на уровне 18,1-21,9 случая на 100000 с колебаниями в отдельных регионах от 5-10 в Европейской части до 30-40 на Дальнем Востоке, в Туве и Якутии. Результаты анализа заболеваемости за последние двадцать лет указывают на ее рост, что отражает как глобальную тенденцию к росту заболеваемости гепатитом В, так и улучшение лабораторной диагностики этой инфекции в нашей стране. Однако следует учесть, что регистрируемая заболеваемость составляет только часть истинной, так как не все случаи острого гепатита В диагностируются, а количество недиагностируемых его безжелтушных форм, как минимум, в 5—6 раз превышает желтушные.

Другим показателем широкого распространения гепатита В служит носительство вируса гепатита В, регистрируемое повсеместно, но неравномерно. О носительстве вируса судят по выявлению поверхностного антигена ВГВ — HBsAg. В настоящее время в мире насчитывается более 300 миллионов носителей, из них около 5 миллионов проживает в России. Носительство HBsAg может сохраняться пожизненно. Существование бессимптомного носительства вируса гепатита В определяет трудности борьбы с этой инфекцией.

Заражение вирусом гепатита В происходит при непосредственном попадании вируса в кровь (при парентеральных вмешательствах или при гемотрансфузиях) или через слизистые оболочки, повреждения кожного покрова (при половых контактах, вертикальной передаче, тесном бытовом

контакте), вызывая первичную вирусемию. При проникновении вируса через слизистые оболочки или кожу вирусемии предшествует лимфаденит. Через кровеносные сосуды вирус достигает клеток печени, адсорбируясь с помощью рецепторов, расположенных как на поверхности HBsAg, так и гепатоцитов. При гепатите В происходит преимущественное поражение центральных отделов долек печени, дистрофия и некроз гепатоцитов, причем поражение гепатоцитов связано не с непосредственным цитопатогенным действием вируса, а с иммунопатологическими процессами. Так механизм цитолиза гепатоцитов в самых общих чертах может быть описан следующим образом: попав в кровь, вирус гепатита В вызывает активацию В- и Т-клеточной системы иммунитета, которая включает дифференцировку Т-клеток на Т- супрессоры, Т-хелперы и Т-киллеры (цитотоксические Т-клетки); взаимодействие Т-киллеров с детерминантами антигенов вируса гепатита В (в первую очередь с HBsAg) и антигенами главного комплекса гистосовместимости (HLA), представленными на поверхности гепа-тоцитов, приводит к цитолизу печеночных клеток.

Значительную роль в развитии патологических процессов, происходящих при гепатите В, играют аутоиммунные реакции, т.е. реакции на собственные компоненты гепатоцитов (липопротеид, сывороточный полиальбумин, фрагменты мембран митохондрий и цитоплазматической сети). При этом происходит разрушение не только зараженных, но и незараженных гепатоцитов.

Определенную роль в патогенезе гепатита В имеют и циркулирующие иммунные комплексы HBsAg с антителами к нему. Иммунные комплексы обнаруживают в сыворотке крови больных острым и хроническим гепатитом В, в эндотелии сосудов различных органов, лимфатических узлах. Считается, что эти комплексы определяют внепеченочные поражения при гепатите В, такие как гломерулонефрит, узелковый периартрит и т. д.

Сложный комплекс процессов, происходящих при взаимодействии В- и Т-лимфоцитов, гуморальный иммунитет, HLA-система, аутоиммунные процессы и особенности вируса гепатита В определяют характер иммунного ответа и исходы заболевания.

Патогистологически острый гепатит В характеризуется диффузным поражением ткани печени, затрагивающим паренхиму и мезенхиму, а также внутрипеченочные желчные пути. Аналогично морфологическим изменениям при гепатите А, регистрируются гепатоциты, находящиеся на различных фазах дистрофии, ведущей к некрозу. Могут быть выявлены следующие изменения клеток печени: зернистая дистрофия (диффузно по всей дольке) — гепатоциты увеличены в размерах, округлой формы, их цитоплазма зерниста; баллонная дистрофия (вокруг центральной вены и портального поля) — гепатоциты резко увеличены, в цитоплазме жидкость, придающая клетке форму баллона; коагуляционная дистрофия — гепатоцит уменьшен в размере, цитоплазма уплотнена, вокруг ядра — плотные эозинофильные глыбки.

В зависимости от распространения патологического процесса некроз может охватывать как отдельные гепатоциты, так и почти всю паренхиму. Иногда некрозы центральной или перипортальной зоны дольки сливаются, образуя так называемые мостовидные некрозы (*bridging necrosis*). Дистрофия и некроз гепатоцитов сопровождается пролиферацией мезенхимальных клеточных элементов. Воспалительные инфильтраты, окружающие зоны некроза, состоят из лимфоцитов, плазматических клеток, звездчатых эндомиеоцитов и макрофагов при практически полном отсутствии гранулоцитов.

Дегенерировавшие печеночные клетки и продукты распада захватываются макрофагами. Скопление макрофагов в центре печеночной дольки служит характерным морфологическим признаком острого гепатита В. В очагах некроза происходит разрастание соединительной ткани, ведущее к фиброзу. Повреждение или смещение желчных канальцев ведет к застою желчи и отеку.

Заражение вирусом гепатита В восприимчивого организма приводит к развитию инфекции с острым или хроническим течением. Острый гепатит может протекать в желтушной, безжелтушной или субклинической форме, которую в большинстве случаев удается диагностировать только с помощью определения серологических маркеров инфицирования вирусом гепатита В. Больные желтушной формой составляют подавляющую часть госпитализированных в стационар с диагнозом гепатита В.

Наиболее частым вариантом течения является острая циклическая форма, при которой выделяют четыре периода: инкубационный, продромальный (преджелтушный), желтушный (разгар заболевания) и реконвалесценцию.

Продолжительность инкубационного периода колеблется от 30 дней до 6 месяцев (наиболее часто — 60—120 дней). Она зависит от многих причин, основными из которых являются: концентрация вируса в инфицирующем материале, индивидуальная восприимчивость организма, сопутствующие заболевания и т. п.

Продромальный период может продолжаться от 1—5 дней до 1 месяца. Характерными симптомами при этом служат: понижение аппетита, слабость, тошнота, запоры, сменяющиеся поносами, чувство тяжести, а иногда и боли в правом подреберье, мышечно-суставные боли (у 50% больных), а у части больных уртикарные высыпания и зуд кожи. В заключительные дни продромального периода увеличены печень и селезенка. В моче повышается концентрация уробилиногена. В сыворотке крови повышена активность трансаминаз. Отмечается слабовыраженная лейкопения, без изменений лейкоцитарной формулы. Разграничением преджелтушного от желтушного периода заболевания служит регистрация у больного иктеричности склер, желтушности кожных покровов, потемнение мочи и обесцвечивание стула. Продолжительность желтушного периода колеблется от 1 недели до 2-3 и более месяцев. Нарастание желтухи может происходить постепенно, с достижением максимума на 2—3 неделе, и последующим снижением, в

большинстве случаев до полного исчезновения. В период нарастания и максимального развития желтухи у больных отмечают симптомы интоксикации — слабость, раздражительность, тошноту, рвоту, чувство тяжести в эпигастрии (особенно после еды); у 20-30% больных зуд кожи, некоррелирующий с выраженностью желтухи; печень всегда увеличена в размерах, поверхность гладкая. В разгар заболевания практически у всех больных имеется небольшое увеличение селезенки.

Характерными биохимическими показателями желтушного периода острого гепатита В являются: гипербилирубинемия (причем концентрация общего и прямого билирубина на 2—3 неделе более высокая, чем в начале заболевания); обязательное повышение активности сывороточных трансаминаз (их уровень не зависит от тяжести заболевания) и повышенная концентрация билирубина. Показатели тимоловой пробы обычно в норме. При тяжелых формах гепатита В показатели АлАТ выше показателей АсАТ и отмечается снижение сулемовой пробы. Протромбиновый индекс понижен, что является показателем степени поражения печени. Во время желтушного периода в периферической крови регистрируются лейкопения, лимфоцитоз, уменьшение показателей СОЭ до 2—4 мм/час.

Период реконвалесценции при остром гепатите В может продолжаться от 2 до 12 месяцев с постепенным исчезновением клинических, биохимических и морфологических симптомов заболевания.

Острый гепатит В циклической формы может протекать с выраженным холестатическим синдромом, регистрируемым у 5-15% больных преимущественно старших возрастных групп. Для этой формы гепатита характерно преобладание внутрипеченочного холестаза над цитозом гепатоцитов. Высокая концентрация всех компонентов желчи (желчных кислот, холестерина, фосфолипидов, бета-липопротеинов и др.) в крови больных приводит к повышенному зуду кожи, выраженной длительной желтухе, при которой кожа имеет зеленоватый или серо-зеленоватый оттенок. Из биохимических показателей наиболее характерно повышение уровня щелочной фосфатазы.

По тяжести заболевания острый гепатит В подразделяют на гепатит, имеющий легкое, среднетяжелое, тяжелое течение, включая и фульминантный гепатит, который в большинстве случаев заканчивается смертью больного. У взрослых и детей старшего возраста обычно острый гепатит протекает в легкой и среднетяжелой форме. Основным критерием тяжести течения служит выраженность интоксикации, снижение протромбинового индекса, дополнительным — максимальный уровень гипербилирубинемии.

Более тяжелому течению острого гепатита В способствуют следующие факторы: сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, язвенная болезнь и болезни почек; системные заболевания крови; беременность; неумеренное употребление алкоголя; наркомания; тяжелые физические нагрузки в продромальном периоде и другие факторы. К утяжелению

инфекции приводит одновременное заражение вирусами гепатитов А, С и особенно дельта-вирусная коинфекция.

В большинстве случаев острый гепатит В заканчивается выздоровлением. У части больных (5—10%) заболевание может принимать затяжное или персистирующее течение. При этом происходит удлинение заболевания более, чем на 3 месяца, с последующим длительным сохранением повышенного (в 2-10 раз) уровня АлАТ, иногда гипербилирубинемии. Хронические гепатиты и цирроз печени развивается у 5-10% больных острым гепатитом В; при этом, очевидно, большая часть из них связана с присоединившейся дельта-вирусной инфекцией.

Летальность при остром гепатите В составляет от 0,4 до 1%, часто в сочетании с дельта-вирусом. Непосредственными причинами смерти могут быть: массивные кровотечения в органах желудочно-кишечного тракта, печеночная кома, острый отек мозга и легких, почечная недостаточность, инфекционно-токсический шок.

Так же как и при гепатите А, постановку диагноза гепатита В необходимо проводить лишь при комплексном учете клинических, биохимических, серологических и эпидемиологических данных. Особое значение для этиологической диагностики и прогноза заболевания имеют результаты выявления серологических маркеров инфицирования вирусом гепатита В, основными из которых являются: HBsAg, анти-HBs, анти-HBc IgM, анти-HBc, HBeAg и анти-HBe. Эти и другие маркеры инфицирования вирусом гепатита В последовательно появляются и исчезают по ходу инфекции и процесса выздоровления.

При остром гепатите В важным серологическим маркером инфекции является HBsAg. Он обнаруживается на 3-5 неделе от момента инфицирования в большинстве случаев без других маркеров. Время первичного выявления HBsAg зависит от инфицирующей дозы, особенностей иммунной системы организма и чувствительности метода индикации. В инкубационном, продромальном и в начале желтушного периода происходит постепенное нарастание титра HBsAg, который обычно достигает своего максимума вскоре после начала подъема уровня трансаминаз. При помощи высокочувствительных методов индикации HBsAg удается выявить почти у всех больных острым гепатитом В в начале заболевания. Вместе с тем, около 5% больных элиминируют HBsAg до появления симптомов желтухи. Продолжительность циркуляции антигена значительно колеблется, составляя в среднем 70-80 дней от начала желтушного периода. Быстрое исчезновение (в первые дни желтушного периода) HBsAg с появлением анти-HBs, которые представлены иммуноглобулинами класса М, служит неблагоприятным прогностическим признаком. Такая ситуация наиболее часто предшествует фульминантному гепатиту.

Элиминация HBsAg и появление антител к нему является непременным условием выздоровления. Анти-HBs обнаруживается в сыворотке крови больных не сразу после исчезновения HBsAg. Период, в который не удается тестировать ни HBsAg, ни анти-HBs, называется фазой “окна” (window

period). В этот период единственным маркером, выявляемым в сыворотке крови, могут быть анти-НВс. Время первого выявления анти-НВс после исчезновения НВсAg колеблется от 3-4 недель до 1 года. Анти-НВс могут сохраняться пожизненно. В некоторых случаях, в течение последующих нескольких лет после перенесенного острого гепатита В, может происходить постепенное снижение концентрации анти-НВс до уровней, недоступных выявлению самыми чувствительными методами индикации.

Анти-НВс выявляются через 1-2 недели после первичного обнаружения НВсAg. Эти антитела циркулируют в крови всех больных острым гепатитом В, а у 4-20% являются единственным серологическим маркером инфекции. В начале заболевания они в основном представлены иммуноглобулинами класса М. Они выявляются в течение 2-18 месяцев. Наличие анти-НВс IgM в подавляющем большинстве случаев свидетельствует об острой инфекции, однако не является абсолютным показателем этого. Анти-НВс IgM могут быть выявлены и у части больных хроническим гепатитом В.

Анти-НВс класса IgG появляются сразу же вслед за анти-НВс класса IgM и присутствуют практически у всех лиц, переболевших гепатитом В, пожизненно. Исследования последних лет обнаружили случаи гепатита В, во время которого не удается выявить анти-НВс, и они получили название "гепатит В2".

Помимо вышеперечисленных антигенов и антител, в сыворотке крови больных острым гепатитом В выявляются НВеAg и анти-НВе. Этот антиген циркулирует только в присутствии НВсAg. В течение 1-й недели желтушного периода НВеAg удается обнаружить одновременно или через неделю после выявления НВсAg у 85-95% больных. Длительность циркуляции НВеAg имеет важное прогностическое значение: выявление НВеAg через 2 и более месяца после начала заболевания служит признаком вероятного развития хронического гепатита. В большинстве случаев острого гепатита В происходит сероконверсия от НВеAg к анти-НВе. К концу 9-ой недели острого периода заболевания анти-НВе имеют более 90 % больных. В процессе длительной реконвалесценции анти-НВе могут исчезать. У отдельных лиц, зараженных мутантным штаммом вируса гепатита В, лишенного НВеAg, образование анти-НВе не отмечается.

Наряду с обнаружением НВеAg наличие ДНК ВГВ и позитивной ДНК-полимеразной реакции свидетельствует об активном размножении вируса. ДНК ВГВ определяют в тесте ДНК-гибридизации или в ПЦР. Наличие ДНК ВГВ удается зарегистрировать практически у всех больных гепатитом В в разгаре заболевания, в то время как позитивную ДНК-полимеразную реакцию значительно реже.

Тестирование pre-S антигенов вируса гепатита В-pre-S1n pre-S2 и антител к ним до сих пор не нашло широкого применения в практическом здравоохранении. С целью их определения разработаны диагностические препараты для ИФА и РИА на основе моноклональных антител. Определение полиальбуминсвязывающей активности позволяет судить о количестве pre-S2 антигена на поверхности НВсAg. Более раннее исчезновение pre-S 1 и pre-

S2 антигенов во время острого гепатита по сравнению с HBsAg, является благоприятным прогностическим признаком. Анти-pre-S1 появляются практически одновременно с анти-HBc, а aНТН-pre-S2 — в периоде реконвалесценции. Присутствие aНra-pre-S2 свидетельствует о выздоровлении.

В случаях, когда заболевание продолжается более 6 месяцев, его расценивают как хронический гепатит В. Его развитие может продолжаться в течение многих лет. В 15—20% случаев у больных происходит постепенное (5—20 лет) прогрессирование в цирроз, а у части из них в первичную гепатоклеточную карциному. Причины, приводящие к развитию хронического процесса, окончательно не установлены. Считается, что прежде всего это может быть связано с наличием у больного нарушений в клеточном звене иммунитета и с низкой продукцией эндогенно синтезированного интерферона. Высокая частота формирования хронического гепатита В у новорожденных детей, заразившихся при перинатальной передаче вируса, объясняется еще окончательно не сформировавшейся иммунной системой.

Спектр проявлений хронического гепатита В широк, от слабо выраженных [хронический лобулярный и хронический персистирующий гепатиты] до тяжелого хронического гепатита [хронический активный гепатит с мостовидными некрозами]. В связи с этим клинические симптомы чрезвычайно разнообразны: слабость, утомляемость, недомогание, артралгии, миалгии, уртикарные высыпания тошнота, анорексия, потеря веса при тяжелом течении, иногда субфебрильная температура и др. На более поздних этапах развития хронического гепатита, при формировании цирроза печени регистрируется желтуха, темная моча, “сосудистые звездочки” увеличение размеров печени и селезенки.

В большинстве случаев на начальных этапах развития хронический гепатит В протекает без желтухи. Из-за отсутствия или минимальной манифестации клинических симптомов больной не обращает внимания на свое заболевание в течение длительного срока (иногда на протяжении нескольких лет). При неосложненном течении заболевания показатели активности сывороточных трансаминаз находятся в пределах 4 кратного увеличения по сравнению с верхней границей нормальных показателей. При прогрессировании хронического гепатита В регистрируется рост показателей активности трансаминаз, повышение концентрации гаммаглобулинов сыворотки крови, щелочной фосфатазы, гаммаглутамилтранспептидазы, снижение концентрации сывороточного альбумина, уменьшение протромбинового индекса. В некоторых случаях удается зарегистрировать маркеры аутоиммунного гепатита, и прежде всего, антитела против волокон гладкой мускулатуры, а также ревматический фактор. В некоторых случаях величина активности АлАТ и АсАТ может превышать 1000 МЕ/л.

Морфологические неспецифические маркеры хронического гепатита В включают в себя: гидропическую дистрофию гепатоцитов; ацидофильные тельца (тельца Каунстльмена); очаги некроза гепатоцитов;

лимфогистиоцитарную инфильтрацию; фиброз портальных трактов; наличие “матовостекловидных” гепатоцитов (морфологический показатель наличия HBsAg) и “песочного ядра” (морфологический показатель наличия HBeAg). Для оценки морфологических изменений, также как при других хронических гепатитах, рекомендуется применять полуколичественные показатели, рассчитанные по индексу Кноделя и с оценкой степени фиброза печени.

При хроническом гепатите В могут регистрироваться внепеченочные поражения. В их основе лежит образование и отложение в различных органах иммунных комплексов и способность вируса гепатита В к репликации не только в гепато-цитах, но и в других органах и тканях организма. Она зарегистрирована в мононуклеарных клетках (лимфоциты, моноциты) крови, костном мозге, лимфатических узлах, селезенке.

В настоящее время при характеристике хронического гепатита В учитывают как клинические, так и морфологические показатели, применяя для этого такие термины как: “слабовыраженный”, “умеренный”, “тяжелый”. Кроме того выделяют два варианта течения хронического гепатита В—с высокой и низкой репликативной активностью вируса гепатита В. Об этой активности судят по обнаружению серологических маркеров активной репликации вируса: ДНК ВГВ и HBeAg.

В течение хронического гепатита В выделяют три фазы (периода):

— фаза иммунной толерантности (репликативная фаза), при которой происходит репликация ДНК ВГВ с синтезом антигенов вируса: HBeAg, HBsAg и HBcAg. Морфологически эта фаза характеризуется показателями, характерными для хронического пер-систирующего гепатита;

— фаза иммунного цитолиза (сероконверсии), при которой происходит лизис гепатоцитов, на мембране которых имеется HBeAg. Во время этого периода регистрируется сероконверсия от HBeAg канти-HBe;

— фаза интеграции. У части больных не происходит лизис всех инфицированных гепатоцитов. ДНК ВГВ интегрируется в геном гепатоцита. Уровень репликации вируса уменьшается, однако синтез HBsAg продолжается.

Для течения хронического гепатита В характерны периоды обострения и ремиссии, которые могут иметь различную продолжительность.

Хронический гепатит В имеет свой серологический профиль. Характер появления и исчезновения маркеров инфицирования вирусом гепатита В зависит от наличия у больного “дикого” или “мутантного” вируса гепатита В.

При инфицировании и циркуляции в процессе хронического гепатита В “дикого” штамма вируса регистрируется следующий серологический профиль (рис. 14). После завершения острого гепатита В сохраняется синтез HBsAg на протяжении многих лет причем его концентрация не зависит от уровня активной репликацией или от интенции ДНК ВГВ в геном гепатоцита. Показателем репликативного периода являются HBeAg и ДНК ВГВ. Анти-HBc циркулируют параллельно с HBsAg. Титры антител к HBeAg класса IgM могут колебаться, однако они ниже, чем при остром гепатите В. В интегративной фазе хронического гепатита В, во время которой в геном

гепатоцита интегрирован S и X ген, происходит синтез HBsAg и X-антигена. При этом прекращается синтез HBsAg и HBeAg. После исчезновения последнего, до появления анти-HBe регистрируют фазу “окна” по HBeAg/анти-HBe. При выявлении анти-HBc IgM и ДНК ВГВ регистрируется негативный результат.

При заражении или появлении мутантного по рге-соге зоне ДНК ВГВ регистрируется серологический профиль, отличающийся от описанного выше. Точечная мутация, вероятность которой возрастает при длительном течении хронического гепатита В, вызывает прекращение синтеза HBeAg. В результате этого происходит иммунная атака на гепатоциты с экспрессированным на их поверхности HBeAg. При этом резко возрастает уровень активности сывороточных трансаминаз. На протяжении всего течения хронического гепатита, при наличии анти-HBe, происходит чередование подъемов и спадов активности сывороточных трансаминаз. Параллельно с повышением активности АлАТ происходит репликация ДНК ВГВ, отражением чего является выявление ДНК ВГВ и анти-HBc IgM. Наличие анти-HBe в сочетании с маркерами активной репликации объясняют более ранним инфицированием “диким” штаммом вируса с последующей сероконверсией HBeAg к анти-HBe или же образованием антител на продукты деградации HBeAg из разрушенных гепатоцитов или циркулирующих вирусных частиц. Установлено, что частота формирования цирроза печени у больных хроническим гепатитом В с серологическим профилем (анти-HBe+/ДНК ВГВ+) выше, чем у больных с (HBeAg+/ДНК ВГВ+) серологическим профилем, характерным для инфицирования “диким” штаммом. Кроме того показано, что больные, инфицированные “мутантным по рге-Соге зоне ДНК” вирусом, хуже отвечают на проведение интерферонотерапии.

Гепатит В — строго антропонозная инфекция. Поддержание возбудителя в природе обусловлено его стабильной циркуляцией в человеческой популяции. Источниками вируса могут быть больные всеми формами острого и хронического гепатита, а также вирусоносители. Вирус гепатита В передается как естественным, так и искусственным путем, причем для этого достаточно минимального количества материала, содержащего вирус гепатита В (10^{-8} — 10^{-9} миллилитров крови).

Естественные пути передачи вируса гепатита В: вертикальный — от матери к потомству; половой ; при тесном бытовом общении. При вертикальном пути вирус передается от матери к ребенку во время родов, после них и в некоторых случаях внутриутробно. Такое распространение инфекции особенно характерно для регионов, эндемичных по гепатиту В. Формирование среди родившихся детей хронических вирусоносителей (особенно часто у девочек) определяет возможность дальнейшей передачи инфекции следующему поколению.

Половой путь передачи инфекции реализуется как при обычных, так и чаще при гомосексуальных половых контактах. Лица, ведущие

беспорядочную половую связь, занимающиеся проституцией, склонные к половым извращениям, имеют повышенный риск заразиться гепатитом В.

Возможность передачи гепатита В при тесных бытовых контактах с вирусоносителем в настоящее время полностью доказана. Попадание вируса в восприимчивый организм происходит при контактах в быту, которые осуществляются при непосредственном соприкосновении раневых поверхностей, микротравм или же опосредованно через загрязненные кровью бритвенные принадлежности, мочалки, носовые платки, зубные щетки, полотенца и другие предметы.

Больные острым (4—6%) и, прежде всего, больные хроническим гепатитом В, а также бессимптомные вирусоносители формируют вокруг себя очаги инфекции. Риск вовлечения в эпидемический процесс членов семьи определяется активностью инфекционного процесса, отражением чего служит выявление НВеАg; уровнем санитарно-гигиенической культуры; экономическим положением семьи. Интенсивность распространения гепатита В в семейных очагах, сформированных больным хроническим гепатитом, выше, чем в очаге с больным острой инфекцией. Это различие определяется значительно более длительным контактом членов семьи с источником инфекции при наличии в ней больного хронической инфекцией.

В настоящее время доказана и возможность передачи вируса в процессе совместной трудовой деятельности, при реализации скрытых контактов (через садины, микротравмы и др.).

Изучение трансмиссивного пути передачи вируса гепатита В через кровососущих насекомых, комаров, клопов, москитов, клещей не выявило его значения в распространении инфекции. Доказанным фактом является отсутствие репликации вируса гепатита В в организме насекомых. Вместе с тем, в странах с тропическим климатом и эндемичных по гепатиту В передача вируса может происходить при помощи насекомых, которые служат чисто механическими переносчиками возбудителя. В регионах с умеренным и холодным климатом возможность такого заражения ничтожно мала.

Обнаружение НВsАg в фекалиях носителей вируса гепатита В сделало правомерным постановку вопроса о роли в распространении гепатита В фекально-орального пути передачи. Экспериментальные исследования продемонстрировали, что для ее реализации необходима крайне высокая доза возбудителя, которая в обычной практике не имеет места. Пероральное заражение гепатитом В возможно только при нарушении целостности слизистой оболочки рта. При гепатите В отсутствуют сезонные подъемы регистрируемой заболеваемости, столь характерные для гепатита А.

Бурное развитие медицины в XIX и XX веках определило начало широкого распространения гепатита В с помощью искусственных путей передачи. Реализация этого пути может проходить при многочисленных медицинских парентеральных манипуляциях, при которых происходит нарушение целостности слизистых и кожных покровов. К таким манипуляциям могут быть отнесены: кожно-аллергические пробы, инъекции, прививки, оперативные вмешательства, стоматологические манипуляции,

аборты, гинекологические обследования, трансплантация органов и тканей и др. Факторами передачи вируса могут быть загрязненные кровью иглы, медицинские приборы и инструменты, трансплантируемые органы и ткани и т. д. Заражение гепатитом В может происходить при переливании плазмы крови и ее компонентов (посттрансфузионный гепатит) при наличии в них вируса гепатита В.

К искусственному пути передачи инфекции относят и немедицинские манипуляции, которые могут привести к распространению инфекции: проколы мочки уха, татуировки, обрезания, бритье, ритуальные насечки.

Следует отметить различия в интенсивности и самих путях передачи вируса в развивающихся и развитых странах. Если в развивающихся странах преобладают вертикальный и бытовой пути передачи гепатита В, поражающие значительную часть населения, включая детей, то в промышленных странах опасность заражения велика для тех, кто входит в группу повышенного риска инфицирования вирусом гепатита В.

Система противоэпидемических мероприятий при гепатите В регламентирована государственными службами здравоохранения, включая меры, направленные на выявление источников инфекции, факторов передачи вируса для разрыва и ликвидации путей распространения инфекции, защиту восприимчивого населения.

Особое положение в комплексе профилактических мероприятий занимает контроль за донорами крови. Вся кровь, которая переливается или используется для изготовления препаратов, подлежит обязательному тестированию на HBsAg при помощи высокочувствительных методов (РНГА, ИФА, РИА) его детекции. Отстранение от донорства лиц с наличием HBsAg привело к значительному снижению количества посттрансфузионного гепатита В.

Наличие доноров крови-носителей вируса гепатита В, у которых концентрация HBsAg бывает недостаточной для ее выявления при помощи используемых методов детекции антигена, определяет необходимость применения и поиска дополнительных средств профилактики. Основанием для отстранения таких лиц от донорства служат результаты эпидемиологического мониторинга за их реципиентами. В случаях регистрации у двух и более реципиентов гепатита В, донор отстраняется от дальнейшей сдачи крови.

Параллелизм в выявлении HBsAg и анти-HBc позволяет ставить вопрос о широком внедрении методов выявления анти-HBc в службу переливания крови. Как оказалось, исключение образцов крови с наличием анти-HBc в высокой концентрации может привести к дальнейшему снижению посттрансфузионного гепатита В.

Выявление источника гепатита В особенно важно среди медицинских работников. Так, наличие HBsAg у сотрудников станций переливания крови, непосредственно связанных с заготовкой крови или изготовлением из нее препаратов, служит указанием на необходимость перевода их на другую работу.

В системе противоэпидемических мероприятий значительное место занимают меры, направленные на разрыв возможных путей передачи инфекции. Защита от заражения при парентеральном инфицировании достигается использованием медицинского инструментария, не контаминированного вирусом гепатита В. Применение одноразовых шприцев, игл, медицинских инструментов и приспособлений полностью исключает передачу инфекции. Многократное же использование инструментария требует неременной стерилизации его с соблюдением всех необходимых режимов, обеспечивающих ее надежность. Создание центральных стерилизационных отделений с качественной предстерилизационной и стерилизационной обработкой резко снижает риск внутрибольничного инфицирования. Тщательная обработка медицинского оборудования, которое имеет контакт с кровью больных (например, аппараты искусственной почки или кровообращения), необходима для предотвращения вспышек гепатита В среди больных, входящих в группы повышенного риска.

Уменьшение риска передачи инфекции через препараты крови, помимо проверки на наличие HBsAg, достигается физической (пастеризация, радиационное воздействие и др.) и /или химической (например — бета-пропиолактон) обработкой.

Действенной мерой в предотвращении посттрансфузионной и парентеральной передачи вируса гепатита В является медицински обоснованное ограничение числа переливаний крови и ее компонентов, а также уменьшение парентеральной нагрузки пациентов при лечении.

В очагах хронического и острого гепатита В проводится текущая и — после госпитализации больного — заключительная дезинфекция для обеззараживания всех предметов, которые, возможно, загрязнены кровью или выделениями больного, содержащими вирус гепатита В. Существенное значение в предотвращении распространения инфекции в семейных очагах имеет повышение санитарной культуры членов семьи больного.

Мероприятия, направленные на повышение невосприимчивости населения к инфицированию вирусом гепатита В, включают пассивную и активную профилактику.

При пассивной профилактике применяют препараты иммуноглобулина с наличием антител к HBsAg. Внутримышечное введение иммуноглобулина приводит к повышению концентрации антител к 5—7 дню, после чего на протяжении 17—25 дней происходит уменьшение титра антител. Для более быстрого создания повышенной концентрации антител (за 72 часа) применяют внутривенное введение препарата. Кратковременность специфического действия препаратов иммуноглобулина определяет тактику их использования: прежде всего при экстренных эпидемических ситуациях, т.е. реальной угрозе заражения, например, при случайном переливании инфицированной вирусом гепатита В крови. Введение препарата гамма-глобулина чаще всего приводит к развитию гепатита В в более легкой форме.

Для создания препарата с более высоким содержанием антител к HBsAg в качестве исходного сырья отбирают сыворотки крови, содержащие

антитела высокой концентрации. В настоящее время несколько зарубежных фирм выпускают коммерческие препараты гипериммунного гамма-глобулина.

Так же, как и при большинстве инфекционных заболеваний, при гепатите В лучшим средством профилактики является вакцинация. Работы по созданию вакцины были начаты сразу же после открытия HBsAg и основаны на протективных свойствах анти-HBs по отношению к заражению вирусом гепатита В.

В настоящее время разработано несколько типов вакцинных препаратов. К вакцинам первого поколения относят препараты, полученные выделением из плазмы хронических носителей вируса гепатита В высокоочищенного HBsAg с дополнительной его инаktivацией на случай сохранения в них инфекционного ВГВ. Многолетняя работа с такими вакцинами продемонстрировала их безопасность и способность после трехкратного введения индуцировать анти-HBs у 87—95% вакцинированных на уровне, достаточном для защиты. Клонирование и секвенирование ДНК ВГВ открыло возможность создания вакцинных препаратов следующего поколения — с использованием рекомбинантных белков. Часть генома, кодирующая HBsAg, была интегрирована в ДНК дрожжевых клеток, после чего они обрели способность продуцировать сферические 17-25 нм частицы HBsAg. Сравнительный анализ химических, морфологических и иммунологических свойств HBsAg, полученного генноинженерным способом и выделенного из плазмы антигеноносителей, продемонстрировал близость их характеристик.

Коммерческий выпуск вакцины против гепатита В осуществляется несколькими фирмами в США, Бельгии, Франции, Южной Кореи. Годовой объем выпускаемых препаратов достиг нескольких сот миллионов доз. В нашей стране технология получения вакцин первого и второго поколения была создана 14-16 лет назад, и эти вакцины прошли предварительные испытания. Показана их эффективность, однако, они до сих пор широко не внедрены в практическое здравоохранение.

Кроме двух вышеописанных вакцинных препаратов в настоящее время разрабатываются и другие: с применением рекомбинантных структур на основе осповакцины, экспрессирующие HBsAg; на основе трансформированных перевиваемых клеток яичника китайского хомячка, экспрессирующих антиген; на основе HBsAg, продуцируемого линией клеток PLC/PRF — 5, полученных из гепатоклеточной карциномы. При использовании таких вакцин возникает ряд проблем, главной из которых является вероятная контаминация конечного продукта онкоген-содержащими субстанциями.

Альтернативным путем получения вакцинных препаратов может быть применение синтетических пептидов, имитирующих активные центры природного HBsAg и белков, кодируемых рге-S зоной ДНК ВГВ.

Наличие вакцинных препаратов, опыт их применения, накопленный в мире, поставили перед здравоохранением вопросы разработки тактики их

внедрения, направленной на снижение заболеваемости гепатитом В. ВОЗ разработал универсальную стратегию вакцинации против гепатита В.

Вакцинация детей, родившихся от матерей-носителей HBsAg с наличием HBeAg, позволяет предупредить развитие инфекции у 75-80% новорожденных. Для защиты остальных детей применяют сочетанное введение вакцинного препарата с гипериммунным гамма-глобулином, что позволяет дополнительно защитить еще 15-20% детей.

ГЕПАТИТ В2 (Hepatitis B2)

- вариант гепатита В, впервые описанный французским исследователем П. Курсаже в 1987 г. У детей, проживающих в Сенегале и ранее вакцинированных против гепатита В, несмотря на наличие у них анти-HBs, была зарегистрирована острая инфекция с появлением HBsAg, но с отсутствием анти-HBc. Случаи острого гепатита В 2 зарегистрированы в США, Италии, Тайване и в других странах. У некоторых лиц, перенесших гепатит В 2, выявлено наличие носительства HBsAg без анти-HBc. Вместе с тем, экспериментальное заражение шимпанзе изолятами вируса, выделенными от больных гепатитом В 2, вызвало развитие у животных инфекции с наличием серологических маркеров, характерных для острого гепатита В.

Вопрос об этиологии гепатита В 2 окончательно не решен. Существуют две точки зрения на причины развития инфекции, обозначаемой гепатитом В 2. Одна из них предполагает, что гепатит В 2 вызывается мутантом вируса гепатита В, причем эта мутация крайне неустойчива, с возвратом к “дикому” штамму вируса гепатита В, другая объясняет характерное сочетание маркеров инфицирования (HBsAg без анти-HBc) индивидуальными особенностями иммунной системы организма заболевшего человека.

ГЕПАТИТ D, ГD (Hepatitis D)

Дельта-гепатит — инфекция, вызываемая **вирусом гепатита D (ВГD)**, характеризуется симптомами острого поражения печени и интоксикации, в большинстве случаев протекающая тяжелей, чем другие вирусные гепатиты. Обязательным условием проявления патологического действия ВГD является наличие реплицирующегося вируса гепатита В. Дельта-инфекция существует в двух формах: острой инфекции с одновременным заражением вирусом **гепатита В** и дельта-вирусом — коинфекция и острой инфекции с заражением ВГD носителей поверхностного антигена **вируса гепатита В** — суперинфекция.

Дельта-гепатит, так же как и гепатит В, имеет практически повсеместное, но неравномерное распространение. Частота случаев

коинфекции колеблется в различных странах от спорадической регистрации до 25—30% от числа заболевших острым HBsAg-позитивным гепатитом.

Показателем широты распространения дельта-инфекции служит и частота выявления антител к дельта-антигену (анти-ВГД) среди носителей ВГВ и больных хроническим гепатитом. Считается, что около 5% HBsAg-носителей (приблизительно 15 миллионов человек) инфицированы дельта-вирусом. По уровню распространения дельта-инфекции регионы, территории и страны могут быть условно отнесены к одной из четырех зон:

- зоне высокой эндемичности, с частотой обнаружения анти-ВГД свыше 20% у носителей HBsAg и более 60% среди больных хроническим гепатитом В (некоторые страны Африки:

Кения, Центрально-Африканская республика, Нигер; Тайвань, а также Венесуэла; Южная Италия, Румыния, Южные районы Молдовы);

- зоне средней эндемичности анти-ВГД — 10 -19% у носителей HBsAg и от 30 до 60% среди больных хроническим гепатитом В (некоторые страны Африки: Нигерия, Сомали, Уганда, Бурунди; некоторые районы США — Калифорния; Россия — Якутия, Тува);

- низкой эндемичности от 3 до 9% среди носителей HBsAg и от 10 до 30% среди больных хроническим гепатитом В (Либерия, Эфиопия, ЮАР, Литва, Эстония, Латвия, Европейская часть России, США);

- очень низкой эндемичности до 2% среди носителей HBsAg и менее 10% среди больных хроническим гепатитом В (Страны Северной и Центральной Европы, Китай, Япония, Уругвай, Чили, Аргентина, Южная часть Бразилии, Австралия).

