

РЕЦЕНЗИЯ  
на реферат Захарова Максима Николаевича  
ординатора кафедры Поликлинической терапии  
и семейной медицины с курсом ПО  
по специальности Терапия  
тема: «Гепатиты»

В реферате представлены современные данные о этиологии, патогенезе, клинике, диагностике и современных подходах к лечению различных форм гепатитов.

Отмечена распространенность различных генотипов вирусного гепатита В в нашей стране, отмечено преобладание генотипа Д, вирусного гепатита В. Дана статистика, в которой отражена частота пораженности вирусными гепатитами в стране и в мире. Достаточно полно отражено значение гепатита дельта как коинфекции так и суперинфекции.

Отмечены причины хронизации вирусного гепатита С, его способность за короткое время создавать антигенно различные формы «квазивидов», к которым иммунная система человека не успевает создать узкоспецифичных антител. HSV – гепатит, вызванный вирусом простого герпеса, который редко развивается у взрослых без иммунодефицита. В 50% случаев HSV – гепатит развивается именно на фоне беременности. Без лечения герпетический гепатит протекает тяжело и характеризуется высокой смертностью (около 40%). Достаточно полно представлен острый лекарственный гепатит, методы его диагностики и лечения. Даны все формы алкогольного гепатита. Прогрессирующая форма (выделяют легкую, среднюю и тяжелую степень и персистирующая форма, довольно стабильная форма болезни. Полно представлены методы лечения и профилактики. Дана полная современная библиография.

Основные оценочные критерии рецензии на реферат ординатора первого года обучения по специальности «Терапия»

| №  | Оценочные критерии                                 | Положит./ Отриц. |
|----|----------------------------------------------------|------------------|
| 1. | Структурированность                                | +                |
| 2. | Наличие орфографических ошибок                     | +                |
| 3. | Соответствие текста реферата теме                  | +                |
| 4. | Владение терминологией                             | +                |
| 5. | Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы  | +                |
| 6. | Логичность доказательной базы                      | +                |
| 7. | Умение аргументировать основные положения и выводы | +                |
| 8. | Круг использования известных научных источников    | +                |
| 9. | Умение сделать общий вывод                         | +                |

Итоговая оценка: положительная/отрицательная

Комментарии рецензента:

*Ойлишко*

Дата 15.02.2019г.

Подпись рецензента

Подпись ординатора

*Захаров*  
*Муров*

**ФГБОУ ВО « Красноярский Государственный медицинский  
университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ России  
Кафедра поликлинической терапии и семейно                      медицины с  
курсом ПО**

**РЕФЕРАТ**

# **Г Е П А Т И Т Ы**



**Выполнил ординатор  
Захаров М.Н.**

**Красноярск 2019**

## Вирусный гепатит А (ВГА)

ВГА - возбудителем болезни является вирус гепатита А, относящийся к роду энтеровирусов. Он устойчив во внешней среде и к слабым растворам хлора. Однако его инактивировать можно при кипячении в течение 5 минут и при автоклавировании. Источником инфекции служит человек, больной вирусным гепатитом А. Инфекция передается фекально-оральным путем, поэтому в распространении инфекции большую роль играют санитарно - гигиенические условия жизни населения. Дети и молодые люди в возрасте до 30 лет, не соблюдающие гигиенических правил, болеют чаще. Здорового носительства вируса гепатита А нет, хронических форм заболевания не существует. Восприимчивость к ВГА всеобщая. Наиболее часто заболевание регистрируется у детей старше 1 года. Дети первого года жизни не болеют ВГА, они обладают пассивным иммунитетом, полученным от матери (антитела к HAV класса IgG); в дальнейшем иммунитет исчезает.

ВГА - острая циклическая инфекция, характеризующаяся четкой сменой периодов. В стадии первичной репликации отчетливого поражения гепатоцитов нет. Новые поколения вируса выделяются в желчные каналцы печени, далее с фекалиями - во внешнюю среду. Часть вирусных частиц проникает в кровь, обуславливая развитие интоксикационной симптоматики продромального периода. Повреждения гепатоцитов, возникшие в ходе дальнейшего течения ВГА, вызваны не репликацией вируса, а иммуноопосредованным цитолизом.

**Клиника** ВГА характеризуется полиморфизмом клинических проявлений.

Различают бессимптомную и манифестную формы. Инкубационный период составляет 14-28 дней, продромальный - 7 дней. Последний проявляется интоксикационным, диспептическим и астеновегетативными вариантами. Наиболее часто наблюдается «лихорадочно-диспепсический» вариант, для которого характерны острое начало с повышением температуры тела до 38-40° С в течение 1-3 дней, катаральные явления, головная боль, понижение аппетита, тошнота и чувство дискомфорта в эпигастральной области. Спустя 2-4 дня отмечается изменение окраски мочи, приобретающей цвет пива или чая. В этот период увеличивается печень, иногда селезенка. При биохимическом обследовании регистрируется синдром цитолиза (повышение активности АСТ, АЛТ, гамма-глутамилтранспептидазы). Затем наступает период разгара, продолжающийся 2-3 недели. Как правило, в этот период развивается желтуха, ахилия кала, исчезает лихорадочный и снижается выраженность диспептического синдрома, сохраняется астенизация. В биохимических анализах крови, наряду с синдромом цитолиза, регистрируется синдром холемии (повышение уровня билирубина за счет прямой фракции, холестерина, бета-липопротеидов). При развитии синдрома холестаза, наряду с признаками холемии, отмечается увеличение щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы. Уробилин в моче положителен, желчные пигменты резко увеличены, стеркобилин положителен. Последнее отличает паренхиматозную желтуху от механической, при которой уробилин и стеркобилин отрицательные.

Фаза угасания желтухи происходит обычно медленно. Ее исчезновение свидетельствует о наступлении фазы реконвалесценции. У 5-10% больных наблюдается затяжное течение болезни, продолжающееся до нескольких месяцев.

Больной заразен в конце инкубационного периода и в преджелтушной стадии болезни. С появлением желтухи опасность распространения инфекции исчезает. Передачи от матери плоду не существует, поскольку вирус не проходит через плаценту. Люди, переболевшие ВГА, приобретают стойкий иммунитет, поэтому значительных нарушений гестационного процесса при данной форме вирусного гепатита не наблюдается.

*Исход болезни благоприятный.*

**Диагностика.** Диагноз устанавливается с учетом комплекса эпидемиологических данных (развитие болезни после контакта с больным ОГА или пребывание в неблагополучном регионе в период соответствующий инкубации ОГА), клинических показателей (циклическое развитие заболевания с возникновением характерных клинико-

биохимических синдромов) и результатов лабораторных исследований. Среди них цитолиз – повышение АЛТ в 10-40 раз по сравнению с нормой, повышение тимоловой пробы и др. Достоверным подтверждением диагноза ОГА является обнаружение в сыворотке крови нарастающего титра антител к вирусу А (анти- НАV класса Ig M) в продромальном периоде

### **Лечение**

Терапевтические мероприятия в большинстве случаев ограничиваются щадящей диетой (стол №5) с добавлением углеводов, постельным режимом в период разгара. Дезинтоксикационная терапия заключается в проведении энтеросорбции (полифепан 15-20,0 3 раза в день, энтеродез 5,0 в 100 мл воды 3 раза в день, смекта, угольный сорбент), пероральном введении дополнительно к рациону жидкости (если это возможно) до 2-3 литров в сутки.

### **Профилактика**

Контактным детям и беременным по эпидпоказаниям вводится донорский иммуноглобулин в дозе 3 мл. Существуют инактивированные моновакцины «ГЕП-А-инВАК», «HAVRIX» для активной профилактики ОГА прежде всего на территориях с высоким уровнем заболеваемости ОГА.

## **Острый гепатит Е (ОГЕ)**

Вирус гепатита Е принадлежит к неклассифицированным вирусам (в прошлом его относили к калицивирусам). ОГЕ напоминает калицивирусы своим «голым» (из-за отсутствия наружной оболочки) икосаэдральным капсидом и рядом физико-химических и биологических свойств. Вирусным геномом служит одноцепочечная РНК.

