**Лекция 8. Методы диагностики вирусных гепатитов.**

1. **Вирусные гепатиты А, В, С, Д, Е. Этиология. Эпидемиология. Патогенез. Классификация.**
2. **Клиника. Осложнения.**
3. **Лабораторные методы исследования.**
4. **Методы диагностики.**

**1. Вирусные гепатиты А, В, С, Д, Е. Этиология. Эпидемиология. Патогенез. Классификация.**

**Вирусный гепатит В (ВГВ)** – антропонозная вирусная инфекционная болезнь, передающаяся преимущественно парентеральным и половым путями, характеризующаяся развитием циклически протекающего паренхиматозного гепатита.

**Этиология**: вирус гепатита В (ВГВ, HBV) - ДНК-овый гепаднавирус; содержит ряд АГ: поверхностный АГ на наружной липопротеиновой оболочке (HBsAg, «австралийский» АГ), сердцевинный АГ (HBcAg, коровский АГ) и АГ инфекциозности (HBeAg) на наружной части ядра; каждый из АГ вызывает гуморальный иммунный ответ, проявляющийся выработкой соответствующих АТ (анти-HBs, анти-НВс, анти-НВе).

**Эпидемиология:** единственный источник – человек (больные всеми формами острого и хронического ГВ и носители), основные пути передачи: парентеральный (при гемотрансфузии, гемодиализе, в/в наркомании), половой (при половых контактах с инфицированным человеком), контактно-бытовой (через предметы, загрязненные кровью – бритвы, ножницы, зубные щетки), вертикальный (от матери к ребенку через плаценту) и интранатальный (при прохождении ребенка через родовые пути инфицированной матери)

**Патогенез**: попадание вируса в кровь --> инфицирование гепатоцитов --> репликация ВГВ в гепатоцитах с развитием острого или хронического ВГВ или интеграция вируса в геном клетки с развитием вирусоносительства --> сборка в цитоплазме гепатоцита вирусной частицы после репликации ВГВ --> презентация АГ или полного вируса на поверхности мембраны гепатоцитов --> распознавание ВГВ NK-клетками, Т-киллерами и др. --> атака клетками иммунной системы инфицированных гепатоцитов --> цитолиз --> высвобождение АГ ВГВ (HBc, HBe, HBs) --> образование против АГ ВГВ АТ (анти-НВс, анти-НВе, анти-HBs) --> взаимодействие АГ и АТ с образованием иммунных комплексов, их циркуляцией в крови и отложением на мембранах неинфицированных гепатоцитов и др. клеток --> иммуноопосредованный цитолиз гепатоцитов, развитие аутоиммунных поражений (кожных высыпаний, артралгий, гломерулонефрита и др.);при адекватной ИС развивается острый ВГВ с циклическим течением процесса, заканчивающегося выздоровлением, при слабой реакции ИС болезнь протекает легко, но полной элиминации вируса не происходит и создаются условия для хронизации процесса, при гиперергической реакции ИС поражаются не только инфицированные клетки, но и клетки с фиксированными на них ИК, что может обусловить обширный некроз печени и фульминантную печеночную недостаточность.

**ВГС - заболевание, вызываемое ВГС** – РНК-овым флавивирусом, сходное по эпидемиологическим и клиническим признакам с ВГВ, однако протекающее более легко и отличающееся при желтушных формах сравнительно быстрым обратным развитием болезни

Отличительные особенности ВГС:

- преимущественно парентеральный путь передачи (гепатит наркоманов), реже – другие пути (контактно-бытовой, половой, вертикальный)

- вирус ГС обладает прямым цитопатическим действием; биологические свойства вируса доминируют над иммунным ответом, что предрасполагает к хронизации процесса

- клинически чаще встречаются безжелтушные, субклинические и инаппарантные формы острого ВГС, которые переносятся без стационарного лечения и остаются нераспознанными, однако в 80-90% случаев переходят в хронический гепатит и у 20-30% больных - в цирроз печени

- серологически характерно обнаружение в крови РНК HCV (методом ПЦР), несколько реже – анти-HCV IgM и IgG

- при лечении острого ВГС во всех случаях необходима этиотропная противовирусная терапия

[**Вирусный гепатит А**](https://studopedia.ru/3_75300_virusniy-gepatit-a.html) **(ВГА,** [**болезнь Боткина**](https://studopedia.ru/7_180813_bolezn-botkina-ili-virusniy-gepatit.html)**)** – острая вирусная антропонозная болезнь с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся развитием паренхиматозного гепатита и доброкачественным циклическим течением.

