

Острые вирусные гепатиты (VH)

Группа антропонозных, клинически сходных вирусных заболеваний человека с пероральным или парентеральным механизмом заражения , характеризующаяся преимущественным поражением гепатоцитов и общетоксическими проявлениями

В настоящее время известны и доступны диагностике следующие возбудители VH:

Hepatitis A virus (**HAV**) – Viral hepatitis A (**VHA**)

Hepatitis E virus (**HEV**) - Viral hepatitis E (**VHE**)

Hepatitis B virus (**HBV**) - Viral hepatitis B (**VHB**)

Hepatitis C virus (**HCV**) - Viral hepatitis C (**VHC**)

Hepatitis D virus (**HDV**) – Viral hepatitis D (**VHD**)

Находятся в стадии изучения следующие гепатиты

- Hepatitis F virus (**HFV**) – Viral hepatitis F (**VHF**)
- Hepatitis G virus (**HGV**) – Viral hepatitis G (**VHG**)
- Hepatitis TT virus (**TTV**) – Viral hepatitis TT(**VHTT**)
- Hepatitis SEN virus (**SENV**) – Viral hepatitis **SEN**

По механизму заражения все вирусные гепатиты делятся на 2 группы:

- 1- ая группа – с пероральным заражением – (**A, E**)
- 2-ая группа – с парентеральным (**B,C,D, F,G,TT,SEN**)

ПАТОГЕНЕЗ:

- при всех вирусных гепатитах наблюдается виремия с последующим поражением гепатоцитов и развитием следующих синдромов:

1. Синдром интоксикации (экзогенной и эндогенной)

Экзогенная интоксикация обусловлена вирусемией и проявляется следующими симптомами:

- **гриппоподобным** – лихорадка, головная и мышечные боли длительностью 5 – 7 дней, но без катара и гиперсекреции слизистых ВДП
- **артралгическим** – боль в костях или суставах чаще в вечернее время без ограничения их функции, но иногда с явлениями реактивного артрита
- **диспептическим** – тошнота, рвота, анорексия, извращение вкуса

- **астено-вегетативным** – слабость, гипотония, тахикардия, психическая депрессия
- **смешанным** (самым частым) – сочетанным проявление 2 – 3 синдромов одновременно !!!

Эндогенная интоксикация – появляется в результате нарушения дезинтоксикационной функции печени с усилением по мере утяжеления состояния

2 Синдром цитолиза – признаки повреждения гепатоцитов, которые сопровождаются повышением активности следующих ферментов :

Индикаторных:

- АлАТ (аланиновая аминотрансфераза) **^ в 10-15 раз**
- АсАТ (аспарагиновая аминотрансфераза) **^ в 4-5 раз**
- ЛДГ (лактатдегидрогеназа и ее изоферменты)

Специфические печеночные ферменты:

- **фруктозо-1-фосфатальдолаза**
- **сорбит-дегидрогеназа**
- **орнитин-карбамилтрансфераза**
- **другие альдолазы**

Органеллоспецифические (в митохондриях):

- **глутаматдегидрогеназа**
- **сукцинатдегидрогеназа**
- **гипербилирубинемия**
- **увеличение концентрации в крови витамина В 12**

3. Синдром холестаза:

- увеличение экскреторных ферментов (щелочной фосфатазы, лейцинаминопептидазы, 5 – нуклеотидазы, гамма-глутамилтранспептидазы)
- увеличение холестерина крови
- увеличение фосфолипидов
- увеличение в крови желчных кислот

4. Синдром печеночно-клеточной недостаточности:

- снижение активности холинэстеразы
- снижение протромбина
- уменьшение белка в крови (особенно альбумина)
- снижение 2,5,7 факторов свертывания крови
- снижение холестерина крови
- увеличение в крови неконъюгированного билирубина

Варианты холестаза



5. Синдром воспаления:

- увеличение в плазме Ig G, M, A
- изменение белково-осадочных проб (увеличение тимоловой пробы)
- появление в крови антител к ДНК, гладко-мышечным волокнам, митохондриям и микросомам
- изменение лейкопении на **нейтрофильный лейкоцитоз**

Выраженность этих синдромов **индивидуальна** и зависит как от вида вируса, так и от защитных реакций организма:

Вирусные гепатиты могут протекать как:

- **острая циклическая форма** заболевания возникает при достаточной чужеродности вируса и при выраженном интерфероновом ответе организма
- **носительство или хронический гепатит** формируются при низкой патогенности и малой антигенной чужеродности вируса, неэффективности клеточного и гуморального иммунитета, дефективности интерфероновой системы организма
- **молниеносные формы** гепатитов возникают при достаточной чужеродности вируса, низком интерфероновом ответе на фоне генетически детерминированной гиперергической реакции организма

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

- при всех гепатитах изменения в печени, **практически, одинаковые** и при исследовании гепатобиоптатов, полученных методом **прежизненной пункционной биопсии или при аутопсии**, обнаруживаются следующие изменения:
 - **расширение** портальных трактов и воспалительные инфильтраты в них (состоящие из лимфоцитов, макрофагов, плазматических клеток, эозинофилов и нейтрофилов)
 - **повреждение** внутренней пограничной пластины
 - **пролиферация** эпителия желчных протоков, приводящая к стазу желчи в них

- жировая **дистрофия** гепатоцитов и их деструкция, иногда столь значительная, что в зоне поражения остается только ретикулярный каркас печени
- одновременно наблюдается **регенерация** в виде митозов, как отдельных клеток, так и целых групп
- отмечается и появление очагов **фиброза**

Морфология печени после клинического выздоровления нормализуется **не ранее 3-х месяцев** – гистологические изменения в печени в этот период укладываются в клинику хронического гепатита (**ХГ**).

КЛАССИФИКАЦИЯ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ.