Уровень эндемичности дельта-инфекции связан с широтой распространения гепатита В на данной территории, однако, эта связь не абсолютна. Так, несмотря на высокую интенсивность циркуляции вируса гепатита В среди эскимосов Аляски, дельта-инфекция там регистрируется на низком уровне.

Заражение гепатитом D происходит только при непосредственном попадании вируса в кровь, который далее с кровотоком попадает в печень. Предполагают, что печень является единственным органом, где происходит репликация вируса гепатита D. Механизм повреждения гепатоцитов при гепатите D до конца не ясен. Вместе с тем, принято считать, что ведущее значение в этом процессе занимает прямое цитопатогенное действие вируса.

Патоморфологически гепатит D не имеет специфических признаков и характеризуется общими проявлениями воспаления и некроза. При этом более выражены некротические изменения гепатоцитов при отсутствии четко выраженной воспалительной реакции. При коинфекции регистрируются изменения, характерные для острого гепатита В. В случаях острой суперинфекции имеются признаки острого воспаления и хронического процесса, вызванного предыдущей инфекцией гепатита В. Гистологические исследования биопсийных и аутопсийных материалов, проведенные во время вспышки гепатита D в Венесуэле, выявили морфологические изменения в

гепатоцитах (мелкокапельное ожирение и массивные некрозы), характерные для гепатита D, регистрируемого только в бассейне реки Амазонки.

Заражение дельта-вирусом (как при коинфекции, так и суперинфекции) приводит к развитию острого заболевания. На начальном этапе изучения дельта-гепатита подчеркивалась взаимосвязь между наличием дельта-инфекции и тяжестью заболевания. Однако, исследования, проведенные в эндемичных по дельта-гепатиту регионах, продемонстрировали, что значительный процент носителей HBsAg с наличием антител к дельта-антигену не имеет абнормальных клинических или биохимических показателей. Эти и другие данные позволили утверждать, что дельта-гепатит может ассоциироваться с широким спектром клинических проявлений заболевания от бессимптомного носительства до фульминантного гепатита и цирроза печени. Анализ данных гистологического исследования биопсии печени больных хроническим дельта-гепатитом в Италии выявил два типа течения заболевания. При первом приблизительно у 10% пациентов регистрировали непрогрессирующий гепатит. При втором в 90% случаев отмечали хронический гепатит высокой активности или активный цирроз печени.

Продолжительность инкубационного периода колеблется от 3 до 7 недель. Преджелтушная фаза заболевания имеет клинические симптомы, близкие гепатиту В : повышенная утомляемость, вялость, потеря аппетита, тошнота, у части больных повышенная температура, артралгия и т. д. При суперинфекции преджелтушный период короче, чем при коинфекции и гепатите В и составляет, как правило, всего 4—5 дней.

Начало желтушного периода совпадает с появлением пожелтения кожных покровов и склер, темной мочи и светлого стула, нарастанием симптомов интоксикации, болями в правом подреберье. При суперинфекции в течение 3-5 дней регистрируется лихорадка. Печень и селезенка увеличены.

Более чем у половины больных, суперинфицированных вирусом гепатита D, на 15-32 день от начала желтухи регистрируется повторное повышение уровня трансаминаз, нарастание интоксикации, боли в правом подреберье, увеличение размеров печени. Высказывается предположение, что первый подъем уровня сывороточных трансаминаз связан с репликацией вируса гепатита В, а повторный — с действием вируса гепатита D.

Острый дельта-гепатит может заканчиваться выздоровлением или развитием хронического гепатита. Период реконвалесценции обычно продолжается дольше (несколько месяцев), чем при гепатите В. У переболевших длительное время сохраняется повышенная утомляемость и вялость. Так же как и при других вирусных гепатитах, большое значение для постановки диагноза и контроля за течением заболевания имеют диагностические маркеры инфицирования. К ним относят: дельта-антиген, антитела к нему класса IgG и IgM, РНК ВГD.

Для идентификации дельта-антигена в ткани печени применяются различные варианты иммунофлюоресцентного и иммунопероксидазного теста. Выявление в сыворотке крови дельта-антигена, антител к нему и анти-

ВГД IgM проводится с помощью иммуноферментного и радиоиммунного анализа. Соответствующие диагностические наборы, включающие все необходимые для постановки компоненты и реактивы, выпускаются отечественными и зарубежными предприятиями и фирмами. В диагностических препаратах используют дельта-антиген, полученный из печени сурков, экспериментально зараженных дельта-гепатитом, или же антиген, выделенный из печени погибших носителей ВГД.

В настоящее время в качестве основы диагностической тест-системы применяют дельта-антиген, полученный генно-инженерным способом. Определение дельта-антигена осуществляется после обработки сыворотки, содержащей ВД неионными детергентами, что приводит к высвобождению дельта-антигена.

Успешное клонирование генома дельта-вируса в *E.coli* позволило разработать тест точечной гибридизации для выявления РНК дельта-вируса в сыворотке крови больных острой и хронической дельта-инфекцией. Идентификация РНК ВГД возможна и при использовании метода амплификации кДНК ВГД.

Наличие двух форм инфицирования дельта-вирусом и его связь с вирусом гепатита В определяет наличие различных серологических профилей инфекции.

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 удается зарегистрировать присутствие РНК ВГО. В остром периоде заболевания в сыворотке крови больных выявляются также антитела класса IgM, которые могут сохраняться в течение 3 месяцев. В этот же период лишь у части больных вирусом удается уловить антитела к дельта-антигену класса IgG, которые в дальнейшем выявляются в разгар заболевания и в период реконвалесценции практически у всех пациентов. Титр анти-дельта при коинфекции обычно не превышает 1:1000 по данным иммуноферментного анализа, и они могут исчезать в течение одного года после заболевания.

Серологический профиль маркеров инфицирования вирусом гепатита В при коинфекции соответствует острой инфекции гепатита В. HBsAg, HBeAg, анти-HBc, ДНК ВГВ удается определять в инкубационный период заболевания до появления серологических маркеров дельта-инфекции.

При суперинфекции в остром периоде заболевания дельта-антиген выявляется в сыворотке крови кратковременно, а в некоторых случаях вовсе не обнаруживается, хотя результаты исследования гепатоцитов свидетельствуют о длительном его синтезе. В остром периоде заболевания идентифицируют также антитела класса IgM. В отличие от коинфекции при суперинфекции антитела к дельта-антигену класса IgG регулярно выявляются уже в остром периоде болезни, причем их титр превышает 1:1000 по данным иммуноферментного метода. Этот показатель является одним из лабораторных критериев дифференциации коинфекции и суперинфекции дельта-вирусом. Анти-дельта могут длительно

обнаруживаться в периоде реконвалесценции и на протяжении нескольких лет в процессе хронического гепатита.

Взаимодействие вирусов гепатита В и гепатита D находит свое отражение и при суперинфекции в динамике и характере выявления диагностических маркеров инфицирования вирусом гепатита В. Так, установлено, что суперинфицирование дельта-вирусом приводит к снижению концентрации циркулирующего HBsAg.

Суперинфицирование вирусом гепатита D может вызвать развитие фульминантного или острого гепатита с благоприятным течением, завершающимся выздоровлением. Хронический гепатит развивается у 1-3% больных, перенесших дельта-гепатит в форме коинфекции, и у 70-80% — суперинфекции. Совокупность клинических и морфологических характеристик дельта-гепатита позволяет в большинстве случаев расценивать это заболевание как тяжелое поражение печени.

Хронический дельта-гепатит не имеет клинических симптомов, строго характерных только для этого заболевания. Так же как и при других хронических гепатитах регистрируется полиморфизм клинических признаков: желтуха, слабость, вторичные печеночные знаки — крупные “звездочки” на лице, спине, верхнем плечевом поясе, пальмарная эритема, увеличение печени и селезенки с уплотненной их консистенцией. Почти у всех больных регистрируется геморрагический синдром — кровоточивость десен, частые носовые кровотечения, склонность к появлению гематом (синяков). Геморрагический синдром также связан с поражением гепатоцитов, при котором происходит нарушение синтеза компонентов свертывающей системы крови (протромбин, фактор VII, гепарин и др.).

В большинстве случаев хронический дельта-гепатит сопровождается отечно-асцитическим синдромом, связанным с нарушением белково-синтетической и дезинтоксикационной функции печени. Типичным для заболевания являются и так называемые “немотивированные” ознобы с повышением температуры до 38—39 °С в течение 1—3 дней без катаральных явлений с патологическим повышением активности трансаминаз. Течение заболевания имеет волнообразный характер с чередованием периодов обострения и ремиссий.

Нарушение функции печени (в первую очередь белково-синтетической) приводит к гипоальбуминемии, повышению уровня гамма-глобулинов, снижению показателей сулемовой и повышению показателей тимоловой пробы. Уровень билирубина превышает показатели нормы примерно в 1,5 раза, повышены показатели АЛТ и АСТ.

При хроническом дельта-гепатите (особенно в периоды обострения) происходит изменение иммунологических показателей: уменьшение количества Т-лимфоцитов со снижением их функциональной активности, уменьшение интерферонпродуцирующей способности лимфоцитов. Иммунный ответ организма формируется не только в отношении ВГД, но и продуктов разрушения гепатоцитов.

Морфологически хронический дельта-гепатит имеет следующие признаки: расширенные портальные тракты, обильно инфильтрированные фибробластами и лимфогистиоцитарными элементами; ступенчатые и мостовидные некрозы; полиморфно-дистрофически измененные гепатоциты; гепатоциты в состоянии коагуляционного некроза, не окруженные элементами воспалительного инфильтрата. При тяжелых формах хронического дельта-гепатита регистрируется активное разрастание соединительной ткани как в портальных трактах, так и в паренхиме печени.

Обобщенная схема динамики выявления диагностических маркеров инфицирования вирусами гепатитов D и B при хронической дельта-вирусной инфекции следующая. В сыворотке крови, наряду с HBsAg и анти-HBc, циркулируют антитела к дельта антигену, представленные иммуноглобулинами классов G и M, причем уровень анти-ВГD IgM достаточно высок, в среднем 1:10⁴, по данным ИФА. В период обострения болезни регистрируется повышение титров анти-ВГD IgM, а в периоды ремиссии их снижение. Стойкое увеличение концентраций этих антител в процессе хронизации является маркером хронического дельта-гепатита. Дельта-антиген и РНК ВГD могут быть выявлены в течение длительного времени как в сыворотке, так и в гепатоцитах.

В большинстве случаев у больных хронической дельта-инфекцией наряду с показателями активной репликации ВГD (анти-ВГD IgM и дельта-антигеном) отсутствуют маркеры активной репликации ВГВ (HBeAg и анти-HBc IgM). У значительно меньшей части больных регистрируется активная репликация ВГD и ВГВ, показателем чего служит одновременное выявление анти-ВГD IgM и HBeAg и анти-HBc IgM. В процессе длительного течения заболевания может происходить сероконверсия от HBeAg к анти-HBe, что отражает естественный процесс развития ВГВ-инфекции.

Представляется чрезвычайно важным, что более тяжелые поражения печени чаще регистрируются у больных хроническим дельта-гепатитом, у которых отсутствуют (или снижены) показатели активной репликации ВГВ. Подтверждением этому служит и достоверно более частое развитие у них хронического агрессивного гепатита в сочетании с циррозом печени по сравнению с теми больными, у кого отмечается активная репликация ВД и ВГВ. Кроме того, летальность у больных с наличием HBeAg значительно ниже по сравнению с лицами, у которых циркулируют анти-HBe. Вызывает интерес то, что среди больных СПИДом в сочетании с хроническим дельта-гепатитом может быть зарегистрирован атипичный серологический профиль маркеров инфицирования дельта-вирусом: наличие дельта-антигена и РНК ВГD при отсутствии или низком содержании антител к дельта-антигену и, в некоторых случаях, без выявления HBsAg.

Хронический дельта-гепатит может иметь три варианта течения: с медленным (от 10 лет и более) прогрессированием в ХАГ; быстрым прогрессированием (1-2 года) и относительно стабильным течением процесса на уровне ХАГ (до 10 лет). Основным исходом хронической дельта-

инфекции является цирроз печени. Тяжелое поражение печени является причиной высокой летальности при этой инфекции.

Первичный гепатоцеллюлярный рак печени у больных хроническим дельта-гепатитом регистрируется реже, чем у больных с хроническим гепатитом В. Предполагается, что больные с хронической дельта-инфекцией погибают раньше от этого заболевания, не оставляя времени, необходимого для развития рака печени.

Гепатит D, так же как гепатит В — строго антропонозная инфекция. Сохранение инфекции в природе обусловлено стабильной циркуляцией вируса гепатита D в человеческой популяции. Обязательное наличие репликации вируса гепатита В для проявления гепатитной D инфекции определяет общие эпидемиологические закономерности распространения этих двух инфекций, а также индивидуальные особенности гепатита D.

Источниками вируса являются больные острой и хронической дельта-вирусной инфекцией. Заболеть дельта-инфекцией может человек любого возраста, не имеющий антител против HBsAg и/или HBcAg [при коинфицировании], или носители HBsAg [при суперинфицировании], ранее не болевшие дельта-инфекцией. С эпидемиологической точки зрения, в распространении дельта-инфекции суперинфицирование играет центральную роль, т. к. при этой форме заражения часто развивается хроническая инфекция с длительной персистенцией вируса гепатита D. В отличие от суперинфицирования, исходом коинфекции является выздоровление, сопровождающееся элиминацией из организма вирусов гепатитов D и В. Повторные случаи дельта-гепатита не зарегистрированы.

Распространение гепатита D происходит естественным и искусственным путями передачи, обеспечивая попадание заразного начала в организм человека с кровью, содержащей вирус гепатита D. По сравнению с гепатитом В для заражения дельта-гепатитом требуются более высокие концентрации возбудителя, что, видимо, определяет меньшую интенсивность распространения этой инфекции.

Половой путь передачи инфекции может реализовываться при гетеро- и чаще гомосексуальных половых контактах. Подтверждением существования этого пути передачи служит повышенная частота выявления антител к дельта-антигену среди гомосексуалистов и проституток. Наиболее часто заражение происходит при суперинфицировании дельта-вирусом носителей HBsAg.

Другим естественным путем передачи дельта-вируса является вертикальный путь, т. е. заражение ребенка от матери. Описаны случаи развития инфекции у новорожденных детей, чьи матери были инфицированы дельта-вирусом. Механизм заражения детей до конца не изучен. Считается, что даже в регионах, эндемичных по дельта-гепатиту, вертикальный путь передачи не столь интенсивен, как при гепатите В.

При дельта-гепатите имеются семейные очаги инфекции. Распространение дельта-вируса среди членов одной семьи происходит при тесном бытовом контакте через микротравмы, причем заражение может

происходить не только между супругами, но и между другими родственниками. Интенсивность передачи возбудителя в семейных очагах зависит от концентрации вируса у источника инфекции, а также социально-экономического и культурного уровня семьи.

Возможность распространения вируса гепатита D через кровососущих насекомых не отрицается. Однако случаи такой передачи крайне редки и возможны только в эндемичных по этой инфекции регионах.

Наибольшее значение в распространении дельта-гепатита имеют искусственные пути передачи инфекции. Их реализация происходит при попадании вируса в кровь человека при многочисленных медицинских манипуляциях, которые нарушают целостность слизистых и кожных покровов. В первую очередь, передача возбудителя происходит при использовании медицинского инструментария (иглы, шприцы, хирургические инструменты и др.), который не достаточно обеззаражен. Случаи посттрансфузионного гепатита D регистрируются значительно реже, чем посттрансфузионного гепатита В. Очевидно, это связано с тем, что подавляющее большинство лиц с хронической дельта-инфекцией имеют клинически выраженную симптоматику заболевания и не допускаются к донорству. Кроме того, обязательное тестирование крови доноров на наличие HBsAg снижает вероятность переливания крови, контаминированной дельта-вирусом. Заражение гепатитом D может произойти при пересадке органов и тканей в случаях, когда их донор инфицирован вирусами гепатитов D и В. Эпидемиологически гепатит D имеет такое же проявление как гепатит В. Крупные вспышки тяжелого дельта-гепатита описаны среди местных жителей Венесуэлы, Колумбии, Бразилии, Перу, Индии и Центрально-Африканской Республики. Так, при вспышке дельта-инфекции в регионе Санта-Марта Колумбии была зарегистрирована высокая смертность (до 20% заболевших) при суперинфицировании вирусом гепатита D носителей HBsAg. Пути столь интенсивного распространения инфекции при этой и других вспышках не были окончательно выявлены. Однако исключение искусственных путей передачи позволило утверждать о непарантеральном распространении инфекции.

Вспышки дельта-гепатита зарегистрированы среди наркоманов, применяющих наркотики внутривенно.

Определение антител к дельта-вирусу среди носителей HBsAg позволило определить группы повышенного риска инфицирования. В эти группы входят больные наркоманией, гемофилией, пациенты гемодиализных отделений, больные психическими заболеваниями (например, больные с синдромом Дауна), т. е. лица, подвергающиеся многочисленным парантеральным манипуляциям. К группам риска могут быть отнесены медицинские работники, имеющие тесный контакт с кровью (например, сотрудники гемодиализных отделений, хирурги).

Профилактика гепатита D основана на учете тесной взаимосвязи вирусов гепатитов D и В в развитии инфекционного процесса. Весь комплекс мероприятий, направленный на снижение заболеваемости гепатитом В,

одновременно ограничивает и распространение дельта-гепатита. Отстранение от донорства лиц с наличием HBsAg позволяет резко снизить риск развития посттрансфузионного дельта-гепатита. Контроль на наличие HBsAg в образцах крови и продуктов, которые из нее изготавливаются (препараты гаммаглобулина, фактор-VIII и др.), предохраняют их от возможной контаминации дельта-вирусом.

Тот факт, что лица, имеющие антитела к HBsAg в результате перенесенного заболевания или вакцинации против гепатита В не заболевают дельта-гепатитом позволяет считать вакцину против гепатита В также средством профилактики дельта-инфекции в случаях коинфицирования. Вакцина, защищающая носителей HBsAg от суперинфицирования дельта-вирусом, до сих пор не создана. Отсутствие такого препарата выдвигает на первый план мероприятия по максимальному уменьшению действия факторов риска быть инфицированным вирусом гепатита D.

ГЕПАТИТ С (Hepatitis C)

— инфекция, вызванная вирусом гепатита С ; в клинически выраженных случаях характеризуется симптомами острого поражения печени, которое чаще всего протекает с умеренной интоксикацией и в большинстве случаев заканчивается развитием хронического гепатита с возможным переходом в цирроз и первичный рак печени. Ранее гепатит С обозначали термином “Гепатит ни-А, ни-В, передающийся парентерально” или “Гепатит ни-А, ни-В, формирующий в цитоплазме гепатоцитов филаментозные структуры”.

Гепатит С, подобно гепатиту В, как инфекция, имеет повсеместное, но неравномерное распространение. Считается, что в мире проживает, как минимум, 500 миллионов человек, инфицированных ВГС. В США количество инфицированных составляет 3875000 человек. В России их число может приближаться к 5 миллионам.

Заболевание гепатитом С может протекать в острой и хронической форме. В структуре заболеваемости острыми вирусными гепатитами острый гепатит С в среднем по России составляет 9,4% (1997 год). Официальная регистрация острого гепатита С начата с 1994 года. За это время показатели заболеваемости (на 100 тыс.) возросли с 3,2 до 9,04 в 1997 г. (13383 заболевших), достигая в некоторых регионах страны 11-20 (Западная и Восточная Сибирь, Урал). Максимальные показатели регистрируются в возрастных группах 15-19 и 20-29 лет, составляя 20-60 на 100 тыс. данной возрастной группы, а в некоторых городах России достигая 60-140. Однако необходимо учитывать, что реальное число заболевших острым гепатитом С в 3—6 раз превышает данные официальной статистики. По данным Центра по контролю за заболеваемостью (г. Атланта) в 1995 г. в США острым гепатитом С заболело 28000 человек, из них у 8400 заболевание было клинически выражено. В 80-е годы (до внедрения в службу переливания крови тестов выявления анти-ВГС) ежегодно заболевало до 175 тысяч

человек (показатель заболеваемости 12-18 на 100 тыс. человек). В эти годы в Западной Европе и Японии заболело 170-350 тысяч человек.

Одной из основных характеристик гепатита С является частая хронизация. Считается, что 60-70% острого гепатита С заканчиваются развитием хронического гепатита. В последние годы произошло резкое увеличение числа случаев хронического гепатита С, что привело к изменению этиологической структуры хронических гепатитов. На долю гепатита С приходится около 40%. Так, по данным белорусских исследователей, если в 1983—1989 гг. менее 5% случаев можно было ассоциировать с ВГС, то в 1990-1997 гг. более 40%. Отсутствие в России официальной регистрации хронического гепатита С не позволяет полностью оценить уровень распространения этого гепатита. Однако данные, полученные в отдельных регионах страны (например, в г. Санкт-Петербурге в 1996 г. показатель заболеваемости хроническим гепатитом С в возрастных группах 15—19 лет и 20—29 лет составлял 28,8 и 18,3 на 100 тыс. человек соответственно), указывают на важность этой инфекции для практического здравоохранения.

Летальные исходы при остром гепатите С встречаются редко. Однако, по данным Европейского комитета по профилактике вирусных гепатитов, гепатит С, по причине смертности среди больных с хроническим поражением печени занимает второе место, уступая только хроническому алкоголизму. Например, в США начиная с 1995 года количество смертей, связанных с ВГС, оценивается в 9-10 тысяч ежегодно.

О широте распространения гепатита С свидетельствует и частота выявления антител к вирусу гепатита С (анти-ВГС) среди населения различных стран мира. Исследования сывороток крови, полученных от “первичных” доноров и беременных женщин выявили, что частота выявления анти-ВГС в странах Западной Европы 0,1-1,6%; в США -0,5-1,5% (в некоторых группах населения достигает 3% и выше); в странах Восточной Европы и Азии 1,5-4%; в странах Африканского континента — 4-10% и выше, так, среди египтян, проживающих в Саудовской Аравии частота их выявления 25%. В качестве общей закономерности выявления анти-ВГС, характерной для всех регионов мира, может быть отмечено постепенное увеличение процента их обнаружения в более старших возрастных группах.. Например, среди жителей Северной Италии частота выявления анти-ВГС в возрастной группе — 18-29 лет — 1%, а 50-59 лет — 9,9%.

В Российской Федерации частота выявления анти-ВГС среди “здорового” населения регистрируется неравномерно. Если в Центральном, Северо-западном регионе и Волго-Вятском районе она составляет 0,7—1,2%, то в Восточно-Сибирском и Дальневосточном регионе страны — 1,6-5,6%. Исследования РНК ВГС методом ПЦР сывороток крови, полученных от лиц с наличием анти-ВГС, регистрируют у 2/3 позитивный результат независимо от региона их проживания.

Рост заболеваемости острым гепатитом С, высокие показатели хронического гепатита С и высокий процент выявления анти-ВГС среди

“здорового” населения и групп повышенного риска инфицирования позволяют утверждать о “скрытой эпидемии” гепатита С.

Патогенез гепатита С изучен недостаточно. Вирус, проникая непосредственно в кровь, попадает в печень, где происходит его репликация. При помощи метода флюоресцирующих антител антиген вируса гепатита С удается идентифицировать в цитоплазме гепатоцитов у экспериментально зараженных шимпанзе и больных хроническим гепатитом С. До сих пор окончательно не решен вопрос, каков основной механизм повреждения гепатоцитов. Предлагается два объяснения. Одно из них делает упор на непосредственное повреждение гепатоцита вирусом. В качестве обоснования этого утверждения приводятся следующие факты: характерная гистологическая картина (дольковый гепатит с перипортальным некрозом); наличие корреляции между уровнем сывороточных трансаминаз и исчезновением из сыворотки крови РНК ВГС в результате интерферонотерапии. Кроме того, установлено, что белки ВГС могут индуцировать апоптоз. Второе объяснение связывает повреждение гепатоцитов со специфическим или неспецифическим иммунным ответом организма. В пользу этого могут быть приведены следующие факты:

для хронического гепатита С характерно наличие в печени лимфоидных инфильтратов; существование пациентов с ВГС-виремией, но с нормальными показателями сывороточных трансаминаз, регистрируемыми длительное время; трансгенные мыши, экспрессирующие структурные антигены ВГС без разрушения гепатоцитов; наблюдение, что цитокины, продуцируемые CD4⁺ и CD8⁺ клетками, играют значительную роль в воспалении гепатоцитов. Кроме этого, высказывается предположение, что в поражении печени может играть роль повышенный уровень отложения железа в клетках печени. Не исключено, что оба процесса могут иметь место одновременно или с преобладанием одного или другого на разных стадиях инфекции.

Ведущее место в длительной персистенции ВГС отводят высокой степени генетической изменчивости вируса, обеспечивающей ускользание вируса от иммунного пресса организма. В процессе инфекции происходит постоянное образование новых квазивидов вируса.

Патоморфологически гепатит С характеризуется общими проявлениями воспаления и некроза. Вместе с тем, в отличие от гепатита В или А, а также гепатитов невирусной этиологии (алкогольного, лекарственного и др.), для гепатита, ассоциированного с переливанием крови (гепатит С), характерны такие гистологические признаки как: наличие в портальных трактах плотных лимфоцитарных агрегатов и фолликулов; интраваску-лярные синусоидальные инфильтраты лимфоцитов или гиперплазированных Купфферовских клеток при отсутствии выраженного некроза гепатоцитов в непосредственном окружении; измененный эпителий желчных протоков; жировая дистрофия. Вместе с тем, необходимо учитывать, что спектр повреждения печеночных клеток при гепатите С может быть чрезвычайно широк.

В цитоплазме гепатоцитов у экспериментально зараженных гепатитом С шимпанзе удается выявить следующие ультраструктурные изменения: характерные тубулярные структуры:

спирально-свернутые мембраны, образующиеся из пролиферата гладкого эндоплазматического ретикулума; кристаллы, составляющие 25-нм “частицы” в эндотелиальных клетках; сильно структурированные кристаллы. Однако следует заметить, что у больных гепатитом С людей подобные структуры не были обнаружены

Заражение вирусом гепатита С восприимчивого организма приводит к развитию инфекции с острым течением. Острый гепатит С может протекать в желтушной и безжелтушной формах. Считается, что на один случай заболевания с желтухой приходится, как минимум, пять-шесть случаев безжелтушного гепатита. Существует мнение о значительно более частом (до 95%) протекании острого гепатита С в безжелтушной форме, определяя тем самым широкое распространение этой инфекции.

Данные об инкубационном периоде при гепатите С противоречивы. Считается, что средний инкубационный период от заражения до появления первых симптомов составляет 7 недель (3—20 недель). При массивном заражении при переливании крови или введении фактора VIII, инфицированного вирусом гепатита С, инкубационный период может быть значительно короче. Интервал от момента инфицирования до первого обнаружения РНК ВГС в сыворотке крови может составлять 1—2 недели. Экспериментальные заражения шимпанзе ВГС выявили, что некоторые сыворотки крови могут быть инфекционны для животных в разведении до 10⁶.

Выделяют три основные фазы течения заболевания при ГС: острую, латентную и реактивации.

Начало заболевания гепатитом С постепенное. В продромальном периоде отмечается умеренно выраженная интоксикация, основными симптомами которой могут быть: слабость, анорексия, тошнота, рвота и др. Так же, как и при гепатите В, могут быть зарегистрированы боли в суставах (15—20%). В большинстве случаев заболевание диагностируется только с момента появления желтухи.

В желтушный период болезни показатели интоксикации организма регистрируются чаще, чем в продромальный период, однако, они менее выражены, чем при гепатите В. Более чем у 90% больных имеется гепатомегалия, а у 20—25% — спленомегалия. Средняя продолжительность желтушного периода заболевания составляет 10—20 дней.

Уровень активности сывороточных аминотрансфераз может достигать 10—30-кратного уровня нормальных показателей. В большинстве случаев после появления желтухи происходит постепенное понижение концентрации АЛАТ и АсАТ, вместе с тем у части больных (10-15%) может быть отмечено нарастание их активности. Концентрация аминотрансфераз и билирубина в крови пациентов меньшая, чем при гепатитах А и В. У одной трети

пациентов, больных острым гепатитом С, отмечается волнообразное течение заболевания с периодическими подъемами уровня трансаминаз.

Клинически гепатит С протекает значительно легче, чем гепатит В. Случаи фульминантного гепатита этиологически связанные с вирусом гепатита С, встречаются редко, более того, считается, что они возникают чаще при суперинфицировании носителей вируса гепатита В и у больных циррозом печени иной этиологии. Фульминантный гепатит С зарегистрирован у пациентов после пересадки печени, получавших массивную иммуносупрессивную терапию.

Возможно три варианта завершения острого гепатита С, которые могут быть расценены как:

— выздоровление; у 20% пациентов происходит нормализация уровня сывороточных трансаминаз, регистрируемая не менее 6—12 месяцев с исчезновением РНК ВГС и анти-ВГС;

— формирование носительства ВГС. Как и при выздоровлении, у 20—30% переболевших происходит нормализация уровня сывороточных трансаминаз с наличием анти-ВГС и персистенцией РНК ВГС. Существует обоснованное мнение, что эти пациенты должны быть отнесены к больным хроническим гепатитом С с небольшой активностью патологического процесса. Часто при “случайном” обследовании на наличие анти-ВГС регистрируется позитивный результат у лиц без клинико-биохимических показателей заболевания. Комплексное динамическое наблюдение, проведенное Американским Красным Крестом, за почти 300 донорами крови с наличием анти-ВГС, выявило, что только у 17% в течение всего срока наблюдения регистрировали показатели АЛАТ в пределах нормы. При морфологическом исследовании ткани печени у всех доноров с наличием РНК ВГС был зарегистрирован хронический гепатит;

— развитие хронического гепатита. Он регистрируется у 60—70% переболевших острым гепатитом. При этом его развитие не зависит от тяжести течения острого заболевания. Переход острого гепатита С в хронический происходит постепенно. В течение нескольких лет нарастает активность патологического процесса и фиброза печени. Показатели активности сывороточных трансаминаз в пределах нормы или незначительно повышены. Показатели синтетической функции печени (количество общего белка и альбумина) в пределах нормы, вплоть до развития цирроза печени. В этот период, продолжительность которого может быть 15-20 лет, пациенты, чаще всего, не считают себя больными. При этом часто РНК ВГС циркулирует в низкой концентрации.

Несмотря на успехи в изучении молекулярной биологии ВГС, окончательно объяснить причины частого развития хронического гепатита С не удалось. Считают, что ведущая роль, также как и в развитии длительной персистенции ВГС, принадлежит изменчивости вируса, а также иммунным особенностям каждого индивидуума. Небольшая концентрация ВГС является недостаточной для стимуляции клеточного иммунного ответа организма.

К факторам, определяющим развитие хронического гепатита, может быть отнесен возраст заболевшего острым гепатитом С. У лиц старших возрастных групп чаще развивается хронический гепатит и интенсивней происходит его прогрессия в цирроз печени по сравнению с более молодыми пациентами. Четкой зависимости между путем инфицирования вирусом гепатита С и частотой развития хронических форм заболевания не зарегистрировано.

У большинства больных хроническим гепатитом С в течение длительного периода времени заболевание имеет бессимптомное течение. В 55—60% случаях регистрируются печеночные проявления заболевания. К ним относят: незначительное увеличение печени, повышение активности сывороточных трансаминаз (в 2—3 раза), сменяющиеся периодами их нормализации. В период клинически выраженных симптомов заболевания больной отмечает утомляемость, вялость, недомогание, снижение трудоспособности, плохой сон, чувство тяжести в правом подреберье.

В 40—45% случаев регистрируют внепеченочные проявления заболевания. Считают доказанным, что смешанная криоглобулинемия ассоциирована с хроническим гепатитом С. Она регистрируется в 42—96% случаев, а у 10—42% имеет клинические проявления: слабость, атралгия, пурпура, синдром Рейно, артериальная гипертония, поражение почек. В состав криопреципитата могут входить РНК ВГС, антитела к белкам кодированных структурной и неструктурной частью генома ВГС. В качестве других внепеченочных проявлений хронической ГС-инфекции рассматривают: эндокринные (гипертиреоз, гипотиреоз, тиреоидит Хашимото); гематологические (идеопатическая тромбоцитопения, неходжинская В-лимфома, апластическая анемия и др.); поражение слюнных желез и глаз (лимфоцитарный сиалоаденит, язвы роговицы Мооген, увеит); кожные (поздняя кожная порфирия, красный плоский лишай, узловатая эритема и др.); нейромышечные и суставные (миопатический синдром, синдром Гийена-Барре и др.); почечные (гломерулонефрит); аутоиммунные (узелковый периартериит, синдром Бехчета и др.). В большинстве случаев внепеченочные проявления регистрируются у пациентов, склонных к аутоиммунным реакциям.

В настоящее время принято считать инфицирование вирусом гепатита С причиной развития гепатоклеточной карциномы. Несмотря на то, что механизм этого влияния не выяснен, общая схема развития карциномы состоит из последующих этапов: острый гепатит С — хронический гепатит — цирроз — гепатоклеточная карцинома. Подтверждением взаимосвязи ВГС и первичного рака печени являются данные эпидемиологических и молекулярнобиологических исследований. К первым из них относят повышенную частоту выявления анти-ВГС среди больных с гепатоклеточной карциномой (в Южной Европе и Японии — 60% и 80% соответственно). Результаты серо-эпидемиологических исследований в различных регионах мира позволили прийти к выводу, что ВГС в таких странах, как Япония и США, играет большую роль в развитии гепатоклеточной карциномы, чем в

странах Африки (южнее Сахары) и Юго-Восточной Азии, где ведущая роль в возникновении этого процесса принадлежит ВГВ. Применение ПЦР-анализа позволило выявить РНК ВГС в опухолевой ткани у пациентов с раком печени. В отличие от ГВ при гепатите С не происходит интеграции нуклеиновой кислоты в геном раковой клетки. Считают, что хронический гепатит С и цирроз печени, ассоциированный с ВГС, является пусковым механизмом развития опухоли печени. Однако данные о наличии ассоциированных с ВГС случаев гепатоклеточной карциномы в отсутствие хронического гепатита позволяют рассматривать непосредственную роль вируса в канцерогенезе.

К факторам, способствующим развитию гепатоклеточной карциномы, относят коинфекцию ВГВ и ВГС, а также хроническое употребление алкоголя.

Прогресс в изучении, диагностике и профилактике гепатита С стал возможен после разработки диагностических тест-систем для выявления: антител к белкам, кодированным различными зонами РНК ВГС; антигенов вируса и РНК ВГС. В 1989 году группа исследователей, работающая на фирме "CHIRON Corporation", осуществила клонирование РНК ВГС и получила иммунореактивные олигопептиды, вступающие в реакцию с антителами, циркулирующими в крови больных и переболевших острым гепатитом С и носителей ВГС. В качестве антигенов используют белки, кодированные структурной и неструктурной зоной РНК ВГС, полученные при помощи рекомбинантной технологии или синтеза. Эти белки адсорбируют на полистироловом носителе. После взаимодействия антигенов с исследуемыми анти-ВГС наличие последних тестировали при помощи меченных антител против IgG человека. К настоящему времени разработаны четыре поколения диагностических тест-систем для выявления анти-ВГС в иммуноферментном анализе :

Диагностикумы первого поколения: В качестве антигенов были использованы белки, кодированные зоной NS3 и NS4, обозначенные 5-1-1 и с 100-3.

Диагностикумы второго поколения: К белкам, использованным в диагностикумах первого поколения, дополнительно добавлены белки, кодированные С — зоной РНК ВГС (с22-3), а также зоной NS3 (с200 и с33с).

Диагностикумы третьего поколения: Помимо белков, применяемых в диагностикумах второго поколения, в диагностический препарат был введен белок, информация о котором находится в зоне РНК ВГС NS5. На вопрос о необходимости введения этого белка в диагностические препараты нет однозначного ответа. По мнению некоторых исследователей, отсутствие сывороток крови с наличием изолированных антител к белкам, кодированных зоной NS5, делает ненужным его использование в диагностическом препарате.

Диагностикумы четвертого поколения: Если препараты предыдущих поколений были сконструированы на основе рекомбинантных или

синтетических белков, то в диагностикумах четвертого поколения в одном препарате объединили белки, полученные этими двумя способами.

Применение диагностикумов третьего поколения позволило сократить время первого выявления анти-ВГС в процессе острой инфекции. Если с помощью диагностикумов первого и второго поколений первый позитивный результат регистрировали на 16 и 10 неделе заболевания, с диагностикумами последующих поколений — начиная с 2-3 недели. Их внедрение в службу переливания крови позволило резко сократить число случаев посттранфузионного гепатита С. Частота выявления анти-ВГС среди РНК ВГС позитивных образцов при помощи диагностикумов первого, второго и третьего поколений соответственно составляет 70—80%; 92-95% и 97%. По расчетам американских исследователей риск инфицирования гепатитом С при переливании крови в США составляет 1-103000. Столь высокий уровень предотвращения контаминации крови вирусом гепатита С обеспечивается высокой чувствительностью применяемых для выявления ВГС диагностических тест-систем. Вместе с тем некоторое количество сывороток крови, содержащих вирус гепатита С, не удается выявить самыми современными диагностикумами, применяемыми для выявления анти-ВГС.

ИФА- наиболее часто применяемый метод выявления анти-ВГС в службе переливания крови и клинической диагностике. Кроме этого, для выявления антител ограничено применяют латексагглютинационный тест и бесприборные методы их детекции.