Источником инфекции являются больные острой формой ОГЕ. Механизм передачи – фекально-оральный. Из путей передачи ведущее место принадлежит водному. ОГЕ встречается чаще в виде эпидемий и вспышек, но описана и спорадическая заболеваемость. Наиболее часто инфекция регистрируется в азиатских странах (Туркмения, Афганистан, Индия), где существуют высокоэпидемичные районы. Восприимчивость к ОГЕ всеобщая, однако, заболевание чаще регистрируется в возрастной группе 15-29 лет.

**Патогенез** ОГЕ изучен недостаточно. Полагают, что центральным звеном патогенеза является цитопатическое действие вируса.

Инкубационный период – 15-40 дней. Заболевание может протекать как в манифестной (желтушной и безжелтушной), так и в бессимптомной форме. Продолжительность продромального периода при манифестном течении составляет 1-10 дней. Он характеризуется постепенным развитием астеновегетативного и диспепсического синдромов, ноющих болей в правом подреберье и эпигастрии. Желтушный период, в сравнении с гепатитами другой этиологии, достаточно короткий – до 15 дней и нередко характеризуется сохранением в течение первой недели желтухи ноющих болей в правом подреберье и признаками холестаза (повышение билирубина за счет прямой фракции, холестерина, бета-липопротеидов, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы). Биохимические показатели такие же, как и при ОГА. Спустя 2-4 недели наблюдается обратное развитие симптомов и выздоровление. Летальность от ОГЕ в целом не превышает 4%.

Особое внимание врачи должны уделять беременным с ОГЕ, так как у них болезнь может протекать в тяжелой и даже фульминантной форме с развитием грозных осложнений – острой печеночной недостаточности, геморрагического синдрома, гемоглобинурии с последующей почечной недостаточностью, печеночно - почечным синдромом. Выкидыши и роды у больных с ОГЕ сопровождаются большой кровопотерей и высокой частотой гибели новорожденных. Особенно высокая летальность (20-40%) наблюдается в 3-м триместре беременности.

### **Диагностика**

Верификация диагноза основана на определении в сыворотке крови больных анти-HEV класса Ig M и РНК HEV методом ПЦР.

### **Лечение**

Терапия соответствует ОГА. Важная роль в исходе ОГЕ у беременных принадлежит

акушерской тактике, направленной на предупреждение выкидышей, преждевременных родов.

### **Профилактика**

Специфическая профилактика не разработана.

## **Острый гепатит В (ОГВ)**

ОГВ является ведущим (76,7 %) в структуре как острых, так и хронических форм гепатита. Инфицирование населения планеты вирусом гепатита В колеблется в популяции от 0.1 до 30 %.

Вирус гепатита В (HBV) представляет собой ДНК-содержащий вирус, который относится к семейству *Нераднаviridae*. Геном HBV представлен двухцепочечной молекулой ДНК, наименьшей из всех известных вирусов. Одна цепь ДНК HBV короче другой на 30% и собственно в достройке короткой цепи и состоит фаза репликации инфекционного процесса.

Расшифровка структуры HBV ДНК установила существование 4 генов, кодирующих HBsAg, HBcAg, HBeAg, HBxAg, ДНК-полимеразу.

Структура вируса: HBV состоит из нуклеокапсида и наружной липопротеиновой оболочки - суперкапсида. Оболочка содержит поверхностный (surface) HBsAg. На наружной оболочке вируса, в зоне, предшествующей HBsAg, расположены белки preS1 и preS2, которые играют решающую роль в механизмах взаимодействия вируса и гепатоцитов. HBsAg в избытке и в больших количествах (особенно в интегративную фазу) секретируется в кровь, где определяется не только в составе вирионов, но и в виде свободных агрегатов.

В нуклеокапсид входят: HBcAg (coreAg) - его главный белок и HBeAg (envelope - оболочка). В структуре вируса они располагаются рядом, кодируются одним геномом. И если HBcAg не секретируется в кровь и находится только в гепатоцитах, то HBeAg, как полагают, представляет секретирующую, растворимую часть HBcAg, выделяется в кровь, где его содержание коррелирует с активностью вирусной репликации. HBxAg на этапе репликации входит в состав HBV-нуклеокапсида, способствует развитию патологического процесса в печени. Полагают, что, наряду с инсерционным мутагенезом (результатом внедрения - инсерции вирусного генома в хромосомы клетки), HBxAg участвует в злокачественном перерождении HBV- инфицированных гепатоцитов. HBV-полимераза - полифункциональный фермент, обладает активностью ДНК-полимеразы, обратной транскриптазы, РНК-азы. Играет ключевую роль на всех этапах репликации вируса.

В последние годы, благодаря достижениям молекулярной биологии установлена высокая генетическая вариабельность вируса. На основе филогенетического анализа строения генома вируса и его S-гена выделяют 8 основных генотипов вируса В, которые обозначают латинскими буквами (А-Н).

Генотипы HBV имеют различное географическое распространение, которое, однако, меняется вследствие постоянной миграции населения.

Клиническое значение генетической вариабельности вируса продолжает оставаться предметом дискуссий, однако в настоящее время уже можно говорить с том, что некоторые генотипы вируса различаются чувствительностью к противовирусной терапии, подверженностью к мутациям, риском хронизации заболевания и темпами прогрессирования поражения печени. Самыми распространенными генотипами вируса В являются А, В, С и D (рис.1).

В ряде крупных исследований, проведенных в странах Азии показано, что у больных хроническим гепатитом В, инфицированных генотипом В, в сравнении с генотипом С чаще наблюдается неактивное течение воспалительного процесса в печени и гораздо ниже риск развития цирроза печени.

По результатам морфологического исследования, генотип С чаще ассоциируется с более тяжелым поражением печени, а генотип В по сравнению с генотипом С ассоциируется с

развитием гепатоцеллюлярной карциномы в более раннем возрасте.

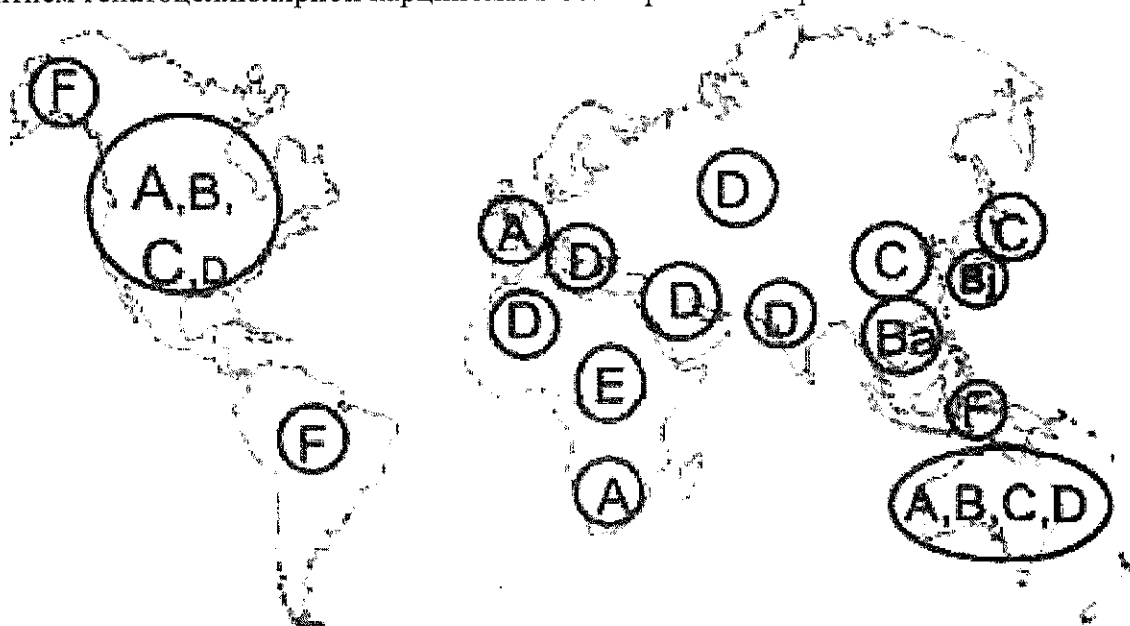


Рис. 1. Географическое распространение основных генотипов HBV (Fung S., Lok A., 2004)

**Мутации вируса.** Последние достижения молекулярной биологии выявили значительную подверженность HBV к мутациям, что связано, прежде всего, с высокой скоростью его репликации (так, за сутки может синтезироваться до  $10^{11}$  степени вирионов). Частота развития мутаций при HBV-инфекции более чем в десять раз выше, чем у других ДНК-содержащих вирусов.