1. По этиологии (**А, В,С,Д,Е,ТТV,SEN,С,F** и др.)
2. По длительности течения:
 - острый - до 3-х месяцев
 - затяжной – до 6-ти месяцев
 - хронический – более 6-ти месяцев
3. По выраженности клинических проявлений:
 - бессимптомные (вирусоносительство и субклинические формы заболевания)
 - манифестные (желтушные и безжелтушные)
4. По течению :
 - циклическое
 - ациклическое (с обострениями и рецидивами)

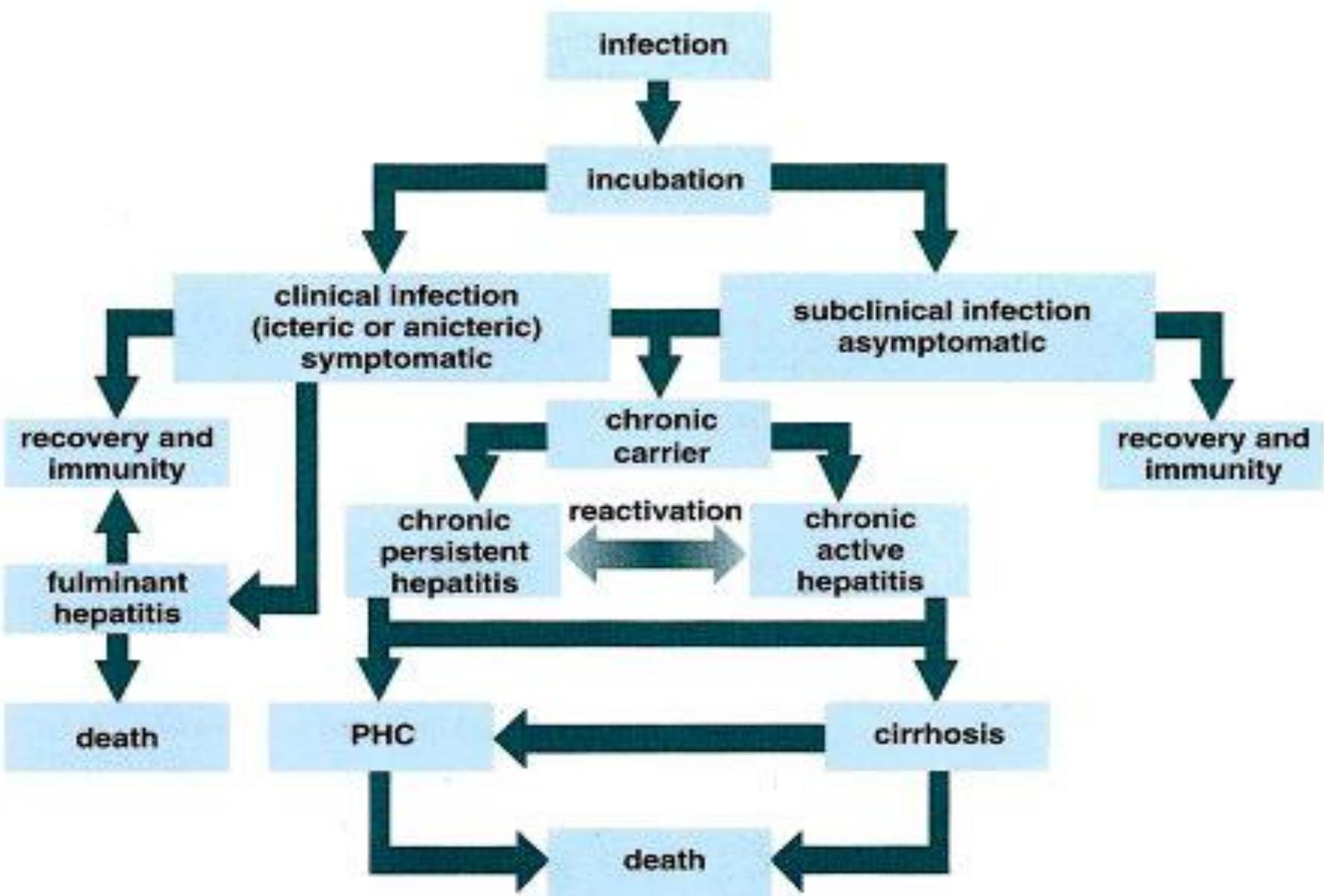
5. По преобладающему синдрому:

- цитолитический
- холестатический (30%)
- холестатическая форма (1%)

6. По степени тяжести и гипербилирубинемии:

- легкие (до 80 – 100 мкмоль/л)
- среднетяжелые (до 160 – 200 мкмоль/л)
- тяжелые (более 160 – 200 мкмоль/л)
- фульминантные (ранние и поздние)

Пример диагноза: острый вирусный гепатит А, анти HAV Ig M (+), легкое циклическое течение, (желтушная форма (билирубин общий 65 мкмоль/л) с преобладанием цитолиза (АЛТ – 7 ммоль/ч/л)



Possible outcomes of HBV infection

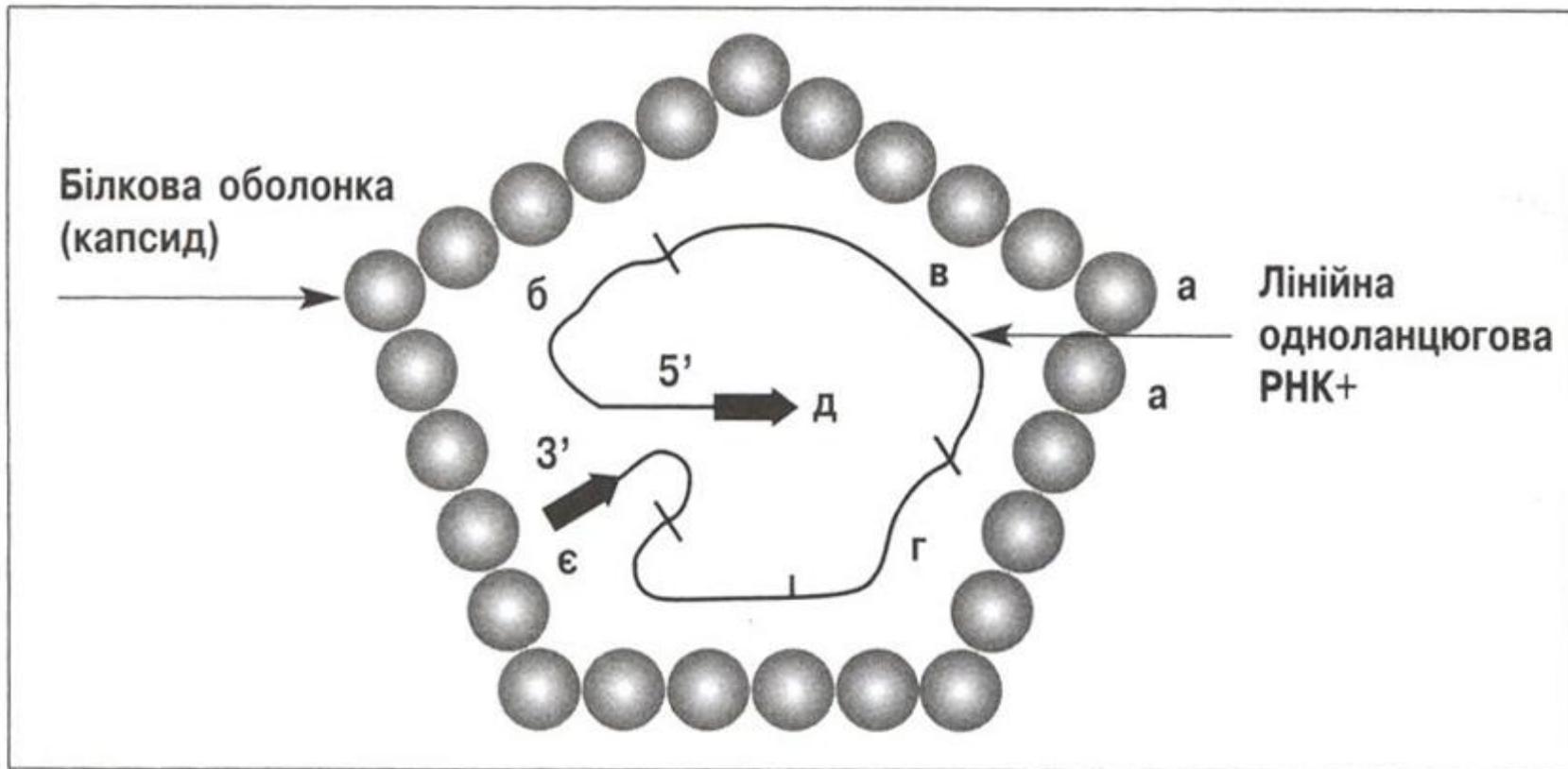
ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ А (VHA)