При определении анти-ВГС в некоторых случаях регистрируется ложнопозитивная реакция. В некоторых группах больных их частота может быть повышена, например, у пациентов с алкогольным поражением печени и аутоиммунным гепатитом. Причем у этих пациентов частота регистрации ложнопозитивных результатов коррелирует с уровнем гиперглобулинемии. Ложно-позитивные результаты могут быть связаны с неправильным хранением исследуемых образцов и их возможной контаминацией.

Для разграничения ложнопозитивных образцов от образцов, действительно содержащих антитела к вирусу гепатита С, разработаны дополнительные (“Supplemental”) тесты. При этом большинство фирм используют рекомбинантный иммуноблотинг. Например РИБА-тест. На нитроцеллюлозной мембране адсорбируются в виде отдельных полос антигены, кодированные различными зонами РНК ВГС. Взаимодействие антител с антигенами проявляется с помощью меченных ферментом антител против IgG человека с последующей детекцией при помощи субстратного комплекса. Полученные результаты оцениваются визуально или при помощи сканера, позволяющего количественно оценить интенсивность полос. Расценивают результат реакции как позитивный, неопределенный и негативный. Проведение подтверждающего теста является обязательным условием получения достоверного результата.

Помимо иммуноблота, в качестве дополнительных тестов также используют диагностические препараты для выявления анти-ВГС, направленных против конкретных белков, кодированных различными зонами

РНК ВГС. Для чего на поверхность полистироловых шариков, планшетов или иных носителей изолированно адсорбируют отдельные белки или пептиды с последующей детекцией прореагировавших с ними антител. Полученные данные о спектре циркулирующих антител к ВГС применяют для характеристики заболевания, установления фазы и прогноза заболевания.

Для выявления анти-ВГС класса IgM разработаны и промышленно выпускаются иммуноферментные диагностические препараты. Так, Нижегородской фирмой “Диагностические препараты” выпускается диагностикум для выявления IgM антител, направленных против белка с22 (ядерный антиген ВГС). Анти-ВГС IgM удается выявить как при остром, так и хроническом гепатите С. Зарегистрирована корреляция между присутствием анти-ВГС класса IgM с активностью патологического процесса в печени и наличием РНК ВГС.

Непосредственное определение антигенов ВГС до сих пор не нашло широкого применения в практическом здравоохранении. В сыворотке крови больных острым и хроническим гепатитом С антигены вируса могут циркулировать в крайне низких концентрациях. Вместе с тем, проведение лизиса форменных элементов крови и применение диагностикумов, сконструированных на основе моноклональных антител, позволяет определять антигены при остром и хроническом гепатите С. Применение метода флюоресцирующих антител позволяет определять антигены вируса гепатита С в гепатоцитах, полученных при биопсии или аутопсии печени.

Выявление РНК ВГС считается “золотым” стандартом в диагностике гепатита С и подтверждением позитивных результатов выявления анти-ВГС. В настоящее время для индикации РНК ВГС используется полимеразная цепная реакция в качественном и количественном варианте. Диагностические препараты для ее проведения промышленно выпускаются несколькими западными фирмами. Кроме того, в некоторых лабораториях и фирмах России проводится лабораторное изготовление диагностикума, который используется в клинической практике. Теоретически метод ПЦР для выявления РНК ВГС обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Однако, на практике могут быть зарегистрированы ложнопозитивные и ложнонегативные результаты, которые, прежде всего, могут быть связаны с контаминацией исследуемых образцов и технологическими ошибками. Вместе с тем, часто обнаружение РНК ВГС служит критерием назначения или отмены интерферонотерапии. РНК ВГС можно определять в мононуклеарных клетках крови и в печеночной ткани.

Виремию, регистрируемую по обнаружению РНК ВГС, отмечают через одну-две недели после заражения, незадолго до повышения уровня сывороточных трансаминаз. Определено три варианта вирусемии: транзиторная (при остром гепатите С с выздоровлением) — появляющаяся на короткий срок с последующей элиминацией вируса; персистирующая (на фоне хронического гепатита) — на протяжении нескольких лет регулярное выявление РНК ВГС; возвратную — после выявления вируса в начале заболевания и последующего исчезновения через несколько месяцев

отмечается повторное выявление РНК ВГС. При остром гепатите С первым серологическим маркером инфекции является РНК ВГС (рис. 15). В начале заболевания она может выявляться изолированно. Обычно при помощи тест-систем 3-го и 4-го поколения анти-ВГС удается определить в первые 2—3 недели острого периода заболевания. Время их первичного выявления зависит от особенностей иммунной системы больного, а также от чувствительности примененного диагностического препарата. Изучение спектра анти-ВГС определило, что первыми из них удается выявить анти-ВГС с22 и с33с. Антитела против белков, кодированных зоной NS5, также могут присутствовать в ранней фазе заболевания. Позитивный результат тестирования анти-ВГС регистрируется не раньше 30-90 дня от начала болезни.

В случае выздоровления антитела класса IgM обычно исчезают в течение первых двух месяцев. Антитела класса IgG удается регистрировать на протяжении последующих четырех-восьми лет. За это время их титры постепенно снижаются до уровня недоступного для выявления с помощью существующих методов детекции.

При развитии хронического гепатита С антитела класса IgG и РНК ВГС выявляются постоянно. Лишь у незначительного числа пациентов с хроническим гепатитом С может быть выявлена РНК ВГС при отрицательной реакции на анти-ВГС. В латентную фазу заболевания, при которой происходит длительное персистирование ВГС без ярко выраженных клинических проявлений регистрируются низкая концентрация РНК ВГС и отсутствие анти-ВГС IgM. В отличие от латентной фазы гепатита С, в фазе реактивации оба маркера циркулируют в высокой концентрации, тем самым свидетельствуя об активной репликации ВГС.

Определение анти-ВГС IgM в процессе лечения больных хроническим гепатитом С может быть использовано как один из прогностических показателей эффективности проводимой терапии. Их исчезновение после начала лечения может указывать, что лечение будет эффективно.

Эпидемиологические наблюдения свидетельствуют, что гепатит С имеет близкие характеристики с инфекциями, передающимися через кровь. Источниками вируса являются больные всеми формами острого и хронического гепатита С, а также вирусоносители. Наиболее часто острым гепатитом С болеют лица в возрасте 15-29 лет (около 80% заболевших).

Заражение гепатитом С может реализоваться через искусственные и естественные пути передачи инфекции. При искусственном пути вирус попадает в кровь человека при гемотрансфузиях или парентеральных манипуляциях (инъекции, аборты, прививки, стоматологические процедуры и т. д.). Лица с повышенной частотой гемотрансфузий и парентеральных вмешательств составляют группы повышенного риска инфицирования:

больные, получающие лечение хроническим гемодиализом; больные гемофилией ; наркоманией, особенно употребляющие наркотики внутривенно; лица, находящиеся в местах заключения. Подтверждением широкого распространения гепатита С среди лиц, входящих в эти группы,

является повышенная частота выявления анти-ВГС, которая во много раз (5-50 раз) превосходит процент выявления антител среди “здорового” населения. К группе повышенного риска инфицирования относят и медицинских работников, имеющих контакт с кровью (например, сотрудники отделений гемодиализа).

Анализ путей передачи вируса гепатита С выявил изменение их структуры. В начальный период изучения этой инфекции, до внедрения в службу переливания крови тестов для определения анти-ВГС, большую часть (50% и выше) занимали случаи заражения при переливании крови, контаминированной ВГС. В последние несколько лет в России и других странах количество посттранфузионного гепатита С резко уменьшилось. В то же время количество случаев, связанных с приемом наркотических препаратов, резко возросло, составляя в некоторых регионах 50-70%.

Естественные пути передачи ВГС реализуются через кровь и в меньшей степени посредством других биологических жидкостей организма. РНК ВГС может быть обнаружена в слюне, моче, семенной и асцитической жидкости. Условиями, способствующими передаче вируса, являются физиологические акты (роды, менструации, сексуальный контакт), травмы и повреждения кожи и слизистых в быту и на производстве.

Передача ВГС происходит половым путем, однако по сравнению с гепатитом В распространение гепатита С происходит менее интенсивно. Косвенным показателем распространения гепатита С этим путем является более высокая частота выявления анти-ВГС среди проституток, больных венерическими заболеваниями и гомосексуалистов. Степень инфицирования этих групп населения зависит от числа половых партнеров и сопутствующей ВИЧ-инфекции. Анализ распространения ВГС в семейных очагах ВГС-инфекции выявил, что наиболее интенсивное его распространение регистрируется среди половых партнеров. Риск заражения мужа или жены возрастает с увеличением продолжительности их брака. Выявлено, что частота обнаружения анти-ВГС выше у женщин, контактирующих с мужчиной, имеющим ВГС, чем у мужчин, вступающих в половой контакт с женщиной с наличием РНК ВГС. Вместе с тем, считается, что половая передача ВГС реализуется менее интенсивно, чем при гепатите В.

Вопросы, связанные с реализацией бытового (неполового) распространения гепатита С, не нашли окончательного решения.

Так же, как и при гепатите В, заражение гепатитом С может реализоваться при помощи перинатальной передачи вируса от матери младенцу. Считается, что заражение ребенка может происходить редко (менее чем у 5% матерей) и только при высоких концентрациях ВГС у матери, или при сопутствующей ВИЧ-инфекции. Данные о заражении гепатитом С новорожденных детей, чьи матери были больны хроническим гепатитом С и имели анти-ВГС и РНК ВГС, свидетельствуют о возможности интранатального и постнатального инфицирования. Вопрос о трансплацентарной передаче возбудителя до сих пор окончательно не решен.

Реализация перинатальной передачи ВГС на протяжении нескольких поколений встречается крайне редко.

В настоящее время считают, что значимость естественных путей передачи ВГС в распространении инфекции невелика. Вместе с тем, в 40-50% случаев острого гепатита С, зарегистрированных в США, не удается выявить парентерального анамнеза и путь инфицирования остается не определенным.

При гепатите С помимо спорадических случаев заболевания могут быть зарегистрированы и групповые- среди доноров крови и плазмы, среди больных различных терапевтических и хирургических стационаров. Так, в последние три года в России было зарегистрировано три крупные вспышки гепатита С, в которые было вовлечено от 36 до 72 больных, находящихся в терапевтических отделениях и детей закрытого детского учреждения. Возникновение вспышек гепатита С всегда связано с нарушением санитарно-эпидемического режима.

Уменьшение широты распространения гепатита С и снижение уровня заболеваемости пытаются достичь с помощью методов неспецифической и специфической профилактики.

К неспецифическим методам профилактики относят: внедрение одноразовых шприцев и другого медицинского инструментария, качественную стерилизацию, уменьшение числа переливаний крови, усиление противоэпидемического режима в медицинских учреждениях, повышение общего культурного уровня населения.

Чрезвычайно важным разделом профилактики гепатита С является уменьшение частоты передачи ВГС при приеме наркотических препаратов. Социально-адаптированные информационные и другие программы профилактики наркомании и ВИЧ-инфекции также направлены на снижение заболеваемости гепатитом С. Важным разделом профилактики полового пути передачи гепатита С является пропаганда гигиенических знаний и безопасного секса. Использование презервативов является надежным способом защиты от гепатита С. Вместе с тем, отсутствуют однозначные рекомендации о профилактике гепатита С для супружеских пар, когда один из партнеров является носителем вируса гепатита С или больным хроническим гепатитом С. Специфическую профилактику гепатита С, прежде всего, проводят в службе переливания крови, выявляя возможных вирусоносителей с наличием анти-ВГС и РНК ВГС. Основой данного направления профилактики является внедрение высокочувствительных и специфичных методов лабораторной диагностики гепатита С. Применение в службе переливания крови “ суррогатных маркеров ”, прежде всего, определение уровня активности АлАТ способствует снижению риска передачи вируса гепатита С. Снижение риска передачи ВГС через контаминированные препараты крови (например, VIII и IX фактор крови) достигается прогреванием (80 °С — в течение 72 часов), или же обработкой их различными химическими веществами (бета-пропиолактоном, три- (н-бутил)фосфатом, холатом натрия). Воздействие этих физических и

химических факторов на возможно контаминированные препараты крови уменьшает риск распространения инфекции через них,

Профилактика гепатита С при помощи препаратов гамма-глобулина человека с наличием анти-ВГС не рекомендуется. Это, прежде всего, обоснованно опасностью возможного наличия ВГС в таком препарате и данными, демонстрирующими неэффективность такой профилактики.

В качестве профилактического мероприятия может быть использована интерферонотерапия, которая приводит к уменьшению или прекращению репликации ВГС у больных острым или хроническим гепатитом С, что в конечном счете ограничивает распространение инфекции.

В настоящее время продолжают интенсивные работы по созданию вакцины против гепатита С.

ГЕПАТИТ Е, ГЕ (Hepatitis E)

- инфекция, распространенная в странах тропического и субтропического поясов и в Центральной Азии, где она проявляется в виде вспышек различной длительности, а также частых спорадических случаев заболевания; в остальных районах мира имеют место редкие, преимущественно завозные, спорадические случаи гепатита Е. Тем не менее серологические доказательства инфекции, как-то антитела к вирусу класса IgG глобулинов (анти-ВГЕ IgG), встречаются повсеместно с варьирующей частотой. Гепатит Е имеет некоторое сходство в эпидемиологических чертах с гепатитом А, но отличается от него этиологически и патогенетически, представляя собой самостоятельную нозологическую форму, известную также под названием: фекально-оральный гепатит ни-А, ни-В; гепатит ни-А, ни-В, передающейся энтерально; эпидемический ни-А гепатит; гепатит ни-А, ни-В водного происхождения. Нозологическая самостоятельность установлена в 1980 г. группой авторов под руководством Р. Пурселла.

Поскольку отдельной регистрации гепатита Е не проводится, истинные величины заболеваемости и точный ареал распространения определить не удастся. Вспышки гепатита Е имели место в странах Юго-Восточной Азии, включая Индию и Китай, в Северной и Центральной Африке и в Центральной Америке. Стойкие очаги ГЕ существуют в Средне-Азиатском регионе бывшего СССР, главным образом в низменных и плоскогорных районах. Были достоверно выявлены случаи заноса инфекции в неэндемичные районы (европейские страны), однако развития вспышек при этом не наблюдалось.

Патогенез ГЕ изучен недостаточно, твердо установлено лишь, что заражение происходит орально, главным образом при потреблении контаминированной воды и пищи. Печень, очевидно, является единственной “мишенью” вируса, поэтому симптоматика болезни определяется нарушением функций печени и интоксикацией; вариации в клиническом течении больше зависят от степени выраженности этих процессов, чем от

патологических проявлений со стороны других органов и систем организма. Тяжелые исходы в виде фульминантного гепатита, приводящего к смерти, при гепатите Е встречаются значительно чаще, чем при гепатите А и остром гепатите В. В расчете только на госпитализированных больных летальность составляет 1-5%; для категории беременных женщин этот показатель постоянно регистрируется на уровне 10— 20%, а в отдельных ситуациях может достигать 40%.

Инкубационный период при гепатите Е имеет продолжительность в среднем около 40 дней с колебаниями от 15 до 45 дней. Преджелтушный период длительностью в 3—4 дня (колебания от 1 до 10 дней) характеризуется симптоматикой со стороны желудочно-кишечного тракта: боли в области правого подреберья и эпигастрия, потеря аппетита, тошнота, рвота; реже отмечаются повышение температуры, слабость, боли в суставах, зуд кожи. Желтушный период наступает сразу с быстро развивающегося пожелтения кожных покровов и склер, появления темной мочи и обесцвеченного кала, после чего следует постепенное улучшение общего состояния больного. В этот период определяется выраженная гепатомегалия, биохимический анализ крови выявляет патологическое повышение уровней билирубина и аминотрансфераз: АлАТ и АсАТ, в большинстве случаев — до умеренных величин. Подъем уровней аминотрансфераз совпадает по времени, или несколько опережает появление желтухи. В неосложненных случаях желтушный период длится 12—15 дней, полное выздоровление наступает спустя месяц. Хронизация печеночных поражений при гепатите Е не наблюдается. У части больных гепатитом Е проявляется как тяжелая быстро прогрессирующая болезнь, завершающаяся гибелью больного вследствие острой печеночной недостаточности (фульминантный гепатит). Его почти постоянное присутствие во время вспышек и спорадической заболеваемости позволяет распознавать гепатит Е при анализе эпидситуаций. Фульминантный гепатит Е часто встречается у беременных женщин, причем, частота и тяжесть его симптомов возрастают с увеличением срока беременности. При фульминантном гепатите выраженные признаки интоксикации и дисфункции печени сочетаются с острой печеночной энцефалопатией, геморрагическим синдромом, почечными расстройствами и крайне неблагоприятными воздействиями на плод. В этих случаях правильное ведение больных в отделениях интенсивной терапии приобретает исключительную важность.

Соответственно двум основным клиническим проявлениям гепатита Е: относительно доброкачественному острому гепатиту и острой печеночной недостаточности, патоморфологическая картина отражает оба эти процесса без каких-либо специфических черт, свойственных именно данной инфекции. Патогистологическое исследование печеночной ткани выявляет очаговые некрозы с умеренной инфильтрацией Купфферовских клеток и полиморфноядерных лейкоцитов, явления цитоплазматического и дольчатого холестаза, а также дисплазию гепатоцитов с образованием “розеток”. Для острой печеночной недостаточности при ГЕ, как и при других гепатитах,

характерны обильные сливные некрозы с полным нарушением структуры печеночной ткани.

Патогенез тяжелых форм ГЕ остается во многом неясным. Предполагается, что вирус вызывает лишь первичное поражение клеток паренхимы печени в виде их разрушения или, по крайней мере, повышения проницаемости клеточной оболочки. Вторичные, более тяжелые, поражения осуществляются путем вовлечения иммунопатологических механизмов и гормонального дисбаланса. Последнее хорошо согласуется с особенностями развития фульминантного ГЕ у беременных.

При постановке диагноза ГЕ в каждом отдельном случае принимаются во внимание несколько диагностических аргументов:

наличие у больного симптомокомплекса острого, и предположительно, инфекционного гепатита;

надежное исключение этиологического участия вирусов гепатитов А, В и С, основанное на отрицательных результатах серологических тестов на анти-ВГА IgM, анти-НВс IgM и анти НВС;

тщательный анализ данных эпидемиологического анамнеза, включающий указания на недавние выезды в эндемичные по ГЕ районы.

По возможности проводятся исследования фекалий больного, собранных в острой стадии, на присутствие частиц вируса ГЕ с использованием метода иммуноэлектронной микроскопии. Идентификацию возбудителя в экскретах больного можно провести также с помощью гибридизационных ДНК-зондов и ПЦР. Существуют диагностические методы, основанные на применении генно-инженерных антигенов в стандартных иммуноферментных тестах для определения анти-ВГЕ и, в частности, анти-ВГЕ IgM. Предварительная проверка показала, что такие методы с высокой частотой выявляют антитела к вирусу ГЕ в сыворотках больных ГЕ в острой стадии заболевания и в период ранней реконвалесценции.

Анти-ВГЕ IgG регулярно определяются у некоторой доли здоровых лиц и больных гепатитами иной этиологии, в том числе и в районах, неэндемичных в отношении ГЕ. Среди серопозитивных чаще других встречаются лица, имеющие высокий риск заражения инфекциями, передающимися через кровь (медицинские работники; больные, получающие частые гемотрансфузии и гемодиализ; наркоманы, практикующие внутривенное введение наркотических средств и т.п.).

Ведущей эпидемиологической характеристикой гепатита Е считается фекально-оральный путь передачи заразного начала, реализуемый преимущественно через потребление контаминированной воды. В отдельных ситуациях источник такой воды может быть обнаружен, но при большинстве вспышек целый ряд источников питьевого водоснабжения, по-видимому, загрязняется одновременно. Контактная передача от человека к человеку менее эффективна, и она, очевидно, осуществляется через фекальное загрязнение бытовых предметов, например, кухонной посуды. Другой отличительной чертой гепатита Е, безотносительно к его эпидемическим

проявлениям, т.е. вспышкам или спорадическим случаям, служит своеобразное распределение больных: болезнь представлена, главным образом, в возрастных группах между 15 и 40 годами, причем, наиболее часто лиц третьего десятилетия жизни. Среди больных ГЕ соотношение мужчин к женщинам составляет 2:1, что отражает более активное участие первых в хозяйственной деятельности и, следовательно, подверженность большему риску заражения; в то же время среди больных ГЕ мальчики и девочки представлены одинаково.

Сезонность ГЕ в жарких странах выражена нечетко. Как правило, крупные водные вспышки наблюдались во время или сразу после сезона дождей, а мелкие вспышки и спорадические случаи — практически постоянно в течение года. Напротив, в Среднеазиатских республиках СНГ заболеваемость ГЕ проявляется преимущественно в виде регулярных подъемов в осенне-зимний период. Характерным для ГЕ является концентрация заболеваемости в небольших городах и сельских поселениях, причем отчетливо прослеживается связь между частотой случаев и уровнем коммунального обустройства территорий, особенно санитарным состоянием источников питьевого водоснабжения.

Высказывается предположение, что возбудитель ГЕ может инфицировать некоторые виды диких и домашних животных например, крыс, свиней, овец в естественных условиях. Природа этого явления в поисках ответа на вопрос: является ли ГЕ зоонозом, интенсивно изучается.

Профилактика ГЕ на настоящем этапе сводится к мероприятиям общегигиенического и санитарного характера, эффективным в отношении других кишечных инфекций, таким как: защита источников водоснабжения от загрязнений, постоянное хлорирование питьевой воды, санитарный контроль в учреждениях общественного питания, санитарное просвещение населения и т. п. Делались попытки приготовления иммуноглобулина профилактического назначения из плазмы доноров, постоянно проживающих в эндемичных по ГЕ районах, однако этот препарат пока не получил широкого применения в эпидемиологической практике. Для купирования тяжелых осложнений рекомендуется предельно ранняя госпитализация беременных женщин при возникновении подозрения на ГЕ. Начаты исследования, направленные на создание вакцины из генно-инженерных иммуногенов; такая вакцина могла бы найти применения для иммунизации женщин преддетородного возраста в эндемичных районах, а также для лиц, выезжающих из неэндемичных районов — в эндемичные.

ГЕПАТИТ G, FG (Hepatitis G)

- инфекция, вызываемая вирусом гепатита G. Несмотря на пристальный интерес к проблеме гепатита G количество работ, посвященных изучению клинических проявлений этой инфекции, ограничено. Вероятнее всего это можно объяснить редким выявлением случаев моноинфекции гепатита G.

Так, при анализе структуры заболеваемости острыми вирусными гепатитами в США (1982-1995 гг.) из 10533 заболевших у 322 (3%) зарегистрирован острый гепатит ни А — ни Е. При исследовании на наличие РНК ВГГ 45 таких больных позитивный результат отмечен у 4 (9%). Аналогичные исследования в других странах продемонстрировали, что среди больных острым гепатитом ни А — ни Е процент выявления РНК GBV-C/HGV находится в пределах 3,1-4%. Острый гепатит G протекает в клинически выраженной и бессимптомной форме. В качестве общей клинической характеристики могут рассматриваться умеренные показатели активности сывороточных трансаминаз. Клинические и биохимические показатели у больных острым гепатитом G и острым гепатитом С и ни — А, ни — G были близки. Исходами острого гепатита G может быть

выздоровление с элиминацией РНК GBV — C/HGV и появлением анти-Е2,

формирование хронического гепатита с длительным выявлением РНК GBV — C/HGV, персистирующий в течение нескольких лет с последующим исчезновением и синтезом анти-Е2

формирование длительного носительства ВГГ.

Максимально документированный срок выявления РНК GBV С составляет 12 лет. Средний титр РНК GBV-C находился на уровне $2,5 \times 10^3$ — $2,5 \times 10^4$.

Одна из наиболее актуальных проблем изучения вирусных гепатитов — фульминантные гепатиты, в основном определяющие летальность при этих инфекциях. В этиологической структуре острой печеночной недостаточности на долю вирусов приходится от 10—20%, причем значительную часть из них не удается ассоциировать ни с одним из известных вирусов гепатита. Первые исследования частоты выявления РНК GBV — C/HGV среди больных фульминантным гепатитом показали значительные различия этих показателей в Японии, Великобритании и Австралии, где ни у одного из (12+9) пациентов не была зарегистрирована позитивная реакция. Последующие исследования продемонстрировали, что частота выявления РНК GBV — C/HGV среди этих пациентов не зависит от региона проживания и находится на уровне 12—50%, в том числе 21,7% среди больных, проживающих в Шотландии. Анализ нуклеотидных последовательностей РНК GBV-C у пациентов с фульминантным гепатитом выявил наличие мутантных форм, однако, считают, что эти мутации не специфичны для фульминантного гепатита и также могут быть выявлены у пациентов с хроническим гепатитом и носителей ВГО.

Несмотря на частое выявление РНК GBV — C/HGV полученные результаты не позволяют однозначно ответить на вопрос об этиологической роли вируса гепатита G в развитии фульминантного гепатита ни — А, ни — Е, что связано с незначительным количеством обследованных лиц и отсутствием информации о наличии вируса до развития острой печеночной недостаточности.

Возможно развитие хронического гепатита G вслед за острым гепатитом G. Частота выявления РНК GBV — C/HGV среди пациентов с криптогенным (т.е. неясной этиологией) хроническим гепатитом колеблется от 2% до 9% в Европе и Японии, но может достигать более высоких показателей в регионах, эндемичных по вирусным гепатитам (например, в Западной Африке). Клиническое течение хронического гепатита G имеет мягкий характер, с низким уровнем повышения активности АлАТ, сохраняющимся длительное время. Внепеченочные проявления гепатита G не зарегистрированы. Морфологические показатели хронического гепатита G очень схожи с изменениями, описанными для гепатита C. К гепатиту G может быть отнесено определение, данное доктором Р. А. Вейзигер — “клинически молчаливая инфекция”.

Зарегистрированы отличия биохимических показателей у пациентов с хроническим гепатитом в зависимости от наличия РНК ВГГ. При позитивной реакции на наличие вируса отмечалось более чем двукратное повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы ($p < 0,0001$). Эти данные позволили предположить, что увеличение уровня холестатических энзимов, свидетельствующее о преимущественном поражении желчевыводящих протоков, может стать специфическим маркером гепатита G.

Коинфекция гепатита G с гепатитами B, C или D выявляется значительно чаще, чем моноинфекция. Определение РНК GBV — C/HGV среди больных острыми гепатитами B и C находится на уровне до 24,5% и 37,0% соответственно, а хроническим гепатитом B и C — 9,7%-16,7%. Высокая частота выявления РНК GBV-C зарегистрирована среди больных хроническим гепатитом D — 39,9%.

Углубленные обследования больных хроническим гепатитом C с наличием РНК GBV — C/HGV и без них продемонстрировали отсутствие различий в течении биохимических, морфологических и вирусологических характеристик заболевания. Отсутствие значимых различий гистологических изменений печени было подтверждено и при расчете коэффициента Кноделя. Как хорошо известно, значимой характеристикой гепатита C является регистрируемый генотип вируса, что важно для прогноза эффективности интерферонотерапии. Изучение возможной взаимосвязи между инфицированием ВГГ и генотипа ВГС продемонстрировало, что среди лиц с наличием РНК GBV-C/HGV регистрировалось распределение генотипов ВГС, аналогичное распространению генотипов ВГС на данной территории. Все эти данные подтверждают, что ВГГ-инфекция не оказывает воздействие на течение хронического гепатита C.

Изучение терапии гепатита G сконцентрировано на определении возможностей применения препаратов интерферонового ряда для элиминации ВГГ и оценки его влияния на исходы лечения хронического гепатита C и B. Установлено, что ВГ- инфекция чувствительна к действию альфа-интерферона. Введение больному препарата в дозах 3-6 млн МЕ три раза в неделю на протяжении 6-12 месяцев приводит к уменьшению

показателей активности АлАТ и исчезновению РНК GBV-C/HGV приблизительно у половины пациентов в процессе лечения и у 20-17% по его завершению. К настоящему времени сложилось мнение, что наличие ВГС не оказывает какого-либо действия на эффективность лечения гепатита В и гепатита С. Вместе с тем, проведенные исследования выявили, что количество лиц, отвечающих на интерферонотерапию среди коинфицированных ВFG ниже, чем у тех, у кого РНК ВFG не обнаружена. Предполагают, что GBV-C- коинфицирование хронического гепатита С служит маркером предсказывающим неэффективность лечения препаратами интерферона в течение 3-х месяцев.

Хорошо известна этиологическая роль ВГВ и ВГС в развитии первичного рака печени. Открытие нового вируса — вируса гепатита G поставило задачу по определению его роли в развитии первичного рака. Полученные к настоящему времени результаты крайне противоречивы. Так, если работы, проведенные в Испании, в странах Европы (объединенное исследование) и Японии выявили низкую частоту тестирования РНК — от 4% до 7% , то группа итальянских ученых — высокую — 44,6%. Этим можно объяснить сосуществование двух противоположных мнений о существенной и несущественной роли ВГС в этиологии первичного рака. Представляет интерес предположение, что коинфицирование ВГС/ВГГ повышает риск развития гепатомы.

Взаимодействие гепатотропной вирусной инфекции и иммунной системы, ведущее к развитию аутоиммунных процессов, предмет пристального изучения. Выявлено, что вирусы гепатитов С и G занимают существенное место в этих процессах. Вместе с тем вопрос, являются ли эти или другие вирусы триггерным или даже этиологическим фактором аутоиммунных заболеваний, остается не решенным. Определение этиологии данного заболевания является чрезвычайно важным в связи с необходимостью выбора взаимоисключающей тактики терапии каждого конкретного пациента (интерферон или иммуносупрессивные препараты). В связи с этим, определение РНК GBV-C/HGV, как маркера гепатита G, среди больных аутоиммунным гепатитом представляется актуальным. Определено, что уровень распространения ВFG среди пациентов аутоиммунным гепатитом I, II и III типа составил 6,7%; 10,0%; и 12,5% соответственно и превышал частоту циркуляции этого маркера среди “здоровых” доноров крови (4,7%). Однако более высокая инфицированность РНК GBV-C пациентов хроническим гепатитом В, С и D (16%, 20%, и 36% соответственно), позволила прийти к выводу, что GBV-C не основной агент индицирующий аутоиммунитет и ведущий к развитию аутоиммунного гепатита. Кроме того продемонстрировано, что анти-LKM1 при аутоиммунном гепатите II типа не индуцируются ВFG.

Существование большего количества заболеваний с неизвестной этиологией стимулирует попытки найти агент, отвечающий за их развитие. Определение РНК GBV-C у части пациентов с апластической анемией, холодовой паластической анемией, талассемией, ВИЧ-ассоциированной

идеопатической тромбоцитопенической пурпурой, кожной порфирией Гарда поставило вопрос о возможной триггерной роли ВГГ в развитии этих заболеваний. Однако малочисленность наблюдений не позволяет получить достаточно четкий ответ.

Гепатит G относят к инфекции с парентеральной передачей возбудителя. Первым подтверждением этого стали опыты по заражению обезьян, когда вирусосодержащий материал вводили внутримышечно или внутривенно. Документированы случаи посттрансфузионного гепатита (с. 245), когда через 14-20 дней развивался острый гепатит с повышением активности сывороточных трансаминаз и выявлением в крови РНК GBV-C/HGV. Косвенными доказательствами данного механизма передачи являются общие с гепатитами В и С группы повышенного риска инфицирования (больные отделений гемодиализа, лица, принимающие наркотики внутривенно), а также то, что у больных хроническим гепатитом с наличием РНК GBV-C/HGV в анамнезе заболевания (в 66%) имеются такие факторы риска, как переливание крови и внутривенный прием наркотиков.

Источниками распространения вируса являются больные острым, хроническим гепатитом G и носители ВГГ. Вирус можно обнаружить в сыворотке, плазме, моноклеарах периферической крови и слюне. Данные по обнаружению РНК GBV-C/HGV в различных фракциях семени носят противоречивый характер.

В препаратах, изготовленных из крови с наличием ВГГ, может быть обнаружена РНК GBV-C/HGV. Такие находки были сделаны в факторе VIII и IX, анти-D иммуноглобулине и иммуноглобулине для внутривенного введения.

Уровень частоты регистрации посттрансфузионного гепатита невелик. Группа исследователей под руководством Х. Ж. Алтер проанализировала коллекцию сывороток крови, собранных в 1972-1995 гг. в США. Выявлено, что из 79 пациентов с посттрансфузионным гепатитом: 63 (80%) имели гепатит С (из них у 6 зарегистрирована коинфекция с ВГГ), 3 имели предшествующий гепатит С, при котором не удалось установить механизм заражения, 10 случаев ассоциировали с еще неизвестным вирусом и лишь у 3-х посттрансфузионный гепатит был четко связан с ВГГ. В то же время в сыворотке крови доноров частота выявления РНК GBV-C составила 1,4%. Отмечено более частое выявление маркеров инфицирования ВГГ среди доноров плазмофереза. Повышенный уровень инфицирования гепатитом зарегистрирован у лиц, получающих множественные переливания крови и ее препараты, например, у больных гемофилией, где РНК GBV-C определяется от 24% до 57,1%.

Среди пациентов с пересаженными почками, печенью и сердцем регистрируется высокая частота обнаружения РНК ВГГ, которая может достигать 43%. Наличие иммунодепрессивного состояния способствует развитию хронического носительства вируса гепатита G. У больных, находящихся после операции на аппарате искусственное сердце и

получивших множественные трансфузии крови, зарегистрирована строгая зависимость между количеством переливаний и наличием РНК ВГГ.

Парентеральный механизм передачи гепатита G может реализоваться при использовании контаминированных кровью шприцов. Отражение этого — повышенное распространение гепатита G среди наркоманов, принимающих наркотики внутривенно. Во многих странах мира, в том числе и в России, установлено, что частота выявления РНК GBV-C (33—35%) среди них во много раз превосходит аналогичный показатель среди населения, проживающего на территории, где проводилось исследование. Среди лиц, вводящих себе наркотики внутривенно, ВГГ выявляется в три раза чаще, чем у лиц, использующих непарентеральное введение наркотика. Анализ частоты выявления РНК GBV-C и стажа приема наркотиков выявил отсутствие взаимосвязи, что связано с элиминацией с последующей выработкой антител. Результаты тестирования анти-E2 и РНК ВГГ свидетельствуют о чрезвычайно высоком (88,9%) распространении гепатита G в данной группе населения.

Аналогично гепатитам В и С при гепатите G возможен половой путь заражения. Зарегистрировано частое выявление ВГГ у мужа или жены, если один из них был ранее инфицирован этим вирусом. Косвенным подтверждением полового пути передачи вируса служат данные о высокой частоте выявления РНК GBV-C среди мужчин, гомосексуалистов и бисексуалов. Происходит увеличение процента выявления вируса в зависимости от количества половых партнеров, с 8% до 21% (у лиц с наличием более 100 партнеров).

Существование “вертикального пути” передачи ВГС от инфицированной матери к ребенку можно считать доказанным. Сообщения из Германии, Франции, Австралии свидетельствуют, что приблизительно у половины детей, родившихся от матерей с наличием РНК GBV-C, удается также идентифицировать этот маркер инфекции. Механизм инфицирования ребенка сходен с гепатитами В и С.

В настоящее время можно говорить о повсеместном и неравномерном распространении ВГГ среди населения всего мира. В России частота выявления РНК GBV-C колеблется от 2% в Москве до 8% в Якутии. В регионах мира с высоким распространением гепатитов В и С также более высок и уровень гепатита G. Зарегистрировано более частое выявление РНК среди жителей городов (1,5%) по сравнению с жителями сельской местности (0,1%). Несмотря на общий механизм передачи возбудителя, общей характеристикой, отмеченной практически на всех территориях, является большой процент лиц носителей ВГС по сравнению с ВГС и ВГВ. Вместе с тем, имеются единичные сообщения, где эта закономерность не выявлена. Среди жителей West Yucra Ameridians (Венесуэла), региона с высоким распространением гепатита В и низким гепатита С, зарегистрирована высокая частота выявления РНК ВГГ. По мнению авторов исследования эти результаты могут свидетельствовать о существовании еще не выявленных различий в эпидемиологии гепатитов G и С.

Разработка метода выявления антител к ВГС позволила более точно определить широту распространения гепатита G. Среди доноров крови анти-E2 удается выявить в 2-3 раза чаще, чем РНК GBV-C.

Среди наркоманов с парентеральным приемом наркотиков эта величина составляет 85,2%. Применение ПЦР и ИФА для выявления анти-E2 в эпидемиологических исследованиях продемонстрировало значительно более широкое распространение гепатита G, чем представлялось ранее.

Вопрос необходимости тестирования крови при ее переливании на наличие вируса гепатита G до сих пор остается открытым. Учитывая, что единственным способом определения ВГГ является дорогостоящий метод ПЦР, его массовое внедрение в рутинный скрининг пока представляется нереальным. Кроме того, низкий уровень желтушных случаев посттрансфузионного гепатита G не ставит задачу тестирования крови, как первоочередную. По аналогии с гепатитами С и В повышенный уровень АлАТ можно расценивать как суррогатный маркер гепатита G. РНК GBV-C/HGV у таких доноров выявляется в 4 раза чаще, чем у лиц с показателями АлАТ в пределах нормы. Кроме того, отстранение от сдачи крови HBsAg — и анти-ВГС — позитивных доноров, которые часто коинфицированы, может рассматриваться как профилактика гепатита В, а эти маркеры как дополнительный суррогатный маркер гепатита G.