Наиболее известной и распространенной мутацией HBV является мутация в зоне рге-соге участка генома вируса, которая приводит к прекращению синтеза HBeAg (развитие HBeAg-негативного гепатита В). Хронический HBeAg-негативный гепатит В характеризуется, как правило, более активным течением воспалительного процесса в печени и резистентностью к противовирусной терапии. Мутации в pre-S/S участке генома вируса могут быть связаны с нарушением синтеза и выделения в кровь HBsAg. Поэтому возникают проблемы диагностики и профилактики HBV. Первое связано с тем, что все скрининговые тесты основаны на определении в крови HBsAg, второе – с тем, что вакцин-индуцированные антитела не могут блокировать структурно измененный HBsAg. И, несмотря на вакцинацию, развивается гепатит В, причем, как правило, характеризуется тяжелым быстро прогрессирующим течением. Нарушение секреции HBsAg из гепатоцита в кровь и его избыточного накопления в клетках печени в случае pre-S/S мутаций приводит к развитию фиброзирующего холестатического гепатита В.

У беременных с острым вирусным гепатитом В специфическими маркерами инфекции является HBsAg, HBeAg (при наличии «дикого» штамма) и ДНК HBV.

Механизмы передачи инфекции во время беременности реализуется искусственными и естественными путями: парентеральным и половым. От матери к ребенку – вертикальный путь передачи инфекции.

Парентеральный путь заражения беременных и родильниц: происходит при переливании крови и ее препаратов, при применении медицинских инструментов контаминированных вирусом, а также при бытовом контакте с источником инфекции (использование общих мочалок, зубных щеток, бритв, носовых платков и т. п.).

Половой путь реализуется при гомо-, би-, гетеросексуальных контактах с инфицированным лицом.

Передача вируса от матери ребенку может произойти во время беременности и родов, или в постнатальном периоде при грудном вскармливании. Следует отметить, что на ранних сроках беременности в полости матки инфекция появляется редко, поэтому отсутствуют

признаки нарушения эмбриогенеза или развитие фетопатий. Случаи внутриматочного инфицирования связаны с забросом материнской крови в систему кровотока плода на поздних сроках беременности. Вертикальная передача инфекции от матери плоду связана с нарушением нормальной барьерной функции плаценты и высоким уровнем ДНК HBV в крови матери.

Перинатальный путь инфицирования является одним из основных путей распространения HBV. Риск перинатального инфицирования HBV зависит от спектра маркеров. При наличии HBsAg и HBeAg он составляет 80-90%, а риск развития хронической инфекции у инфицированных при рождении детей — около 90% (с высоким риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы в последующей жизни); при наличии HBsAg в отсутствие HBeAg риск инфицирования составляет 2-15%, хроническая инфекция у инфицированных детей развивается редко, однако может наблюдаться развитие острого и даже фульминантного гепатита у новорожденных.

В различных географических регионах роль перинатального распространения вируса колеблется в зависимости от уровня носительства HBsAg и HBeAg: в регионах с наиболее высоким уровнем носительства (странах Юго-Восточной Азии) перинатальный путь инфицирования является основным (более 50% носителей в этом регионе инфицированы при рождении), тогда как в регионах с низким уровнем носительства HBsAg, где преобладают HBeAg-положительные носители, роль перинатальной передачи вируса мала. В России частота выявления HBeAg у носителей HBsAg колеблется и не превышает 5%-10%.

Инфицирование ребенка происходит главным образом во время родов, но может происходить трансплацентарно и постнатально. Основными механизмами инфицирования во время родов считают попадание крови матери на поверхностные ссадины, конъюнктивы плода во время прохождения через родовые пути, заглатывание плодом околоплодных вод и так называемые материнско-плодовые инфузии через пупочную вену в результате разрыва мелких сосудов плаценты. В пользу преимущественного инфицирования во время родов свидетельствуют увеличение риска перинатального инфицирования по мере приближения сроков развития ОВГ у матери к родам, появление лабораторных признаков инфекции у новорожденных около 3-месячного возраста (что соответствует среднему инкубационному периоду HBV-инфекции), доказанная инфекциозность вагинального секрета, амниотической жидкости, аспиратов желудочного содержимого новорожденных, пуповинной крови, а также эффективность иммунопрофилактики, проводимой в первые часы после родов. Иммунопрофилактика не предотвращает инфицирование, однако, индуцируя быстрое развитие вирусоспецифического иммунного ответа ребенка, модулирует инфекцию, делая ее транзиторной, и, таким образом, предотвращает хронизацию и развитие болезни.

Возможность трансплацентарной передачи HBV также хорошо доказана. У части новорожденных (от 5% до 15% новорожденных от матерей-носительниц HBsAg и HBeAg) HBsAg и HBV ДНК обнаруживаются сразу после рождения, и иммунопрофилактика у этих детей оказывается неэффективной; имеются наблюдения развития не только врожденного вирусного гепатита, но и казуистические наблюдения цирроза и даже цирроза-рака у новорожденных.

В регионах с высоким уровнем инфицированности HBV и высокой частотой HBe-антигенемии с применением ПЦР доказана инфицированность печени плода на различных сроках беременности, а также показана высокая частота (до 45% в третьем триместре беременности) инфицированности эндотелиальных клеток капилляров ворсин плаценты. Предполагается роль материнских HBc-антител, проницаемость плаценты для которых доказана, в снижении риска трансплацентарного инфицирования плода и развития хронической инфекции у новорожденных от матерей-носительниц HBs- и HBe- антигенов.

Постнатальное инфицирование HBV при уходе за новорожденным и грудном вскармливании (HBsAg и HBV ДНК обнаруживаются в грудном молоке) считается менее значимым, так как большинство новорожденных группы высокого риска инфицируется при рождении, а проведение вакцинации при рождении защищает от развития инфекции в постнатальном периоде.

От матерей, инфицированных HBV и HDV, инфицирование HDV в перинатальном периоде возможно вместе с HBV, однако роль перинатального пути передачи для HDV крайне мала.

### **Клиника ОГВ**

Клинические проявления вирусного гепатита В у беременных определяются стадией и формой заболевания.

Инкубационный период ОГВ колеблется от 1 до 6 месяцев и не дает значимых клинических проявлений. Продромальный (преджелтушный) период (от 1 до 4 недель) характеризуется у беременных следующими симптомами: развитием немотивированной общей слабости, быстрой утомляемостью и астенией, диспепсическими проявлениями (снижением аппетита, болями и чувством тяжести в эпигастрии и правом подреберье), увеличением размеров печени, синдромом цитолиза (повышением уровня АЛТ и АСТ). Желтушный период ОГВ у беременных протекает от 1-3 недель до 1 месяца и характеризуется: постепенным нарастанием синдрома холестаза (желтуха, кожный зуд, темная как «пиво» моча, светлый кал), болями в суставах, ухудшением самочувствия, головной болью и головокружением, слабостью, снижением аппетита и диспепсией.

Различают следующие варианты клинического течения вирусного гепатита В: (А.Г.Рахманова с соавт., 2006)

#### *А. По цикличности течения:*

##### **I. Циклические формы:**

Острый ГВ — бессимптомная (инаппарантная и субклиническая), без желтушная, желтушная (с преобладанием цитолиза или холестаза);

Острый ГВ с холестатическим синдромом.

##### **II. Персистирующие формы:**

Носительство ВГВ — хроническая бессимптомная форма (носительство HBsAg и других антигенов вируса);

Хронический гепатит В, интегративная фаза.

##### **III. Прогрессирующие формы:**

Молниеносный (фульминантный) гепатит;

Подострый гепатит;

Хронический вирусный гепатит В, репликативная фаза (в т.ч.с циррозом печени).

IV. Вирусный гепатит В, острый или хронический микст, в сочетании с вирусными гепатитами А, С, D, E.

#### *Б. По тяжести заболевания: легкого, средней тяжести, тяжелого течения.*

В. Осложнения: обострения, рецидивы, геморрагический и отечно-асцитический синдромы, острая печеночная недостаточность (ОПН) — печеночная энцефалопатия (прекома I, II, кома), ассоциированная инфекция (воспаление желчных протоков, пневмония, флегмона кишки, сепсис и пр.).