Мелкий безоболочечный вирус S. Picornaviridae, R. Hepatovirus известен только 1 серовар, размером 27-30 нм (открыт С.Файнстоуном в 1973 г) .

Содержит однонитчатую **RNA (+)**. Репликация вируса происходит только в цитоплазме. Возможно, репликация не обладает цитопатическим свойством

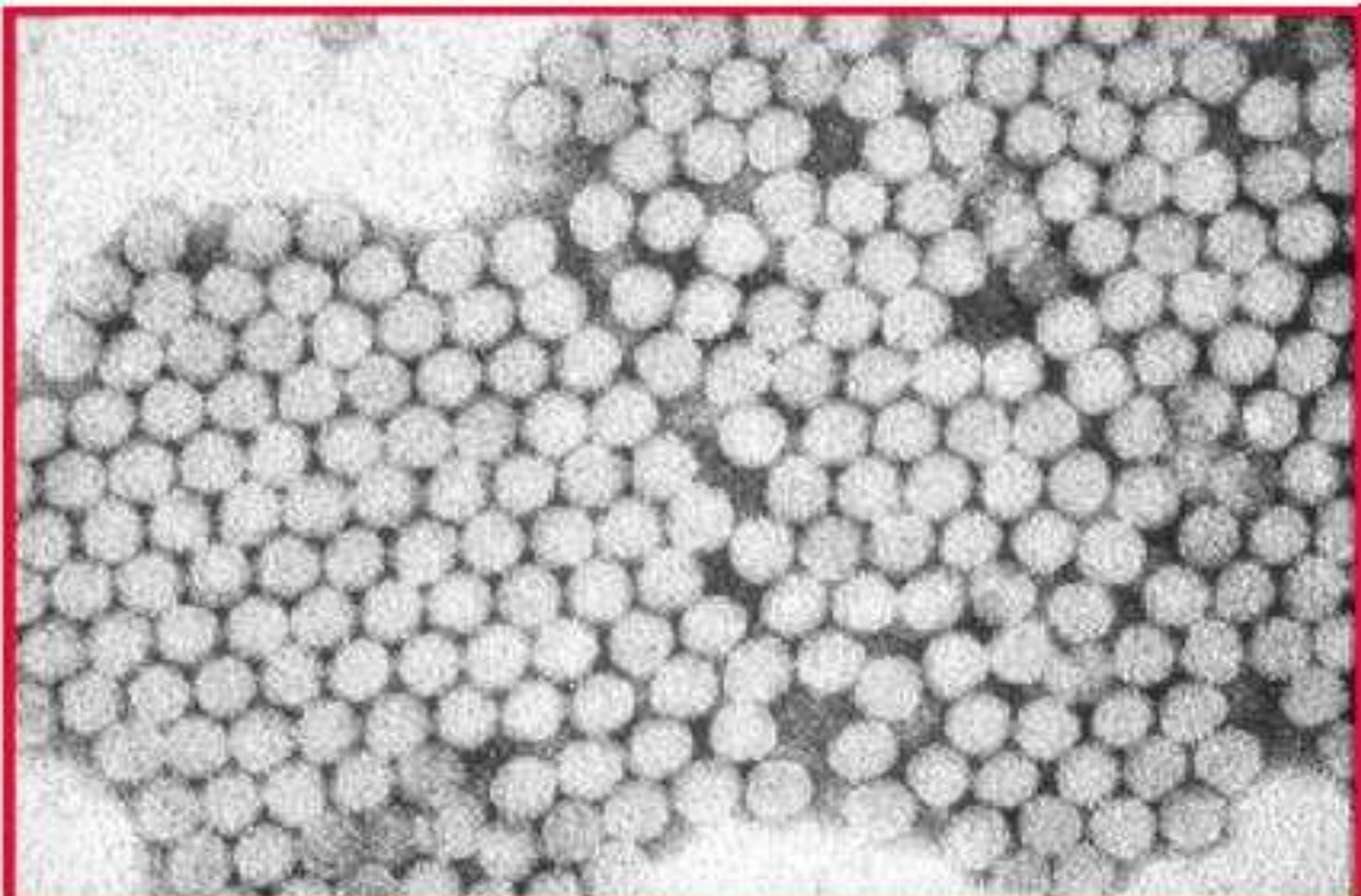
Хорошо сохраняется во внешней среде:

- при 20 гр.С - 1 месяц
- при 4 гр.С - несколько лет
- рН желудка от 3 до 10 не влияет на выживание вируса.
- при рН ниже 3 - выживает до 4 часов
- 60 гр.С – выдерживает 12 часов
- при 100 гр.С - погибает мгновенно
- дезрастворы инактивируют его за 15 минут
- устойчив к жирорастворителям (спирт)



Малюнок 2. Схематичне зображення HAV.