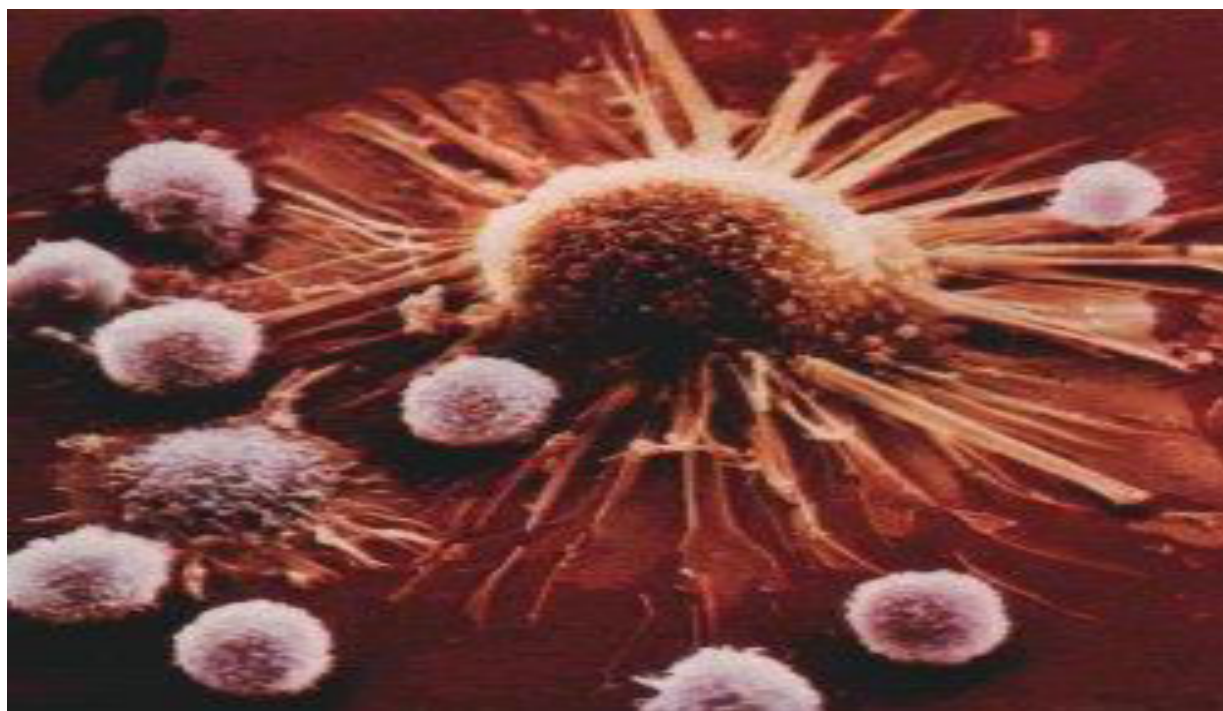
Перспектива создания вакцины против гепатита G более оптимистична, чем при гепатите С. Это связано с тем, что в отличие от ВГС, ВFG значительно менее изменчив. Вероятно, в качестве кандидатов на вирусные белки, из которых будет сконструирована вакцина, могут рассматриваться антигены, кодированные E2 зоной РНК ВГС, так как лица с наличием анти-E2 не заражаются ВГГ.

Существование вируса гепатита G не вызывает сомнения. Случаи острого и хронического гепатита G также описаны. Однако их количество чрезвычайно мало, возможно даже меньше, чем мы представляем.

По аналогии с гепатитами В, С и D ожидали, что и инфекция, вызванная ВГГ, также будет проходить с четко выраженными явлениями гепатита. Однако при экспериментальном внутривенном заражении шимпанзе гепатитом G не было зарегистрировано подъема активности сывороточных трансаминаз и гистологических изменений, несмотря на наличие в сыворотке крови РНК ВГС. Несмотря на то, что ВГГ-инфекцию ассоциируют с поражением печени, почти у половины инфицированных людей показатели активности сывороточных трансаминаз в пределах нормы. Еще одним подтверждением незначительной роли ВГГ в поражении печени могут быть данные об отсутствии различий в частоте выявления РНК ВFG у доноров крови с нормальным и повышенным уровнем АлАТ (1,7% и 1,5% соответственно). Возможным объяснением факта, что внедрение ВГГ в неиммунный организм человека не всегда приводит к развитию заболевания печени, является отсутствие его первичной гепатотропности. Обладая лимфоцитотропностью, ВГГ может инфицировать гепатоциты, когда лимфоциты не специфично попадают внутрь печени.

Г.Т.МАРДАЕВА,И.А.КАСЫМОВ,Я.К.ХУДАЙБЕРДИЕВ

**ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ и ИХДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ
ДИАГНОСТИКА
(Учебное пособие)**



Ташкент-2007

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

Утверждаю

**ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ и ИХ
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА**
(Учебное пособие)

Ташкент-2007

Основные разработчики:

Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт, Ташкентский
Институт Усовершенствования Врачей

Предназначается студентам старших курсов медицинских
ВУЗов, клиническим ординаторам, магистрам, врачам общей практики

Составители:

Мардаева Гузал Турдимуратовна-ассистент кафедры
эпидемиологии, инфекционных болезней и фтизиатрии ТашПМИ,
Касимов Илхом Асомович-зав.кафедрой
эпидемиологии, инфекционных болезней и фтизиатрии ТашПМИ, профессор
Худайбердиев Якубжан Кузибаевич-доцент кафедры
инфекционных болезней детского возраста ТашиУВ

Рецензенты: **А.Г.Валиев**-зам. РУз, директора по науке НИИЭМИЗ МЗ .

..... профессор

Б.А.Кадыров-главный врач КИБг. Ташкента, профессор

М.Н.Ахмедов-зам.директора по науке НИИ ПЕДИАТРИИ МЗ.

.....РУз, доцент

Вирусные гепатиты составляют большую группу инфекционных заболеваний человека, характеризующихся симптомами общей интоксикации и преимущественным поражением печени. Заболевания имеют сходную клиническую картину, но различаются этиологией, эпидемиологией, патогенезом и исходами. К возбудителям вирусных гепатитов относят вирусы различных таксономических групп; всех их отличает способность преимущественно вызывать специфические поражения клеток печени. Объединяющим началом является гепатотропность возбудителей, определяющая развитие избирательного поражения печени, при отсутствии сколько-нибудь выраженной иной органной патологии. Вирусные гепатиты отличаются по существу по всем аспектам таксономической принадлежности вирусов, механизму заражения и путям их передачи, патогенезу и иммуногенезу, клиническим проявлениям, тяжести течения и исходам, вероятности хронизации и малигнизации, критериям специфической диагностики, разной программе терапии и профилактики. Но, вирусные гепатиты имеют и много общего, особенно с клинических позиций. Это относится к первичной неспецифической диагностике, критериям клинической классификации, программе неспецифической патогенетической терапии - базисной и лекарственной, системе диспансеризации реконвалесцентов.

Известно как минимум 5 вирусов, способность которых вызывать поражение печени доказана. Это вирусы гепатита А, В, С, D, Е. В редких случаях гепатит может быть вызван вирусом Эпштейна-Барр, вирусом простого герпеса. Способность поражать печень таких агентов как вирус ТТ, вирус гепатита G, вирус гепатита Sen признается не всеми.

ЭТИОЛОГИЯ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Общие характеристики вирусных гепатитов.

Заболевание/ возбудитель	Геном вируса	Способ передачи	Диагностические тесты
Гепатит A/HA V	Одноцепочечная РНК, 7500 осн.	Энтеральный	АлАТ, HA V RNA, HA V Ag, антитела к вирусу IgM, IgG
Гепатит B/HB V	Двухцепочечная ДНК, 3200 осн.	Парентеральный	АлАТ, HBV DNA, HBsAg, HBeAg, антитела IgM, IgG к вирусным антигенам
Гепатит C/HCV	Одноцепочечная РНК, 9500 осн.	Парентеральный	АлАТ, HCV RNA, антитела IgM, IgG к вирусу
Гепатит D/HDV	Одноцепочечная РНК, 1700 осн.	Парентеральный	HDV Ag, I-1DV RNA, антитела IgM, IgG к вирусу

Гепатит E/HEV	Одноцепочечная РНК, 7500 осн.	Энтеральный	АЛАТ, HEV RNA, антитела IgM, IgG к вирусу
Гепатит G/HGV	Одноцепочечная РНК, 9500 осн.	Парентеральный	HGV RNA, антитела IgM, IgG к вирусу
Гепатит TTV	Одноцепочечная ДНК	Парентеральная и фекально- оральная	ДНК TTV (ПЦР)

Вирус гепатита А

Вирусный гепатит А - широко распространенное циклическое инфекционное заболевание с орально-фекальным механизмом передачи. Известен с 40-х годов, возбудитель заболевания идентифицирован в 1973 г. Встречается главным образом в населенных пунктах с плохими санитарными условиями.

Заболееваемость вирусным гепатитом А в Узбекистане относительно высока. Характеризуется сравнительно легким течением с коротким инкубационным периодом (2 – 6 недель, в среднем около 21 дня), без хронизации и вирусоносительства. Источником инфекции является только больной человек, причем желтушные формы вирусного гепатита А составляют не более 12% от всех заболевших, т.е. имеют небольшое эпидемическое значение (наибольшую опасность представляют больные с безжелтушными и инаппарантными формами инфекции). Для заболевания характерно преобладание цитолитического и мезенхимально-воспалительного синдромов. В печени выявляют воспаление и редкие очаги некроза гепатоцитов.

Вирус гепатита А (HAV – *hepato A virus*) – РНК - содержащий вирус, относится к роду энтеровирусов семейства *Picornaviridae*, близок к вирусу полиомиелита, Коксаки-вирусу. Содержит одну цепочку РНК, упакованную в протеиновую оболочку. Вирусный белок расщепляется при участии вирусспецифических протеаз на структурные и неспецифические белки. Структурные белки включают полипептиды оболочки (VP1, VP2, VP3, VP4), неспецифические белки – ферменты: хеликазу, РНК-зависимую РНК-полимеразу и цистеинсодержащую протеазу. Существует три генотипа вируса, различающиеся структурой участка, кодирующего полипептид VP1 и один серотип. Иммунологическая диагностика основана на обнаружении антител к белкам вируса гепатита А.

Вирус гепатита А начинает выделяться с фекалиями за 1-2 недели до появления первых симптомов болезни и определяется в течение 4 недель (2 недели преджелтушного периода и 2 недели желтушного периода), в крови находится недолго и вiremия непостоянна (обнаруживается у 20 – 50%

больных). Больной заразен с конца инкубационного периода (2 нед.) и до 4 недель с момента появления желтухи.

С момента размножения вируса в печени идет образование антител и иммунологическая диагностика проводится путем выявления Ig класса М (анти-HAV-IgM). Они появляются в конце первой недели заболевания и могут циркулировать в организме до 4 месяцев, а затем сменяются на Ig G, циркулирующие практически пожизненно (анти-HAV-Ig G). Пациенты, имеющие анти-HAV-IgG защищены от вируса. Хронизация процесса возникает крайне редко. Известны случаи, когда ВГА персистировал в тканях печени до 2-х лет, но при этом не поражал никаких других тканей. Вместе с тем, последние литературные данные свидетельствуют об определенном этиологическом значении перенесенного в прошлом гепатита А для манифестации аутоиммунных поражений печени.

Так как основная масса населения имеет защитные антитела против вируса гепатита А (общие анти-HAV), приобретенные в результате клинически не проявившейся инфекции стандартный иммунный глобулин эффективен как профилактическое средство при контакте с гепатитом А.

Возможна смешанная инфекция вирусными гепатитами А и В. Выделяют 3 варианта сочетанного течения инфекции:

- 1) истинная микст-инфекция,
- 2) гепатит А на фоне бессимптомного носительства HbsAg,
- 3) перекрестная суперинфекция.

Таким образом:

- Ig M-анти-HAV - служит для подтверждения острой инфекции;
- Ig G-анти-HAV - служит для подтверждения инфекции в прошлом и доказывает наличие иммунитета;
- HAV-Ag -важен для установки контагиозности больного.

При широком использовании вакцины против гепатита А существующие методы могут оказаться малочувствительными для определения пост-вакцинальных антител, которые появляются в относительно низком титре.

Лабораторная диагностика HAV.

- Исследуются антитела (IgM, IgG) и HAV-Ag в сыворотке крови методом ИФА.
- Обнаружение РНК вируса методом ПЦР.

Вирус гепатита В

Острый гепатит В передается преимущественно парантеральным или контактным (половым) путем. Имеет длинный инкубационный период (до 60 дней), его клинические проявления различны, нередки тяжелые формы. Преобладают синдромы цитолиза, мезенхимально-воспалительный, гепатодепрессии, холестаза. Выражена склонность к хронизации и вирусоносительству, особенно у детей, ввиду низкого уровня иммунитета.

Вирус гепатита В – гепатновиром, вызывает персистирующую инфекцию, ведущую к циррозу и гепатоцеллюлярному раку. Вирус не цитопатичен, наоборот, иммунная реакция хозяина на чужеродные вирусные белки ведет к лизису инфицированных гепатоцитов и развитию клиники гепатита.

Вирус гепатита В – имеет достаточно сложное строение и относится к ДНК-содержащим вирусам. 2 спирали ДНК, объединяющие 4 гена (Р, С, S, Х), находятся в центре вируса в виде циркуляторной петли. Петля не цельная, примерно до половины ее составляет фермент ДНК-полимераза. Геном заключен в нуклеокапсид, который включает 4 антигена:

- поверхностный - HBsAg;
- сердцевинный или "core" - HBcAg;
- антиген "инфекционности" – HBeAg;
- HBxAg

Геном вирусного гепатита В способен к интеграции с геномом гепатоцита, этим объясняется феномен пожизненной персистенции вирусного гепатита В у некоторых лиц, избавиться от которого практически невозможно

В настоящее время известны 2 варианта вируса: ВГ-В1 и ВГ-В2. Перекрестного иммунитета к ним не образуется и чтобы иметь полный иммунитет, необходимо иметь антитела к обоим штаммам.

Маркеры вирусного гепатита В.

Поверхностный антиген гепатита В – HBsAg. Антиген имеет белковые детерминанты, сходные с рецепторными участками альбумина, Аналогичные рецепторы обнаружены на мембране гепатоцита и благодаря им происходит проникновение вируса в клетку.

HBsAg появляется в крови в конечной стадии инкубационного периода и исчезает обычно в течение 3 месяцев от начала заболевания. Более длительная персистенция указывает на хронизацию процесса.

HBsAg может не определяться в крови по следующим причинам:

а) при его малой концентрации (или, когда инфицирующая доза очень мала, либо, наоборот, при тяжелом гепатите, когда белоксинтезирующая функция печени настолько нарушена, что печень резко снижает продукцию вирусных белков.

б) при связывании HBsAg с антителами ЦИК, которые, образуясь в большом количестве, оказывают повреждающее действие на мембраны клеток.

в) при одновременном инфицировании Дельта-вирусом HBsAg часто отсутствует за счет использования его Дельта-вирусом в качестве своей оболочки.

г) низкой разрешающей способностью методики его обнаружения.

Антитела к HBsAg - анти-HBsAg появляются обычно через 3-4 месяца, сохраняются до 10 лет и являются показателем перенесенной

инфекции или результатом поствакцинального иммунитета. Хотя у 10-15% реконвалесцентов после острого гепатита В анти-НВsAg, не обнаруживаются даже через несколько лет после исчезновения НВsAg. С другой стороны, при хроническом течении вирусного гепатита В у части больных анти-НВsAg обнаруживаются и при продолжающейся Нbs- антигенемии. Вместе с тем, раннее появление анти- НВsAg в острую фазу гепатита В, сразу после исчезновения НВsAg. Такая картина рассматривается как прогностически неблагоприятная, предвещающая угрозу фульминантного течения гепатита с гипериммунной комой.

Качественный тест на анти-НВs обычно адекватен для оценки природного иммунитета. Количественный тест используется для оценки эффективности вакцинации - концентрация анти- НВsAg более 10 МЕ/л при поствакцинальном исследовании является критерием наличия защиты.

Таким образом, НВsAg - первый маркер инфекции. Остается положительным при хроническом персистирующем гепатите и при так называемом "здоровом носительстве". При остром гепатите В 50%-е снижение концентрации НВsAg указывает на разрешение инфекции, а увеличение – на персистенцию инфекции и хронизацию процесса. Появление анти-НВs и исчезновение НВsAg свидетельствует в большинстве случаев об элиминации вируса и означает конец контагиозности

Ядерный "core" антиген - НВсAg. Это антиген нуклеокапсида, второй оболочки, окружающей ДНК вируса. НВсAg в период текущей инфекции находится в печени, в сыворотке крови связан с ЦИК и обычными методами не определяется. Однако, ранние антитела к НВсAg - иммуноглобулины класса М (**анти-НВсIgM**) - первые из антител, которые появляются в организме. Их обнаружение является маркером острого процесса в печени. Эти антитела циркулируют в крови, как правило, около 40-45 дней, а при затяжном течении и тенденции к хронизации могут сохраняться и дольше, до 18 месяцев. Длительная их циркуляция является прогностически неблагоприятным признаком. При обычном циклическом течении вирусного гепатита В антитела класса М сменяются на антитела класса G (**анти-НВсIgG**), которые появляются ко 2-му месяцу заболевания, достигают пика к 8 месяцу и в невысоких титрах сохраняются на протяжении всей жизни.

Таким образом, анти-НВсIgM – отражают степень активности инфекционного процесса.

Анти-НВсIgG - является лучшим маркером для индикации бывшего контакта с вирусом гепатита В (в острый, хронический период, после перенесенной инфекции). Наряду с анти-НВsAg он является одним из основных тестов при проведении предвакцинального обследования и весьма желателен при тестировании донорской крови, поскольку может оставаться единственным маркером перенесенной или хронической инфекции при НВsAg- негативных вариантах гепатита.

Антиген инфекционности – НВеAg. Геном вирусного гепатита В состоит из двуспиральной ДНК, но в одной из спиралей есть одноцепочечный участок. Чтобы начать реплицироваться, вирусу

необходимо достроить его и превратить в двуцепочечный. Это делает фермент ДНК-полимераза, содержащаяся внутри нуклеокапсида. Серологическим маркером этого фермента является HBeAg, который обнаруживается в крови большинства больных вместе с поверхностным антигеном в период текущей инфекции. HBeAg кодируется тем же геном, что и HBsAg, синтезируется одновременно с репликацией вируса и обладая большей растворимостью, появляется в сыворотке крови уже в конце инкубационного периода, являясь признанным маркером репликации он циркулирует недолго, чаще до конца желтушного периода, исчезает раньше HBsAg. Персистенция более 8 недель указывает на хронизацию процесса. Обнаружение HBeAg может являться тестом для оценки активности, т.е. наличия в организме активной инфекции, а также маркером контагиозности хронических HBsAg - носителей.

Антитела к **HBeAg - (анти-HBe)** появляются в сыворотке после исчезновения HBeAg (с 7 по 14 неделю) и указывают чаще всего на прекращение репликации вируса. Могут обнаруживаться в течение нескольких лет после заболевания. При хроническом гепатите обнаруживаются вместе с HBsAg.

Обследование на HBeAg и анти-HBe проводятся одновременно для HBsAg позитивных пациентов.

Неоднозначность интерпретации положительного теста на анти-HBeAg может быть связана с наличием мутантного вируса с дефектом в pre-core- зоне генома. Эти вирусы гепатита В не способны синтезировать HBeAg, но тем не менее, при инфекции, вызываемой ими, в крови длительно обнаруживаются анти- HBeAg.

Таким образом, анти- HBeAg у больных хроническим гепатитом В и "носителей" HBsAg при наличии вирусемии (HBV-DNA в крови) следует считать косвенным признаком инфекции pre-core-мутантом вируса. Напротив, при бессимптомном "носительстве" HBsAg и отсутствии вирусемии - анти-HBeAg могут рассматриваться как дополнительный показатель неактивной инфекции вирусом гепатита В дикого типа.

Обнаружение ДНК вируса – HBV-DNA в сыворотке, мононуклеарных клетках или биоптатах печени – является прямым доказательством присутствия вируса, его репликативной активности.

Основными формами взаимодействия вируса с организмом являются:

1. Самая благоприятная – формирование полноценного иммунитета и элиминация вируса.

2. Формирование хронического процесса, которое имеет различные виды. Следует четко различать:

- а) острое, транзитное носительство, когда HBsAg выделяется не более трех месяцев, как правило, в невысоких титрах и кроме него других серологических маркеров вирусного гепатита В не определяется. При этом полной и необратимой интеграции генома вируса и гепатоцита не происходит, а при иммобилизации иммунной системы и включении

распознающего механизма ИКК, вирус элиминируется и процесс обрывается. Это достаточно благоприятный и редкий вариант носительства;

б) при хроническом гепатите HBsAg выделяется пожизненно. Он может периодически исчезать и снова появляться, но обязательно в сочетании с другими серологическими маркерами HBV. По тому, с какими маркерами он сочетается, различают две принципиально важные формы носительства.

- интегративная форма, когда HBsAg сочетается с анти-HBcIgG, т.е. вероятнее всего, пациент перенес когда-то ВГВ в любой из его клинических форм, результатом чего явилось прочное соединение генома вируса и гепатоцита, причем геном вируса почти полностью находится в неактивном состоянии, экспрессируется только группа генов, ответственных за синтез поверхностного антигена, вследствие чего продуцируются как бы «пустые» вирионы, содержащие только белковую оболочку без ДНК. Но, в любой момент под воздействием неблагоприятных факторов геном вируса может активизироваться и начаться процесс репликации полноценных вирионов.

- репликативная форма носительства, серологическими маркерами которой являются анти-HBcIgM и (или) HBeAg. При этом виде носительства гораздо чаще формируются морфологические изменения печени в виде хронического персистирующего гепатита, хронического активного гепатита, циррозов. Эта группа носителей нуждается в назначении противовирусных препаратов длительностью не менее трех месяцев под контролем как биохимических, так и серологических маркеров репликации.

5% взрослых больных становятся вирусоносителями вирусного гепатита В (положительная реакция на HBsAg более 6 месяцев). Что касается детей, родившихся от матерей с положительной реакцией на HBsAg и HBeAg - 90% из них в последующем становятся хроническими носителями.

Считается, что больной заразен и его кровь заразна, если определяются HBsAg, HBeAg, анти-HBe. У больного может быть клиника хронического гепатита, риск развития циррозов и рак печени. Очень небольшая часть заболевших (1- 2%) полностью освобождаются от инфекции без какого-либо лечения.

Суммируя сказанное, все серологические тесты можно подразделить на:

- контагиозные тесты - HBsAg, HBeAg, анти-HBcIgM, характерны в острой фазе (2 – 12 неделя заболевания).

- потенциально контагиозные тесты - анти-HBcIgM и анти-HBc, характерны в подострой фазе (2 – 16 неделя).

- иммунные тесты – анти-HBc, анти-HBs, анти-HBe, характерны в постинфекционной фазе (от 5 мес. до нескольких лет).

Сводная таблица серологических тестов при вирусном гепатите В.

Серологические тесты	HBsAg	Анти-HBs	Анти-HBc	Анти-HBc-IgM	HBeAg	Анти-HBe	HBVDNA
Инкубационный период заболевания	+	-	-	-	+	-	+
Острая фаза	+	-	+	+	+	-	+
Перенесенная болезнь	-	+	+	-	-	-	-
Носители HbsAg:							
- интегративная фаза	+	-	+	+-	-	+	-
- репликативная фаза	+	-	+	+-	+	-	+
Хронический вирусный гепатит В	+	-	+	+-	+-	-+	+-

Лабораторная диагностика HBV

- Первичное массовое обследование на HBV - определение методом ИФА в сыворотке крови HBsAg (инфицированность), и суммарных антител к HBcor (активизация).

- Определение панели серологических маркеров позволяет уточнить стадию и активность инфекции.

- Для прямого подтверждения диагноза HBV-инфекции, мониторинга хронического течения, оценки эффективности проводимой терапии весьма информативно дополнительное определение генетического маркера - ДНК HBV гибридным или наиболее чувствительным ПЦР-анализом.

Вирус гепатита С

РНК вируса гепатита С может быть обнаружена в сыворотке крови или в **биоптате** печени с помощью **ПЦР** с обратной транскрипцией. Теоретически чувствительность ПЦР позволяет определить одну (!) вирусную частицу в пробе. Существующие в настоящее время тест-системы ПЦР позволяют не только выявлять наличие вируса гепатита С, но и устанавливать его тип, определяя тем самым тактику и прогноз лечения.

Фазы течения заболевания гепатитом С и результаты лабораторного исследования

Острая фаза

Инкубационный период длится в среднем 6 - 8 нед. (от 2 - 4-х недель до 4 -6 месяцев и более). В этот момент регистрируется первый пик

повышения печёночных ферментов. Сероконверсия наступает через 15 - 20 нед. (варьирует от 5 до 50 недель) от момента заражения. Анти-НСV класса IgM обнаруживают на 3 - 4 недели раньше, чем анти-НСV класса IgG. РНК вируса с помощью ПЦР определяется через 1 - 3 недели после инфицирования.

Критерии острой фазы:

наличие «точки отсчета» по данным эпиданамнеза:
синдром острого гепатита при отсутствии указаний на подобные заболевания в прошлом;
повышение уровня печеночных ферментов;
обнаружение анти-НСV-IgM и нарастание их титров при динамическом наблюдении:
выявление анти-НСV-core-IgG с нарастанием титров в динамике:
определение РНК ВГС.

Признаки благоприятного исхода острого гепатита С с выздоровлением

указание на острую стадию в анамнезе;
отсутствие клинических проявлений;
анти-НСV-IgM исчезают в ранние сроки;
регистрируется стойкое отсутствие РНК ВГС;
анти-НСV-IgG продолжают циркулировать в крови годы.

Желтуха является хорошим прогностическим признаком, а длительная циркуляция анти-НСV-IgM (более 2-х мес.) — плохим, свидетельствующим о возможной хронизации процесса.

Латентная фаза

Соответствует хроническому персистирующему гепатиту при полном или почти полном отсутствии клинических проявлений. Может продолжаться многие годы, в среднем 15-20 лет. Важно отметить существенные отличия хронического носительства вирусного гепатита В (ВГВ) и вирусного гепатита С (ВГС). Латентная (скрытая) стадия ГС является предстадией фазы реактивации инфекционного процесса с развитием клинических проявлений хронического гепатита. В то время как хроническое носительство HBsAg (при отсутствии повторного инфицирования), крайне редко предшествует обострению хронического ГВ.

Критерии латентной фазы:

- наличие в анамнезе указаний на острую стадию;
- отсутствие клинических проявлений;
- анти-НСV-IgG как к С-протеину, так и к неструктурным белкам (NS₃ NS₄, NS₅ в высоких титрах

- анти-HCV-IgM и РНК ВГС не обнаруживаются либо (учитывая характерную черту ВГС - «волнообразность») выявляются в низких концентрациях во время обострения инфекции;
- во время обострения могут незначительно повышаться и уровни печёночных ферментов.

Фаза реактивации

Важнейшим критерием оценки хронического ВГС является динамический контроль за анти-HCV IgM. Они всегда регистрируются в фазу обострения.

Критерии перехода в фазу реактивации:

- наличие в отдаленное анамнезе указаний на острую фазу
- появление клинических признаков хронического гепатита,
- повышение уровня печеночных ферментов,
- закономерное обнаружение в высоких титрах анти-HCV IgG к **core** и **NS**.
- обнаружение анти-HCV IgM преимущественно в высоких титрах
- определение РНК ВГС

Типичные сочетания маркеров гепатита С и соответствующее клиническое значение (диагноз)

анти IgM	анти-core IgG	анти-NS-IgG	Интерпретация результатов ИФА
+	+	—	Возможно, острый гепатит С
—	+	—	1. Выздоровление 2. Стадия перехода в ХГС (латентную фазу)
—	+	+	1. Выздоровление 2. Латентная фаза ХГС
+	+	+	1. Обострение в латентную фазу ХГС 2. Фаза реактивации

Критерии разграничения фаз заболевания необходимо рассматривать только в совокупности и в динамике, так как близкие результаты разовых исследований могут соответствовать как острой, так и хронической стадии инфекционного процесса. Важное значение имеет предположительный учёт давности болезни.

Вирус гепатита D (HDV) — дефектный гепатит В–ассоциированный вирус. Вирионы размером 32 нм содержат однонитчатую РНК, белковый капсид, построенный из липидов и HBsAg вируса гепатита В. Вторичная инфекция гепатита В. Дельта-вирус резко утяжеляет течение, приводит к хронизации процесса, повышает летальность.

Вирус гепатита E (HEV) — вирус из семейства калицивирусов. Семейство простых РНК-геномных вирусов. Паразиты человека, свиней, кошек, морских львов. Вирионы имеют форму икосаэдра, размер 35-40 нм. Геном представлен однонитчатой молекулой РНК позитивной полярности. Капсид образован по кубоидальному типу 60-ю субъединицами, объединенными в 32 шапкообразных выпячивания. Суперкапсида нет.

Наиболее изученный представитель калицивирусов — вирус Норфолк. Заболевания протекают по типу энтеритов и сыпных лихорадок. В настоящее время к калицивирусам относят и возбудителя вирусного гепатита E. Передается фекально-оральным путем.

Вирус гепатита G (HGV) — вирус из семейства калицивирусов. Вместе с вирусом гепатита E объединен в род *Нерасивирус*.

Вирус TTV — термин, предложенный для обозначения ДНК-содержащего вируса, передающегося парэнтерально (гемотрансфузией). TTV был выделен недавно от больного посттранфузионным гепатитом. Природа и свойства этого вируса остаются неизученными, а связь с заболеванием пока не доказанной.

Патогенез

Гепатит А

Вирус проникает в ЖКТ, всасывается в кишечнике и попадает в кровь (виремия). Затем, с током крови поступает в печень, где внедряется в гепатоциты (механизм не изучен) и вызывает их ДИСТРОФИЮ и НЕКРОЗ. Однако для гепатита А обширный некроз НЕ ХАРАКТЕРЕН. Возбудитель в больших количествах выводится с калом.

Гепатит В

Вирус проникает в кровь (виремия), проникая в последствии в клетки печени. В повреждении гепатоцитов основная роль принадлежит АУТОИММУННЫМ процессам. Характерны ОБШИРНЫЕ НЕКРОЗЫ.

Гепатит С

«Ласковый убийца» – очень часто болезнь течёт скрыто, бессимптомно, пока не развивается ЦИРРОЗ печени или ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ. Вероятность хронизации болезни – почти 100 %. Для заражения необходимо очень большое количество возбудителя, попавшего в кровь, поэтому основной контингент – наркоманы.

Гепатит D

Вызывается дефектным вирусом (не имеющим собственного капсида), а потому заболевание возможно только при наличии другого гепатита (вирус HDV просто использует чужие «отслужившие» капсиды). Причём в клинике происходит выраженное «утяжеление» течения заболевания.

Гепатит E

Является гепатитом «жаркого климата», поэтому из всех алиментарных и контактно-бытовых гепатитов у нас встречается только гепатит А.

Патогенез любого отражается в нескольких из пяти клинико-лабораторных синдромов:

1. Цитолитический (обусловлен некрозом):
 - Повышение уровня ферментов (АлАТ, АсАт и др.) и железа
 - Гипопротеинемия (за счёт альбуминов)
 - Снижение протромбинового индекса и других факторов свёртывания
 - Снижение холестерина
2. Мезенхимально-воспалительный (обусловлен образованием инфильтратов в порталных трактах и обычными воспалительными изменениями):
 - Увеличение печени и селезёнки
 - Снижение сулемовой и повышение тимоловой пробы (*Примечание: Сулемовая проба – к крови добавляется 1 мл. физ. раствора и всё это титруется 1 % сулемой. При нарастании в крови γ -глобулинов происходит снижение её коллоидной устойчивости. Чем меньше сулемы уходит на титрование, тем выше уровень γ -глобулинов и тем НИЖЕ сулемовая проба. Тимоловая порба – сложнее. На одном из её этапов происходит определение оптической плотности (с помощью ФЭК), которая зависит от насыщенности крови γ -глобулинами. (т. е., чем ВЫШЕ тимоловая проба, тем больше γ -глобулинов).*
3. Холестатический (обусловлен отёком ткани печени и образованием желчных тромбов)
 - В моче – прямой БИЛИРУБИН и повышение УРОБИЛИНОГЕНА («моча на желчные пигменты»).
 - Обесцвечивание стула (*Примечание – в норме прямой билирубин попадает в ЖКТ и, превращается в уробилиноген. Затем, часть его, всасываясь, поступает обратно в печень, где превращается в моно- и ди- пирролы (гепато-кишечная циркуляция). Основная масса уробилиногена превращается в стеркобилин (окрашивает кал) и стеркобилиноген (мочу). В случае холестатического синдрома – билирубин весь фильтруется почками и стул просто «нечем красить»*).
4. Гепатопривный («отсутствие печени» - обусловлен массивным некрозом). Этот синдром более характерен для гепатита Б.
 - «Симптом пустого подреберья» - в области печени сплошной тимпанит; печень не пальпируется и не перкутируется
 - «Ножницы» – резко увеличен уровень билирубина и снижен уровень АлАт (*некроз зашёл так далеко, что больше некротизироваться уже нечему, нет источника АлАт*).
5. Холецистемический (обусловлен накоплением в крови желчных кислот, обладающих токсическим действием)
 - зуд
 - ССС: брадикардия + гипотония
 - подавленность настроения

Клинические проявления

Клиника острого гепатита складывается из ряда последовательных стадий:

1. Инкубационный период
2. Преджелтушный (продромальный) период
3. Период разгара
4. Период реконвалесценции

Гепатит А

Инкубационный период = 7-50 дней.

Преджелтушный период = от 1 (HAV) до 3 недель (HBV)

Варианты:

- Диспептический - тошнота, рвота, заопры, анорексия, вплоть до НЕПЕРЕНОСИМОСТИ пищи.
- Гриппоподобный - преобладают ломота, головная боль, озноб (в отличие от гриппа слабо выражены катаральные изменения)
- Астено-вегетативный – слабость, эмоциональная лабильность, бессоница (ночью) + сонливость (днём).
- Артралгический
- Смешанный

Гепатит А

Характерны диспептический и гриппоподобный (ну и смешанный)

Гепатит В

ОЧЕНЬ характерен диспептический и (в меньшей степени) артралгический. Также, если бывает выражен астено-вегетативный синдром, то **СЛАБОСТЬ** при этом такова, что является даже дифференциально-диагностическим признаком.

В конце преджелтушного периода (любой гепатит) происходит обесцвечивание КАЛА и потемнение МОЧИ.

Лабораторно – повышение: моча – уробилиноген, кровь – АлАт и АсАт + немного прямой билирубин.

Период разгара = 2-3 недели (при холестатическом синдроме – 4 и более недель).

Характеризуется проявлением некоторых из 5 клинко-лабораторных синдромов, указанных в патогенез заболевания: цитолитический, мезенхимально-воспалительный, холестатический, гепатопривный и холацитемический.

Одним из основных проявлений этого периода является **ПОЯВЛЕНИЕ ЖЕЛТУХИ**, в следствие цитолиза и повышения уровня прямого билирубина. Причём для гепатита А характерно значимое **УЛУЧШЕНИЕ** состояния с её развитием. А при гепатите В при появлении желтухи пациенту становится **ХУЖЕ**.

Степени желтухи:

- Субиктеричность

- Лёгкая
- Умеренная
- Яркая

Диагностика

1. Анамнез

- По гепатиту А – за 50 дней: контакты с больными, характер работы и быта, условия питания, и т. д.
- По гепатиту В и другим – за пол года: наркомания, пирсинг, татуировки, наличие гемотрансфузий, операций, посещение гинеколога, стоматолога, характер половой жизни и т. д.

2. Лабораторные данные:

- Биохимический анализ крови: уровни АлАт, АсАт, билирубина; тимоловая и сулемовые пробы (а также возможно определение уровня протромбина, альбуминов и т. д.)
- Клинический анализ крови: «вирусная кровь» (*лейкопения, лимфоцитоз, СОЭ – в норме*)
- Моча «на желчные пигменты»
- Серологические реакции: определение вирусных антигенов и антител.

Гепатит А

IgM-anti-HAV – достаточно для серологической диагностики

Гепатит В

Вообще существуют антигены:

HBS-Ag (австралийский антиген)

HBSor-Ag - в крови не определяется (находится в ткани печени)

HBE-Ag – выраженная эпид. опасность больного

А также антитела:

HBSor-IgM

HBS-AB (IgM и IgG)

HBE-AB (IgM и IgG)

HBS-Ag появляется в конце инкубационного периода и исчезает через 1,5 месяца. Антитела HBS-AB вырабатываются после некоторой паузы - «окна» (от 3 месяцев до года). Эти антитела являются протективными и свидетельствуют о ПОЛНОМ выздоровлении. Если «окно» затягивается, то существует опасность хронизации процесса, и больному требуется противовирусная терапия. *После прививки из всех возможных маркёров должны выявляться ТОЛЬКО эти антитела.*

HBE-Ag появляется также в конце инкубационного периода, после его исчезновения вырабатываются (3 недели) HBE-AB (признак начавшегося выздоровления). Особенностью российского вируса - HBE-Ag у него не определяются серологически (только ПЦР).

HBSor-IgG – циркулирует в крови 10 лет и свидетельствует о перенесённом ранее гепатите или о существующем хроническом. Причём,

исключить хронический гепатит можно только если есть протективные HBS-AB.