Г. Исходы: выздоровление полное или с остаточными явлениями (постгепатитный синдром, дискинезия желчных путей, гепатофиброз), смерть.

Инаппарантный и субклинический варианты бессимптомной формы диагностируются при проведении иммуно-биохимических исследований в очагах и во время скрининговых исследований. Оба варианта характеризуются отсутствием клинических признаков заболевания. При инаппарантном варианте в крови больных могут быть обнаружены: ДНК-ВГВ, антигены ВГВ и антитела к ним (признаки сероконверсии). При субклиническом варианте, кроме того, могут быть выявлены биохимические признаки поражения печени (повышение активности АлАТ, АсАТ и др.)

Клинически выраженной (манифестной) формой является острая циклическая желтушная форма с цитолитическим синдромом, при которой признаки болезни выражены наиболее полно. Выделяют следующие периоды болезни: инкубационный, преджелтушный (продромальный), желтушный (разгара) и реконвалесценции. Продолжительность

инкубационного периода — от 6 нед. до 6 мес. Преджелтушный период длится в среднем от 4 до 10 дней, реже — укорачивается или затягивается до 3—4 недель. Для него характерны астено-вегетативный, диспепсический, артралгический синдромы и их сочетания. В конце преджелтушного периода увеличиваются печень и селезенка, появляются признаки холестаза — зуд, темная моча и ахоличный кал. У части больных (10%) отмечаются экзантема, (обычно уртикарная), признаки васкулита, у детей иногда наблюдается папулезный акродерматит (синдром Джанотти-Крости). При лабораторном обследовании в моче обнаруживают уробилиноген, иногда желчные пигменты, в крови — повышенную активность АлАТ. Продолжительность желтушного периода — 2—6 нед. с колебаниями от нескольких дней до нескольких месяцев. Первоначально желтушное окрашивание приобретают склеры, слизистая оболочка твердого неба и уздечка языка, позднее окрашивается кожа. Интенсивность желтухи обычно соответствует тяжести течения болезни. Остаются выраженными и нередко нарастают симптомы интоксикации: слабость, раздражительность, головная боль, поверхностный сон, снижение аппетита до анорексии (при тяжелых формах), тошнота и иногда рвота. У некоторых больных возникает эйфория, которая может быть предвестником энцефалопатии, но создает обманчивое впечатление улучшения состояния. У трети больных отмечается зуд кожи, интенсивность которого не коррелирует со степенью желтухи. Часто определяются гипотензия, брадикардия, приглушенность тонов сердца и систолический шум, обусловленные ваготоническим эффектом желчных кислот. Больных беспокоит чувство тяжести в эпигастральной области и правом подреберье, особенно после еды, вследствие растяжения капсулы печени. Могут наблюдаться резкие боли, связанные с перигепатитом, холангиогепатитом или начинающейся гепатодистрофией. Язык больных обычно покрыт белым или бурым налетом. Как правило, выявляется увеличение печени, больше за счет левой доли, пальпация ее болезненна, консистенция эластическая или плотноэластическая, поверхность гладкая. Селезенка также увеличивается, но несколько реже. Сокращение размеров печени на фоне прогрессирующей желтухи и интоксикации — неблагоприятный признак, указывающий на развивающуюся гепатодистрофию. Плотная консистенция печени, особенно правой доли, заостренный край, сохраняющиеся после исчезновения желтухи, могут свидетельствовать о переходе болезни в хроническую форму. Фаза угасания желтухи обычно более продолжительная, чем фаза нарастания. Она характеризуется постепенным улучшением состояния больного и восстановлением показателей функциональных печеночных тестов. Однако, у ряда больных развиваются обострения, протекающие, как правило, более легко. В период реконвалесценции (2-12 мес.) симптомы болезни исчезают, но длительно сохраняются астеновегетативный синдром, чувство дискомфорта в правом подреберье. У части больных возможны рецидивы с характерными клинико-биохимическими синдромами.

Острая циклическая форма ОГВ с холестатическим синдромом характеризуется отчетливым преобладанием и длительным существованием признаков холестаза. При тяжелых формах болезни (30-40% случаев) значительно выражен синдром интоксикации в виде астении, головной боли, анорексии, тошноты и рвоты, инсомнии и эйфории, часто возникают признаки геморрагического синдрома в сочетании с яркой («шафранной») желтухой. Резко нарушены все функциональные тесты печени. Прогностически неблагоприятно понижение протромбинового индекса до 50% и ниже. При неосложненном течении тяжелые формы заканчиваются выздоровлением через 10-12 недель. Самым серьезным осложнением тяжелых форм ОГВ является острая печеночная недостаточность (ОПН), развивающаяся при диффузном поражении печени у 4-10% больных этой формой болезни.

**Клиника** ОПН характеризуется психоневрологической симптоматикой (энцефалопатией), выраженным геморрагическим синдромом, гипотензией, тахикардией, нередко сокращением размеров печени и появлением «печеночного запаха» изо рта.

**Диагностика.** Важное значение в распознавании ОГВ имеют данные эпидемиологического анамнеза (указания на парентеральные вмешательства, контакт с больным, внутривенные введения наркотиков в сроки, соответствующие периоду инкубации), клинического обследования (выявление характерной цикличности болезни и клинико-

биохимических синдромов).

Манифестные формы ОГВ характеризуются высокой аминотрансфераземией, билирубинемией (желтушная форма) и нормальными значениями тимоловой пробы в начале заболевания.

В диагностике ОГВ могут иметь значение эпидемиологические данные (факторы риска инфицирования), наличие четкого продромального периода, характерный для ОГВ очень высокий уровень сывороточных аминотрансфераз ( $>500$  Е/л) с преимущественным повышением АлаТ, выявление сывороточных маркеров гепатита (HBsAg, ДНК HBV, при «диком» штамме - HBeAg). Важно тщательное исключение всех других возможных причин желтухи у беременных.

Известно, что прерывание беременности и роды утяжеляют течение ОГВ, поэтому тактика ведения должна быть направлена на пролонгирование беременности, предупреждение преждевременных родов.

### **Лечение**

Основой лечения ОГВ, как и других гепатитов, является щадящий двигательный и диетический (стол № 5) режимы, которых бывает достаточно для большинства больных легкими формами болезни. При среднетяжелом течении нередко дополнительно проводят инфузионную терапию с применением растворов глюкозы, Рингера и т.д. (см. табл.1). Наибольшего внимания требует терапия больных тяжелыми формами ОГВ.

В случаях ОГВ с признаками печеночной недостаточности и энцефалопатии проводят интенсивную инфузионную терапию, назначают диуретики, леводопу, целесообразны эфферентные методы (плазмаферез, гемосорбция и др.).

Отмечен положительный эффект от применения препаратов интерферона.

### **Эпидемический режим и меры профилактики**

Проведение санитарно-просветительной работы в женских консультациях и поликлиниках.

Соблюдение санитарно-гигиенических норм во время беременности.

Выполнение норм личной гигиены, обследование супружеских пар.

Комплексное общеклиническое, вирусологическое, иммунологическое, генетическое, гормональное обследование женщин.

Лечебно-профилактические мероприятия у женщин с неблагоприятным исходом беременности (восстановительная, метаболическая, противовирусная терапия).

Диспансерное наблюдение за женщинами с хроническим гепатитом В и с неблагоприятным исходом беременности.

Подготовка женщин к предстоящей беременности, планирование оптимальных сроков, составление алгоритма и тактики ведения беременности.

Ранняя диагностика инфекции у матери и ребенка. Диспансерное наблюдение и вирусологическое наблюдение.

Матери и члены семьи, имеющие вирусный гепатит В, должны знать о возможных путях и механизмах передачи инфекции, соблюдать необходимые профилактические мероприятия.

Должна тщательно проводиться дезинфекция палат, белья, стерилизация медицинского инструментария и средств индивидуального ухода.

Медицинский персонал, во избежание заражения и передачи инфекции, должен быть тщательно обследован и соблюдать правила личной гигиены.

## **Вирус гепатита дельта (HDV)**

HDV представляет собой РНК содержащий вирус, особенностью которого является отсутствие внутренней и внешней оболочки. Поэтому для репликации в печени HDV необходим вирус-помощник. В качестве такого помощника выступает вирус В, под внутреннюю оболочку которого (HBsAg) и встраивается HDV. Заражение может происходить

одновременно двумя вирусами (коинфекция) или последовательно (суперинфекция).