Hepatitis A Virus



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ - антропоноз

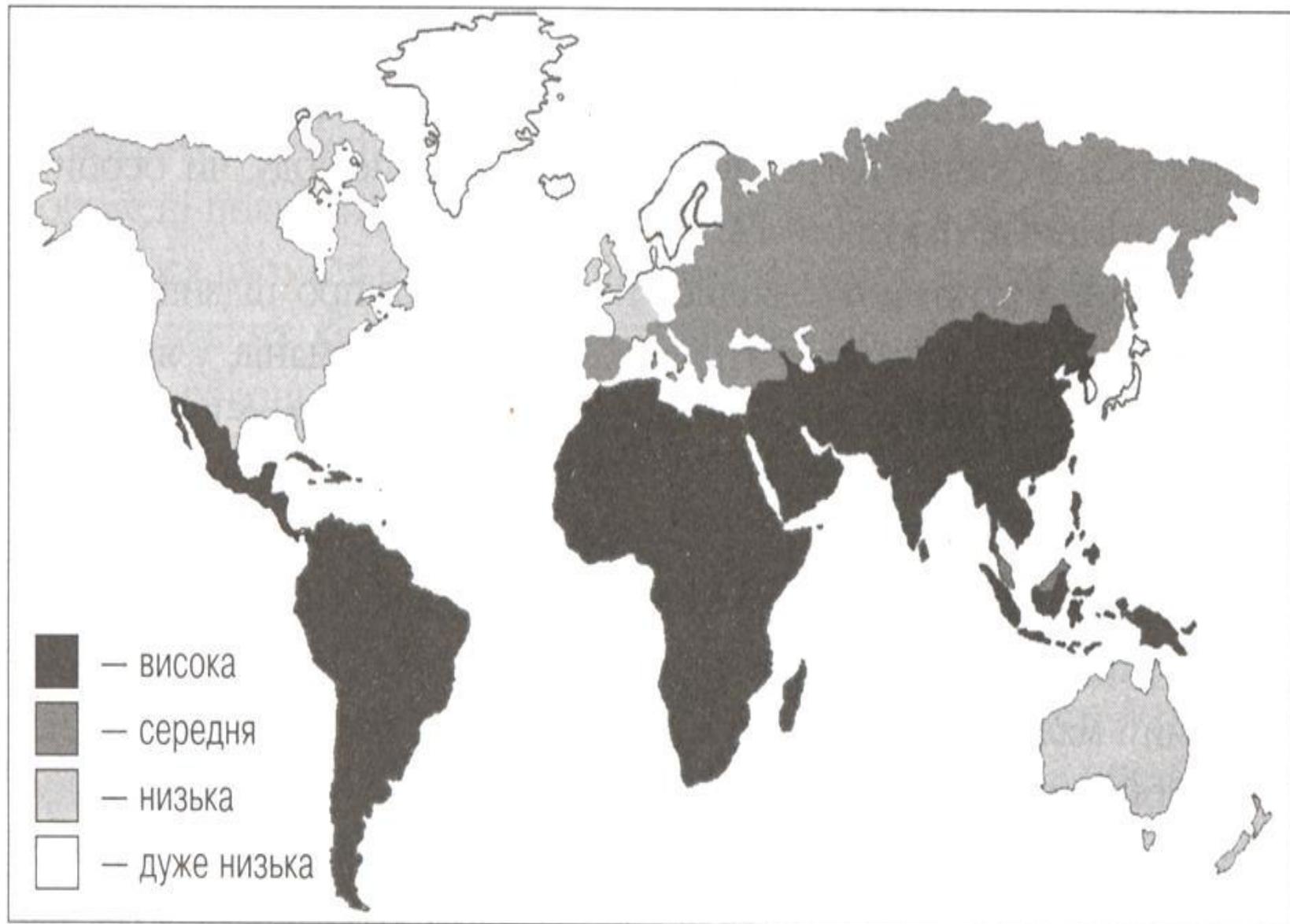
Резервуар и инфекции – больной человек с любой формой болезни (явной, стертой или **бессимптомной**, которая встречается у инфицированных детей в 90% - 95%, а у взрослых в 25% - 50%)

Механизм передачи – фекально-оральный

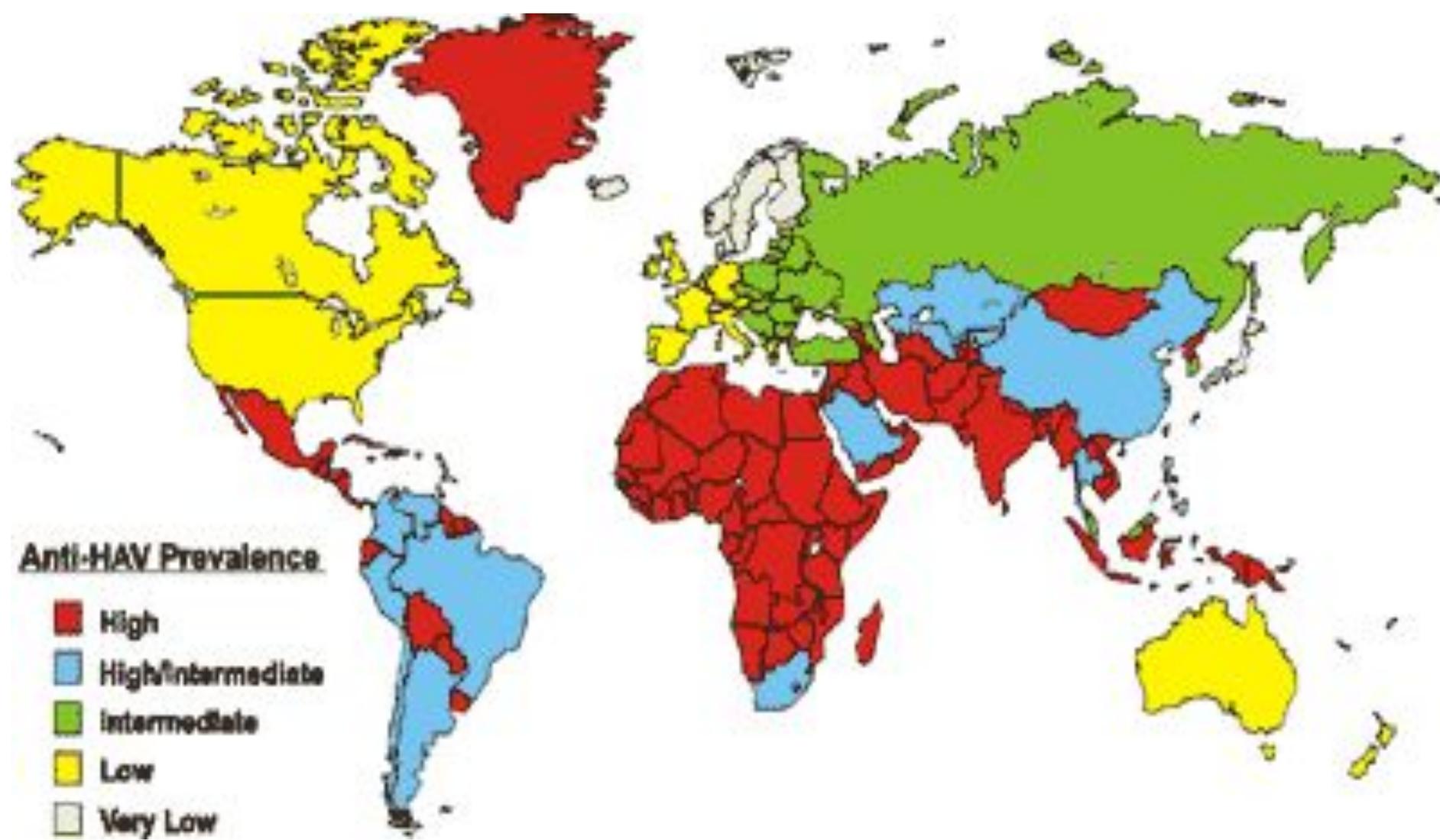
Факторы передачи:

- личный контакт с больным или загрязненными им предметами (нет сезонности !!!)
- загрязненная пища и вода (чаще в виде вспышек)
- возможен перкутанный (редко)
- аэрогенный и половой (предполагается)

Восприимчивость всеобщая !! Чаще болеют дети после 1 года жизни. К 40 годам до 80 – 90% людей переносят гепатит А чаще в детстве!!! **В их крови выявляется анти HAV Ig G**



Розповсюдження ГА у світі



Периодичность подъемов заболеваемости – каждые 4 – 6 лет. ВОЗ регистрирует около 1, 4 млн случаев ежегодно.

КЛИНИКА:

Инкубация 15 – 50 дней (30 дней)

Продромальный период – 1 – 2 недели

Появление желтухи у 70 – 80 % госпитализированных больных

Бессимптомные формы – 10 – 25% взрослых

Осложнения:

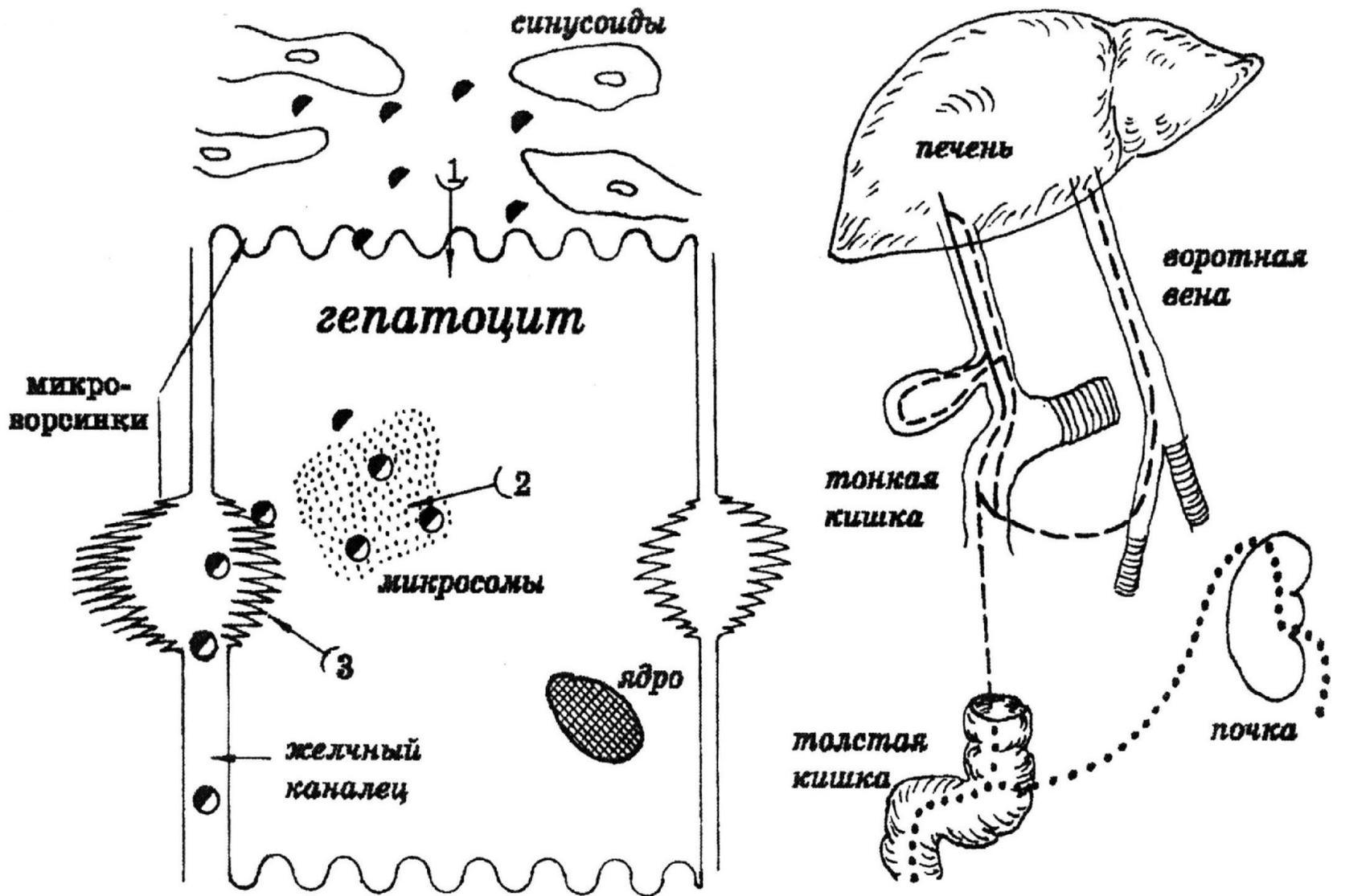
- молниеносное течение - 0,04 – 0,4%
- затяжное течение (2 – 3 мес.) – менее 10%
- рецидивы болезни - 6 – 10%

Хроническое течение – не описано !!!