Для диагностики ОСТРОГО гепатита В, достаточно выявление HBS-Ag и HBcor-IgM.

Гепатит С

Определяют последовательно, при первом же положительном результате – останавливаются:

- HCV-AB
- HCVcor-IgM
- HCVNS-AB
- ПЦР на HCV

В случае если параллельно выявлен другой гепатит, то скорее всего все анализы не проводятся.

Исходы

Гепатит А

100 % **ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ**. Иногда надлюдаются рецидивы, но только острого гепатита.

Гепатит В

Хронизация в 5-10 %. Возможны смертельные исходы, особенно при молниеносных формах с выраженным некрозом и при развитии осложнений

Гепатит С

ХРОНИЗАЦИЯ почти 100 %. «Ласковый убийца» – почти всегда приводит к развитию цирроза, или уж по крайней мере – хронического гепатита.

Осложнения

Основных осложнений два:

1. Геморагический синдром(ДВС) - обусловлен снижением количества тромбоцитов и факторов свёртываемости, а также токсическим воздействием на стенку сосудов пигментов и желчных кислот.
2. Печёночная кома и прекома.

Поскольку из комы «вернуть» человека практически невозможно, то необходимо вовремя выявить развитие прекомы.

Прекома I – характеризуется астеническим синдромом. Очень характерно ощущение «провала в кровать». Характерно эмоциональное возбуждение.

Прекома II – смена возбуждения на спутанность сознания, адинамию. Постепенное погружение в сопор. *Сопор – глубокий сон, из которого пациента можно вывести только болевой стимуляцией (укол), и в который он вновь погружается, если остаётся без дальнейшего внимания.*

Лечение

1. Диета – стол 5
2. Острый лёгкий гепатит – полупостельный режим, витамины, минеральная вода.

3. Острый средне-тяжёлый гепатит – добавить ИНФУЗИОННУЮ терапию: соотношение коллоидов и кристаллоидов 1:3, общий объём – 500 – 1000 мл.
4. Острый тяжёлый гепатит – терапия проводится из расчёта на скорое наступление ПРЕКОМЫ I :
 - Препараты КАЛИЯ (компенсация его потери, *кроме того, он снижает чувствительность коры к токсическим веществам*)
 - контроль за уровнем ГЛЮКОЗЫ в крови.

Также рекомендован:

- Плазмаферрез (или лимфосорбция)
- Барокамера

При сильной выраженности ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО синдрома:

- Витамины К и С
- Переливание плазмы (лучше креопреципитата в сочетании с гепаринотерапией)
- Кальций
- Гепасол А
- Геп-Мерц

ПРОТИВОВИРУСНАЯ терапия гепатита проводится РЕДКО

(например, когда геморрагический синдром не выражен, а активность вирусного процесса высока – высокие АЛТ и положительная ПЦР)

- Рекомбинированный интерферон – интрон и др.
- Нуклеозидные аналоги – ребитол
- Интерлейкины(ронколейкин)

Контроль результатов противовирусной терапии – по ПЦР

Самый сложно поддающийся терапии гепатит – хронический холестатический – практически невозможно вылечить.

Профилактика

1. Вакцинация – от гепатита А на 20 лет, от гепатита В длительно. Гепатит С по изменчивости похож на вирус гриппа – вакцинации нет.

Дифференциальный диагноз острых вирусных гепатитов

Основные заболевания:

1. Гемолитическая желтуха
2. Подпечёночная желтуха
 - Желчекаменная болезнь
 - Обтурация желчных путей опухолью

Гемолитическая желтуха

Причины:

- Яды гемолитические
- Инфекции (лептоспироз ...)
- Наследственные
- Механические
- Тотальный гемолиз – при переливании несовместимой крови.

Подпечённая желтуха - желчекаменная болезнь

Клинически:

- преимущественно болеют тучные женщины среднего и старшего возраста *а также недавно родившие*
- сильные, нестерпимые боли схваткообразные (*невозможно найти вынужденное положение*)
- боли спровоцированы приёмом жирной, острой пищи или алкоголя. Часто – работой «в наклонку» – т.е. на огороде и т. д.
- кал – светлый **АБСОЛЮТНО**
- Положительны симптомы поражения желчных путей.
- Подъём температуры – не всегда, обязательно **ПОЗЖЕ** начала болей (*присоединение холецистита*)
- нет преджелтушного периода

В крови – повышены **МАРКЁРЫ ХОЛЕСТАЗА:**

- Холестерин
- Щелочная фосфатаза
- 5-НУК
- Возможен нейтрофилёз, повышение СОЭ и сдвиг влево при холецистите

УЗИ: выявляет камни в желчных путях или (если камень выше и не виден) – расширенный холедох и внутрипечёчные ходы.

Подпечённая желтуха, опухолевая обтурация

Причина: опухоль желчного пузыря, желчных путей, Фатерова соска, поджелудочной железы, I рак печени (*как предрак расцениваются гепатиты В и С*) или II рак печени (метастазы).

Клинически – симптомы похожи на таковые при ЖКБ, но:

- длительный преджелтушный период (малые симптомы Савицкого – *похудание, плохой вкус во рту и т. д.*)
- Симптом Курвуазье (*рак поджелудочной*)– **УВЕЛИЧЕНИЕ** головки поджелудочной железы при **УВЕЛИЧЕННОМ** безболезненном желчном пузыре

+ в крови анемия, **ОЧЕНЬ** высокий СОЭ (до 70-80) и лейкоцитоз
+/- α фетопротеин (*маркёр I рака печени*)

Признак	Гемолитическая желтуха	ЖКБ	Опухолевая обтурация
Повышен билирубин	НЕПРЯМОЙ	прямой	прямой
Кал	ТЁМНЫЙ	светлый (абс.)	светлый (абс.)
Моча	СВЕТЛАЯ	тёмная	тёмная
АлАт, АсАт	норма	повышена в 10-12 раз	повышена в 10-12 раз
Сулемовая и	норма		

Тимоловая пробы			
Цвет больного	лимонно-жёлтый + бледный	жёлто-зелёный	
Печень	норма	+1	
Селезёнка	СПЛЕНОМЕГ АЛИЯ		
Особенности крови	анемия и ретикулоцитоз	маркёры холестаза	+/- α фетопротеин +/- анемия
СОЭ		умеренно повышен	ОЧЕНЬ ВЫСОКИЙ
Лейкоцитоз со сдвигом лево		умеренно повышен	ОЧЕНЬ ВЫСОКИЙ
Преджелтушный период	Короткий	НЕТ	ДЛИННЫЙ (м. симпт. Савицкого)
БОЛИ		ЕСТЬ	
Другие симптомы		Симптомы холецистита	+/- Курвуазье
Доп. исследования		УЗИ	

Хронические гепатиты

В большинстве случаев хронический гепатит может рассматриваться как хроническая вирусная инфекция или её последствия. На земле только вирусным гепатитом В переболело 2 млрд. человек, а число смертей связанных с этим заболеванием достигает 1 млн. в год.

Хронический гепатит группа болезней печени, вызываемых различными причинами, характеризующихся различной степенью выраженности гепато-целлюлярного некроза и воспаления. Некротические изменения представлены очаговыми некрозами паренхимы, перипортальными и перисептальными ступенчатыми некрозами, обширными лобулярными некрозами с образованием мостовидных связей или без них. Под хроническим гепатитом понимают диффузное воспалительно-дистрофическое поражение печени, продолжительностью не менее 6 мес.

Классификации болезней печени

Согласно Международной классификации болезней (МКБ 10), выделяют:

- I. Алкогольную болезнь печени (К 70).
 1. Алкогольный гепатит (К 70.1).
 2. Алкогольный цирроз печени (К 70.3).

II. Токсическую болезнь печени (К 71).

1. Хронический гепатит, не классифицированный в других рубриках (К 73).

А. Хронический персистирующий гепатит, не классифицированный в других рубриках (К 73.0).

Б. Хронический лобулярный гепатит, не классифицированный в других рубриках (К 73.1).

В. Хронический активный гепатит, не классифицированный в других рубриках (К 73.2).

III. Хронический вирусный гепатит (В 18).

1. Хронический вирусный гепатит В с дельта-агентом (вирусом; В 18.0).

2. Хронический вирусный гепатит В без дельта-агента (вирус; В 18.1).

3. Хронический вирусный гепатит С (В 18.2).

IV. Фиброзы и циррозы печени (К 74).

1. Первичный билиарный цирроз (К 74.3).

2. Вторичный билиарный цирроз (К 74.4).

3. Другие или не уточненные циррозы печени (К 74.6).

V. Другие заболевания печени (К 76).

VI. Опухоли печени (С 22).

**Международная классификация хронических гепатитов
(Лос-Анджелес, 1994)**

Этиология	Активность	Стадия
Хронический гепатит В,С,Д	Минимальная	Без фиброза
Аутоиммунный гепатит	Низкая	Слабо выраженный фиброз
Лекарственный хронический гепатит	Умеренная	Умеренно выраженный фиброз
Криптогенный хронический гепатит	Высокая	Выраженный фиброз Цирроз печени

По этиологии и патогенезу

- Хронический вирусный гепатит В
- Хронический вирусный гепатит D
- Хронический вирусный гепатит С
- Хронический вирусный гепатит не характеризуемый иным образом
- Аутоиммунный гепатит (тип 1, тип 2, тип 3)
- Хронический токсический гепатит
- Хронический лекарственный гепатит
- Хронический вирусный гепатит, вызванный другими вирусами
- Хронический криптогенный гепатит

По клинико-биохимическим критериям

1. Степень активности – определяется тяжестью, выраженностью и глубиной воспалительно-дистрофического процесса в печени, а клинически по степени повышения трансаминаз в сыворотке крови

2. Стадия хронического гепатита определяется выраженностью фиброза и развитием цирроза печени

0- фиброз отсутствует

1- минимальный перипортальный фиброз

2- умеренный фиброз с перипортальными септами

3- выраженный фиброз с портоцентральными септами

4- цирроз печени

Для определения степени гистологической активности вычисляется индекс гистологической активности по Knodell

Показатели

Баллы

I. Перипортальные и мостовидные некрозы

a) отсутствуют 0

b) слабо выраженные ступенчатые некрозы 1

c) умеренные ступенчатые некрозы (до 50% периферии большинства портальных трактов) 3

d) выраженные ступенчатые некрозы (свыше 50% большинства портальных трактов) 4

e) умеренные ступенчатые некрозы и мостовидные некрозы 5

f) выраженные ступенчатые некрозы и мостовидные некрозы 6

g) мультилобулярные некрозы 10

II. Внутривенная дегенерация и очаговые некрозы

a) нет 0

b) слабо выраженные (ацидофильные тела, баллонная дегенерация и/или разбросанные фокусы гепатоцеллюлярного некроза в 1/3 долек печени) 2

c) умеренные (вовлечены 1/3 - 2/3 долек печени) 3

d) выраженные (вовлечено больше 2/3 долек печени) 4

III. Портальное воспаление

a) отсутствует 0

b) слабое (клетки воспалительного инфильтрата менее, чем в 1/3 портальных трактов) 1

c) умеренное (воспалительная инфильтрация в 1/3 - 2/3 портальных трактов) 3

d) выраженное (обильная воспалительная инфильтрация более чем в 2/3 портальных трактов) 4

IV. Фиброз

a) отсутствует 0

b) фиброз портальных трактов 1

c) мостовидный фиброз (порто-портальный или порто-центральный) 3

d) цирроз 4

Примечание: максимальная сумма баллов (без учета фиброза) составляет 18.

Соответствие гистологической активности и активности процесса:

Индекс гистологической активности (баллы)

Активность процесса

1-3 минимальная

4-8 низкая

9-12 умеренная

13-18 высокая

- Повышение АЛТ в 1,5 раза по сравнению с нормой во многих случаях (но далеко не всегда) соответствует минимальной активности
- В 2-3 раза выше нормы – слабая активность
- В 3-10 раз умеренная активность
- Более чем в 10 раз выраженная активность воспалительного процесса в печени.

Хронический вирусный гепатит.

Обычно вызывается вирусами гепатита В (HBV), С (HCV) и D (HDV). Вирусный гепатит D протекает в виде ко- или суперинфекции с гепатитом В. Четвертым видом, выделяемым в классификации, является гепатит, вызываемый неспецифическими (негепатотропным) или неизвестными вирусом - хронический вирусный неопределенный гепатит.

Существуют довольно много вирусов, поражающих печень, однако при этом печеночная ткань не является местом первичной репликации вируса и поражения гепатоцитов. К таким вирусам относятся: цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус Эпштейна-Барра (Epstein-Barr) и многие флавивирuses, переносимые членистоногими (например, вирус, вызывающий лихорадку денге и желтую лихорадку).

К числу наиболее вероятных источников инфицирования гепатитами передающимися парентерально и соответственно повышенного риска инфицирования относятся следующие контингенты:

- Инъекционные наркоманы
- Сексуальные меньшинства, проститутки и лица, ведущие беспорядочную половую жизнь
- Гематологические и другие больные, нуждающиеся в повторных гемотрансфузиях (например дети больные гемофилией получавшие криопреципитат)
- Медицинские работники
- Дети, родившиеся от матерей, носителей поверхностного антигена вируса

Риск перехода гепатита В в хроническую форму в немалой степени зависит от возраста больного и его иммунологического и иммуногенетического статуса. Так, у новорожденных гепатит В трансформируется в хроническую форму почти в 100% случаев. У детей раннего возраста этот показатель снижается до 70%. У здоровых молодых

людей трансформация острой формы в хроническую наблюдается менее чем в 1 % случаев.

Хронический гепатит С развивается у 85 % больных с острой формой инфекции. В процессе развития заболевания вполне вероятно цепочка: острый вирусный гепатит → хронический гепатит → цирроз печени → гепатоцеллюлярный рак.

Очевидно, что хронический вирусный гепатит предваряет острая вирусная инфекция той или иной степени выраженности.

В случае инфицирования индивидуума гепатотропными вирусами В и С источником инфекции является человек. Основные факторы передачи: заражённая кровь, слюна, вагинальный секрет. Заражение осуществляется во время переливаний крови, через плохо дезинфицированный медицинский инструментарий многоразового использования, стрижке и бритье. У детей особое значение имеет перинатальный путь заражения от инфицированных матерей.

Хронический аутоиммунный гепатит выделен, как особый вариант гепатита, на основании особенностей патогенеза, а не этиологии, так как факторы, снижающие иммунологическую толерантность ткани печени и «запускающие» аутоиммунный процесс при этом заболевании, неизвестны. Поэтому при аутоиммунном гепатите (АИГ) должны отсутствовать иммуносерологические признаки гепатитов В, С, D. Хронический гепатит встречается довольно редко (2-7%) от всех случаев ХГ.

Для АИГ характерна гипергаммаглобулинемия, наличие определенных антигенов лейкоцитарной гистосовместимости (HLA-B8, DR3, DR4), сочетание с другими аутоиммунными болезнями (тиреоидит, неспецифический язвенный колит, синдром Шегрена и др.) и наличием маркерных аутоантител.

Среди аутоантител выделяют: антинуклеарные антитела (ANA), антитела к микросомам печени и почек (анти-LKM), антитела к гладкомышечным клеткам (SMA), растворимым печеночным (SLA) и печеночно-панкреатическим (LP) антигенам, асиалогликопротеиновым рецепторам (печеночному лектину) и антигенам плазматической мембраны гепатоцитов (LM) Антимитохондриальные антитела (AMA) при этом виде гепатита отсутствуют. Важной особенностью АИГ является быстрая положительная реакция на кортикостероиды и иммуносупрессивную терапию.

Выделяют три типа АИГ: Для первого типа характерно наличие ANA или SMA Для второго - анти LKM-1, направленных против цитохрома P-450 11D6. При третьем типе обнаруживают антитела к SLA, при этом, как правило, ANA и анти-LKM отсутствуют.

Критерии диагностики АИГ (по данным Международной группы по изучению АИГ)

Характерные признаки	“Определенный АИГ”	“Вероятный АИГ”
Морфология	Перипортальный гепатит высокой степени активности с лобулярным гепатитом или без него, с лимфоплазматическими инфильтратами, порто-портальными или порто-центрными ступенчатыми некрозами, но без билиарных поражений, гранулем и других изменений, характерных для гепатитов другой этиологии.	То же что для «определенного АИГ»
Биохимия	<p>Повышение аминотрансфераз сыворотки, незначительное увеличение щелочной фосфатазы;</p> <p>Нормальная концентрация в сыворотке меди, церулоплазмينا, а 1-антитрипсина.</p>	<p>То же что и для «определенного АИГ». Пациенты с измененной концентрацией меди в сыворотке или церулоплазмине могут быть включены при условии, что путем необходимых исследований у них была исключена болезнь Вильсона.</p>
Иммуноглобулины в сыворотке	Содержание g - глобулинов или IgG превышает верхнюю границу нормы более, чем в 1,5 раза	Повышение содержания g - глобулинов или IgG выше верхней границы нормы.
Аутоантитела в сыворотке	<p>Наличие ANA, SMA, anti-LKM-1 в титре более 1:80.</p> <p>Более низкие титры (особенно anti-LKM-1) могут быть у детей. Отсутствие антимитохондриальных аутоантител (АМА).</p>	То же самое что для «определенного АИГ», но при титрах 1:40 или ниже. Могут быть включены пациенты, которые серонегативны по этим аутоантителам, но серопозитивны по другим аутоантителам.

Вирусные маркеры	Отсутствие маркеров текущей инфекции, вызванной вирусами гепатитов А, В, С	То же самое, что для «определенного АИГ»
Другие этиологические факторы	Среднее потребление алкоголя менее 25 г/день. Отсутствие в анамнезе недавнего применения гепатотоксических лекарственных средств.	Потребление алкоголя менее 50 г/день и отсутствие в анамнезе недавнего применения гепатотоксических лекарств.

В определенной мере объективизировать и формализовать диагностику АИГ позволяет балльная система диагностики этого заболевания

Балльная система диагностики АИГ

Параметры	Баллы
Женский пол	+2
Соотношение активности щелочной фосфатазы и трансаминаз < 1,5 1,5 -3,0 > 3,0	+2 0 -2
Содержание в сыворотке γ -глобулинов или IgG Более, чем в 2 раза превышает верхнюю границу нормы; В 1,5–2,0 раза превышает верхнюю границу нормы; Превышает верхнюю границу нормы не более чем в 1.5 раза; Нормальное содержание	+3 +2 +1 0
Титр ANA, SMA, LKM-1 > 1 : 80 1 : 80 1 : 40 < 1: 40	+3 +2 +1 0
Наличие антимитохондриальных аутоантител (АМА)	- 4
Серопозитивность по другим аутоантителам	+2
Маркеры вирусных гепатитов Наличие	- 3 + 3

Отсутствие	
Использование гепатотоксичных лекарств	- 4
Да	+ 1
Нет	
Среднее потребление алкоголя	+ 2
< 25 г/день	- 2
> 50 г/день	
Гистология печени	+ 3
Перипортальный гепатит	+ 1
Лимфоплазмочитарная инфильтрация	+ 1
Образование розеток печеночных клеток	- 5
Ничего из вышеперечисленного	- 3
Билиарные изменения	- 3
Другие изменения	
Другие аутоиммунные заболевания	+ 2
Выявление HLA DR3 или DR4	+ 1
Ответ на иммуносупрессивную терапию	+ 2
Полный ответ	+ 3
Рецидив	

Интерпретация совокупных баллов:

Баллы	Диагноз
До лечения	
>15 баллов	Определенный АИГ
10 – 15 баллов	Вероятный АИГ
После лечения	
17 баллов	Определенный АИГ
12 – 17 баллов	Вероятный

Осложнениями АИГ, которые могут приводить к фатальным последствиям:

- Цирроз и его исходы (асцит, коагулопатия, печеночная кома)
- Варикозное расширение вен пищевода

- Задержка роста и нарушения питания.

О высокой вероятности неблагоприятного прогноза свидетельствуют:

- Молодой возраст
- Диагноз АИГ-2
- Коагулопатия
- Высокий уровень гистологической активности в начале заболевания

Хронический лекарственный гепатит (ХЛГ). Лекарственный гепатит рассматривают как длительно протекающее воспалительное - заболевание печени, обусловленное негативным эффектом медикаментов. ХЛГ связан не только с прямым токсическим воздействием лекарств или их метаболитов, но и с идиосинক্রазией к ним. Идиосинক্রазия может проявляться метаболическими либо иммунологическими нарушениями.

Наиболее частые этиологические факторы приводящие к развитию лекарственного гепатита:

1. Нестероидные противовоспалительные препараты: фенацетин, аспирин, ибупрофен, индометацин
2. Антибиотики: тетрациклины, изониазид
3. Психотропные препараты: хлордиазепоксид (элениум) карбомазепин, фенobarбитал
4. Цитостатические препараты (метотрексат и др.).

К медикаментозно-токсическим поражениям печени может приводить прием аллопуринола, метилдофы, пероральных контрацептивов.

При аутоиммунном варианте лекарственного гепатита воспалительный процесс в печени быстро исчезает после отмены препаратов. Морфологические проявления этого вида гепатита разнообразны - фокальный некроз гепатоцитов, гранулематоз, мононуклеарно-эозинофильная инфильтрация, холестаза и др.

Хронический криптогенный гепатит, следует считать заболеванием печени с характерными для хронического гепатита морфологическими изменениями при исключении вирусной, аутоиммунной и лекарственной этиологии» (Desmet V. и соавт., 1994). В то же время нельзя исключить, что ХКГ может вызываться не идентифицируемым в данное время вирусом или токсикантом.

Клинические проявления хронических гепатитов
Симптомы, позволяющие заподозрить хроническое заболевание печени, включают в себя: утомляемость; подкожные кровоизлияния; желтуху кожи и глазных яблок; кожный зуд, пальмарная эритема, телеангиоэктазии. Только в тяжелых случаях обращает на себя внимание задержка роста и проявления дистрофии. Следует отметить, что ХГ проявляется клинически только в случае выраженного поражения паренхимы печени. С другой стороны, что у детей раннего возраста и в норме может пальпироваться эластичный край печени на 2-3 см. из подреберья. Достаточно часто встречается транзиторная

гепатомегалия, связанная с перенесенными вирусными или бактериальными инфекциями.

«Печеночные» признаки ХГ (расположены по мере убывания их встречаемости):

Астеновегетативный синдром

Боли и тяжесть в эпигастрии

Диспепсические расстройства

Эпизоды желтухи

Геморрагический синдром

Гепатомегалия

Спленомегалия

Внепеченочные проявления хронического вирусного гепатита
Внепеченочные проявления встречаются у детей реже чем у взрослых..
Наиболее часто у детей выявляются внепеченочные поражения, связанные с иммунокомплексными и вазотоксическими реакциями на фоне отягощенного аллергологического анамнеза или у детей с сопутствующей иммунопатологией в виде болезней почек, иммунодефицитных состояний и др.

В настоящее время внепеченочные синдромы при ХГВ связывают преимущественно с иммуно-комплексными реакциями, развивающимися в ответ на массивную HBs-антигемию.

- папулезный акродерматит Джанотти-Крости (наиболее часто встречается у детей с атопическим дерматитом)

- рецидивирующие дерматиты, узловатая эритема, рецидивирующая крапивница

- геморрагический васкулит, узелковый периартериит

- гломерулонефрит: мембранозно-пролиферативный, тубулоинтерстициальный (одно из наиболее часто встречающихся внепеченочных поражений), печеночная гломерулопатия с нефротическим синдромом или без него, мембранозная нефропатия

- доброкачественные артропатии

- интерстициальный пульмонит, интерстициальный фиброз легочной ткани

- тиреоидит

- сиалоаденит, синдром Шегрена

- панкреатопатии;

- миелосупрессия, тромбоцитопения, тромбоцитопатия,

гипо/апластическая анемия, лейкопения, иммунная цитопения. При далеко зашедших стадиях с формированием цирроза печени указанные изменения отражают развитие гиперспленизма. Внепеченочные сосудистые ассоциированы с гормональным дисбалансом и наиболее часто встречаются у детей препубертатного и пубертатного возраста:

- Капилляриты: первый симптом внепеченочных проявлений (наиболее часто выявляется на щеках);

- Телеангиэктазии: мелкие, единичные, выявляются на открытых участках тела (лицо, тыльная поверхность кистей и предплечья);
 - Пальмарная эритема (на далеко зашедшей стадии ХГВ);
 - Плантарная эритема (выявляется на далеко зашедшей стадии ХГВ только у детей подросткового возраста)
 - Малиновая окраска языка
 - «Грязноватый оттенок кожи» вследствие накопления меланина, в сочетании с участками депигментации
 - Утолщение ногтевых фланг по типу барабанных палочек
- Внепеченочные проявления, связанные с эндокринными дисфункциями:
- транзиторные гормональные расстройства гипофизарно-гонадной системы (дисменорея, гинекомастия, хронический гипогонадизм, олиго и аспермия, снижение либидо, угри, гирсутизм, стрии);
 - дисфункция щитовидной железы гипертиреозидизм или реже гипотиреоз
 - хроническую инсулиновую недостаточность
 - хроническую надпочечниковую недостаточность
 - диспитуитаризм.

Внепеченочные проявления, связанные с длительно существующими метаболическими нарушениями при формировании цирроза печени, включают:

- Хроническая печеночная энцефалопатия (субклиническая на ранних стадиях или клинически выраженная при тяжелом циррозе);
 - Изурительный кожный зуд кожи
 - Нарушение свертывания крови, обусловленное дефицитом факторов свертывания (множественные экхимозы на голеньях, руках, носовые кровотечения);
 - Полинейропатии При высокой активности гепатита наблюдается характерный «печеночный» запах иногда и «фекальный» запах изо рта (следствие нарушение обмена метионина)
- Эволюция хронического гепатита в цирроз сопровождается типичной триадой:
- Спленомегалия с явлениями гиперспленизма (анемия, лейкопения, тромбоцитопения)
 - Асцит
 - Геморрагический синдром и кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода

Диагноз ХГ в обязательном порядке верифицируется дополнительными методами исследования:

Ультразвуковое исследование (УЗИ) используют для определения размера печени и селезенки, состояния паренхимы печени, наличие цирротических изменений. Можно также подтвердить наличие асцита и блокады системы желчеотделения. С помощью этого метода можно выявить также камни в желчном пузыре. Большое значение для диагностики портальной гипертензии имеет определение диаметра vena portae свыше 12 мм, угол левой доли печени более 45°.

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (РХПГ) – рентгенологическое исследование желчевыводящих путей с введением контрастного вещества со стороны кишечника через большой сосочек двенадцатиперстной кишки. Используется в случаях, когда подозревают нарушение проходимости желчевыводящей системы. Компьютерная томография (КТГ) особенно полезна при диагностике опухолей. В печени часто обнаруживают метастазы, хотя встречаются и первичные опухоли печени. Злокачественные первичные опухоли печени (гепатоклеточные карциномы или гепатомы) являются известными исходами хронических вирусных инфекций.

Основные показатели, которые используют для диагностики поражения печени и оценки ее тяжести

- Билирубин (продукт распада гемоглобина) - указывает на гемолиз эритроцитов или нарушение его преобразования или блокаду билиарной системы. Содержание общего билирубина в норме до 21 мкмоль/л, с соотношением прямого к непрямому как 1:3.

- Альбумин – снижение количества его является следствием повреждения синтетической функции печени, т.е. нарушения синтеза белков

- Трансаминазы - аспарагиновая аминотрансфераза (АСТ) и аланиновая аминотрансфераза (АЛТ) отражают повреждение печеночных клеток (гепатоцитов).

- Щелочная фосфатаза повышение отражает блокаду билиарной системы, т.е. внепеченочный холестаз.

- Протромбиновое время снижено при нарушении синтеза белка в печени.

- Альфа-фетопропротеин - маркер опухоли; очень высокие уровни позволяют заподозрить рак (гепатоклеточную карциному), однако бывает повышен при гепатите С и без опухоли.

- Биопсия печени имеет решающее значение для постановки диагноза.

При изучении биоптатов выявляют различные гистологические изменения - от минимальных неспецифических изменений и хронического персистирующего гепатита (ХГП) до более тяжелого хронического активного гепатита (ХАГ). Гистологически обнаруживают воспаление портальной стромы и паренхимы различной степени выраженности в сочетании с некрозом и фиброзом последней.

Цирроз - необратимые рубцовые изменения в печени, может быть подтвержден только при биопсии. Цирротические изменения могут развиваться в результате хронического вирусного гепатита, реже являются осложнением токсико-медикаментозных поражений печени, наследственных ферментопатий (мукополисахаридоз, гликогенозы), других наследственных заболеваний – болезнь Вильсона-Коновалова, муковисцидоз и др. У больных циррозом печени повышен риск развития гепатоклеточной карциномы. Наибольшее значение в диагностике хронических вирусных гепатитов имеют серологические и вирусологические маркеры.

Интерпретация серологических и вирусологических маркеров при хронических вирусных гепатитах

	Вариант			
	1	2	3	4
aHAV-IgM	-	-	-	-
HBsAg	+	+	+	-
АНBs	+	+	+	-
aHBc	+	+	+	-
aBc-IgM	+	+	-	-
HbeAg	+	+	+	-
aHBe	+	-	-	-
aHCV	-	-	-	+
aHSc-IgM	-	-	-	-
aHD	-	-	-	-
aHD-IgM	-	-	-	-
aHEV	-	-	-	-
Интерпретация	ВГВ (2 мес. От начала заболевания), начало хронизации	ХГВ, обострение	ХГВ, вне обострения	ХГС

Наиболее характерные клинико-лабораторные признаки хронического вирусного гепатита:

- Указание в анамнезе на перенесенный острый вирусный гепатит, контакт с больными вирусным гепатитом.
 - Постоянная или периодическая желтушность кожи и склер
 - Геморрагические проявления по петехиально-пятнистому типу.
 - Печеночные знаки.
 - Гепатомегалия и/или спленомегалия.
 - Проявления печеночно-клеточной недостаточности различной степени выраженности.
 - Синдром цитолиза (повышения уровня печеночных ферментов).
 - Мезенхимально- воспалительный синдром (гипергаммаглобулинемия, изменение показателей белково-осадочных проб.
 - Биопсия печени: лимфогистиоцитарная инфильтрация расширенных трактов с проникновением инфильтратов вглубь печеночных долек, через поврежденную пограничную пластинку, дистрофические изменения и некрозы гепатоцитов, формирование септ и «ложных» долек.
- о Обнаружение маркеров вирусов гепатита В, С, Д (HBsAg, HBeAg, antHBcor, DNA HBV, antHDV, antHCV, RNA HCV)

- Длительность заболевания 6 месяцев и более без тенденции к улучшению

Принятые в настоящее время схемы лечения хронических гепатитов исходят из того, что имеются 3 основных этиопатогенетически неоднородных группы хронических воспалительных заболеваний печени.

- **Хронические вирусные гепатиты**
- **Хронический аутоиммунный гепатит**
- **Токсические гепатиты**

Подходы к лечению каждой из этих групп (исключая режимные и диетические установки) принципиально различны. Режим. Высокая двигательная активность может ухудшать состояние больных с ХГ. При высокой активности заболевания показан постельный или полупостельный режим. Горизонтальное положение больного само по себе можно рассматривать как лечебный фактор, усиливающий печеночный кровоток. При минимальной и средней активности процесса ребенку разрешается посещать детское учреждение, но рекомендуют избегать физических перегрузок. Запрещаются бег, прыжки, поднятие тяжестей и занятия спортом, стрессогенные увлечения.

Чрезвычайную опасность представляют ушибы живота, а так же избыточная инсоляция, переезды связанные с быстрой акклиматизацией. Диета. Рацион должен быть сбалансированным и полноценным. Исключают тугоплавкие жиры, экстрактивные вещества. Содержание белка и углеводов соответствует возрастным нормам. Более 50% должны составлять белки животного происхождения. Из мясных продуктов отдают предпочтение говядине, курятине, крольчатине. Не рекомендуют холодные блюда и газированные холодные напитки, которые провоцируют спазм желчного пузыря.

Следует помнить, что режимно - диетические факторы при хроническом гепатите - основа терапии.

Гепатопротекторы и другие гепатотропные средства. Медикаментозные препараты при отсутствии синдрома цитолиза, ограничиваются как фактор провоцирующий обострение. Исключение делают для гепатопротекторов из растительного сырья. Например гепабене и гепатофальк (планта, гепалив) назначаются по 1/2—1 капсуле (таблетке) 3 раза в день до 1 мес.

При хроническом гепатите с мягкой или умеренной активностью спектр гепатопротекторов расширяется. Применяются препараты содержащие силибинин или/и силимарин - карсил, легалон, силибор и многие др. Следует помнить что выраженное желчегонное действие крайне нежелательно. В расчете на мембраностабилизирующий эффект и улучшение функции печени широко применяются инъекционные и таблетированные комплексы эссенциальных фосфолипидов с полиненасыщенным

фосфатидилхолином и витаминами группы В и Е – эссенциале и ряд других. К гепатопротекторам в некоторой мере относят антраль и тиотриазолин. Антраль - соединение алюминия с аминокaproновой кислотой обладает антиоксидантным, мембраностабилизирующим, анаболическим и иммунокорректирующим действием. Применяют антраль по 1 таблетке 3 раза в день в течение 3—4 недель.

Тиотриазолин обладает противовоспалительной активностью, усиливает регенерацию печеночной, ткани, оказывает иммуномодулирующий эффект. Может назначаться внутримышечно по 1 мл 1 % раствора 2 раза в день в течение первых 5 дней лечения, затем — по 1 таблетке 3 раза в день в течение 2—3 недель или только в таблетках в течение 3—4 недель.

Позитивное действие на функцию печени у детей старших возрастных групп оказывает перспективный отечественный аминокислотный препарат глутаргин - комбинация глутаминовой кислоты и аргинина. При лечении хронических гепатитов вирусной и аутоиммунной этиологии (в основном при минимальной и умеренной активности у детей рекомендуют растительный препарат хофитол (экстракт артишока полевого) по 1 табл. 3 раза в день в возрасте 6-12 лет, и по 2 табл. 3 раза в день в возрасте старше 12 лет. Курс лечения 3-4 недели.

С целью улучшения микроциркуляции, нормализации печеночного кровотока при соответствующих изменениях на реогепаграмме назначают троксевазин и ряд других вазотропных препаратов. Принципы этиотропного лечения хронических вирусных гепатитов В,С и D В основе лечения этой группы заболеваний лежит противовирусная терапия: Применяют:

1. Препараты альфа интерферона
2. Противовирусные препараты
3. Комбинированные схемы - пегилированные (продолжительные) интерфероны в сочетании с противовирусными препаратами (рибавирин, ламивудин)

Показания к проведению интерферонотерапии: при гепатите В:

- наличие маркеров репликации HBV (HBeAg и HBV-ДНК),
- повышение уровня сывороточных аминотрансфераз более чем в два раза при гепатите С:

· наличие клинических симптомов и прогрессирующее течение заболевания

· повышение уровня сывороточных аминотрансфераз более 1,5 раз выше нормы (рекомендации EASL)

· наличие сывороточных маркеров репликации HCV (анти-HCV IgM и РНК- HCV)

Уровень виремии это не критерий назначения противовирусной терапии, но больные с высоким уровнем виремии (>2 млн. копий РНК в мл) имеют меньшую вероятность позитивно ответа на терапию. Больные с ХГС и нормальным уровнем трансаминаз не подлежат лечению, но должны

обследоваться каждые полгода. Эффективность интерферонотерапии у детей приблизительно 40%. В последнее время появились пролонгированные препараты ИФН (пегинтрон), которые дают более высокие результаты. Целями противовирусной терапии хронического вирусного гепатита являются:

- элиминация или прекращение репликации вируса
- купирование или уменьшение степени активности воспаления
- предупреждение прогрессирования хронического гепатита (цирроз и гепатоклеточная карцинома).

Для лечения хронических вирусных гепатитов В, С и Д, а также острого гепатита С у детей используются:

- человеческий лимфобластоидный интерферон альфа-n1 (Inс) - (Веллферон)
- рекомбинантные интерфероны: альфа-2а (Роферон) и альфа-2б (Интрон А)
- пегилированные интерфероны (пегинтрон, пегасус) Веллферон, реаферон и др. - препарат природного а-интерферона из культуры человеческих лимфобластных клеток, содержащий 9 подтипов альфа-интерферона.

Интрон-А, Роферон А, реаферон, реальдирон и др- препараты генно-инженерного способа производства получены путем клонирования одного из 16 генов альфа интерферонов в бактериальной клетке.

Пегинтрон, пегасус - препараты, полученные путем соединения интерферона с молекулой полиэтиленгликоля, для удлинения периода полувыведения.

Механизмы противовирусного действия альфа интерферона недостаточно изучены. Предполагается, что последний ингибирует синтез специфических макромолекул, участвующих в репликации компонентов вируса и в сборе полного вириона. Кроме того, он оказывает иммуномодулирующее действие: повышает цитотоксический эффект Т-киллеров, активность НК-клеток и макрофагов, влияет на гуморальные факторы иммунитета.

Противопоказания к назначению альфа – интерферонов. Большую осторожность при лечении альфа интерферонами необходимо соблюдать при наличии у больных сопутствующих заболеваний почек, сердечно-сосудистой и центральной нервной системы, психических расстройств, аутоиммунных заболеваний, бронхиальной астмы. Кроме того подчеркнем, что в отсутствии развитой системы медицинского страхования, особую роль приобретают фармакоэкономические аспекты современной интерферонотерапии. Т.к. длительные курсы лечения требуют значительных экономических затрат, не гарантируя позитивного эффекта.