**Этиология**: вирус гепатита А – РНК-содержащий [пикорнавирус](https://studopedia.ru/10_139742_pediatricheskie-aspekti-temi.html)

**Эпидемиология:** источник - больной всеми формами ВГА, лица с иннапарантной инфекцией, механизм передачи – фекально-оральный (при употреблении инфицированной воды и пищи, через грязные руки); наиболее восприимчивы к ВГА дети

**Патогенез:** внедрение ВГА в организм через слизистые ЖКТ --> гематогенный занос в гепатоциты --> влияние ВГА на ряд биохимических процессов в гепатоцитах, усиление перекисного окисления липидов --> цитолиз гепатоцитов с массивным поступлением в кровь печеночных ферментов, высвобождением антигенов вируса --> активация иммунной системы, интенсивной антителообразование -->[элиминация вируса](https://studopedia.ru/11_117766_virusniy-gepatit.html).

В зависимости от тяжести течения процесса выделяют:

**а) легкую форму ВГА** – слабо выраженные симптомы интоксикации или их отсутствие, малая выраженность желтухи и ее быстрое исчезновение через 2-3 нед, билирубинемия не превышает 100 мкмоль/л, протромбиновый индекс более 60%, быстрая нормализация АлАТ в течение 1 мес

**б) среднетяжелую форму ВГА** – умеренно выраженные симптомы интоксикации, умеренная гепатомегалия, исчезновение желтухи через 3-4 нед, билирубинемия от 100 до 200 мкмоль/л, протромбиновый индекс 50-60%, нормализация АлАТ в течение 1,5 мес

**в) тяжелую форму ВГА** – резко выраженные симптомы интоксикации (нарастающая общая слабость, сонливость, головокружение, анорексия вплоть до отвращения к пище, повторная рвота и др.), яркая желтушность кожи, исчезновение желтухи через 4 нед и более, билирубинемия выше 200 мкмоль/л, протромбиновый индекс менее 50%, нормализация АлАТ через 1,5 мес и более

**г) фульминантную форму ВГА** - быстрое, в течение часов - суток, развитие острой печеночной энцефалопатии с печеночной комой и летальным исходом; характерны высокие показатели активности аминотрансфераз, при этом АсАТ преобладает над АлАТ

[**Вирусный гепатит Е**](https://studopedia.ru/5_55135_virusniy-gepatit-e.html) **(ВГЕ)** – острая вирусная антропонозная инфекционная болезнь с фекально-оральным механизмом передачи (преимущественно водным путем), острым циклическим течением и частым развитием печеночной энцефалопатии у беременных.

**Этиология:** вирус ГЕ – РНК-содержащий вирус.

**Эпидемиология:** источник – больные любыми формами ВГЕ, [механизм заражения](https://studopedia.ru/7_61933_glava--profilaktika-infektsionnih-zabolevaniy.html) – фекально-оральный (чаще через воду); характерны взрывообразные водные вспышки заболевания в эндемичных районах каждые 7-8 лет

**Патогенез**: сход с патогенезом ВГА, вирус ГЕ обладает прямым цитопатическим эффектом на гепатоциты

**2. Клиника. Осложнения.**

**Вирусный гепатит В (ВГВ) .**

**Клиника острого ВГВ:**

1. инкубационный период в среднем 60-120 дней (от 42 до 180 дней)

2. преджелтушный период (7-14 дней):

- умеренные симптомы интоксикации (общее недомогание, слабость, разбитость, утомляемость, головная боль к вечеру, нарушение сна) без значительного повышения температуры тела