Летальность – 0,02–1,5% (увеличивается с возрастом)

ЧАСТОТА СИМПТОМОВ VHA В %:

	дети	взрослые
- тошнота, рвота	65	26
- желтуха кожи и склер	65	88
- диарея	58	18
- темная моча	58	68
- обесцвеченный кал	58	58
- боль в эпигастрии	48	37
- слабость	48	63
- лихорадка, озноб	41	32
- анорексия	41	42
- боль в мышцах , суставах	6	30
- головная боль	-	17
- фарингит	6	-



Билирубин свободный ●, связанный ◐. Уробилиногены ----. Стеркобилиноген ●●●●
 Фазы: захвата (1), конъюгации (2), экскрекции (3).

Рис. 1. Основные этапы обмена билирубина

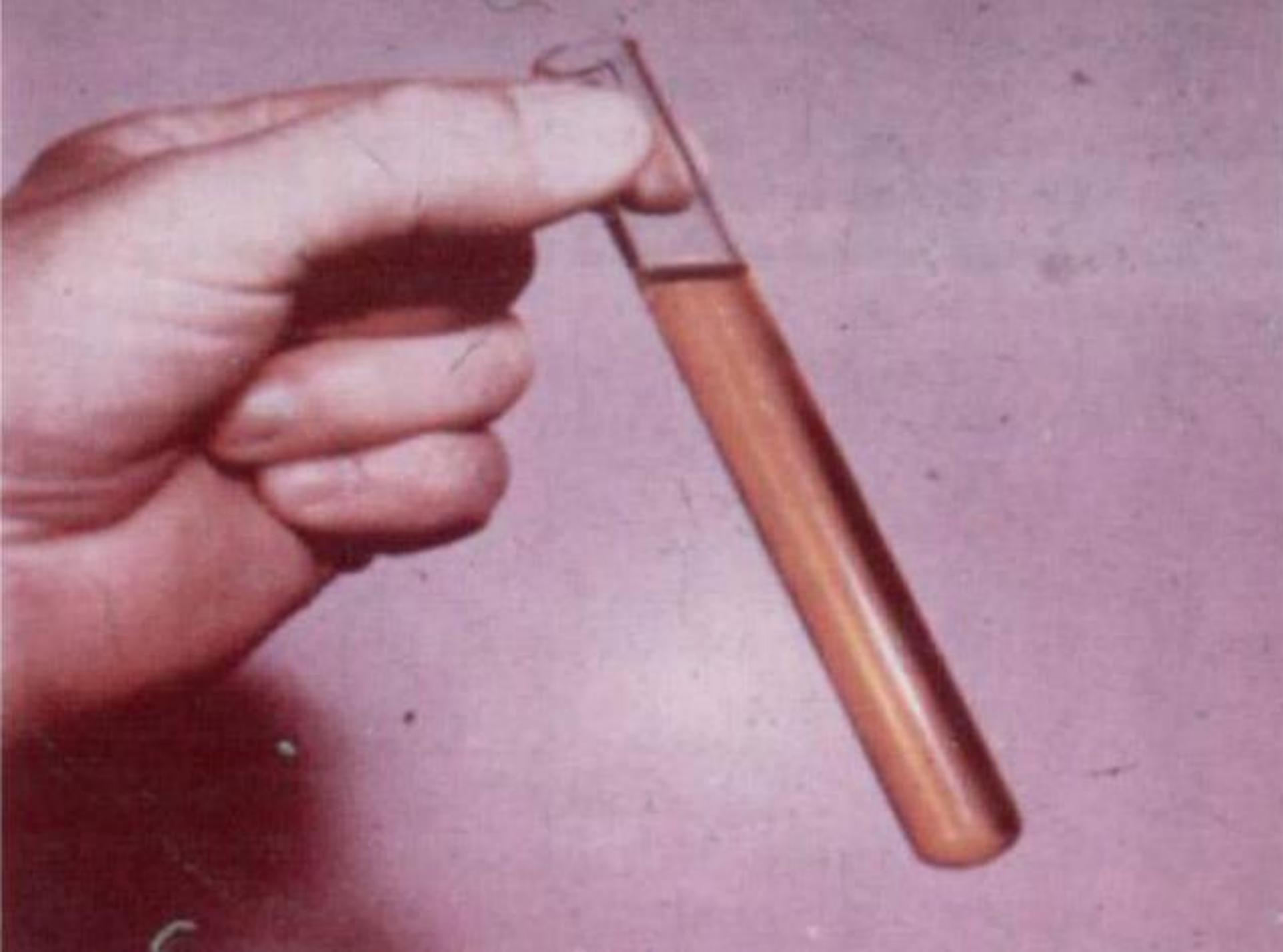














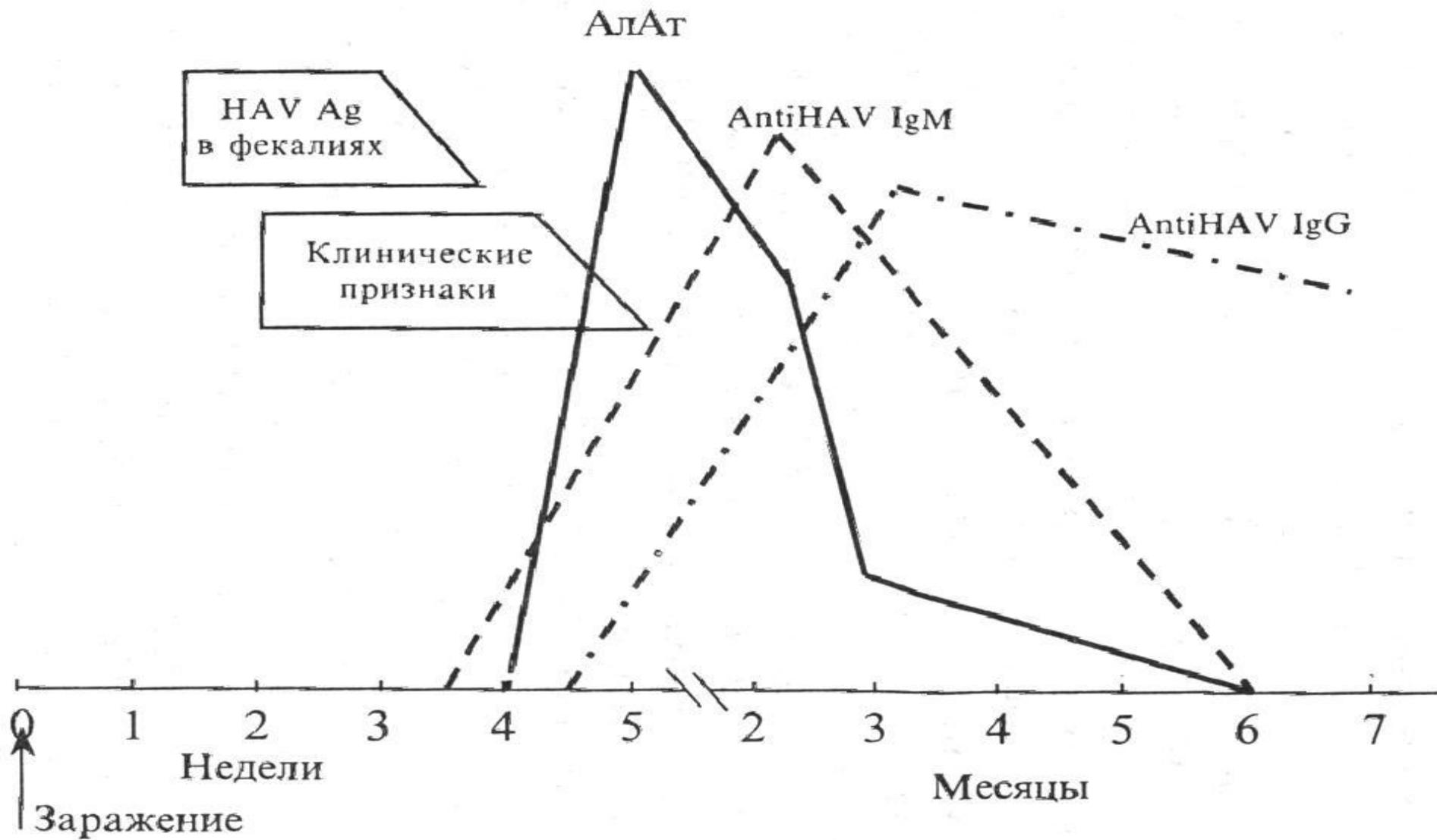
Диагностические маркеры VHA (ИФА и ПЦР)

- 1 **anti -HAV Ig M** – признак острой инфекции
- 2 **anti - HAV Ig G** – признак формирования иммунитета после болезни или вакцинации
- 3 **HAV Ag** – признак присутствия HAV в кале или крови
- 4 **RNA – HAV** – признак присутствия HAV в кале или крови и его репликации

Лечение

- поддерживающая терапия:
- постельный режим, стол N5,
- гепатопротекторы и антиоксиданты
- витаминотерапия
- дезинтоксикация РО или ВВ,

Диагноз подтверждается методом ИФА и ПЦР