Принять такое ответственное решение помогает учет ниже перечисленных прогностических факторов позволяющий рассчитывать на высокую эффективность интерферонотерапии при ХГВ у детей и перечень абсолютных и относительных противопоказаний для интерферонотерапии:

Факторы позволяющие рассчитывать на позитивный ответ интерферонотерапии:

- «Дикий» (HBeAg-позитивный штамм вируса)
- «Горизонтальный путь» HBV – инфицирования
- Женский пол
- Продолжительность течения заболевания от 6 мес. до 2 лет
- Активность трансаминаз более чем 2-5 раз выше нормы
- Низкая концентрация HBV в крови
- Выраженные гистологические изменения при отсутствии цирроза

печени

- Отсутствие иммунодефицитного состояния
- Отсутствие дельта суперинфекции

Основные относительные противопоказания для назначения альфа интерферона у детей

- Острый вирусный гепатит В
- Аутоиммунный гепатит
- Другие аутоиммунные заболевания
- Декомпенсированный цирроз печени
- Декомпенсированные легочно-сердечные заболевания
- Лейкопения, тромбоцитопения
- ВИЧ – инфекция
- Дети (<2-6 лет)
- Депрессии
- Гиперчувствительность к препаратам
- Наличие печеночно-клеточной недостаточности,
- Развитие цирроза печени,

Абсолютные противопоказания к интерферонотерапии у детей

- Психозы и эписиндром (даже в анамнезе)
- Цитопения (нейтрофилов < 1500 в мм³ , тромбоциты <100 000 в мм³

)

- Аутоиммунные заболевания (гепатит аутоиммунный, тиреоидит)
- Почечная и печеночная недостаточность
- Состояние после трансплантации органов (исключая печень)
- Декомпенсированный сахарный диабет

Схемы лечения хронических вирусных гепатитов

Хронический гепатит В.

Стойкие положительные результаты достигнуты у детей, получавших препараты интерферона в дозе 5 млн. МЕ/м² 3 раза в неделю в течение 6–12 мес. Применение меньших доз интерферона обуславливает снижение эффективности лечения, а увеличение дозировок чревато осложнениями и не дает увеличения эффективности лечения.

Перспективным путем улучшения результатов лечения ХГВ у детей является комбинация препаратов интерферона с аномальными нуклеозидами для орального применения (ламивудин, зеффикс), в дозе 3 мг/кг в сутки длительностью не менее 12 мес.

Хронический гепатит С

Стандартом является схема: альфа-интерферон в дозе 3 млн. МЕ в сутки через день трижды в неделю в течение 6 мес. В комплексе с препаратами интерферона назначают урсодезоксихолевую кислоту в дозе 10-12 мг/кг в сутки на 3-6-12 месяцев.

Хронический гепатит D

Единые схемы лечения не отработаны. Предварительно рекомендуется альфа интерферон в дозе 5 млн. МЕ/м² в течение 1 года и более. Лечение проводится в условиях специализированного гепатологического центра
Принципы лечения аутоиммунных гепатитов

Краеугольный камень лечения АГ - иммуносупрессивная терапия. Назначают глюкокортикоидные гормоны (преднизолон) и иммунодепрессанты (азатиоприн) в отдельности или в сочетании. Смысл комбинированной терапии состоит в том, что позволяет снизить побочные эффекты отдельных препаратов за счет меньших, чем при монотерапии доз. Следует отметить, что позитивный ответ на данную терапию - один из критериев постановки диагноза АГ.

Цель лечения - полная ремиссия не только на клиническом, но и биохимическом и морфологическом уровне. При ремиссии уровень АСТ превышает норму не более, чем в 2 раза), а морфологический индекс активности минимален

Схема лечения АГ по D. Vergani и G. Mieli-Vergani (2000)

1. Преднизолон 2 мг/кг в сутки (не более 60 мг/сут.) со снижением на 5-10 мг каждые 2 недели под еженедельным контролем биохимических показателей. При нормализации уровня трансаминаз преднизолон доводят до минимальной поддерживающей дозы (5 мг/сут.). .

2. Если в течение первых 6-8 недель терапии преднизолоном не происходит нормализации печеночных проб добавляют азатиоприн в начальной дозировке 0,5 мг/кг. При отсутствии токсического действия повышают дозу до 2 мг/сут. Через год после возникновения ремиссии рекомендуется сделать попытку отменить иммуносупрессивную терапию после проведения контрольной пункционной биопсии печени. При этом морфологические изменения должны свидетельствовать об отсутствии или минимальной выраженности воспалительных признаков. В 50-86% случаев после отмены терапии у больных возникает рецидив. В случае повторного возникновения рецидивов после отмены иммуносупрессивной терапии назначается пожизненная терапия преднизолоном в дозе 5-10 мг/сут. или азатиоприном в дозе 25-50 мг/сут. При неэффективности указанных выше схем имеются попытки применения циклоспорина, будесонида, такролимуса, циклофосфамида, но эти схемы лечения еще недостаточно отработаны в педиатрической практике. Больные с АГ, резистентными к приведенным выше схемам лечения подлежат обязательной консультации в центрах трансплантации печени. При неэффективности иммуносупрессивной терапии больным показана трансплантация печени. Пятилетняя летняя выживаемость после

трансплантации печени у больных с АГ составляет более 90% .

Принципы лечения токсических гепатитов

- 1. Исключение токсических агентов
- 2. Режим, диета
- 3. Гепатопротекторы, урсофальк

Дополнительные методы лечения:

- Эубиотики и другие вещества устраняющие кишечного дисбиоза
- Санация хронических очагов инфекции (носоглотка, ротовая полость и др.)
- Энтеросорбенты (с целью прерывания энтерогепатической циркуляции билирубина)

К физиотерапевтическим методам лечения (особенно к электро и пелоидотерапии) следует подходить с крайней осторожностью. Следует взвешено подходить к климатическому лечению т.к. перемена климата и акклиматизация может сыграть негативную роль.

ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Симптомокомплекс нарушений деятельности ЦНС, возникающей при печеночной недостаточности (ПН) называют печеночной энцефалопатией.

Гепатогенная энцефалопатия - это потенциально обратимое нарушение функции мозга, возникающее вследствие острой печеночной недостаточности, хронических заболеваний печени и/ или портосистемного шунтирования крови. Спектр нарушений мозга при заболеваниях печени включает в себя обратимую метаболическую энцефалопатию, отек мозга, а также хронические и необратимые структурные изменения в мозге.

Клинические симптомы печеночной энцефалопатии складываются из психических, нервно-мышечных расстройств и изменений энцефалограммы. Эти симптомы могут прогрессировать от слабовыраженной сонливости, нарушения внимания (рассеянность, несобранность), способности к тонкой умственной деятельности до глубокой комы.

ПН может осложнять почти все известные заболевания печени:

- Диффузные поражения: острые и хронические гепатиты, циррозы печени.
- Отравление гепатотропными ядами:
 - а) токсическими веществами (четырёххлористый углерод, бензол),
 - б) ядовитыми грибами,
 - в) некоторыми лекарственными препаратами (туберкулостатики, аминазин и т. д.),
- Обтурация желчных путей и острый холангит
- Заболевания других органов и систем: ДБСТ, инфекционные болезни

□ Экстремальные воздействия, ведущие к нарушению циркуляции крови в печени: массивные травмы, ожоги, тяжелые гнойно-септические процессы, ДВС, тромбоз воротной вены.

В зависимости от *механизмов развития* выделяют 2 основные формы ПЭ: эндогенную (печеночно-клеточную), связанную с поражением паренхимы печени, массивной гибелью гепатоцитов и экзогенную (портокавальную, шунтовую), обусловленную в основном поступлением из воротной вены в общий кровоток токсических продуктов жизнедеятельности кишечной флоры. В ряде случаев могут выступать оба механизма - развивается смешанная ПЭ.

Наиболее часто встречается и протекает более тяжело эндогенная ПЭ при заболеваниях, сопровождающихся прогрессирующим уменьшением функционирующей паренхимы. Классическим примером эндогенной ПЭ является ПЭ, развившаяся при вирусных гепатитах (микстинфекция вирусов гепатита В и дельта).

Вследствие массивного цитолиза нарушается обезвреживающая и синтетическая функция печени, по определению Г. С. Конна, 1983, наступает «метаболический кошмар».

Церебротоксическим свойством обладают метаболиты триптофана, тирозина, фенилаланина, концентрация которых возрастает в 7-8 раз по сравнению с нормой. Под влиянием микрофлоры кишечника тирозин и фенилаланин трансформируются в тирамин и октопамин, которые вытесняют из синапсов норадреналин и адреналин и выступают в роли «ложных» нейротрансмиттеров, замедляют передачу сигнала в синапсах.

Индол и скатол (продукты распада триптофана) нарушают энергетический обмен в ЦНС, при их избытке повышается синтез и концентрация серотонина в головном мозге, который нарушает синаптическую передачу импульса.

Нейротоксический эффект обуславливают также низкомолекулярные жирные кислоты (масляная, валериановая и капроновая), которые нарушают межнейрональные связи, существенно замедляют скорость передачи импульса.

При ПН часто нарушается водно-солевой обмен, наблюдается задержка воды и ее перераспределение - увеличение количества жидкости в интерстициальном пространстве и снижение ОЦК, замедляется инактивация альдостерона и антидиуретического гормона.

Нарушение кислотно-основного состояния (КОС) играет одну из ключевых ролей в прогрессировании энцефалопатии и влияет на ее исход. Вследствие раздражения дыхательного центра продуктами всасывания развивается гипервентиляция, гипокапния, дыхательный и метаболический (вследствие гипокалиемии) алкалоз. Если этот процесс идет быстро, алкалоз сменяется метаболическим ацидозом, нарушением микроциркуляции, отеком мозга, и, часто, почечной недостаточностью.

При гибели свыше 80% гепатоцитов - повышается уровень непрямого билирубина, аммиака вследствие нарушения связывания, развивается тяжелая коагулопатия.

Патогенез одного из грозных проявлений ПН - коагулопатии - складывается из К-авитаминозного синдрома, что ведет к нарушению тромбообразования и снижению синтеза практически всех факторов свертывания крови, нарушению эндотелиального профибринового слоя. Вследствие этого развивается эритродиapedез. На эти нарушения нередко наслаиваются тромбоцитопения и тромбоцитопатия токсического генеза.

При поражении печени освобождаются тромбопластические субстанции, вместе со снижением синтеза антитромбина III - это может быть пусковым моментом развития ДВС-синдрома: I фаза - гиперкоагуляции - непродолжительна, чаще удается зарегистрировать II фазу - потребления факторов свертывания, фибринолиза, которая сопровождается уменьшением содержания фибриногена и развитием геморрагического синдрома.

В основе экзогенной ПЭ, наиболее частой причиной которой является цирроз печени, лежит эндотоксемия. Эндотоксемия развивается вследствие поступления токсических продуктов из кишечника в общий кровоток по порто-кавальным анастомозам, минуя печень.

В патогенезе экзогенной ПЭ наиболее изучена токсичность аммиака, около 80% которого метаболизируется в печени. Повышенное количество аммиака нарушает энергетический метаболизм (цикл трикарбоновых кислот).

Развивающаяся гиперинсулинемия, гиперглюкагонемия усиливают катаболизм белков с образованием ароматических аминокислот, в частности, фенилаланина. Последний тормозит синтез допамина и норадреналина - естественных нейротрансмиттеров. Уменьшение норадреналина обуславливает синдром акинезии, ригидности, тремора, гиперкинетической гемодинамики вследствие открытия артериовенозных шунтов. В развитии гиперкинетического кровообращения имеет значение нарушение утилизации печенью вазоактивных субстанций.

Для экзогенной ПЭ более характерно постепенное развитие, нередко ремиттирующее (под влиянием лечения) течение.

К факторам, провоцирующим развитие ПЭ (особенно при экзогенной ПЭ) относят:

1. Употребление алкоголя, гепато-церебротоксических лекарственных препаратов (туберкулостатических, снотворных, транквилизатор).
2. Перегрузка пищевым белком.
3. Парацентез с эвакуацией большого количества асцитической жидкости.
4. Интеркуррентные инфекции, обострение хронических заболеваний.
5. Нерациональное применение диуретиков.
6. Метаболический алкалоз.
7. Желудочно-кишечные кровотечения.
8. Активация гепатита, цирроза печени.
9. Избыточная физическая нагрузка.

Клиника зависит от быстроты развития ПЭ, объема некроза гепатоцитов, исходного состояния и имеет свои особенности в зависимости от вида ПЭ. При экзогенной ПЭ, наиболее частой причиной которой является цирроз печени, характерно постепенное развитие в течение недель и месяцев, нередко волнообразное течение. Под влиянием вышеназванных провоцирующих факторов развивается рецидив, характеризующийся преходящими нервно-психическими нарушениями. Проявление ПЭ в течение длительного времени могут быть минимальными и касаться изменения личностных черт. В одних случаях это проявляется эйфоричным настроением, повышенной общительностью, примитивным юмором. В других - наблюдается раздражительность, неуживчивость, конфликтность. Снижение интеллекта может быть от легкой степени до деменции. С самого начала выявляется кратность ответов, замедленность речи, монотонность голоса, апатия, утрата прежних интересов и инициативы, фиксированный взгляд. Затруднены способность к счету в уме, понимание смысла прочитанного. Наиболее частым неврологическим симптомом является хлопающий тремор. С его развитием значительно изменяется почерк («изломанный»), становится невозможным очертить контуры круга. Важным признаком развивающейся ПЭ является нарушение ритма сна и бодрствования.

Чем раньше распознана ПЭ, тем больше шансов на успешное лечение и длительную ремиссию. Поэтому столь важна оценка в динамике поведения, внимание врача к ранним субклиническим признакам.

С практических позиций целесообразно выделение стадий ПЭ.

Стадии печеночной энцефалопатии

Стадии	Психический статус	Двигательные нарушения
Субклиническая	При рутинном исследовании изменения не выявляются. Возможны ошибки при выполнении обычной работы, снижение способности к вождению автомобиля.	Нарушение выполнения стандартизованных психомоторных тестов (тест линий и тест чисел)
Первая	Слабовыраженная несобранность, апатия, возбуждение, беспокойство, эйфория, утомляемость, нарушение ритма сна.	Легкий тремор, нарушения координации, астериксис
Вторая	Сонливость, выраженная дезориентация, нечеткая речь.	Астериксис, дизартрия, примитивные рефлексy (сосательный, хоботковый), атаксия
Третья	Сопор, выраженная дезориентация, нечеткая речь.	Гиперрефлексия, патологические рефлексy Гордона, Жуковского, миоклонии, гипервентиляция

Четвертая	Кома	Децеребрационная ригидность скелетных мышц, окулоцефалический феномен. В начальной фазе комы сохранен ответ на болевые раздражители, впоследствии отсутствуют реакции на все раздражители
-----------	------	---

Классификация принята Международной ассоциацией по изучению болезней печени (Брайтон, Великобритания, 1992) с дополнениями Подымовой С.Д. с соавт.

Примечание: астерексис может быть описан как хлопающий тремор согнутой в дорсальном положении кисти вытянутой руки или как ритмические подергивания кисти при попытке пациента удержать ее в неподвижном состоянии.

Для эндогенной ПЭ более характерно острое и подострое течение - часы - сутки - нечеткая очерченность и быстрый приход от начальной стадии в IV стадии.

Выраженная фаза возбуждения вплоть до маниакального состояния, в короткий срок нарастают симптомы интоксикации: анорексия, икота, тошнота, рвота, повышение температуры тела, геморрагический синдром, желтуха. Боль в правом подреберье, уменьшение размеров печени, «печеночный запах» (прелых яблок) - прогностически неблагоприятные признаки, свидетельствуют о прогрессировании ПЭ.

Прогноз при эндогенной ПЭ неблагоприятный, высока частота летальных исходов. При экзогенной ПЭ, в случае своевременного начала лечения и поддерживающей терапии, прогноз относительно благоприятный, возможно многолетнее ремиттирующее течение.

Прогноз также зависит от причины развития печеночной энцефалопатии: он значительно тяжелее при острой печеночной недостаточности, чем при преимущественно портосистемном венозном шунтировании у больных циррозом печени. В последнем случае успешное устранение разрешающего фактора (инфекция, гастроинтестинальное кровотечение) улучшает исход заболевания.

При острой печеночной недостаточности прогноз определяется тремя факторами:

- 1) возрастом - неблагоприятен у пациентов моложе 10 и старше 40 лет;
- 2) этиологией - более серьезный при вирусной, чем при лекарственной природе заболевания;
- 3) наличием желтухи, появившейся более чем за 7 дней до развития энцефалопатии.

Диагностика основывается на клинических признаках. Нет строго параллелизма между данными биохимических исследований и степенью тяжести ПЭ.

Наряду с оценкой поведенческих реакций, неврологического статуса, используются пробы с обратным устным счетом (за контрольное время),

писчая проба в динамике. Ранним доступным объективным методом является динамическая электроэнцефалография. Типично нарушение основного коркового а-ритма, появление быстрой β -активности, медленных дельта-волн.

Признаки порто-системной печеночной энцефалопатии

<i>Стадии</i>	<i>Признаки</i>	<i>Хлопающий тремор</i>	<i>Изменения ЭЭГ</i>
I (продромная)	Эйфория, непостоянная депрессия, замедленная речь, нарушения сна	Едва заметен	Обычно нет
II (угрожаемая по коме)	Более выраженные признаки I стадии, сонливость, неадекватность поведения	Имеется	Есть
III (ступор)	Больной спит, но может быть разбужен, бессвязная речь	Имеется	Есть
IV (глубокая кома)	Не реагирует на болевые раздражители	Обычно отсутствует	Есть

ДИАГНОСТИКА СТАДИИ ПЭ

Стадия ПЭ	Изменения			Неврологические симптомы
	сознания	мышления	поведения	
I	Нарушение ритма сна и бодрствования, сонливость или бессонница	Незначительные ошибки при счете, невнимательность	Повышенная раздражительность, эйфория или депрессия	Мелкий тремор, нарушение координации при выполнении точных движений, письма
II	Замедленная реакция, патологическая сонливость (летаргия)	Дезориентация во времени, грубые ошибки при счете, ретроградная амнезия	Неадекватное поведение, гнев или апатия	Хлопающий тремор, нарушение речи, гипорефлексия, атаксия
III	Бессознательное состояние, ступор	Отсутствует	Отсутствует	Кома, опистотонус, расширенные зрачки

Большинство исследуемых биохимических тестов отражают, скорее, степень ПН, чем тяжесть ПЭ.

Клинические признаки печеночной энцефалопатии (см. табл.), как правило, коррелируют со степенью печеночно-клеточной дисфункции, оцениваемой по классификации Чайлда-Пью, хотя при наличии хронического порто-системного шунтирования и порто-системной энцефалопатии признаки печеночно-клеточной недостаточности могут быть выражены очень умеренно. ПЭ может развиваться спонтанно при декомпенсированном ЦП в терминальной стадии.

Классификация печеночно-клеточной дисфункции по Чайлду-Пью

Признаки	Оценка тяжести состояния больного (в баллах)		
	А	В	С
Билирубин, мкмоль/л	<34	34-51	>51
Альбумин, г/л	>35	28-35	< 28
Асцит	нет	легко контролируется	плохо контролируется
Неврологические нарушения	нет	минимальные	кома
Состояние питания	отличное	хорошее	плохое
Протромбиновое время (с)	1-4	4-6	>6

Общее количество баллов возрастает в зависимости от тяжести поражения печени:

Степень А= 5-6; степень В=7-9; степень С=10-15.

Использование классификации Чайлда-Пью для оценки тяжести больных повышает точность прогноза, поскольку каждой степени декомпенсации соответствуют определенные показатели смертности от желудочно-кишечного кровотечения (для больных из группы А этот показатель составляет 5-10%, В-15-25%, с-50-70%).

Наиболее тесная корреляция тяжести ПЭ установлена с уровнем факторов свертывания - протромбиновым индексом, которые снижаются в 3-4 раза по сравнению с нормой, достигая уровня 20%. Как правило, гипербилирубинемия превышает уровень 250-300 мкмоль/л, возрастает активность трансаминаз до 60-80 ммоль/л. Наиболее неблагоприятным прогностическим признаком является увеличение содержания билирубина при одновременном снижении уровня трансаминаз. Часто обнаруживается:

□ Гипокалиемия, сочетается с метаболическим алкалозом ($pH > 7,45$, $P_{CO_2} = 4,6 - 6,0$ кПа, $BE > + 2,3$ ммоль/л); при присоединении почечной недостаточности развивается гиперкалиемия и метаболический ацидоз: $pH < 7,45$, $P_{CO_2} = 4,6 - 6,0$ кПа, $BE < - 2,3$ ммоль/л

□ Дыхательный алкалоз $pH > 7,45$, $P_{CO_2} < 46$ мм рт. ст.(норма 53)

□ Нарушение гемостаза отражают стадии развития, ДВС-синдрома (гипер- или гипокоагуляции).

Анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитопения, увеличение СОЭ.

При хронической ПН развиваются и гипоальбумин- и гипохолестеринемия (не используются для оценки тяжести при острой ПЭ вследствие большого периода полураспада (более 2 недель).

Увеличение концентрации аммиака и производных ароматических аминокислот (индола, скатола).

Лечение.

Основными правилами лечения ПЭ являются:

1. исключение провоцирующих факторов:

инфекции, в том числе скрытой, например, асцит-перитонит

желудочно-кишечных кровотечений

повышенного потребления белка с пищей

лекарственных средств, особенно опиатов и бензодиазепинов

запоров

дегидратации

гипокалиемии

2. ограничение белка в пище;

3. освобождение кишечника от азотсодержащих веществ и лекарств;

4. применение препаратов, усиливающих метаболизм аммиака;

5. коррекция аминокислотного состава плазмы.

Больные госпитализируются в специализированные отделения, при ПЭ II и более стадии - в реанимационные отделения.

Лечение острой ПЭ должно быть начато возможно раньше и может быть эффективным до развития комы.

Принципы лечения:

1. Противовирусные препараты (при установленной вирусной этиологии),

- интерферон 3-5 млн/сут.

2. Парентеральное питание под контролем ЦВД: в/в капельное введение 5-10% растворов глюкозы или через зонд до 2-3 л/сутки, кокарбоксилаза 300 мг, аскорбиновая кислота 500 мг, никотинамид 100 мг, альбумин 200-400 мл/сутки, интралипид 400,0.

3. Детоксикация и гемодилюция: 5-10% раствор глюкозы, гемодез 400 мл, реополиглюкин 400 мл, альбумин 20%-200 мл.

При угрозе отека мозга:

15% сорбитол или маннитол до 400 мл/сут. в/в капельно, верошпирон до 300 мг/сут., лазикс 80 мг/сут.

4. Коррекция геморрагического синдрома: свежзамороженная или антигемофильная плазма 200-600 мл/сутки, аминокaproновая кислота 5% - 300 мл, дицинон 12,5% - 4-6 мл, викасол до 300 мг/сут.

5. Уменьшение образования аммиака и метаболитов ароматических кислот: неомицин (канамицин, мономицин) 0,5 г - через 6 часов через назогастральную трубку или в клизмах ; лактулоза (порталак) 150-300 мг через 3 часа через назогастральную трубку или сорбит (ксилит) 30-50 г.

6. Препараты, улучшающие метаболизм аммиака: 10% - 100 мл раствора глютаминовой кислоты или орнитетил 5 г/час, хофитол 2% - 100 мг в/в 2 раза в день.

7. Высокая очистительная клизма.

8. Коррекция гипокалиемии и нарушений КОС.

а) гипокалиемия и метаболический алкалоз: калия хлорид с учетом суточной потребности (3-4 г) и выявленного дефицита калия, но не более 2-3 ммоль/кг/сут., (1 г = 25,5 ммоль) в составе поляризирующей смеси

б) метаболический ацидоз: в/в капельно 4% - 200-600 мл гидрокарбоната натрия. Более точный расчет по формуле:

$0,3 \times (-BE) \times \text{масса тела (кг)} = 8,4\%$ (молярного раствора) гидрокарбоната натрия.

9. Для коррекции психомоторных нарушений в прекоме - альфадофа 3-5 г/сутки через зонд, при двигательном возбуждении - 0,5% - 0,5-1,0 галоперидола.

10. Гипербарическая оксигенация 2-4 л в мин.

11. Гемодиализ, плазмаферез, лимфосорбция.

12. Пересадка донорской печени, перфузия крови через аллогенную печень.

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

1. Исключение факторов, провоцирующих развитие ПЭ.

2. Диета № 5 с ограничением перорального поступления белка до 20-50 г/сут., большинство авторов отдают предпочтение растительным белкам. При выраженном нарушении сознания и печеночной коме из рациона исключают белок, прекращают пероральный прием пищи. Питание энергетической ценностью 1600 ккал обеспечивается введением через желудочный зонд или внутривенно 5-20% раствора глюкозы. После выхода больного из состояния прекомы и комы количество белка оставляют на уровне, на котором он не провоцирует нейропсихические феномены.

3. Лактулоза (порталак, лактиол) 150-300 мг в 3-4 приема перорально до достижения 2-3 разового стула (для уменьшения образования и всасывания продуктов деградации белка). С этой же целью назначают ксилит, сорбит 30-50 г/сут.

4. Полиферментные препараты (месяцы, годы): трифермент, панзинорм 3-4 др. x 3 раза в день во время еды.

5. Орнитетил 10 г/сут. перорально или гепа-мерц, который выпускают в ампулах, содержащих 10 г орнитин-аспартата, и в пакетах, содержащих 3 г препарата. Схема введения препарата: первый этап - 7 внутривенных капельных вливаний орнитин-аспартата по 40 г в сутки (препарат растворяют в 500 мл изотонического раствора хлорида натрия, скорость введения 6-10 капель в минуту); второй этап - прием гепа-мерца внутрь по 18 г в сутки (по 6 г 3 раза) в течение 14 дней. Парентеральное введение гепастерила А.

6. В связи с повышенным уровнем бензодиазепинов (стимуляторов ГАМК-рецепторов) в ткани мозга при печеночной энцефалопатии в качестве

терапевтического средства рекомендовано применять антагонисты бензодиазепиновых рецепторов, такие, как флумазенил.

7. При биохимических признаках цитолиза: эссенциале 10-20 мл /сут., затем перорально 3 капс. х 3 раза в день.

8. Коррекция дисбактериоза: лактобактерин, бифидумбактерин (молочный) 200,0 х 2 раз/сут.

9. При недостаточной эффективности названных методов лечения с целью уменьшения портальной гипертензии назначают: а- адреноблокаторы (празозин), антагонисты кальция, блокаторы АПФ:

- 10-дневный курс антибактериальной терапии: неомицин (канамицин) (4-6 г/сут) или парамомицин, ванкомицин, трихопол 250 мг х 4 р/день или метронидазол по 0,2 х 2 раза в день (для подавления анаэробной гнилостной флоры) - при отсутствии тяжелой печеночно-клеточной недостаточности.

- Гемодез 300-500 мл 1-2 раза в неделю.

10. Применение препаратов, содержащих аминокислоты с разветвленной цепью, что позволяет восстановить баланс аминокислот плазмы.

Цирроз печени

Ц.П.- патологоанатомическое понятие изменений в печени, характеризующееся нарушением нормальной архитектоники органа, формированием узлов регенерации паренхимы, фиброзных септ, приводящих к перестройке сосудистой системы органа. Цирроз печени занимает первое место среди причин смерти от болезней органов пищеварения (исключая опухоли).

Патогенез

Развитие необратимых изменений в печени происходит в результате длительного воздействия повреждающего фактора, преобладанием синтеза коллагена над его распадом. Запускающий фактор воспаление, ведущее к некрозу гепатоцитов. Некроз гепатоцитов и воспалительная реакция стимулируют избыточный фибробластический процесс - образуются соединительнотканые септы, соединяющие портальные тракты и центральные вены и фрагментирующие печеночные дольки на ложные дольки. Принято считать, что основную роль в развитии соединительной ткани играют перисинусоидальные клетки печени (клетки Ито). По содержащимся в септах сосудах происходит сброс крови в печеночные вены, в обход паренхимы органа. Это ведет к ишемии и прогрессированию некроза гепатоцитов. Продукты распада гепатоцитов стимулируют регенераторные процессы. Результатом этого является формирование узлов регенерации, сдавливающих сосуды и усугубляющее нарушение кровообращения.

Клиника

Классификация печеночно-клеточной функции при циррозе печени по Чайлду

Показатель	Группа по Чайлду		
	А	В	С
уровень билирубина сыворотки крови мг/%	<2	2-3	>3
уровень альбумина сыворотки крови г/%	>3,5	3-3,5	<3,5
асцит	нет	легко поддается лечению	плохо поддается лечению
неврологические нарушения	нет	минимальные	кома
питание	хорошее	среднее	сниженное

Инструментальные методы

УЗИ печени позволяет обнаружить изменение размеров печени и селезенки, выявить акустическую неоднородность печеночной паренхимы и признаки портальной гипертензии. КТ - более информативный метод. Ангиографическое исследование - целиакография и спеленопортография позволяют выявить наличие и характер портальной гипертензии. С этой же целью проводят эндоскопическое и рентгенографическое исследование пищевода и желудка (выявление расширенных вен пищевода, режескардиального отдела желудка). Пункционная биопсия печени позволяет провести гистологическое исследование биоптата и выявить стадию процесса.

Редкие формы цирроза печени.

Первичный билиарный цирроз.

Распространенность 25-30 человек на 1 млн. Заболевают в основном женщины в период менопаузы.

Этиология и патогенез. На первой стадии формируется негнойный деструктивный холангит мелких желчных протоков, этиология которого неизвестна. Важная роль в патогенезе отводится образованию антител к внутренней мембране митохондрий.

Клиническая картина. Первым и основным проявлением заболевания является синдром холестаза, позже присоединяется желтуха. Потом присоединяются оссалгии, похудание, слабость. Объективно выявляется иктеричность кожи, следы расчесов, ксантелазмы на коже век. Диагностика. При биохимическом исследовании выявляется гипербилирубинемия, повышение активности щелочной фосфатазы, ?-глутамилтрансферазы (индикаторы холестаза). Активность трансфераз

повышается в 2-10 раз. В сыворотке крови можно обнаружить антимиохондриальные АТ. Для исключения внепеченочного холестаза проводят УЗИ печени (изучение головки поджелудочной железы, общего желчного протока) и ФГДС (большой дуоденальный сосочек).

Вторичный билиарный цирроз

Распространенность неизвестна.

Этиология и патогенез. В основе заболевания лежит внепеченочный холестаз в результате ЖКБ, врожденных дефектов желчевыводящих путей, послеоперационных стриктур).

Клиническая картина. Беспокоят в основном боли в правом подреберье. Объективно можно выявить увеличение печени и желчного пузыря. Диагностика. Проводится УЗИ и эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография, позволяющая выявить причину и уровень обструкции.

Осложнения. Асцит, печеночная энцефалопатия, кровотечение из расширенных вен пищевода, режее кардиального отдела желудка, развитие печеночно-клеточной карциномы при вирусном и алкогольном циррозе.

Желтухи

Дифференциальная диагностика желтухи.

Желтухой называется синдром, развивающийся вследствие накопления в крови избыточного количества билирубина. В клинике он диагностируется по окрашиванию кожи и слизистой в различные оттенки желтого цвета.

Интенсивность желтухи зависит от кровоснабжения органа или ткани. Вначале обнаруживается желтое окрашивание склер, несколько позднее - кожных покровов. Накапливаясь в коже и слизистой, билирубин в сочетании с другими пигментами прокрашивает их в светло-

Показатели	Паренхиматозная	Механическая	Гемолитическая
Анамнез	Контакт с токсическими веществами, злоупотребление алкоголем, контакт с больными желтухой, инфекционными заболеваниями (мононуклеоз).	Приступы болей в правом подреберье, нередко сопровождающиеся желтухой, операции на желчных путях, резкое падение веса.	Появление желтухи в детском возрасте, подобные заболевания у родственников, усиление желтухи после пребывания на холоде.
Окраска кожи	Оранжевая, желтая	Зеленый оттенок желтухи, желто-серый	Бледно-желтая с лимонным оттенком
Интенсивность желтухи	Умеренно выраженная	От умеренно выраженной до резкой	Небольшая
Кожный зуд	Неустойчивый	Устойчивый	Отсутствует
Тяжесть в	Часто в ранней	Редко, исключая	Нет

области печени	стадии болезни	острый холецистит	
Размер печени	Увеличены, нормальны, уменьшены	Увеличены	Нормальный, могут быть умеренно увеличены
Боли в области печени	Редко	Часто	Нет
Размеры селезенки	Часто увеличена	Обычно не увеличена	Увеличена
Цвет мочи	Темный (наличие связанного билирубина)	Темный (наличие связанного билирубина)	Нормальный. Может быть при высокой уробилирубинурии
Содержание уробилина в моче	Может отсутствовать короткий период, в дальнейшем чрезмерно или умеренно повышен	Отсутствует при полной закупорке	Резко повышен
Цвет кала	Бледный (снижен стеркобилин, повышено количество жира)	Бледный (нет стеркобилина, повышено количество жира)	Нормальный или темный (повышено содержание стеркобилина)
Функциональные пробы печени	Повышено содержание связанного и свободного билирубина. Активность щелочной фосфатазы иногда повышена, повышение активности трансаминаз. Осадочные пробы положительные. Повышен коэффициент "железо/медь" сыворотки.	Высокое содержание связанного билирубина в крови. Повышение активности щелочной фосфатазы. Положительная проба Иргля, осадочные пробы отрицательные	Повышенное содержание свободного билирубина в крови, осадочные пробы отрицательные, активность щелочной фосфатазы не изменена.
Специальные тесты	Биопсия печени, лапароскопия.	Рентгенологическое исследование	Реакция Кумбса. Определение

	Радиоизотопное исследование с бенгальским розовым или коллоидным золотом, бромсульфалеиновая проба.	желудочно-кишечного тракта и желчных путей. Биопсия печени. Чрезкожная внутripеченочная холангиография. Сканирование печени. Гепатография. Определение скрытой крови в кале, ферментов-диастаза крови и мочи (амилаза).	резистентности эритроцитов. Выявление тепловых и холодových антител в сыворотке. Определение гаптоглобина. Электрофорен гемоглобина.
--	---	---	--

Возникновение желтухи всегда обусловлено нарушением обмена билирубина, который образуется в результате распада гемоглобина эритроцитов и разрушения гема. Гемоглобин превращается в билирубин в ретикулоэндотелиальной системе, преимущественно в печени, селезенке и костном мозге в результате сложного комплекса окислительно-восстановительных реакций. Конечным продуктом распада гема является биливердин, не содержащий железа и белковой части (свободный билирубин). За сутки у здорового человека распадается около 1 % циркулирующих эритроцитов с образованием в среднем 120 мг билирубина, при этом 15% его образуется из гемоглобина незрелых и преждевременно разрушенных эритроцитов и других гемосодержащих веществ. Это так называемый шунтовый билирубин, количество которого может значительно увеличиваться при болезнях, связанных с неэффективным эритропозом (железодефицитная анемия, пернициозная анемия, талассемия, сидеробластическая анемия, эритропоэтическая порфирия, свинцовое отравление). Образовавшийся в результате распада гемоглобина свободный билирубин в крови соединяется с альбумином (альбумин-билирубиновый комплекс). В последующем происходит отделение свободного (непрямого, неконъюгированного) билирубина от альбумина на уровне микроворсинок гепатоцитов (цитоплазматическая мембрана), захвате его внутриклеточным протеином (белок лиганд) и переносе в цитоплазму гепатоцита. На мембране эндоплазматической сети непрямо билирубин при участии специфического фермента (УЦФ-глюкуронилтрансфераза) превращается в глюкуронид билирубина.

Соединение билирубина с глюкуроновой кислотой делает его растворимым в воде, что и обеспечивает переход его в желчь, фильтрацию в почках и быструю (прямую) реакцию с диазореактивом. Образующийся пигмент глюкуронид-билирубин называется связанным или прямым билирубином. Существуют диглюкоронид и моноглюкуронид билирубина.

Выделение билирубина в желчь представляет собой конечный этап обмена пигмента в печеночных клетках. В желчи обнаруживается в основном лишь конъюгированный билирубин. Билирубин выделяется из гепатоцитов в желчь через цитоплазматические мембраны билиарного полюса с участием лизосом и пластического комплекса. Конъюгированный билирубин в желчи образует макромолекулярный комплекс с холестерином, фосфолипидами и солями желчных кислот. С желчью билирубин поступает в тонкую кишку, где под влиянием кишечной микрофлоры образуется уробилиноген, часть которого всасывается через кишечную стенку, попадает в портальную вену и током крови переносится в печень. В печени пигмент полностью разрушается. Основное количество уробилиногена из тонкого кишечника поступает в толстый и выделяется с калом. Количество фекального уробилиногена (стеркобилиногена) варьирует от 47 до 276 мг в день в зависимости от массы тела и пола.

Уровень уробилиногена в моче у здоровых людей невысок, и при исследовании используемые пробы выпадают отрицательными. Он может повышаться при гемолизе, когда уровень неконъюгированного (связанного) билирубина в плазме крови резко увеличен. При механической желтухе уробилиноген в моче отсутствует, но зато имеет место билирубинурия, так как при этой патологии в крови увеличивается уровень прямого (конъюгированного) билирубина, который проходит через почечный барьер. Желтушность кожи и видимых слизистых оболочек становится заметной тогда, когда уровень сывороточного билирубина достигает 50 ммоль/л и выше. Выделяется три типа желтух: надпеченочная, печеночная и подпеченочная. Их можно разделить на основании клинических, биохимических и инструментальных исследований, результаты которых базируются на понимании метаболизма билирубина. При многих заболеваниях желтуха может иметь диагностическое значение. Преобладающий тип билирубина в сыворотке крови следует определить перед постановкой диагноза.