При коинфекции хронический гепатит Д развивается в 5-10% случаев, при суперинфекции – в 90%.

В последнее время описано 3 основных генотипа HDV: 1 генотип распространен повсеместно, особенно в Европе, на Ближнем Востоке, Северной Африке и средиземноморье, 2 генотип – на Дальнем Востоке, 3 – исключительно в северной части Южной Америки. Установлено, что 1 генотип отличается различными вариантами течения – от мягкого до тяжелого, быстро прогрессирующего, 2 генотип – мягким, главным образом, не прогрессирующим течением, 3 генотип – наиболее тяжелым, непрерывно прогрессирующим течением с быстрым исходом в цирроз печени.

Вместе с тем, основной особенностью хронического HDV является его преимущественная циррогенность: при инфицировании вирусом Д цирроз печени формируется в 70-80% случаев. При сравнении с хроническими гепатитами иной этиологии, при хроническом HDV цирроз печени развивается не только несравненно чаще, но и в более ранние сроки. Больные с HDV-циррозом в среднем на 10-15 лет моложе больных с циррозом печени, развившимся в результате хронической HBV-инфекции.

#### **Эпидемиология.**

Источниками инфекции являются больные острыми и хроническими формами инфекции, протекающими как в манифестной, так и в субклинической формах. Механизм и пути передачи, по-видимому, такие же, как при ОГВ. Наибольшее число инфицированных обнаружено среди наркоманов (52%) и больных гемофилией. Есть сведения о высоком риске заражения при сексуальных контактах.

От матерей, инфицированных HBV и HDV, инфицирование HDV в перинатальном периоде возможно вместе с HBV, однако роль перинатального пути передачи для HDV крайне мала.

#### **Клиника**

ОГД встречается только у лиц, инфицированных ВГВ, и протекает в виде острой коинфекции или суперинфекции. Инкубационный период в случае коинфекции — при одновременном заражении ВГВ и ВГД, составляет от 40 до 200 дней. Заболевание протекает относительно доброкачественно и характеризуется коротким продромальным периодом с выраженной лихорадкой, не типичной для ОГВ, болями в правом подреберье у 50%, мигрирующими болями в крупных суставах у 30% больных и двухволновым течением желтушного периода. Для желтушного периода характерны также: субфебрильная температура, сохраняющиеся боли в правом подреберье, уртикарные высыпания, гепатоспленомегалия. Следует, однако, заметить, что одновременное острое течение двух инфекций (коинфекция) увеличивает риск развития тяжелой и фульминантной форм заболевания. При суперинфекции, когда происходит наложение ОГД на хроническую ВГВ-инфекцию (манифестную или субклиническую), инкубационный период короче и составляет 1-2 мес. Преджелтушный период составляет 3-5 дней и характеризуется развитием астеновегетативных и диспепсических симптомов, отчетливых болей в правом подреберье и артралгий. Желтушный период характеризуется в первые 3-5 дней лихорадкой, а в дальнейшем, при тяжелом течении, нарастанием симптомов отечно-асцитического и геморрагического синдромов. При прогрессировании болезни в одних случаях развивается фульминантный гепатит с печеночной энцефалопатией и летальным исходом, в других — хронический гепатит с выраженной активностью и нередко с быстро формирующимся циррозом печени. Летальность при суперинфекции достигает 5—20%.

#### **Диагностика.**

В диагностике ОГД используются антитела к HDV и определение РНК HDV (репликация). Следует отметить, что HDV-инфекция регистрируется у 18-20% больных с HBV. Поэтому всем пациентам с гепатитом В, особенно при активном течении заболевания, показано обследование на вирус гепатита дельта (исследование сыворотки крови на антитела к HDV и РНК HDV).

Острая коинфекция ВГВ/ВГД диагностируется при наличии у больного маркеров

активной репликации ОГВ: HBsAg, HBeAg, HBV-ДНК, и ОГД: IgM анти-HDV, HDV-РНК.

Профилактика не отличается от профилактики ОГВ. Существующая вакцинация против ОГВ защищает и от ГД. Разрабатывается и вакцина против ГД, защищающая лиц, инфицированных ВГВ.

### **Вирусный гепатит С (ВГС)**

**Этиология.** Вирус гепатита С (ВГС) — мелкий РНК-содержащий вирус, относящийся к семейству флавивирусов. Геном ВГС кодирует образование структурных и неструктурных белков вируса. К первым из них относятся: нуклеокапсидный белок С (core protein) и оболочечные (envelope) — Е<sub>1</sub> и Е<sub>2</sub> гликопротеины. В состав неструктурных белков (NS<sub>2</sub>, NS<sub>3</sub>, NS<sub>4</sub>, NS<sub>5</sub>) входят ферментативно активные протеины. На все эти белки в организме больного вырабатываются антитела (анти-НСV), которые и определяются иммунохимическими методами. Согласно существующим классификациям выделяют 6, 11 и более генотипов ВГС и более 100 его субтипов. Установлены существенные географические различия в их распространенности. В России чаще всего обнаруживаются генотипы: 1 (а и в), 2а и 3а. С генотипом 1в большинство исследователей связывают случаи заболеваний с высоким уровнем виремии и низким ответом на интерферонотерапию.

#### **Эпидемиология**

Источники инфекции, механизм и пути передачи во многом соответствуют ОГВ. Источники ГС — больные хроническими и острыми формами инфекции. Наибольшее эпидемиологическое значение имеет парентеральный путь передачи. Чаще всего заражение ВГС происходит при переливании крови и ее препаратов. Считают, что возбудитель ГС является одним из основных этиологических факторов посттрансфузионного гепатита. Нередко инфекция встречается у больных гемофилией. Тестирование доноров, консервированной крови и ее дериватов на ГС является обязательным.

ОГС наиболее часто встречается у наркоманов, использующих наркотики парентерально. В настоящее время это одна из самых многочисленных и эпидемиологически значимых групп риска инфицирования ВГС. В разных регионах России обнаружение анти-НСV среди внутривенных пользователей наркотиков составляет 75-83%.

Передача возбудителя в быту при гетеро- и гомосексуальных контактах.

Для НCV-инфекции (острой или хронической) также доказана возможность перинатального пути передачи. В связи со значительно более низкой инфекциозностью НCV роль перинатального инфицирования в распространении этой инфекции (в отличие от HBV-инфекции) невелика. Риск перинатального инфицирования составляет в среднем 4,5-5,0% и расценивается как низкий. Показана прямая корреляция риска инфицирования ребенка с наличием и уровнем НCV-виремии у матери (хотя уровень виремии, который предсказывал бы инфицирование ребенка, не может быть определен); у лиц, инфицированных НCV и вирусом иммунодефицита человека /HIV/, характеризующихся высоким уровнем НCV-виремии, риск инфицирования ребенка выше в 3-5 раз. Не получено четкой корреляции риска инфицирования ребенка с генотипом НCV, а также с наличием или отсутствием клинико-лабораторных проявлений хронического гепатита у матери; в ряде исследований показана более высокая частота инфицирования ребенка от матерей, страдающих наркоманией (независимо от уровня виремии и в отсутствие HIV -инфекции).

Инфицирование НCV, как и HBV, происходит преимущественно во время родов, в пользу чего свидетельствуют обнаружение НCV РНК у большинства (около 90%) инфицированных детей в возрасте 1-3 месяцев, а также обнаружение НCV РНК в лохиях и амниотической жидкости. В пользу возможности внутриутробного инфицирования плода свидетельствуют данные об обнаружении НCV РНК в сыворотке крови части инфицированных новорожденных в первые часы после рождения. Обнаруживаемая у детей меньшая, чем у их матерей, степень гетерогенности НCV (меньшее число квазивидов) позволяет предполагать, что ребенку передается лишь небольшая, но с высокой инфекциозностью, субпопуляция материнского НCV. Предполагается также, что материнские

anti-HCV могут предотвращать инфицирование ребенка, снижая количество инфицирующих вирусных частиц. У всех новорожденных от инфицированных HCV матерей в сыворотке крови обнаруживаются материнские anti-HCV, проникающие через плаценту. У неинфицированных детей антитела исчезают в течение первого года жизни, хотя в редких случаях они могут обнаруживаться до 1,5 лет. Обнаружение HCV РНК у новорожденного, как правило, сопровождается стойким выявлением anti-HCV в последующие годы. У части детей (на фоне иммуносупрессии, при конфекиции HBV, а также без установленных причин) наблюдается персистирующая HCV-инфекция в отсутствие обнаруживаемых anti-HCV. Описаны наблюдения транзиторной виремии у новорожденных. Обсуждается возможность развития транзиторного инфицирования и элиминации HCV у новорожденных, а также роль материнских антител в предотвращении хронизации инфекции.