Маркеры ИФА острого вирусного гепатита А /4/

У 53-летнего мужчины обнаружена желтуха, слабость и гепатомегалия. Эти симптомы появились спустя 3 дня после потемнения мочи, озноба и лихорадки. Злоупотребление алкоголем и риск заражения вирусным гепатитом отрицает, но 6 месяцев назад путешествовал по Северной Африке.

Лабораторные исследования прилагаются: Bilirubin 248 mmol/L (1.7 – 17.1 mmol/l), ALT 2,640 U/L (5 – 40 U/L) , AST – 2,200 U/L (5 – 40 U/L), Prothrombin time 16 seconds, Тромбоциты 240 x10 в 9 степени /L

HBs Ag absent, Anti- HCV absent, **IgM anti HAV present.**

Диагноз (Acute infection with hepatitis A virus). подтвержден обнаружением **антител IgM** против вируса гепатита А, **повышением уровня ALT** и **билирубина крови.**

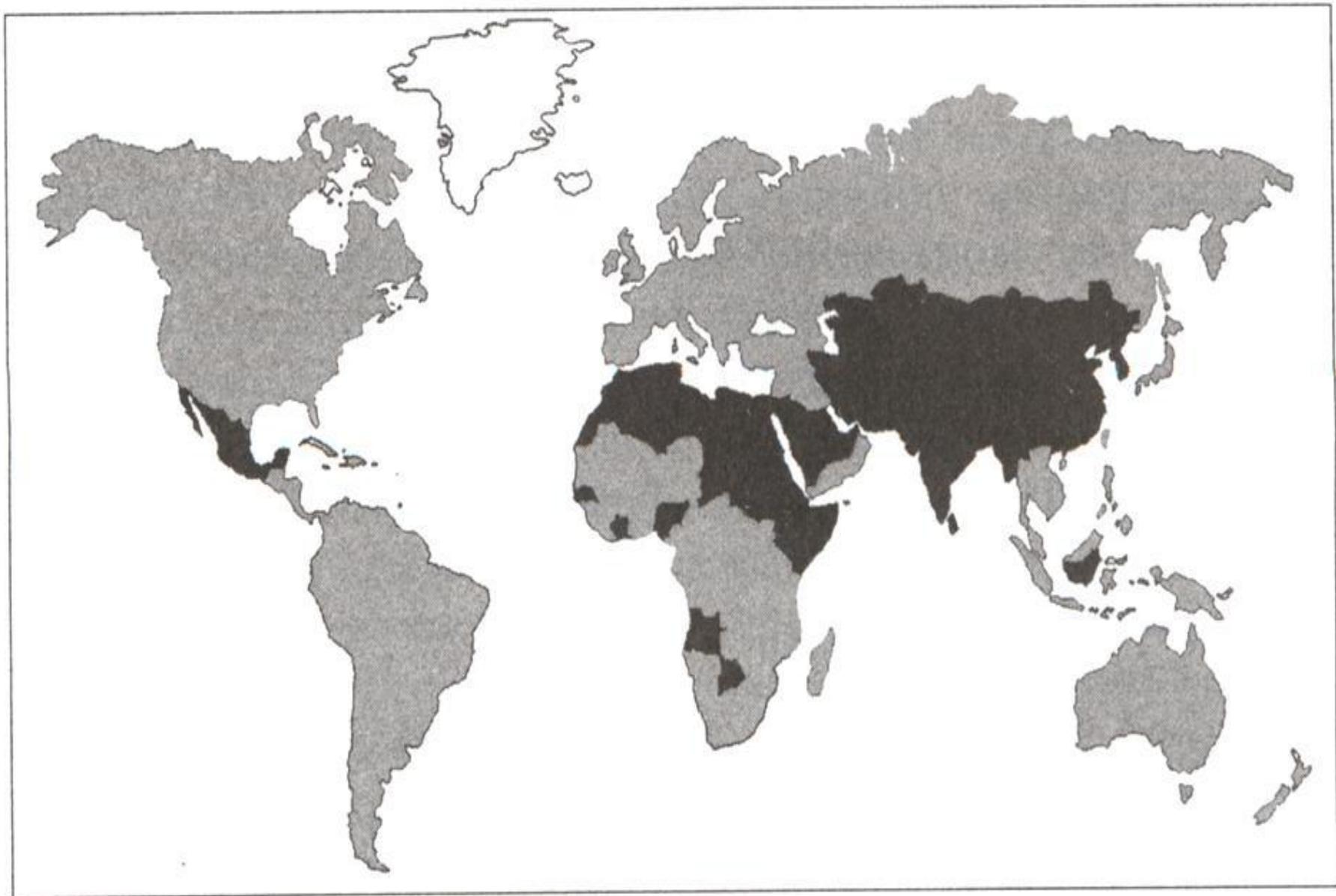
Антитела IgM против HAV обнаруживаются к началу болезни или в первую неделю болезни и могут затем персистировать месяцами. Клиническая картина гепатита А зависит от возраста пациента. Желтуха не характерна для маленьких детей, в то время как гепатит с синдромом интоксикации и желтухи обычен у взрослых. Фульминантное течение встречается в 1% случаев чаще у лиц старше 50 лет.