Преимущественное увеличение неконъюгированной фракции билирубина наблюдается при гемолизе, синдроме Жильбера, Криглера Найяра (дети), при рассасывании больших посттравматических гематом, но без клинически определяемой желтухи. Преобладание конъюгированной гипербилирубинемии имеет место при холестазах (внутри- и внепеченочных), синдроме Дабина Джонсона.

Клинические признаки

Важно систематизировать симптомные проявления заболевания.
Анамнез

1. Профессия (связанная с алкоголем, контактом с животными, воздействием гепатотоксических ядов)

2. Предшествующие путешествия за границу (посещение эндемических районов по малярии)

3. Контакт с желтушными больными

4 Инъекции, особенно во внебольничных условиях (наркотики, переливание крови и плазмы, экстракция зубов, татуировки)

5 Лекарства, особенно травяные сборы

6 Сексуальные связи

Проанализировать другие клинические симптомы (последовательность появления симптомов часто помогает отдифференцировать гепатит от других причин желтухи), анорексия, тошнота, отвращение к курению (гепатит), боли в верхнем квадранте живота справа (камни желчного пузыря), падение веса (новообразования), темная моча, светлый кал, кожный зуд (холестаз), лихорадка, озноб (холангит, абсцесс печени), объективные исследования (физикальные данные)

Желтуху легче выявить при хорошем дневном освещении помещения. Первые признаки желтухи появляются на склерах (этот симптом обычно предшествует изменению цвета мочи). Желтуха не позволяет распознать заболевания. Необходимо обращать внимание на другие симптомы, которые являются характерными для острых и хронических болезней печени. При остром гепатите отсутствует падение массы тела с момента появления желтухи, а увеличенная печень имеет мягкую консистенцию. При хроническом гепатите и циррозе печени обычно имеются следующие физикальные признаки лейконигия (появление белых участков на ногтевых пластинках), уменьшение мышечной массы (мышечная гипотрофия), телеангиоэктазии ("сосудистые звездочки"), спленомегалия, асцит, периферические отеки, выпадение волос в подмышечных областях и на лобке, атрофия яичек, контрактура Дюпюитрена. Некоторые симптомы являются характерными как для острых, так и для хронических заболеваний печени, а именно "печеночные" ладони (пальмарная эритема), подкожные кровоизлияния, телеангиоэктазия лица, сплено-мегалия, увеличенная или уменьшенная печень.

Однако следует заметить, что ни один из перечисленных симптомов не является обязательным как для острого, так и для хронического заболевания печени, поэтому необходимо обращать внимание на другие симптомы: спутанность сознания и изменение личности (печеночная энцефалопатия), сладкий, тошнотворный запах изо рта (печеночная недостаточность), "хлопающий" тремор вытянутых рук с раздвинутыми пальцами астафиксис (печеночная энцефалопатия), расширенные пупочные вены с радиальным отхождением от пупка *caput medusae* (синдром портальной гипертензии), расширенные околопупочные вены идут только вверх (обструкция только нижней половины), артериальные шумы при аускультации над печенью (гепатома или острый алкогольный гепатит), светлый кал, более достоверно определяемый при ректальном исследовании (холестатическая желтуха). Обязательные исследования для бильных желтух.

Анализ крови - минимальный набор клинико-биохимических показателей, необходимых для проведения дифференциальной диагностики желтух.

Печеночные ферменты (АсАТ, а также АлАТ, щелочная фосфатаза) являются надежными критериями в оценке цитолитического и холестатического синдромов.

Повышение содержания гаммаглутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы отражает поражение печени, тогда как юстированное повышение последней может быть связано только с патологией костной ткани. Сывороточный альбумин, коагуляция и протромбиновое время являются лучшими маркерами, отражающими синтетическую функцию печени, но уровень сывороточного альбумина может быть также связан с перераспределением жидкости в организме (например, при отеке, диарее).

Исследование мочи

Для оценки типа желтухи моча исследуется менее часто, чем кровь. Билирубин в моче отсутствует при надпеченочной желтухе (моча светлая, обычная). Уробилин в моче отсутствует при полном холестазае. Билирубин в моче присутствует при подпеченочной и внутрпеченочной желтухе, если уровень конъюгиро-ванной фракции в крови достигает 15 ммоль/л и более.

Другие исследования

При УЗИ возможно выявление расширенных внутри- и внепеченочных желчных протоков, наличие метастазов в печени. Метод позволяет определить размеры печени, селезенки, ПДЖ, оценить портальный кровоток, лимфоаденопатию, асцит, но с его помощью невозможно диагностировать цирроз печени. Расширение протоков объективное доказательство в поддержку наличия механической обструкции билиарного тракта. Нерасширенные желчные протоки дают основание предположить наличие вну-трипеченочного холестаза. Однако необходимо иметь в виду, что даже при наличии внепеченочной обструкции (стриктура, опухоль, холедохолитиаз) иногда отсутствует дилатация протоков. Общий желчный проток обычно бывает умеренно расширенным у больных, перенесших холецистэктомия. Результаты исследования зависят от квалификации специалиста и модели аппарата.

При рентгеновском исследовании грудной клетки следует исключить рак бронхов и метастазы в легкие.

Исследования при внепеченочных и внутрпеченочных холестатических желтухах представлены в соответствующем разделе. Дополнительные исследования проводятся в зависимости от типа желтухи, результатов проведенных исследований и предполагаемого диагноза.

Надпеченочная желтуха
Желтуха умеренная, сывороточный билирубин редко превышает 90 ммоль/л, неконъюгированный. Нет изменений в окраске мочи

- 1 Сывороточный гаптоглобин (снижен при гемолизе)
- 2 Прямой тест Кумбса
- 3 Консультация гематолога (исследование костного мозга, тест для исключения ночной пароксизмальной гемоглобинурии).

Печеночная желтуха

1 Вирусные маркеры (HBsAg, HBeAg, антитела к вирусу гепатита А, С, D и другие исследования для обеспечения этиологической диагностики гепатитов)

2 Реакция Пауль Буннеля при подозрении на инфекционный мононуклеоз

3 Антигладкомышечные, антимитохондриальные и антинуклеарные антитела, если вирусные маркеры отрицательные и имеются симптомы аутоиммунного гепатита или первичного билиарного цирроза печени

4 Биопсия печени, если диагноз остается неясным в результате проведенных неинвазивных исследований и предполагается хроническое активное заболевание печени или ферменты печени остаются не нормальными после острого вирусного гепатита В биоптатах должны быть определены железо и медь.

5 Если отсутствуют вирусные маркеры и аутоантитела, необходимо исследовать сывороточное железо, железосвязывающую способность крови, ферритин (гемахроматоз), медь сыворотки, церрулоплазмин и 24-часовую экскрецию меди (болезнь Вильсона Коновалова).

Лекарственные повреждения печени

Список лекарств, которые вызывают повреждения печени, довольно значительный, но лекарственно индуцированные желтухи встречаются нечасто. Повреждения печени, связанные с лекарствами, обычно проявляют себя бессимптомным повышением печеночных ферментов. Гепатотоксический эффект различается на дозозависимый, который проявляется при приеме большого количества того или иного препарата, и дозозависимый, связанный с идиосинক্রазией. Лекарственное повреждение печени подозревается, когда изменяются лабораторные показатели или появляется желтуха в пределах 3-х месяцев от начала приема нового препарата. Эозинофилия крови не является характерной, в то же время увеличение эозинофилов в биоптате печени может отражать лекарственно индуцированные повреждения.

Дозозависимые гепатотоксические препараты парацетамол (более 10 г/сут, но у алкоголиков доза может быть и меньшей) тетрациклин (34 г/сут) анаболические стероиды (зав и сит от способа введения и активности препарата). Галатаниндуцированные повреждения печени частично связаны с дозой препарата, но все же его не рекомендуется использовать для обезболивания повторно одному и тому же больному с интервалами менее 6 недель.

Метотрексат при длительном применении может обусловить развитие дозозависимого цирроза печени, но не желтуху. Последняя обычно присоединяется только в терминальной стадии уже развившегося цирроза печени. С целью раннего распознавания цирроза печени целесообразно после приема в общей сложности 2 г препарата сделать биопсию печени, но при этом следует иметь в виду, что алкоголь существенно усиливает гепатотоксический эффект метотрексата.

Ниже приводится перечень препаратов, вызывающих повреждение печени. Изониазид (тубазид), Рифампицин, Холестаз, Глибенкламид (манинил), Аминазин, Хлорпропамид, Метилдофа (альдомет), Фенацетин, Верапамил (изоптин), Гидралазин, Аллопуринол, Фенилбутазон.

Послеоперационные желтухи

Послеоперационные желтухи могут быть связаны со многими причинами

- 1 Лекарства, особенно в связи с использованием в качестве
- 2 Септицемия (включая холестатическую желтуху)обезболивающих средств галотана и аналогов
- 3 Панкреатит (отек ПЖ может обусловить сдавление общего желчного протока)
- 4 Не распознанная в предоперационном периоде патология печени, в том числе латентно текущий ЦП, который декомпенсировался в связи с операцией (гипотензия, гипоксия, лекарства)
- 5 Гепатиты трансфузия крови, содержащая вирус гепатита В или С (инкубационный период достигает иногда 6 мес, но в этой ситуации он может оказаться менее продолжительным)
6. Хирургическая операция на сердце с имплантацией искусственного клапана (возможно развитие гемолитической желтухи).
7. Рассасывание больших гематом, но желтуха при этом возникает только тогда, когда имеются сопутствующие нарушения метаболизма билирубина, например синдром Жильбера.
8. Хирургические ошибки во время операции не были обнаружены камни общего желчного протока, отек или стриктура в дистальной части холедоха, случайное наложение лигатуры на общий желчный проток. Исследования для выявления причины гипербилирубинемии и, возможно, желтухи в послеоперационном периоде
 1. Посев крови (при латентно текущем сепсисе может отсутствовать гипертермия).
 2. Серология, включая определение маркеров вирусного гепатита В, С, А, D, антимитохондриальных антител, а при подозрении на галата1ювый гепатит исследование печеночно-почечных микросомальных антител.
 3. Определение содержания неконъюгированного билирубина (при его повышении свыше 75% общего количества билирубина следует предполагать наличие гемолиза или большой гематомы).
 4. УЗИ с целью выявления наличия расширенных желчных протоков при нарушении кинетики желчи и оценки состояния поджелудочной железы. Компьютерная томография является более информативной для выявления камней в общем желчном протоке, но если общий желчный проток оказался расширенным, то независимо от того, видны в нем камни или нет, показано проведение ЭРХПГ.
 5. При обнаружении гепатита, развившегося в результате переливания инфицированной крови вирусом В или С, предпринять меры по выявлению донора. Желтуха с нормальным уровнем ферментов печениСодержание

билирубина в крови может быть повышено при нормальном уровне трансаминаз у больных в терминальной стадии цирроза печени, когда в печени осталось слишком мало функционирующей паренхимы и гепатоцитов, обеспечивающих продукцию ферментов. У этих больных имеется также низкий уровень альбумина, холестерина, протромбина и других факторов свертывания крови. Изолированная гипербилирубинемия встречается редко, и если она имеет место, то необходимо иметь в виду 1. Гемолиз. 2. Синдром Жильбера, Криглера-Найяра.

ЧАСТНАЯ ПАТОЛОГИЯ, МОГУЩАЯ ВЫЗВАТЬ ЖЕЛТУХУ.

Рак головки поджелудочной железы. Желтуха развивается вследствие сдавления общего желчного протока опухолью головки поджелудочной железы. Больные отрицают печеночную колику в прошлом. Поражаются раком поджелудочной железы обычно люди пожилого возраста, что также может в некоторой степени служить диагностическим показателем. Заболевание развивается медленно. В начальный период жалобы больных сводятся к слабости, потере массы, полному отсутствию аппетита, боли в эпигастральной области. Позже, спустя длительное время от начала заболевания, постепенно развивается желтуха. Боль в эпигастральной области принимает опоясывающий характер. Болезнь тянется 68 месяцев, приводит к кахексии. Характерны симптом Кур азые (увеличенный, растянутый желчный пузырь, иногда видимый г зами), гликозурия (симптом функциональной недостаточности поджелудочной железы) и наличие эфирорастворимого билирубина в крови. В периферической крови отмечаются лейкоцитоз, гипохромия, макроцитарная анемия.

Рентгенологически, благодаря расположению поджелудочной железы рядом с кишечником, при раке головки поджелудочной железы может быть обнаружено более развернутое положение двенадцатиперстной кишки или ее деформация. Кроме этого, отмечается застой контрастного вещества в двенадцатиперстной кишке вследствие давления нее увеличенной головки и тела поджелудочной железы.

Рак фатерова соска. Желтуха при нем появляется в результате сдавления опухолью сфинктера Одди. Наиболее часто поражают люди в возрасте 50-60 лет, реже лица молодого возраста. Развивается она медленно с неопределенных общих симптомов, как и при других канцерозных заболеваниях. Желтуха при раке фатерова соска очень стойкая, периодически уменьшается из-за частичного проникновения желчи в кишечник в результате распада опухоли. Отмечается кишечное кровотечение, обусловленное изъязвлением опухоли. Заболевание сопровождается анемией, кахексией. Повышение температуры бывает не всегда. Рентгеноскопия двенадцатиперстной кишки дает дефект наполнения в области фатерова соска. Если помнить об этой болезни всех случаях желтухи и анализировать симптомы вирусного гепатита постепенное начало болезни, продромальные явления, интенсивность и постоянство желтухи в разгар болезни, изменения со стороны крови (лейкопения, лимфоцитоз, СОЭ в норме или ниже),

имеется большая вероятность постановки правильного диагноза. Большое дифференциально-диагностическое значение имеют исследования меди, железа в сыворотке крови с вычислением их коэффициента, а также фосфатазы, особенно холестерина и лецитина, альдолазная и трансаминазная пробы. Гемолитическая желтуха семейно-врожденное заболевание, связанное с понижением осмотической стойкости эритроцитов, подвергающихся вследствие этого повышенному распаду в органах ретикуло-эндотелиальной системы, преимущественно в селезенке. Начала болезни совпадает с половым созреванием, иногда обнаруживается первых дней жизни. При развитии болезни в детском возрасте наблюдается отставание в росте и изменения костей черепа (башенный круглый череп). Кардинальные симптомы болезни желтуха гемолитического типа, резкое увеличение селезенки, характерные изменения, эритроцитов, ретикулоцитов, понижение осмотической резистентности. В кризах происходит значительное выпадение гемоглобина, уменьшение числа эритроцитов.

Плазма крови имеет интенсивно желтый цвет, что связано с содержанием в ней непрямого билирубина. В моче содержится большое количество уробилина. Кал гиперхоличен из-за большого содержания стеркобилина.

В противоположность гемолитической желтухе вирусный гепатит протекает без гемолитических кризов, без анемии, с обесцвеченным или окрашенным калом, преобладанием прямого билирубина в крови, признаками задержки желчных кислот в организме, т. е. зудом, брадикардией.

Приобретенная гемолитическая желтуха. Этиологическими факторами ее служат длительные затяжные инфекции сепсис, малярия, сифилис, вирусные заболевания и др. Желтуха является результатом повышенного распада, т. е. гемолиза эритроцитов под влиянием аутогемолизинов, в результате чего освобождается большое количество гемоглобина, из которого и образуется красящее вещество желчи билирубин. Болезнь встречается обычно в Юм возрасте. Желтуха чаще неинтенсивная. Про больных с гемолитической желтухой можно сказать, что они более анемичны, чем желтушны. Заболевание сопровождается значительным увеличением селезенки. В крови определяется большое количество непрямого билирубина. В моче повышено содержание уробилина. Кал холичен ввиду большого выделения в кишечник билирубина, из которого образуется стеркобилин. кожного зуда и других тяжелых явлений отравления организма желчью не наблюдается. основном отмечаются изменения красной крови анемия, анизоцитоз. В стернальном пунктате картина интенсивного нормобластического ретропоза, особенно в периоды гемолитических кризов. Обострение болезни сопровождается повышением температуры. В латентный период температура субфебрильная Желтуха как осложнение инфекционного заболевания. Вторичная желтуха наблюдается при брюшном, возвратном тифе, малярии, сепсисе. В этих случаях на фоне клинической картины основного заболевания имеет место вторичное поражение печени.

Брюшной тиф имеет характерное циклическое течение. Диагноз подтверждается нахождением в крови палочек Эберта и положительной реакцией Видаля. Желтуха возникает вследствие поражения паренхимы печени токсином, выделяемым палочкой Эберта. Развивается желтуха обычно в поздние сроки брюшного тифа на третьей-четвертой неделе болезни, когда клиническая картина его полностью развернута, поэтому дифференциальная диагностика токсического гепатита при брюшном тифе с вирусным гепатитом незатруднительна.

Возвратный тиф нередко сопровождается желтухой, протекает с характерными приступами озноба и высокой температуры и подтверждается нахождением в крови спирохеты Обермейера. После нескольких приступов возвратного тифа развивается так называемый желтушный тифоид, этиология которого не совсем ясна. Многие исследователи считают, что наблюдаемая при желчном тифоиде желтуха обусловлена присоединением к возвратному тифу паратифозной инфекции.

Крупозное воспаление легких в тяжелых случаях сопровождается желтухой, которая развивается в результате поражения паренхимы печени. Диагноз заболевания ставят на основании клинической картины долевой пневмонии, для которой характерна "ржавая" мокрота и нахождение в ней пневмококка Френкеля или диплобацилла Фридендера.

Тропическая малярия может протекать с явлениями тяжелой желтухи (так называемая билиозная форма малярии). Протекает) очень тяжело, с усиленным распадом эритроцитов и поражением ретикуло-эндотелиальной системы. Иногда наблюдаются явления геморрагического диатеза с кровотечениями носовыми и во внутренние органы, а, также геморрагической сыпью на коже. В части случаев заболевание осложняется желтушной гемоглинурийной лихорадкой. Решающее значение в дифференциальной диагностике от вирусного гепатита имеет наличие характерных для малярии приступов с ознобом и высокой температурой, анемия и нахождение плазмодия тропической малярии в крови. Острый сепсис иногда сопровождается желтухой, котор части случаев, в зависимости от свойств возбудителя, может быть обусловлена не только поражениями паренхимы печени, но и усиленным распадом эритроцитов. Диагностика этого заболевания основывается выявлении первичного септического очага, характерной септической температуры, септического состояния, на картине крови (характерен лейкоцитоз, нейтрофилез) и результатах бактериологического исследования крови, т. е. на симптомах, которых нет при вирусном гепатите.

ЖЕЛТУХИ У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ТРЕХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ

Причин, связанных с повышением билирубина у здоровых и больных детей много.

Главным источником билирубина является гемоглобин, высвобождающийся при распаде эритроцитов. Состарившиеся и измененные эритроциты захватываются ретикулогистиоцитарными клетками, которые в

концентрированном виде находятся в селезенке, и в них разрушаются на 3 компонента: гем, глобин и вердоглобин. Последний выделяется клеткой в кровяное русло и тут же соединяется с альбумином и превращается в непрямой билирубин. От содержания альбумина зависит билирубинсвязывающая способность крови. Не связанный билирубин способен к диффузии в ткани и является токсичным. Следовательно, большое значение имеет не только концентрация билирубина в крови, но и связывающая способность белка. При снижении билирубинсвязывающей способности крови (недоношенные дети) токсические свойства непрямого билирубина будут проявляться при более низкой его концентрации. Билирубинсвязывающая способность крови снижается под влиянием сульфаниламидных препаратов, салицилатов, кофеина.

Непрямой билирубин хорошо растворим в липидах. Ткани с большим сродством к этому билирубину, в особенности нервная ткань, могут накапливать значительные количества этого пигмента и вызывать значительные изменения в них. Поскольку непрямой билирубин связан с белком, он не выделяется с мочой.

Следующий этап пигментного обмена связан с печеночной клеткой. Рецепторами гепатоцита непрямой билирубин улавливается из кровеносного русла и освобождается от альбумина. Превращение свободного билирубина в билирубин-глюкуронид (прямой билирубин) происходит в микросомах печени. Конъюгация это сложный процесс, в котором принимают участие разные ферменты, в том числе глюкуронилтрансфераза. Выделение связанного билирубина в желчные капилляры представляет собой самостоятельное звено внутриклеточного обмена. Это активный секреторный процесс, который увеличивает концентрацию билирубина в желчи по сравнению с плазмой в 1000 раз.

Прямой билирубин в отличие от непрямого в той же концентрации менее токсичен, хорошо растворим в воде, поэтому при избыточном накоплении в крови выделяется с мочой и окрашивает ее в цвет "пива".

Дальнейшее превращение прямого билирубина происходит в кишечнике под воздействием бактериальной флоры. Часть его всасывается кишечной стенкой и поступает в систему воротной вены в виде уробилиногена, захватывается Купферовскими клетками и реэкскретируется в желчь. Другая фракция прямого билирубина, проходя кишечный тракт, превращается в стеркобилиноген.

У новорожденных и детей первых месяцев жизни стеркобилиноген не образуется и прямой билирубин выделяется с калом в неизменном виде, определяя золотистый цвет кала.

Классификация желтух у детей.

Различают желтухи:

Конъюгационные.

Гемолитические.

Паренхиматозные.

Механические.

К конъюгационным относят, прежде всего, физиологическую желтуху новорожденных, которая связана с задержкой созревания глюкуронилтрансферазной системы печени. Патогенез ее обусловлен накоплением в крови непрямого билирубина в первые дни жизни после рождения. В разные периоды внутриутробного развития синтезируются различные виды гемоглобина. С 3-го месяца синтезируется fetal гемоглобин (HbF), с 5-го месяца - гемоглобин взрослых (HbA). До 8 месяцев количество HbA не превышает 10%. Fetal гемоглобин отличается от гемоглобина взрослых большим сродством к кислороду, что очень важно в условиях внутриутробной гипоксии. К концу беременности у плода происходит смена в эритроцитах HbF на HbA. Как только рождается ребенок, делает первый вдох насыщаемость кислородом гемоглобина резко увеличивается. Избыточная оксигенация эритроцитов вызывает гемолиз последних, главным образом тех, которые содержат HbF.

Физиологическая желтуха у большинства детей появляется на 2-3 день жизни и исчезает к концу первой, начале второй недели. Лечение не требует.

Почти у всех недоношенных детей наблюдается желтуха, и она имеет пролонгированное течение, так как связана с незрелостью эритроцитов и печеночных ферментов.

Торможение активности глюкуронилтрансферазы может происходить под влиянием эстрогенов материнского молока, при врожденных эндокринных заболеваниях (гипотиреоз), у детей от матерей с сахарным диабетом. Затяжной и выраженный характер физиологической желтухи наблюдается у детей с внутриутробными и сопутствующими заболеваниями, при применении некоторых лекарственных препаратов, тогда говорят о парафизиологической желтухе.

Принципы лечения затянувшейся физиологической желтухи:

Устранение факторов, способствующих развитию желтухи (отмена препаратов, перевод временно на искусственные смеси и т.д.).

Медикаментозное стимулирование ферментной активности в печеночной клетке (фенобарбитал).

Дезинтоксикационная терапия.

Конъюгационная желтуха развивается и при наследственно обусловленных дефектах в печеночной клетке:

Болезнь Жильбера (нарушение захвата и транспорта непрямого билирубина),

Болезнь Криглера-Найяра (неспособность клетки конъюгировать непрямо билирубин),

Синдром Дабина-Джонса-Ротора (дефект выделения прямого билирубина).

Гемолитические желтухи.

Гемолитические желтухи или гемолитические анемии - это заболевания, обусловленные распадом эритроцитов. К этой группе относятся такие болезни, как микросфероцитарная анемия Минковского-Шоффара, гемолитическая анемия вследствие врожденной недостаточности ферментов

в эритроцитах, изоиммунные и аутоиммунные гемолитические анемии. Эти заболевания подробно представлены в лекции, посвященной анемиям. Здесь мы остановимся на гемолитической болезни новорожденного.

Гемолитическая болезнь новорожденных.

Долгое время это заболевание оставалось неизвестным. В 1940 году Ландштейнером и Виннером открыт в эритроците R-фактор (резус фактор), а в следующем году сформулирована изоиммунная теория биологической несовместимости крови матери и плода. Изучение распределения резус-фактора в популяции показало, что 85% людей в эритроцитах содержат его, а у 15% он отсутствует. Резус-фактор является мощным антигеном. При попадании резус-фактора в организм, который его не содержит, в последнем вырабатываются антитела.

Главной причиной гемолитической болезни новорожденных и является несовместимость крови матери и плода, то есть ситуация, когда в крови беременной женщины имеются антитела против того антигена эритроцитов, которого сама беременная не имеет. Однако иммунологический конфликт при таком сочетании встречается нечасто. В 10 случаев из 100 у плода может выявляться конфликтная ситуация, а тяжелая форма гемолитической болезни у одного. То есть для иммунизации матери и гемолиза эритроцитов плода и новорожденного необходимы определенные условия.

Наиболее частой причиной развития иммунологического конфликта по резус-антигенам является предшествующая сенсibilизация матери при переливании несовместимой крови, абортax, повторных рождениях резус-положительных детей. Важную роль в развитии болезни играет плацента. В физиологических условиях она является барьером на пути перехода через нее эритроцитов и антител. Заболевание матери во время беременности, токсикозы беременных, патология плаценты способствуют повышению проницаемости плаценты.

Различают 3 клинические формы гемолитической болезни новорожденных:

Отечная,
Желтушная,
Анемическая.

Развитие той или иной формы заболевания зависит от срока беременности, при котором начинают действовать антитела, степени сенсibilизации организма.

Отечная форма - очень тяжелое проявление гемолитической болезни новорожденных. Заболевание развивается внутриутробно, задолго до родов и ребенок рождается либо мертвым, либо погибает вскоре после рождения. На аутопсии отмечается резкая анемия внутренних органов, общий отек, трансудат в серозных полостях, гемосидероз печени и селезенке, множественные очаги экстрамедуллярного гемопоэза.

Плацента увеличена, отечна, в ней могут быть инфаркты. Если плод не умирает внутриутробно, то дети рождаются недоношенными, слабыми и умирают в первые часы или дни жизни. Внешний вид этих больных очень

характерен: вялость, бледность, пастозность. Выражен общий отек. В анализе крови число эритроцитов не превышает $1.0-1.5 \times 10^{12}/л$, гемоглобин снижен до 30-60 г/л, в большом количестве представлены мегалобласты, нормобласты, эритробласты, ретикулоциты.

Тяжелая анемия ведет к сердечной недостаточности, которая является причиной смерти.

В последние годы прибегают к обменному переливанию крови из расчета 70-80 мл на 1 кг массы, при улучшении состояния повторяют в полном объеме. Имеются попытки проведения заменного переливания внутриутробно (кордоцентез).

Наиболее легкой формой гемолитической болезни является анемическая. У ребенка имеется анемия при рождении, которая нарастает на 2-3 недели жизни. Ранним и постоянным симптомом можно считать общую вялость, бледность кожи и слизистых оболочек, увеличение печени и селезенки. Желтуха выражена умеренно. В анализах крови типичная картина гемолитической анемии. Анемическая форма, как правило, протекает легко и без осложнений.

Промежуточное положение занимает желтушная форма - наиболее частая, менее тяжелая, чем отечная, но летальность до лечения занимала 70%. Желтуха с рождения или появляется в первые часы жизни и интенсивно нарастает, достигая максимума к 4-4 дню жизни. Ухудшается общее состояние, появляются адинамия, мышечная гипотония, угнетаются физиологические рефлексы. Увеличиваются печень и селезенка. Развивается геморрагический синдром (петехии, синяки, мелена и др.), что обусловлено тяжелым нарушением функции печени и повреждением эндотелия сосудов.

По мере ухудшения состояния появляются симптомы ядерной желтухи: ребенок перестает сосать, начинает терять массу, появляется клиника отека головного мозга. На фоне угнетения функции ЦНС развиваются судороги, приступы цианоза, "мутный взгляд", симптом "заходящего солнца". Токсическое действие непрямого билирубина на ЦНС особенно усиливается на фоне гипоксии, ацидоза и нарушения функции печени. Критический уровень непрямого билирубина, при котором может развиваться ядерная желтуха у доношенного составляет 306-340 мкмоль/л, у недоношенного - 255 мкмоль/л.

Исходом ядерной желтухи может быть летальность или резкое отставание в психо-моторном развитии.

Лечение желтушной формы гемолитической болезни новорожденных должно быть своевременным и комплексным. Основным лечебным методом снижения билирубина, выведения токсичных продуктов гемолиза и антител является заменное переливание крови. Эффективность его зависит от сроков проведения.

Показания к заменному переливанию:

Рано появляющаяся после рождения и интенсивно нарастающая желтуха.

Высокая степень билирубинемии (в пуповинной крови свыше 68 мкмоль/л).

Почасовой прирост билирубина 5.13 мкмоль/л и выше у доношенных и 1.7 мкмоль/л у недоношенных.

Появление симптомов ядерной желтухи.

Если заменное переливание крови делается сразу после рождения, то используют пупочную вену, в которую вводят катетер. При резус-конфликте кровь донора должна быть резус-отрицательная, но одной группы с кровью больного. Количество вводимой крови должно составлять от 120-150 мл/кг массы тела, что должно обеспечить замену 2/3 объема крови. Технически это происходит следующим образом: через катетер выпускают медленно 20 мл крови и столько же вводят донорской. Так повторяют 18-20 раз. Операция продолжается 1.5-2 часа. Объем введенной крови должен быть на 50 мл больше объема выведенной. Наиболее пригодна для заменного переливания крови свежезаготовленная со сроком хранения не более 7 дней.

Для предупреждения гипокальциемии и гипогликемии после введения каждые 100 мл крови назначать 2-3 мл 10% раствора хлористого кальция и 20 мл 20% раствора глюкозы. До переливания, в середине и после вводят 10 мл 5% раствора бикарбоната натрия, плазму. Антибиотики назначают после операции.

С целью детоксикации применяют гемодез, 5-10% глюкоза, солевые растворы, мочегонные средства.

Из консервативных методов лечения гипербилирубинемии широко используют фототерапию. В первые сутки после рождения новорожденного облучают лампами дневного света по 14-18 часов в сутки до снижения билирубина.

Назначают фенobarбитал до 10-15 мг/кг массы тела в сутки, желчегонные средства. В течение 2-3 недель не рекомендуется кормить ребенка молоком матери.

Профилактика включает в себя:

Обязательное определение резус-фактора у беременной.

Профилактика нежелательной беременности.

Контроль за резус антителами у беременных с резус отрицательной кровью (в крови, околоплодных водах).

Введение Ig антирезусного в течение 48 часов после родов, аборт.

Неспецифическая десенсибилизация антигистаминными препаратами.

Гемолитическая болезнь новорожденных может развиваться так же при несовместимости крови матери и плода по системе АВО. Конфликтная ситуация может возникнуть в случае, если мать имеет 0(I) группу, а плод А(II) или В(III) группу.

При групповой несовместимости гемолитическая болезнь новорожденных может развиваться без предварительной сенсбилизации.

Клинические проявления гемолитической болезни по системе АВО имеют особенности: анемия незначительная, желтуха появляется рано,

умеренная, склонность к ядерной желтухе невелика, гепатоспленомегалия отсутствует, течение чаще благоприятное.

Принципы лечения этой формы гемолитической болезни те же, что и при резус несовместимости. При необходимости заменного переливания берут эритромассу 0(I) группы и сухую плазму АВ(IV) группы или одногруппную кровь.

Механические желтухи.

Механические (обструктивные) желтухи у новорожденных и детей раннего возраста наблюдаются в основном при пороках развития желчевыводящих протоков и синдрома сгущения желчи. Нарушается выделительная функция печени, возникает синдром холестаза.

Среди пороков развития желчевыводящих путей встречаются частичная или полная атрезия внутрипеченочных или внепеченочных протоков, поликистоз, перекрыты или перегибы желчного пузыря. Холестаз может быть обусловлен опухолью, инфильтратом, желчными камнями, нарушением синтеза и экскреции желчных кислот. Синдром сгущения желчи возникает на фоне интенсивного гемолиза эритроцитов, поэтому он нередко сопутствует гемолитическим анемиям (семейной гемолитической анемии Миньковского-Шоффара, гемолитической болезни новорожденных и др.).

Нарушение оттока желчи ведет к застою, разрушению печеночных балок и сообщению между желчными и кровеносными капиллярами. Это вызывает повышение прямого и в меньшей степени непрямого билирубина.

Клинические проявления атрезии желчных протоков у новорожденных обычно сходны независимо от причин их развития.

Основными признаками являются обесцвеченный стул, темная окраска мочи и желтуха, которая имеет затяжной характер. Желтуха упорно держится и принимает зеленоватый оттенок (билирубин в коже превращается в биливердин). В первые недели жизни интоксикация отсутствует, но упорно держится желтуха. Печень умеренно увеличена, в дальнейшем становится плотной. Селезенка увеличивается позже в связи с развитием билиарного цирроза печени.

При лабораторных исследованиях характерно увеличение общего холестерина, активности щелочной фосфатазы, прямого билирубина, при нормальных показателях печеночно-клеточных ферментов (АсАТ, АлАТ и др.), тимоловой пробы, протромбина. В моче определяется прямой билирубин.

Из других методов исследования для диагностики атрезии желчевыводящих путей имеют значение: ретроградная холангиопанкреатография, скинтиграфическое исследование с бенгальским розовым, лапараскопия с ревизией желчного пузыря и желчных протоков.

Цирроз печени и портальная гипертензия может возникнуть в любой момент, начиная с 2-х месячного возраста. В клинике нарастает анемия, гипотрофия, интоксикация, нарушаются функции печени, нарастают симптомы портальной гипертензии.

Без лечения смерть обычно наступает в 2-х летнем возрасте.

Такие дети должны быть направлены в специализированные медицинские центры. Для больных, которым хирургическое лечение не дало эффекта единственным выходом является трансплантация печени.

Синдром сгущения следует предположить в том случае, когда у ребенка с гемолитической желтухой появляется обесцвеченный стул, а моча окрашивается в зеленоватый цвет. Наряду с этим увеличивается печень, ухудшается состояние больного.

Решающее значение для диагностики может иметь ультразвуковое исследование, а также компьютерная томография.

Лечение дополняют дезинтоксикационной терапией и назначением желчегонных препаратов (25% раствором сернокислой магнезии и др.), физиотерапией.

Паренхиматозные желтухи.

Под паренхиматозными желтухами понимают острые или хронические воспалительно-дистрофические заболевания печени.

У детей раннего возраста гепатиты могут быть врожденные и приобретенные, причиной которых являются вирусы, бактерии, простейшие. При гепатитах повреждается печеночная клетка, которая в норме захватывает из крови билирубин, внутри нее переносит к микросомам, где происходит превращение свободного билирубина в билирубин-глюкуронид. Выделение связанного билирубина в желчные капилляры представляет самостоятельное звено внутриклеточного обмена билирубина. Это активный секреторный процесс, который увеличивает концентрацию билирубина в желчи по сравнению с плазмой в 1000 раз. В связи с поражением лизосом печеночной клетки и изменением ее проницаемости развивается внутриклеточная задержка желчи с последующей регургитацией билирубина обратно в кровь. Внутриклеточный холестаз в настоящее время рассматривается как основной причинный фактор всех печеночно-клеточных желтух.

В этиологии врожденных гепатитов ведущее место отводят вирусам гепатита В, цитомегалии, простого герпеса, которые проходят через плацентарный барьер, тогда как вирус гепатита А этими свойствами не обладает. В патогенезе врожденного гепатита ведущее значение имеет длительная, в высокой концентрации персистенция возбудителя в организме беременной, а так же заболевание плаценты и плодных оболочек с нарушением фетоплацентарного комплекса.

Частота развития антенатально HB-вирусной инфекции находится в прямой зависимости от концентрации HBSAg. Риск инфицирования велик, если к моменту родов сохраняется высокая концентрация HBSAg.

Перинатальная HB-вирусная инфекция может протекать как персистентная малосимптомная инфекция с формированием первично-хронического гепатита В и как острая циклическая инфекция.

При манифестном врожденном гепатите все симптомы поражения печени отмечаются с рождения. Состояние ребенка тяжелое, желтуха появляется с первых дней жизни и нарастает к 2-3 недели, моча темная, стул обесцвечен. Печень и селезенка увеличены незначительно, уплотнены.

Интоксикация проявляется вялостью, беспокойством, снижением аппетита, срыгиванием, рвотой. Часто с рождения наблюдается геморрагический синдром в виде петехий, экхимозов, кровоточивости из мест инъекций.

В крови повышено содержание конъюгированного билирубина и умеренно непрямого билирубина, уровень активности АлАТ возрастает в 3-5 раз, увеличиваются показатели тимоловой пробы, бетта-липопротеидов, при одновременном снижении протромбинового комплекса. Заболевание протекает тяжело и может закончиться летально.

При морфологическом исследовании ткани печени умерших детей отмечается картина массивного или субмассивного некроза печени, реже подострого, хронического холестатического гепатита с формированием билиарного цирроза печени.

Дифференциальный диагноз проводят с механическими желтухами, главным образом, с атрезией желчевыводящих путей, учитывая общность клинических и параклинических симптомов.

Опираются на такие данные, которые не характерны для гепатита: отсутствие интоксикации в первые 2 недели заболевания при атрезии, желтовато-зеленоватый оттенок кожи, отсутствие положительной динамики при назначении преднизолона. Помогает пункционная биопсия печени.