Несмотря на то, что HCV РНК может обнаруживаться в очень низких титрах в грудном молоке инфицированных HCV матерей, результаты проведенных исследований показали, что грудное вскармливание не увеличивает риска инфицирования новорожденных. У 55-60% инфицированных в перинатальном периоде детей развивается хронический гепатит С, характеризующийся, как правило, латентным течением и низкой активностью (или минимальными изменениями) при морфологическом исследовании, однако естественное течение перинатально приобретенной HCV-инфекции недостаточно изучено.

### **Патогенез**

После проникновения в организм человека ВГС, обладая гепатотропностью, реплицируется преимущественно в гепатоцитах. Кроме того, вирус, по современным представлениям, может реплицироваться, как и при ОГВ, в моноклеарных клетках периферической крови. ВГС обладает слабой иммуногенностью, что определяет замедленный, неинтенсивный Т-клеточный и гуморальный ответ иммунной системы на инфекцию. Так, в острой стадии ГС сероконверсия возникает на 1-2 мес. позже появления признаков цитолиза гепатоцитов (повышения активности АлАТ). Лишь через 2-10 недель от начала заболевания в крови больных начинают определяться антитела к ядерному (core) антигену классов М, затем G. Однако они обладают слабым вируснейтрализующим действием. Антитела же к неструктурным белкам ВГС в острой фазе инфекции обычно не выявляются. Зато в крови в течение острой стадии болезни (и при реактивации — в хронической) определяется присутствие РНК вируса. Устойчивость ВГС к специфическим факторам иммунитета обусловлена его высокой способностью к «ускользанию» из-под иммунологического надзора. Одним из механизмов этого является образование целого ряда близких, но иммунологически различных, постоянно изменяющихся антигенных вариантов вируса (квазивидов). Так за сутки ВГС может синтезировать 10 в 12 степени антигенных вариантов вируса. Организм за короткий период не в состоянии продуцировать адекватное количество узкоспециализированных антител. Таким образом, слабость иммунного реагирования и мутационная изменчивость вируса во многом обуславливают высокий хронический потенциал данного заболевания.

**Клиника.** Инкубационный период составляет от 2 до 26 недель (в среднем — 6—8 недель). В течении ОГС выделяют острую и хроническую стадии болезни. Последняя включает две фазы: латентную и реактивации.

Острая стадия ГС чаще всего протекает в бессимптомной (инаппарантный и субклинический варианты) форме и ограничивается 6 месяцами. Своевременная диагностика ее значительно затруднена. Диагноз может быть верифицирован путем индикации HCV-РНК методом ПЦР при наличии серьезных эпидемиологических предпосылок. Манифестное течение острой стадии ГС наблюдается лишь в 10-20% случаев.

Для продромального периода характерны диспепсический синдром (снижение аппетита, тошнота), нередко слабость, недомогание. В периоде разгара желтуха часто отсутствует, а если и развивается, то она умеренно выражена; интоксикация незначительна. Острый ГС протекает гораздо легче, чем ОГВ и даже ОГА, преимущественно в легкой, редко в среднетяжелой форме, с умеренным повышением активности аминотрансфераз (в 5—10 раз). Однако имеются сведения о фульминантном течении инфекции, особенно у хронических

носителей HBsAg. Описаны случаи ГС, осложнившиеся апластической анемией.

Острая стадия ГС может закончиться выздоровлением со стабильным исчезновением HCV-РНК. Однако у большинства больных (в 75-80%) развивается хроническая стадия ГС, при которой латентная фаза чаще всего предшествует фазе реактивации. Продолжительность латентной фазы составляет 10—20 лет.

Диагностика основана на обнаружении суммарных антител, IgM и IgG к ВГС (анти-HCV) с использованием ИФА и иммуноблота, а также РНК ВГС (HCV-RNA) методом ПЦР. Окончательная интерпретация результатов исследования проводится после анализа эпидемиологических и клинико-лабораторных данных.

**При этом критериями острой стадии ГС являются:**

- наличие эпидданных о времени и обстоятельствах заражения (т.н. «точка отсчета»);
- наличие клинико-лабораторных признаков острого гепатита (при отсутствии указаний на подобное в прошлом);
- обнаружение в крови больных IgM, а затем и IgG анти-HCVcore (с нарастанием их титров в динамике);
- определение HCV-RNA методом ПЦР.

**Условными критериями выздоровления (пастинфекция) являются:**

- наличие острой стадии ГС в анамнезе;
- стойкое отсутствие клинико-лабораторных признаков заболевания;
- раннее исчезновение в сыворотке крови IgM анти-HCVcore;
- стойкое отсутствие в крови HCV-RNA;
- присутствие в крови лишь IgG анти-HCVcore.

### **Гепатит, вызванный инфекцией вируса простого герпеса (HSV)**

HSV – гепатит редко развивается у взрослых без иммунодефицита. В 50% случаев HSV – гепатит развивается именно на фоне беременности.

**Клиника.** Без лечения герпетический гепатит протекает тяжело и характеризуется высокой смертностью (около 40%). Заболевание характеризуется системными симптомами вирусной инфекции: лихорадкой, герпетическими высыпаниями на слизистых полости рта или гениталий, болями в правом подреберье, возможно развитие инфекции дыхательных путей (в т.ч. пневмонии), отсутствием желтухи или лишь незначительным повышением уровня билирубина при очень высоком уровне активности аминотрансфераз (10 – 20 N).

**Диагноз** может быть установлен при гистологическом исследовании печени, выявляющем обширные некрозы, относительно невыраженные воспалительные изменения и характерные герпетические включения в ядрах гепатоцитов. Противовирусное лечение (ацикловир) эффективно и приводит к значительному снижению материнской смертности.

Таблица 2.

Частота, последствия и профилактика инфицирования HBV и HCV в перинатальном периоде

| Спектр маркеров у матери, имеющей острую или хроническую инфекцию | Частота инфицирования в перинатальном периоде | Частота развития хронического носительства у детей | Другие последствия | Специфическая профилактика и ее эффективность |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------|
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------|

|                                                              |        |        |                                                           |                                                    |
|--------------------------------------------------------------|--------|--------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| HBV-инфекция (HBeAg —положительная)<br>HBsAg, ДНК HBV, HBeAg | 80-90% | 90%    | Высокий риск развития ЦП и ГЦК в последующей жизни        | HBV-вакцинация (+ HBIg)<br>Эффективность около 90% |
| HBV-инфекция (HBeAg-отрицательная)<br>HBsAg, ДНК HBV         | 2-15%  | Редко  | Возможно развитие фульминантного гепатита у новорожденных | HBV-вакцинация<br>Эффективность более 95%          |
| HCV-инфекция (anti-HCV, HCV РНК)                             | 4-7%   | 55-60% | Риск развития ЦП и ГЦК в последующей жизни                | Не разработана                                     |

### Острый лекарственный гепатит.

Препараты, вызывающие лекарственный гепатит, а также клиническое течение лекарственного гепатита — те же, что и у небеременных. Возможна большая выраженность холестатической реакции. Описаны тяжелые поражения печени, связанные с применением хлорпромазина по поводу чрезмерной рвоты беременных, тетрациклина и производных нитрофурана по поводу пиелонефрита. Применение некоторых лекарственных препаратов, особенно препаратов, токсическое действие которых сказывается на митохондриях (вальпроат натрия, тетрациклины, аналоги нуклеозидов), может провоцировать развитие ОЖГБ. Опасность для плода представляет применение матерью, особенно имеющей исходно гипербилирубинемия (например, при синдроме Жильбера, хроническом гепатите), препаратов, влияющих на обмен билирубина, а именно конкурирующих с билирубином за участки связывания на альбумине (салицилаты, сульфаниламиды), а также препаратов, вызывающих гемолиз (сульфаниламиды, фенацетин, хинин и др.) и влияющих на захват билирубина гепатоцитом и его внутриклеточный транспорт (рифампицин). У взрослых реакция повышения уровня неконъюгированного билирубина протекает легко и обратимо. Однако у плода и новорожденного возможно развитие билирубиновой энцефалопатии (ядерная желтуха).