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ E (VHE)

Возбудитель – мелкие округлые калицивирусы 27 – 34 нм, содержащие одну цепь RNA, хорошо сохраняются при температуре (-) 20 гр.С, но при температуре выше 0 гр С быстро инактивируются. Очень чувствительны к дезинфектантам. Тератогенного действия не оказывает, с молоком матери не выделяется. Чувствительны к нему приматы и поросята, на клеточных культурах не растут.

ОСОБЕННОСТИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА E:

- возраст чаще 15–40 лет (мужчины болеют в 2 раза чаще)**
- чаще в виде водных вспышек взрывного характера в регионах со скудным водоснабжением**
- низкая семейная заболеваемость (при ВГА - высокая)**



Географічне розповсюдження гепатиту Е.

- **сезонность** – чаще в период муссонных дождей
- **неравномерное распространение по территории**
- **механизм передачи** – фекально-оральный
ведущий фактор передачи – **питьевая вода**
- **высокая летальность среди беременных 3-его триместра (25%) и новорожденных (до 77%)**
- **инкубационный период** от 2 до 8 недель (36 дней)
- **выраженный болевой синдром** в правом подреберье и эпигастрии у 70% больных
- **в преджелтушном периоде часто артралгии и диарея**

- лихорадка – признак непостоянный
- с появлением желтухи **ухудшение** состояния с нарастанием интоксикации (при VHA **улучшение!!**)
- сопровождается **микро и макрогематурией**
- характерно **двухфазовое** повышение цитолитических ферментов (на 6-12 и 14 – 26 дни болезни)
- **нормальная** или слегка повышенная тимоловая проба (при VHA она **повышается !!!**)

- может иметь затяжное течение, но хронические формы не зарегистрированы
- соотношение желтушных и безжелтушных форм **1: 5**
- длительность желтушного периода 1 – 2 недели
- летальность не более 0,4%
- беременные в 3-ем триместре чаще погибают от ДВС и острой печеночной недостаточности.

Дифференциальная диагностика ВГА и ВГЕ

- затруднена в преджелтушном периоде и чаще врачами диагностируется **как ОРВЗ.**

С появлением желтухи необходимо исключить все:

- **надпеченочные**- гемолитические анемии приобретенные и наследственные, токсические, при рассасывании гематом. Гемолитические желтухи при инфекциях: малярии, висцеральном лейшманиозе , лептоспирозе, псевдотуберкулезе и др.
- **печеночные:** токсические и лекарственные гепатиты, цирроз или рак печени, острый холангит, энзимопатии
- **подпеченочные:** ЖКБ, опухоли желчевыводящих протоков и другие причины затрудняющие желчеотделение

Диагностические маркеры VHE (ИФА и ПЦР)

- 1 **anti -HEV Ig M** – признак острой инфекции
- 2 **anti - HEV Ig G** – признак формирования иммунитета
после болезни
- 3 **HEV Ag** – признак присутствия HEV в кале или крови
- 4 **RNA – HEV** – признак присутствия HEV крови и его активная репликации

Лечение

- поддерживающая терапия:
- постельный режим, стол N5,
- гепатопротекторы и антиоксиданты
- витаминотерапия
- дезинтоксикация РО или ВВ,

27-летний гидроинженер вернулся домой после работы в Западной Африке и спустя 3 недели у него повысилась температура до субфебрильных цифр, появилась слабость и желтуха. Обратился к врачу и ему было назначено обследование.

Результаты обследования: **Hemoglobin** – 134 g/L, **WBC count** – 4.0 x 10 in 9 dg./L with lymphocytosis on a differential count, **ALT** – 1538 U/L (**5 – 40 U/L**) (**AST** – 1020 U/L (**5 – 40 U/L**), **Bilirubin** – 80 mmol/L (**1.7 – 17.1 mmol/l**), **Albumin** – 42 g/L, **ALP** – 280 U/L (**37 - 116 U/L**) **Prothrombin time** – 13 seconds (**12 секунд**).

Учитывая полученные данные: проведено определение основных маркеров вирусных гепатитов: HBs Ag absent, Anti-HCV absent, IgM anti-HAV absent, IgM anti - HEV **present**, которое и позволило выявить у больного острый вирусный гепатит E.

Установить точный диагноз в данном случае позволили только данные серологического обследования. Подобные клинические проявления, биохимические данные и эпидемиологические предпосылки могли быть при вирусном гепатите A.

Профилактика :

- улучшение качества воды и пищи, условий проживания
- изоляция контактных производится, но она **приносит малый эффект так как больные заражают окружающих за 1 – 2 недели до появления первых признаков заболевания)**
- **пассивная (VHA,E) и активная иммунизация (VHA)**