Если ребенок получает в период новорожденности гемотрансфузии, то через 2-3 месяца он может заболеть сывороточным гепатитом. При энтеральном пути заражения возможно заболевание болезнью Боткина.

В этих случаях желтуха появляется позже и отпадает необходимость дифференцировать с другими желтухами периода новорожденности.

Клинические проявления сывороточного гепатита и болезни Боткина те же, что и при гепатите новорожденных. Течение заболевания очень тяжелое с высокой летальностью.

Тяжелым осложнением гепатита является дистрофия печени, предвестниками которой являются нарастающая желтуха, рвота, особенно кофейной гущей, сонливость днем, уменьшение размеров печени, увеличение печеночных ферментов и непрямого билирубина в крови.

Принципы лечения гепатитов у детей:

Рациональное вскармливание.

Дезинтоксикационная терапия.

Гормональная терапия.

Витамиотерапия, кокарбоксилаза.

Желчегонные препараты.

Желтуха может быть симптомом паренхиматозного поражения печени при цитомегалии, токсоплазмозе. В этих случаях желтуха появляется с первых дней жизни, носит упорный характер, сопровождается увеличением печени и селезенки, изменениями цвета мочи и кала.

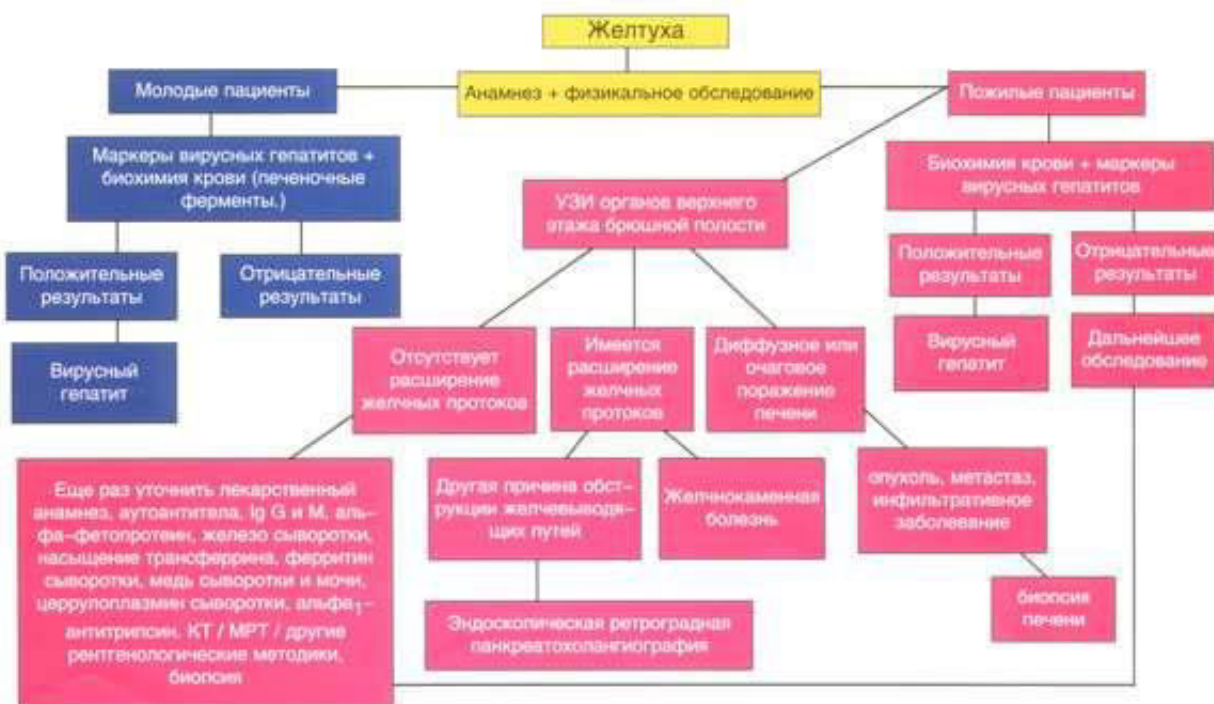
Поражение печени при этих инфекциях редко бывает изолированным, а является проявлением общей генерализованной инфекции. При цитомегалии поражаются органы дыхания по типу интерстициальной пневмонии (упорный кашель, одышка, тахипноэ), нервной системы (менингоэнцефалит,

гидроцефалия), зрения (хориоретинит, катаракта, атрофия зрительных нервов), желудочно-кишечного тракта (язвенный энтероколит) и др. органов.

При токсоплазмозе обнаруживаются пороки развития головного мозга в виде микро- и гидроцефалии с наличием кальцификатов в головном мозгу, характерные неврологические расстройства: вялость, беспокойство, напряжение родничка, тремор подбородка и конечностей, хориоретинит.

Диагноз ставят с учетом клиники после обязательного исключения желтух другого происхождения и параклинических данных (исследовании осадка мочи, посев на культуру вирус цитомегалии, реакции связывания комплемента при токсоплазмозе, мазки ликвора, костный мозг на токсоплазмоз).

Диагностический алгоритм при желтухе



НЕКОТОРЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ДИФФЕРЕНЦИРУЕМЫЕ С ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ

Гипербилирубинемии в рожденные(пигментные гепатозы)

- группа наследственных энзимопатий, характеризующихся нарушением обмена билирубина и проявляющихся стойкой или перемежающейся желтухой при отсутствии выраженных изменений структуры и функции печени, явных признаков гемолиза и холестаза. Заболевания обусловлены нарушением процессов захватывания гепатоцитами свободного билирубина из крови, связывания его с глюкуроновой кислотой с образованием билирубин-глюкуронида (связанного билирубина) и последующего выделения его с желчью. Во всех случаях гипербилирубинемия и желтуха обнаруживаются с раннего детства, в большинстве случаев (кроме синдрома Криглера —Найяра) — незначительны, могут иметь перемежающийся характер (усиливаться под

влиянием погрешностей в диете, приема алкоголя, интеркуррентных заболеваний, физического переутомления и других причин). Нередки нерезко выраженные диспептические явления, легкая астенизация, слабость, быстрая утомляемость. Печень обычно не увеличена, мягка, безболезненна, функциональные пробы печени (за исключением гипербилиру-бинемии) не изменены. Радионуклидная гепатография изменений не выявляет. Селезенка не увеличена. Осмотическая резистентность эритроцитов, продолжительность их жизни — нормальны. Пункционная биопсия при всех формах (кроме синдрома Дубина — Джонсона) изменений не выявляет.

Синдром Жильбера (ювенильная интермиттирующая желтуха, синдром Мейленграхта) развивается вследствие снижения способности клеток печени захватывать и связывать билирубин. Характеризуется умеренным интермиттирующим повышением содержания несвязанного (непрямого) билирубина в крови, отсутствием других функциональных или морфологических изменений печени и аутосомно-доминантным типом наследования.

Болезнь Жильбера названа в честь парижского терапевта Августина Жильбера впервые описавшего в 1901 году заболевание, которое он наблюдал у группы молодых людей с перемежающейся желтухой. С этого момента на заболевание стали обращать внимание, многие исследователи предлагали свои названия болени, но прижилось первое. К середине 1950-х годов были описаны еще 3 вида наследственно обусловленных желтух, которые встречаются многократно реже.

Таким образом, термин "пигментный гепатоз" стал собирательным понятием, включающим различные нарушения выделения билирубина (билирубин - пигмент желто-красного цвета, плохо растворимый в воде, образующийся при естественном разрушении гемоглобина в клетках селезенки и печени. Термин "желтуха" обычно употребляется как синоним гипербилирубинемии, т.е. повышенного содержания билирубина в крови. Именно при накоплении билирубина в органах и тканях они окрашиваются в желтый цвет).

Болезнь Жильбера, как и прочие пигментные гепатозы, имеет семейный характер и обусловлена недостаточностью ферментов печени, отвечающих за захват, переработку и выведение из организма билирубина. Гипербилирубинемия вызвана преимущественно нарушением одной из фаз внутрпеченочного обмена билирубина.

Страдание развивается вследствие передающегося по наследству генетически обусловленного понижения захвата и "переработки" билирубина. Наблюдается у 2-5% населения.

Как правило, болезнь Жильбера выявляется в юношеском возрасте и обычно продолжается всю жизнь. Мужчины страдают чаще женщин, это соотношение описывается различными авторами как 10 к 1. Основным симптомом болезни является легкая желтушность или как говорят врачи иктеричность (от латинского *icterus* - желтый) склер, в то время как желтушное окрашивание кожи имеется только у отдельных больных. При

этом характерна матово-желтушная кожа, особенно лица. В некоторых случаях наблюдается частичное окрашивание ладоней, стоп, подмышечных областей, носогубного треугольника. Осмотр следует проводить при естественном дневном освещении, так как в иных случаях нормальный цвет кожи может быть неправильно воспринят. Желтушность склер и кожи обычно впервые выявляется в детском или юношеском возрасте, редко бывает постоянной и обычно имеет перемежающийся характер. Возникновению или усилению иктеричности могут способствовать нервное переутомление (например во время экзаменационной сессии) или сильное физическое напряжение (кросс, занятия со штангой). В числе прочих факторов, усиливающих желтушность, следует назвать простудные заболевания, различные операции, повторную рвоту, голодание, погрешности в диете, прием алкоголя и некоторых лекарств. Диспепсические жалобы отмечаются в половине случаев, они выражаются в тошноте, отсутствии аппетита, отрыжке, нарушении стула (запор или понос), метеоризме. Хотя вполне вероятно, что эти симптомы встречаются не чаще и не более выражены, чем у здоровых людей. Подчас появление желтухи сопровождается слабостью, появлением неприятных ощущений в области печени. В диагностике синдрома Жильбера ведущим является обнаружение повышенных цифр содержания билирубина в сыворотке крови. Большую пользу в распознавании может принести проведение пробы с голоданием: после 24-часового голодания содержание билирубина в сыворотке крови возрастает в 2 и более раз. Прочие диагностические процедуры - ультразвуковая или компьютерная томография печени, определение ферментов печени в сыворотке крови и даже пункционная биопсия мало информативны в плане верификации диагноза. О трудностях разграничения пигментных гепатозов, в частности болезни Жильбера с другими заболеваниями печени свидетельствует тот факт, что у большинства больных в амбулаторных условиях и даже во время первой госпитализации в различные лечебные учреждения (за редким исключением) подозревается или устанавливается диагноз хронического гепатита, гемолитической желтухи, подчас больные направляются в инфекционные отделения с подозрением на острый вирусный гепатит. А ведь установление правильного диагноза важно для устранения необоснованной тревоги больного. Из общих рекомендаций можно выделить следующие. Режим должен быть облегченный. Не рекомендуется работа со значительной физической или психической нагрузкой. Следует исключить алкоголь, резко ограничить употребление лекарств, инсоляцию. В периоды ремиссии диету соблюдать нет необходимости, тем не менее не следует употреблять трудноусвояемые, консервированные, острые продукты и блюда. При сопутствующих нарушениях двигательной активности желчного пузыря (его дискинезии) показан прием желчегонных препаратов (например, фламина по 1-2 драже 3 раза в день за 30 минут до еды). Из препаратов реально влияющих на "переработку" билирубина следует выделить фенобарбитал. Поэтому в момент появления (усиления) желтухи показан прием микродоз

фенобарбитала, входящего в состав хорошо известных препаратов Корвалол и Валокордин (по 20-25 капель 3 раза в день в течение 10-14 дней). Эти препараты допустимы к применению и в подростковом возрасте и во время беременности. Хотя косметический эффект от такого лечения отмечается лишь у части больных. Прогноз при болезни Жильбера благоприятный, заболевание не отражается на продолжительности жизни; гипербилирубинемия сохраняется пожизненно, однако повышения смертности не происходит. Для страхования жизни таких больных важно знать, что они относятся к группе обычного риска.

Синдром Криглера—Найяра I типа характеризуется крайне высоким содержанием в крови свободного (непрямого) билирубина из-за отсутствия в гепатоцитах глюкуронилтрансферазы, переводящей свободный билирубин в связанный, токсическим действием билирубина на базальные и ствольные ядра головного мозга с возникающей вследствие этого энцефалопатией, нередко приводящей больных к смерти в детском возрасте, и аутосомно-рецессивным типом наследования. Неврологические проявления включают повышение мышечного тонуса, нистагм, опистотонус, атетоз, тонические и клонические судороги; характерно отставание детей в психическом и умственном развитии. Синдром Криглера—Найяра II типа обусловлен частичным дефицитом того же фермента, желтуха менее интенсивна, неврологические нарушения не выражены, тип наследования аутосомно-доминантный.

Синдром Дубина—Джонсона (хроническая идио-патическая желтуха) характеризуется умеренным повышением содержания в крови связанного (прямого) билирубина вследствие нарушения механизмов его транспорта из микросом гепатоцитов в желчь, извращенными результатами теста на задержку бромсульфалеина со вторичным повышением его содержания в крови через 90 мин после в/в введения, неконтрастированием желчного пузыря при пероральной холецистографии, черным цветом печени из-за скопления в гепатоцитах коричневого липохромного пигмента, повышенным выделением с мочой копропорфирина и аутосомно-рецессивным типом наследования.

Ротора синдром (гипербилирубинемия идиопатическая типа Ротора) характеризуется умеренным повышением содержания в крови связанного билирубина, задержкой выделения печенью введенного в/в бромсульфалеина, повышенным выделением почками копропорфирина, отсутствием других функциональных и морфологических изменений печени, аутосомно-рецессивным типом наследования. Течение при всех формах (кроме синдрома Криглера—Найяра) доброкачественное, прогноз благоприятный; трудоспособность, как правило, сохранена. При синдроме Криглера —Найяра I типа больные обычно погибают в раннем детском возрасте, при II типе пациенты обычно доживают до зрелого возраста. *Лечение.* Больные в специальном лечении, как правило, не нуждаются, лишь в период усиления желтухи назначают щадящую диету № 5. Запрещается употреблять алкогольные напитки, острую и жирную пищу, не

рекомендуются физические перегрузки. При обострении синдромов Жильбера и Криглера — Найя-ра II типа показана терапия препаратами, способствующими индукции ферментов, осуществляющих связывание билирубина: фенобарбиталом (30-180 мг в сутки в течение 2-4 нед), зиксорином (по 0,2 г 2-3 раза в сутки в течение 2 нед — 1 мес). При синдроме Криглера — Найяра I типа терапия фенобарбиталом неэффективна (индукция фермента невозможна в связи с его отсутствием).

ГЕПАТОЛЕНТИКУЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ

Гепатолентикулярная дистрофия (гепатоцеребральная дегенерация, семейный юношеский гепатит с дегенерацией полосатого тела, болезнь Вестфала - Вильсона - Коновалова и др.) - общее заболевание, характеризующееся нарушением обмена меди, поражением печени типа цирроза и деструктивными процессами в головном мозге. Встречается чаще всего в юношеском возрасте, и, по-видимому, относится к генетически обусловленным ферментопатиям, наследственно передается по аутосомно-рецессивному типу. В сыворотке крови больных снижено содержание церулоплазмينا, связывающего медь, и значительно усилена абсорбция меди в кишечнике. Вследствие этого происходит повышенное отложение меди в печени (что ведет к развитию цирроза), ганглиях нервной системы (вызывая их токсическое поражение), в коже, по периферии роговиц и в других тканях. В 5-10 раз усиливается выделение меди с мочой.

Симптомы, течение. Нередко заболевание начинается с признаков поражения печени и диагностируется как хронический гепатит, цирроз печени, затем присоединяются неврологические расстройства: тремор конечностей, скандированная речь, амимия лица, далее развиваются гипертонус мышц конечностей, нарушения мышления. В других случаях поражение нервной системы развивается раньше, а затем у больных выявляется цирроз печени, обычно крупноузловой, по своим клиническим проявлениям в основном не отличающийся от циррозов другой этиологии. Отложение меди в почках ведет к гипераминоацидурии, а в ряде случаев - почечной глюкозурии. Диагностическое значение имеет гиперпигментация кожи - от темно-серого до коричневого цвета и наличие на периферии роговиц больного характерного зеленовато-коричневого ободка - так называемых колец Кайзера - Флейшера. Как правило, обнаруживается умеренная спленомегалия. Диагноз подтверждается пункционной биопсией печени и лабораторными тестами: исследованием содержания церулоплазмينا в сыворотке крови, концентрации меди в крови и суточной моче. В нелеченых случаях болезнь прогрессирует и через несколько лет после проявления явных симптомов заканчивается гибелью больных.

Лечение. Рекомендуется специальная диета с низким содержанием меди. Хорошие результаты отмечены от назначения D-пенициллина (по 20-40 мг/кг ежедневно в течение длительного времени), который увеличивает выделение меди с мочой.

Дефицит альфа-1-антитрипсина - наследственное заболевание, сопровождающееся развитием цирроза печени в сочетании с поражением легких в виде развития эмфиземы и симптомов дыхательной недостаточности. Ген, кодирующий α 1-антитрипсин, локализован на 14-й хромосоме. При генетическом варианте PiMM (ингибитор протеаз) активность сывороточного α 1-антитрипсина нормальная и составляет в среднем 25 - 55 мкмоль/л, при варианте PiZZ она снижена до 2,5 - 6,5 мкмоль/л, а при варианте Pi00 - не выявляется совсем. Только фенотип PiZZ достоверно связан с развитием заболевания печени, частота выявления подобной мутации в мире не превышает 1%, хотя следует отметить, что достоверно выше она в Скандинавии - до 1,8%.

Синдром Бадда-Киари

Бадда — Киари болезнь— нарушение оттока крови из печени, обусловленное первичным облитерирующим эндофлебитом печеночных вен, их тромбозом и последующей окклюзией и (или) пороками развития печеночных вен, характеризующееся поражением печени и портальной гипертензией. Возникновению эндофлебита печеночных вен способствуют травмы, нарушения свертывающей системы крови, беременность, роды, оперативные вмешательства. Нарушение оттока крови из печени, возникающее вторично при ряде патологических состояний, не связанных с изменениями собственно сосудов печени (перитоните, опухолях брюшной полости, перикардите, тромбозе, врожденном стенозе или мембранозном поражении нижней полой вены, циррозе и очаговых поражениях печени, мигрирующем висцеральном тромбофлебите, полицитемии и др.) и проявляющееся теми же симптомами, получило название синдрома Бадда — Киари, однако вопрос о целесообразности разграничения болезни и синдрома Бадда — Киари остается спорным. Выделяют острую и хроническую формы заболевания. При острой форме оно начинается внезапно с интенсивных болей в эпигастральной области и правом подреберье, рвоты, увеличения печени. Если причиной Б. — К. б. является патология нижней полой вены, у больных наблюдаются отеки нижних конечностей, расширение подкожных вен в области живота и грудной клетки. Болезнь быстро прогрессирует, в течение нескольких дней развивается асцит, часто имеющий геморрагический характер. Асцит может сочетаться с гидротораксом, не поддается лечению диуретическими средствами. В терминальной стадии присоединяется кровавая рвота. При хронической форме, которая встречается в 80—95% случаях, заболевание длительное время протекает бессимптомно или проявляется только увеличением печени. В дальнейшем появляются боли в правом подреберье, рвота. В разгаре заболевания печень резко увеличивается, становится плотной, возможно формирование цирроза печени, в ряде случаев отмечается спленомегалия. В терминальной стадии наиболее резко выражены симптомы портальной гипертензии — нарастающий асцит, кровотечения из расширенных вен пищевода,

геморроидальных вен. Исходом Б. — К. б. может стать тяжелая печеночная недостаточность, заболевание может осложниться тромбозом мезентериальных сосудов с последующим развитием перитонита. Диагноз Б. — К. б. основан на особенностях клинической картины и результатах инструментального исследования. Острую форму можно заподозрить при появлении постоянных интенсивных болей в животе, быстром развитии портальной гипертензии и печеночной недостаточности. На вторичное нарушение оттока крови из печени указывают внезапное возникновение сильных болей в животе, появление или быстрое нарастание признаков портальной гипертензии у больных с циррозом, опухолями печени, полицитемией и др. Изменения показателей лабораторных исследований для Б. — К. б., как правило, не характерны. Могут наблюдаться лейкоцитоз, увеличение СОЭ, дис- и гипопроотеинемия, умеренное увеличение активности ферментов. Большое значение в диагностике имеют результаты нижней кавографии и флебографии печени. Лечение при отсутствии признаков печеночной недостаточности оперативное, направлено на уменьшение портальной гипертензии. Больным накладывают портоскальный анастомоз или применяют перитонеовенозное шунтирование, при резистентном асците и олигурии — лимфовенозный анастомоз. При стенозе или мембранозном заращении нижней полой вены производят чреспредсердную мембранотомию, протезирование стенозированных участков или обходное шунтирование нижней полой вены с правым предсердием. Симптоматическое лечение включает назначение препаратов, улучшающих обменные процессы в печеночных клетках (эссенциале, липоевая кислота, легалон и др.), диуретических средств, кортикостероидов. По показаниям применяют антиагреганты и фибринолитические средства (курантил, пармидин, фибринолизин, гепарин и др.). Прогноз неблагоприятный. При острой форме больные быстро погибают, как правило, от печеночной комы или разлитого перитонита. При хронической форме продолжительность жизни составляет от 4—6 мес. до 2 лет, в отдельных случаях (особенно после оперативного лечения) — 10 лет и выше.

Аутоиммунный гепатит

Аутоиммунный гепатит включает группу синдромов хронического гепатита, при которых у больных исчезает иммунологическая толерантность печени. Однако реальные факторы, которые непосредственно «запускают» аутоиммунный процесс, не установлены. Они могут относиться как к средовым, так и к инфекционным агентам. Аутоиммунный гепатит гетерогенен и по клиническим, и по серологическим проявлениям.

Заболевание встречается преимущественно у женщин и ассоциируется с гипергаммаглобулинемией, типичными антигенами главного комплекса гистосовместимости (преобладают В8, DR3 и DR4), другими аутоиммунными синдромами, такими как тиреоидит, язвенный колит, синдром Шегрена; характерными сывороточными антителами (ANA, анти-

LKM-1, SMA). При аутоиммунном гепатите должны отсутствовать серологические свидетельства вирусных гепатитов В, С и D.

Основным критерием диагностики аутоиммунного гепатита служит быстрая положительная реакция на кортикостероиды и иммуносупрессивную терапию, что нехарактерно для хронических вирусных гепатитов.

На основании результатов серологических исследований описаны три типа аутоиммунного гепатита.

Классификация аутоиммунного гепатита на основании серологических исследований

Тип аутоиммунного гепатита	HBsAg	HBV-ДНК	Антитела к HDV (HDV-ДНК)	Антитела к HCV (HCV-ДНК)	Аутоантитела
тип 1 тип 2 тип 3	—	—	—	—	ANA, SMA, anti-LKM-1, SLA/LP

Примечание: SLA — антитела к растворимому печеночному антигену; LP — антитела к печеночно-панкреатическому антигену; anti-LKM-1 — антитела к микросомам печени и почек; ANA — антитела к ядерным антигенам; SMA — антитела к гладкой мускулатуре.

Тип 1 ассоциируется с высокими титрами ANA и SMA, тогда как **тип 2** характеризуется наличием анти-LKM-1, направленных против цитохрома P-450 11 DG. **Тип 3** изучен менее подробно и характеризуется наличием антител к солюбилизованному печеночному антигену.

Три типа аутоиммунного гепатита имеют и определенные клинические различия.

Термин «аутоиммунный гепатит 1-го типа» заменил прежние определения, такие как «люпоидный гепатит» и «аутоиммунный хронический активный гепатит». Второй тип заболевания начинается в более молодом возрасте, для него характерны внепеченочные синдромы. Гепатит 2-го типа прогрессирует в цирроз быстрее, чем гепатит 1-го типа (в течение трех лет, соответственно у 82 и 43% больных).

Эта классификация аутоиммунного гепатита может потерять свое значение, в определенной мере, как только будут идентифицированы антигены, вызывающие аутоиммунные повреждения.

Международная группа по изучению аутоиммунного гепатита предложила балльную систему оценки для постановки точного или вероятного диагноза. Такая система может стать моделью для систематизированной оценки аутоиммунного гепатита и его разновидностей.

**Балльная система оценки для диагностики
аутоиммунного гепатита**

Параметры	Баллы	Б
Пол		
женский	2	+
мужской		0
Соотношение активности щелочной фосфатазы и аминотрансферазы		
>3,0		-2
<3,0	2	+
Содержание глобулинов, гамма-глобулинов или IgG		
выше нормы более чем в 2 раза	3	+
выше нормы в 1,5 — 2,0 раза	2	+
выше нормы 1,0 — 1,5 раза	1	+
ниже нормы		0
Титр антинуклеарных антител, антител к гладкомышечным клеткам или антител к микросомам печени или почек 1-го типа		
> 1:80	3	+
= 1:80	2	+
= 1:40	1	+
< 1:40		0
Наличие антимитохондриальных антител		
Да		-2
Нет		0
Наличие IgM-антител к вирусу гепатита А, поверхностному или внутреннему антигену вируса гепатита В		-3
Положительная реакция на РНК вируса гепатита С		-3
Положительные результаты рекомбинантного иммуноблоттинга		-2
Наличие любого другого активного вируса		-3
Отсутствие вирусов	3	+
Сопутствующие иммунные нарушения		+

	1	
Применение гепатотоксичных препаратов или переливания крови		
Да		-2
Нет	1	+
Потребление алкоголя		
Нет или мало	2	+
Умеренно		0
Много		-2
Иммунологические показатели		
Выявление HLA-B8, -DR3 или -DR4	1	+
Наличие других антител	2	+
Гистологические признаки		
Лобулярный гепатит и мостовидный некроз	3	+
Ступенчатый некроз	2	+
Плазматические клетки	1	+
Розетки	1	+
Поражение желчных протоков или атипичные изменения		-3
Реакция на кортикостероидную терапию		
Полная ремиссия	2	+
Отсутствие эффекта		-2
Рецидив	3	+

Примечание: * — суммарное количество баллов до лечения > 15 соответствует точному диагнозу; суммарное количество баллов до лечения, равное 10—15, — вероятному диагнозу; суммарное количество баллов после лечения > 17 — точному диагнозу; суммарное количество баллов после лечения, равное 12—17, — вероятному диагнозу.

Однако не всегда аутоиммунный гепатит протекает в классической форме, а имеющиеся диагностические стандарты затрудняют оказание помощи больным с атипичной симптоматикой. При атипичных формах аутоиммунного гепатита у больных имеются признаки аутоиммунного процесса, но в целом они не отвечают критериям точного или вероятного диагноза аутоиммунного гепатита. У таких больных могут одновременно наблюдаться признаки как аутоиммунного гепатита, так и другого

хронического заболевания печени (смешанные синдромы), или признаки, не позволяющие поставить диагноз аутоиммунного гепатита по критериям, сформированным международными экспертными группами (обособленные синдромы)

Атипичные формы аутоиммунного гепатита

Синдром	Отличительные признаки
<i>Смешанные синдромы</i>	
Аутоиммунный гепатит и первичный билиарный цирроз	Антимитохондриальные антитела. Гистологические признаки холангита. Отложения меди в печени. Изменения лабораторных показателей, характерные для холестаза. Хорошая ответная реакция на кортикостероидную терапию.
Аутоиммунный гепатит и первичный склерозирующий холангит	Хронический язвенный колит. Гистологические признаки холангита. Изменения лабораторных показателей, характерные для холестаза. Отсутствие ответной реакции на кортикостероидную терапию. Патологические изменения холангиограммы
<i>Аутоиммунный гепатит и хроническая вирусная инфекция</i>	
С преобладанием аутоиммунного компонента	Титр антител к гладкомышечным клеткам или антинуклеарных антител >1:320. Титр антител к гладкомышечным клеткам и антинуклеарных антител >1:40. Ступенчатый некроз (межуточный гепатит), лобулярный гепатит, инфильтраты из плазматических клеток в портальных трактах.
С преобладанием вирусного компонента	Титр антител к гладкомышечным клеткам и антинуклеарных антител < 1:320. Антитела к микросомам печени или почек 1-го типа и наличие вируса гепатита С в крови. Лимфоидные скопления в портальных трактах стеатоз или поражение желчных протоков.
<i>Обособленные синдромы</i>	
Аутоиммунный холангит	Антинуклеарные антитела. Как правило, антитела к гладкомышечным клеткам. Гистологические признаки поражения желчных протоков. Сопутствующие изменения лабораторных показателей, характерные для холестаза. Антитела к карбоангидразе. Нормальная холангиограмма.

Хронический идиопатический гепатит	Отсутствие антител к гладкомышечным клеткам, антинуклеарных антител и антител к микросомам печени или почек 1-го типа при первом обследовании больного. Гистологические признаки аутоиммунного гепатита. Как правило, наличие HLA-B8, HLA-DR3 или HLA-A1-B8-DR3. Возможно позднее образование обычно выявляемых аутоантител. Хорошая реакция на кортикостероидную терапию.
------------------------------------	--

Для диагностики атипичных форм важно выявить их сходство с аутоиммунным гепатитом. Эти разновидности заболевания обычно протекают вяло, для них характерна неспецифическая симптоматика, в частности повышенная утомляемость, суставные и мышечные боли. Типичные для гепатита биохимические сдвиги сочетаются с лабораторными показателями, характерными для холестаза, или превалируют над ними; сильный кожный зуд, ксантелазмы и гиперпигментация встречаются редко. Атипичные формы встречаются в любом возрасте у обоих полов, но чаще — у женщин до 40 лет.

При гистологическом исследовании определяются характерные для аутоиммунного гепатита признаки перипортального гепатита в сочетании с лобулярным гепатитом или без него, но вместе с тем часто наблюдаются и нехарактерные морфологические изменения — поражение желчных протоков, стеатоз (жировая дистрофия) и портальное скопление лимфоидных клеток. Биопсия печени не имеет самостоятельной диагностической ценности при атипичных формах аутоиммунного гепатита. При биопсии выявляются отклонения от нормы, которые следует рассматривать лишь с учетом соответствующей клинической картины.

Выявление атипичных форм аутоиммунного гепатита обусловлено либо чрезмерно строгими диагностическими критериями (хотя в действительности диагностические критерии пограничных проявлений любого заболевания достаточно «размыты»), либо тем, что наряду с аутоиммунным гепатитом у больного могут быть и сопутствующие заболевания. До настоящего времени ни одна из атипичных форм аутоиммунного гепатита не выделена в качестве самостоятельной нозологической единицы. Данные клиники Мэйо свидетельствуют о том, что по меньшей мере у 30% взрослых больных с преобладающими признаками аутоиммунного гепатита обнаруживаются также смешанные или нетипичные признаки, что позволяет отнести эти случаи заболевания к атипичным формам

Рис. Частота сочетания признаков аутоиммунного гепатита с признаками других хронических заболеваний печени



У 8% больных с аутоиммунным гепатитом присутствуют антитела к E2 субъединице комплекса пируватдегидрогеназы, специфичные для первичного билиарного цирроза: у 6% больных наблюдаются гистологические изменения, связанные с холангитом, что указывает на возможность первичного склерозирующего холангита: у 13% больных типичные признаки аутоиммунного гепатита сочетаются с отсутствием аутоантител (хронический идиопатический гепатит); у 11% больных с клиническими проявлениями аутоиммунного гепатита в сыворотке выявляется РНК вируса гепатита С; у 10% больных активность сывороточной щелочной фосфатазы выше нормы более чем в 4 раза, холангиограмма не изменена, имеются признаки аутоиммунного холангита.

Соответственно, атипичные формы аутоиммунного гепатита встречаются достаточно часто. Стандартизация диагностических критериев аутоиммунного гепатита привлекла внимание к атипичным случаям, до сих пор не нашедшим своего места в классификации. Наличие антимиохондриальных антител, гистологические признаки холангита, значительное повышение активности щелочной фосфатазы в крови, изменения лабораторных показателей, связанные с холестазом, сопутствующая истинная вирусная инфекция, отсутствие обычно выявляемых аутоантител на фоне заболевания, которое по всем остальным признакам относится к синдрому аутоиммунного гепатита, — все это характерно для атипичных форм аутоиммунного гепатита. Их распознавание важно для оценки общих патогенетических механизмов, разработки эффективной тактики лечения и совершенствования классификации гепатитов.

Исследование крови при подозрении на заболевания печени

Аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспаратаминотрансфераза (АсАТ). Уровень этих трансаминаз рассматривается в качестве меры

функции печени, но они активны и в других тканях. АлАТ встречается, главным образом, в клетках печени, но также активна, хотя и в меньшей степени, в скелетных и сердечных мышцах, в ткани почек и поджелудочной железы. АсАТ встречается в клетках печени, в скелетных и сердечных мышцах и в меньших количествах в других органах. Определение уровня АлАТ является наиболее специфичным тестом при расстройствах функции печени. Поэтому в данном стандарте отдается предпочтение определению уровня АлАТ.

□-Глютамалтрансфераза (□-ГТ) встречается в клетках печени. Уровень □-ГТ сильно повышен при застое желчи. В отсутствие повреждения печени уровень □-ГТ может быть немного повышен вследствие употребления алкоголя или приема определенных медикаментов, а также при стеатозе и ожирении.

Щелочные фосфатазы (ЩФ) обнаруживаются в плаценте, костях и ткани печени. При заболеваниях печени уровень ЩФ является мерой застоя желчи. Определение ЩФ, однако, характеризуется низкой специфичностью, поэтому лучше определять уровень □-ГТ. Одновременное определение уровня ЩФ и □-ГТ чрезмерно.

Билирубин образуется, в основном, при распаде гемоглобина. В печени билирубин сцепляется с глюкуроновой кислотой, образуя конъюгированный билирубин (ранее называвшийся прямым билирубином). Если в направлении содержится запрос на определение билирубина, то определяют общий билирубин (совокупность конъюгированного и свободного билирубина, ранее называвшегося непрямым билирубином).

Уровень конъюгированного билирубина не может быть нарушен изолированно, т. е. на фоне нормального уровня общего билирубина и трансаминаз. Определение уровня конъюгированного билирубина имеет смысл только для дальнейшей диагностики желтухи новорожденных и при подозрении на изолированную гипербилирубинемия (болезнь Кильбера).

Желтуха (icterus) представляет собой клиническое проявление повышенного содержания билирубина. Она возникает при уровне билирубина выше 100 мкмоль/л.

Границы нормы для вышеназванных показателей зависят от лаборатории, где проводятся определения.

Когда при анализе жалоб пациента и данных общего осмотра у семейного врача возникает подозрение на заболевание печени, он направляет больного на лабораторное обследование.

Общее недомогание редко является признаком какого-либо заболевания печени. Поэтому определение функции печени при этой жалобе имеет ограниченную диагностическую ценность. Если при сборе анамнеза и общем осмотре не обнаруживаются признаки заболевания печени, то направлять пациента на обследование бессмысленно.

Дифференцированная диагностика гепатической и других форм желтухи невозможна только на основании результатов определения функции печени. Необходимы также другие данные, например возраст: у

десятилетнего мальчика причиной желтухи, скорее всего, является гепатит А, у мужчины 70 лет - обструкция желчных путей или использование определенных медикаментов.

При желтухе у детей и взрослых необходимо определение следующих показателей: уровень билирубина, \square -ГТ, АлАТ. При подозрении на гемолитическую анемию также определяется содержание гемоглобина. При подозрении на гепатоцеллюлярную желтуху следует искать признаки вирусного гепатита, инфекционного мононуклеоза, алкогольного гепатита и токсического гепатита. Если причину гепатоцеллюлярной желтухи обнаружить не удастся, то пациента необходимо направить к специалисту по внутренним болезням.

При обструктивной желтухе следует произвести ультразвуковое исследование верхней части живота для выявления причины закупорки. У доношенных новорожденных физиологическая желтуха наблюдается со 2-го по 8-й день жизни, у недоношенных - со 2-го по 14-й день. Уровень билирубина редко превышает соответственно 100 и 200 мкмоль/л. Возникновение желтухи уже в 1-й день жизни является признаком патологии. У новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, уровень билирубина относительно выше, и это повышение наблюдается в течение более длительного времени. Повышение уровня билирубина происходит большей частью за счет неконъюгированного компонента и обусловлено его повышенной продукцией, уменьшенным всасыванием в печени и повышенной реабсорбцией из кишечника. Неконъюгированный билирубин токсичен, главным образом для мозга. Степень ущерба в результате повышения уровня билирубина зависит от массы тела при рождении и наличия таких состояний, как асфиксия, ацидоз и гипоальбуминемия.

При подозрении на патологическую желтуху новорожденных *cito* определяется уровень билирубина.

При возникновении желтухи в первые сутки жизни новорожденный должен быть направлен к специалисту.

При уровне билирубина в пределах 100 - 200 мкмоль/л в течение нескольких дней тактика может быть выжидательной, однако необходимы ежедневные определения. При уровне билирубина выше 200 мкмоль/л необходимо проконсультироваться с педиатром. У здорового новорожденного старше 2 дней, имевшего при рождении массу тела более 2500 г, при уровне билирубина выше 340 мкмоль/л существует опасность ядерной желтухи и необходимо лечение.

Новорожденному с массой тела при рождении менее 2500 г или с асфиксией, ацидозом или гипоальбуминемией в анамнезе необходима консультация педиатра при более низком уровне билирубина. При всех типах гепатита могут наблюдаться желтуха, тошнота, боль справа в верхней части живота, темная моча и обесцвеченные испражнения. Однако часто гепатит протекает субклинически. Для определения причины гепатита в первой инстанции важными являются данные анамнеза.