Лекарственные поражения печени объединяют достаточно разнородные типы поражения. По наблюдениям некоторых авторов, в последние годы распространенность их возрастает. Зарегистрировано около 1000 препаратов, обладающих способностью вызывать поражение печени, причем 40 из них могут провоцировать острую печеночную недостаточность. Прием одновременно двух средств и более существенно повышает риск развития гепатопатии. У 2–5% госпитализированных пациентов с желтухой причиной гипербилирубинемии является лекарственное поражение. У 25% больных с острым некротическим гепатитом в качестве этиологического фактора также выступает лекарство. Частота фатальных исходов при лекарственном поражении достигает 11,9%, без существенных различий в зависимости от типа повреждения (гепатоцеллюлярного или холестатического). Трудность диагностики лекарственных гепатопатий заключается в том, что их клинико-лабораторные проявления и гистологические признаки могут "имитировать" другие заболевания. Отмечено, что в подавляющем большинстве случаев повреждающим (гепатотоксическим) потенциалом обладают препараты, молекулы которых подвергаются реакциям биотрансформации в печени. Лекарственные препараты могут оказывать как прямое, так и не прямое повреждающее воздействие на печень. Для прямого гепатотоксического действия характерны зависимость риска повреждения от дозы и воспроизводимость токсического эффекта в эксперименте на животных. Латентный период между введением препарата и развитием гепатопатии относительно короткий и имеет известную продолжительность. Действие препаратов с прямым действием на печень является в общем предсказуемым. К

препаратам, обладающим прямым гепатотоксическим действием относят: изониазид, меркаптоприн, метотрексат, парацетамол, тетрациклин. Механизм действия прямых гепатотоксинов – непосредственное повреждение клеточных структур, денатурация белков, активация перекисного окисления липидов (ПОЛ). Для повреждения печени под действием прямых гепатотоксинов характерны гистологические изменения в виде некроза гепатоцитов и/или жировой дистрофии печени. Препараты, способные оказывать не прямое повреждающее действие на печень, называют препаратами с факультативным гепатотоксическим действием. Для непрямого гепатотоксического действия характерно отсутствие зависимости риска повреждения от дозы и невозможность его воспроизведения в эксперименте на животных. Латентный период между введением препарата и развитием гепатопатии имеет разную, непрогнозируемую продолжительность и обычно составляет от нескольких недель до нескольких месяцев. Влияние препаратов с непрямым действием на печень нельзя заранее предсказать. Развитие гепатопатии при приеме факультативных гепатотоксинов объясняется образованием токсичных метаболитов в реакциях I и II фазы (в зависимости от индивидуальных особенностей метаболизма) или реакцией гиперчувствительности к препарату. Подобные реакции индивидуальной непереносимости называют идиосинক্রазией. Повреждение печени вследствие реакций идиосинক্রазии (под действием не прямых гепатотоксинов) может развиваться по иммунологическому или метаболическому "сценарию". Характерными проявлениями иммунологически опосредованного повреждения служат наличие сопутствующих проявлений аллергии, таких как лихорадка, экзантема, зуд, артралгия, эозинофилия. Для повреждения печени под действием не прямых гепатотоксинов характерны гистологические изменения в виде некроза, стеатоза, холестаза или опухоловой трансформации клеток печени, вторичной воспалительной инфильтрации. При иммунологическом типе повреждения нередко выявляются гранулемы и эозинофильная инфильтрация. Выраженность гибели гепатоцитов (некроза) в наибольшей степени определяет тяжесть лекарственного поражения. Как правило, гибель гепатоцитов развивается по типу апоптоза (часто также употребляют термин "коагуляционный некроз"). Некрозу подвергаются единичные клетки или их группы. Некроз вокруг центральных вен – достаточно специфичный признак лекарственного поражения печени. Гибель 65–80% паренхимы печени является критической. Острые массивные некрозы печени приводят к развитию фульминантной печеночной недостаточности. Этот синдром в 10–15% случаев вызван лекарственным поражением. Некоторые медикаменты вызывают изменения со стороны сосудов: пролиферацию интимы, тромбоз печеночных вен вторично по отношению к пролиферации интимы – синдром Бадда–Киари (контрацептивы), окклюзию малых печеночных вен – веноокклюзионную болезнь (цитостатики, азатиоприн). Лекарственные поражения печени не имеют характерной клинической картины. Тяжесть течения варьирует от бессимптомного до тяжелого с развитием печеночной недостаточности. Лекарственная гепатопатия может протекать остро или хронически. Острота и тяжесть течения зависят не только от длительности приема препарата, но и от характера его повреждающего воздействия.

Помимо симптомов, характерных для заболеваний печени (желтуха, кожный зуд, "печеночные знаки", кровоточивость), при лекарственном поражении часто наблюдаются проявления общего характера, такие как симптомы простуды, диарея, повышение температуры тела, снижение аппетита, слезотечение, тошнота. При иммуноопосредованном поражении нередко отмечают не отчетливо локализованные боли в животе, миалгия и артралгия, конъюнктивит, ринит, кожная сыпь, лимфаденопатия, лейкоцитоз или лейкопения, эозинофилия в крови.

**Лабораторные данные.** Повышение активности гамма-глутаматтрансферазы в крови указывает на продолжительную (в течение нескольких недель) активацию системы биотрансформации при приеме лекарств (если исключены другие причины, например, употребление алкоголя). При поражении гепатоцитов повышаются АЛТ и АСТ.

Лекарственное поражение печени может имитировать практически любые острые и

хронические гепатопатии. Поэтому при неясном поражении печени следует всегда исключать лекарственное поражение. В настоящее время нет биохимических тестов, которые позволили бы надежно подтвердить лекарственное поражение печени. Отмена препарата и наступающее после этого лабораторное улучшение представляет собой важный критерий лекарственной гепатопатии (проба с элиминацией). Повторное назначение препарата с целью получения повторного обострения и доказательства неблагоприятного действия данного медикамента противопоказано по причинам этического характера. Если пациент принимает несколько препаратов, возможна постепенная отмена с оценкой эффекта через 4–6 нед. В это время запрещается прием алкоголя в любой дозе. Прогноз обычно хороший, с полной регрессией признаков в течение нескольких недель или месяцев после отмены медикамента. При остром некротическом поражении и развитии фульминантной печеночной недостаточности летальность достигает 30–50%.

**Лечение лекарственных гепатопатий.** Отмена препарата, вызвавшего поражение печени, наиболее действенная мера прерывания и профилактики дальнейшего прогрессирования заболевания. При развитии острой интоксикации, выраженной желтухи и признаков печеночной недостаточности требуется дополнительное удаление препарата из организма: промывание желудка, сифонные клизмы, форсированный диурез, плазмаферез. При определенных типах поражения показано введение антидотов: N-ацетилцистеина (интоксикация парацетамолом), дефероксамина (передозировка препаратов железа), силибинина (воздействие некоторых ядов, мощных оксидантов). Учитывая, что в качестве одного из важных механизмов повреждения гепатоцитов при лекарственном поражении служит окислительный стресс и нарушение целостности мембран, патогенетически обосновано назначение препаратов, содержащих компоненты, которые способствуют восстановлению целостности мембранных структур и обладают антиоксидантным потенциалом. Как средства с антиоксидантным и антифибротическим потенциалом с успехом применяются препараты эссенциальных фосфолипидов (Эссенциале по 2 капсулы 2–3 раза в день или Эссливер форте по 2 капсулы 2–3 раза в день). Эссенциальные фосфолипиды способствуют снижению уровня воспалительной активации клеток Купфера и продукции ими провоспалительных медиаторов.

При развитии внутрипеченочного холестаза показано назначение урсодезоксихолевой кислоты в индивидуально подобранной дозе (Урсофальк, Урсосан по 15–25 мг/кг массы) для уменьшения пула токсичных гидрофобных желчных кислот (например, литохолевой кислоты). Обсуждается возможность назначения S-аденозил-L-метионина (Гептрал) для лечения холестаза. При повреждении, развивающемся по иммуноопосредованному "сценарию", возможно присоединение к терапии глюкокортикоидов. При развитии синдрома острой печеночной недостаточности, синдрома Бадда–Киари ведение пациента проводится по обычным стандартам, разработанным для таких больных.

Термин «Алкогольный гепатит» был внесён в Международную классификацию болезней в 1995-м году. Его используют для характеристики воспалительных или дегенеративных поражений печени, которые проявляются из-за злоупотребления алкоголем и способны, в большинстве случаев, переходить в цирроз печени.

### **Алкогольный гепатит**

Алкогольный гепатит является основным алкогольным заболеванием печени, которое считается основной причиной возникновения цирроза.

При приёме алкоголя в печени образовывается вещество ацетальдегид, которое напрямую поражает клетки печени. Алкоголь с метаболитами запускают целый комплекс химических реакций, которые приводят к повреждению клеток печени.

Специалисты определяют алкогольный гепатит как воспалительный процесс, который является прямым следствием поражения печени токсинами алкоголя и его сопутствующими продуктами. В большинстве случаев, эта форма является хронической и развивается спустя 5-

7 лет после начала постоянного употребления алкоголя.

Масштабы алкогольного гепатита связаны с качеством алкоголя, дозой и длительностью его употребления.

Известно, что прямой дорогой к циррозу печени для взрослого здорового мужчины является приём алкоголя в дозе 50-80г в пересчёте на сутки, для женщины эта доза составляет 30-40г, а для подростков ещё ниже: 15-20г в сутки (это 1/2л 5% пива каждый день!).

Алкогольный гепатит может проявляться в двух формах:

Прогрессирующая форма (выделяют легкую, среднюю и тяжелую степень) — мелкоочаговое поражение печени, следствием которого зачастую является цирроз. Заболевание составляет около 15-20% всех случаев алкогольного гепатита. В случае своевременного полного прекращения приёма алкоголя и правильного лечения достигается определенная стабилизация воспалительных процессов, однако сохраняются остаточные явления;

Персистирующая форма. Довольно стабильная форма болезни. При ней в случае прекращения приема алкоголя может наблюдаться полная обратимость воспалительных процессов. Если употребление алкоголя остановлено не будет, то возможен переход в прогрессирующую стадию алкогольного гепатита. В редких случаях алкогольный гепатит может быть выявлен только посредством изучения лабораторных анализов, т.к. ярковыраженных специфических симптомов не наблюдается: больные систематически ощущают тяжесть в области правого подреберья, легкую тошноту, отрыжку, чувство переполненности желудка.

Персистирующий гепатит может гистоморфологически проявляться небольшим фиброзом, баллонной дистрофией клеток, тельцами Мэллори. С учетом отсутствия прогресса фиброза, такая картина сохраняется на протяжении 5-10 лет даже при незначительном употреблении алкоголя.

Прогрессирующая форма, как правило, сопровождается диареей и рвотой. В случае средней или тяжелой формы алкогольного гепатита, заболевание начинает проявляться лихорадкой, желтухой, кровотечениями, болевыми ощущениями в области правого подреберья, а от печеночной недостаточности возможен смертельный исход. Наблюдается повышение уровня билирубина, иммуноглобулина А, гаммаглутамилтранспептидазы, высокая трансаминазная активность и умеренно тимоловая проба.

Для активного хронического гепатита характерен прогресс перехода в цирроз органа. Каких-либо прямых морфологических факторов алкогольной этиологии заболевания печени не существует, однако есть изменения, которые крайне характерны для воздействия этанола на орган. в особенности выделяются: тельца Мэллори (алкогольный гиалин), ультраструктурные изменения звездчатых ретикулоэпителиоцитов и гепатоцитов. Именно эти ультраструктурные изменения звездчатых ретикулоэпителиоцитов и гепатоцитов показывают уровень воздействия этанола на человеческий организм.

При хронической форме гепатита (как алкогольного, так и любого другого) определённое диагностическое значение имеет проведение УЗИ брюшной полости (селезенки, печени и других органов), которое может выявить структуру печени, увеличение селезенки, асцит, определить диаметр воротной вены и многое другое.

По развитию принято выделять хронический и острый алкогольный гепатит.

ОАГ (острый алкогольный гепатит) — это быстро прогрессирующее, воспалительно-разрушающее поражение печени. В клинической форме ОАГ представляется 4-мя вариантами течения: желтушным, латентным, фульминантным, холестатическим.

В случае продолжительного употребления алкоголя ОАГ формируется в 60-70% случаев. В 4% случаев заболевание достаточно быстро перейдет в цирроз печени. Прогноз и течение острого алкогольного гепатита будут зависеть от тяжести нарушения работы печени. Наиболее тяжелые последствия острого гепатита связаны с развитием алкогольных эксцессов на фоне сформированного цирроза печени.

Наиболее часто сегодня встречается желтушный вариант течения. У больных наблюдается выраженная слабость, болевые ощущения в подреберье, анорексия, рвота, тошнота, диарея, желтуха (без кожного зуда), заметное похудание. Печень увеличивается, причем значительно, практически всегда, она уплотнена, имеет гладкую поверхность (если цирроз, то бугристая), болезненна. О наличии фонового цирроза свидетельствует выявление выраженного асцита, спленомегалии, телеангиэктазий, дрожания рук, пальмарной эритемы.

Холестатический вариант течения заболевания возникает в 5-13% случаев и проявляется сильным зудом, обесцвечиванием кала, желтухой, потемнением мочи и некоторыми другими симптомами. Если у больного наблюдаются боли в подреберье и есть лихорадка, то клинически заболевание трудно отличить от острого холангита (может помочь сдача лабораторных анализов). Течение холестатического ОАГ довольно тяжёлое и затяжное.

Фульминантный ОАГ характеризуется прогрессирующей симптоматикой: гемморагический синдром, желтуха, почечная недостаточность, печеночная энцефалопатия. К смерти, в большинстве случаев, приводит гепаторенальный синдром и печеночная кома.

### **Хронический алкогольный гепатит**

У данного заболевания симптому могут отсутствовать. Характерно постепенное повышение активности трансаминаз с доминированием АСТ над АЛТ. Иногда возможно умеренное повышение показателей синдрома холестаза. Признаки развития портальной гипертензии отсутствуют. Диагноз ставится морфологически – свойственны гистологические изменения, которые соответствуют воспалению с учетом отсутствия признаков развития цирротической трансформации.

Диагностировать алкогольный гепатит достаточно сложно, т.к. не всегда возможно получение полной информации о пациенте ввиду понятных причин. Поэтому лечащий врач принимает во внимание понятия, которые входят в определения «злоупотребление алкоголем» и «алкогольная зависимость».

**Лечение** всех форм алкогольного гепатита, конечно, предусматривает полный отказ от употребления крепких напитков. Стоит отметить, что по статистике реально от алкоголя на время лечения отказываются не более трети всех больных. Примерно такое же количество самостоятельно сокращают количество употребляемой дозы, в то время как оставшиеся бездумно игнорируют наставления врача. Именно у больных последней группы наблюдается алкогольная зависимость, поэтому им назначается прием у нарколога и гепатолога.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Гастроэнтерология и гепатология : диагностика и лечение : рук. Для врачей / ред. А.В. Калинин [и др.]. – М.: Миклош, 2007. – 602 с.
2. Гастроэнтерология. Гепатология : пер. с англ. / ред. Н.А. Бун [и др.]; ред.-пер. В.Т. Ивашкин. – М.: Рид Элсивер, 2009. – 191 с.
3. Клинические протоколы ведения беременных, рожениц и родильниц с заболеваниями желудочно-кишечного тракта / сост. А.Т. Егорова, И.В. Демко, Е.Г. Грищенко [и др.] ; Красноярский медицинский университет. – Красноярск : Версо, 2011. – 84 с ..
4. Кузьмин В.Н. Вирусный гепатит у беременных: современная проблема акушерства // Лечащий Врач. – 2012. - №3. – С.27-33.
5. Рациональная фармакотерапия в гепатологии : рук. для практикующих врачей / ред. В.Т. Ивашкин [и др.]. – М.: Литтерра, 2009. – 296 с.
6. Справочник по гепатологии / ред. Н.А. Мухин ; ред-сост. Д.Т. Абдурахманов. – М.: Литтерра, 2009. – 416 с.