- умеренно выраженные диспепсические явления (ухудшение аппетита, горечь во рту, снижение вкусовых ощущений, тошнота, иногда рвота, тяжесть и тупые боли в эпигастральной области и правом подреберье)

- у четверти больных – артралгии в крупных суставах (чаще ночью), уртикарные высыпания и зуд кожи

3. желтушный период (3-4 нед):

- нарастание явлений интоксикации

- нарастание диспепсических явлений (обложенность и отечность языка, горечь во рту, тошнота, реже рвота, снижение аппетита вплоть до анорексии, болезненность в правом подреберье более выраженная и продолжительная, иногда вплоть до резких болей)

- постепенное нарастание желтухи с максимумом на 2-3-й неделе; желтуха интенсивная, на высоте сопровождается ахоличным калом, темной мочой

- печень всегда увеличена, консистенция несколько уплотнена, при пальпации гладкая; у трети больных отмечается увеличение селезенки

- могут быть проявления геморрагического синдрома (петехиальная сыпь на коже, носовые кровотечения, кровоизлияния в местах инъекций, «дегтеобразный» стул, рвота с примесью крови)

4**.** период реконвалесценции (от 3-4 нед до 6 мес) – сопровождается появлением аппетита, уменьшением желтухи, окрашиванием кала и посветлением мочи, могут сохраняться астенизация, гепатомегалия, гипербилирубинемия, гиперферментемия (при легкой форме аминотрансферазы нормализуются к 30-35 дню, при среднетяжелой – к 40-50 дню, при тяжелой – к 60-65 дню)

**ВГС -**  клинически чаще встречаются безжелтушные, субклинические и инаппарантные формы острого ВГС, которые переносятся без стационарного лечения и остаются нераспознанными, однако в 80-90% случаев переходят в хронический гепатит и у 20-30% больных - в цирроз печени

**Вирусный гепатит А (ВГА, болезнь Боткина).**

Клиническая картина ВГА:

1. инкубационный период (в среднем 15-30 дней)

2. преджелтушный период (4-7 дней):

- начало заболевания может протекать в нескольких клинических вариантах:

а) гриппоподобный – острое начало с быстрого повышения температуры до 38-39°С, часто с ознобом, в течении 2-3 дней, жалобы на головную боль, боли в мышцах и суставах, иногда небольшой насморк, болезненные ощущения в ротоглотке

б) диспепсический – постепенное начало со снижения или исчезновения аппетита, боли и тяжесть в подложечной области или правом подреберье, тошнота, рвота, иногда учащение стула до 2-5 раз/сут

в) астеновегетативный – постепенное начало со снижения работоспособности, слабости, сонливости, раздражительности, головной боли, головокружений

г) смешанный – сочетание признаков нескольких синдромов

- отечность и обложенность языка, пальпаторно увеличение, уплотнение и повышение чувствительности печени, часто увеличение селезенки

- за 2-3 дня до появления желтушности склер и кожных покровов темнеет мочи, испражнения становятся более светлыми (гипохоличными)

3. желтушный период (в среднем около 2 нед):

- появляется вначале желтушность склер, слизистых ротоглотки, затем и кожи; интенсивность желтухи быстро нарастает, достигая максимума на 5-7 день, цвет мочи становится все более темным, испражнения бесцветными (ахоличными); желтуха держится 4-5 дней, затем кал постепенно темнеет, моча светлеет, интенсивность желтухи быстро падает (дольше всего сохраняется желтушность склер)

- характерны нормализация температуры тела, уменьшение астеновегетативных и диспепсических проявлений к моменту появления желтухи (дольше всего могут сохраняться общая слабость, снижение аппетита, чувство тяжести в правом подреберье)

- печень увеличена, выступает из подреберья на 2-4 см, уплотнена, с закругленным краем, чувствительным при пальпации

- характерны брадикардия, нормальное или несколько сниженное АД, ослабленный 1-ый тон сердца на верхушке

4. период реконвалесценции (1-3 мес) – быстро улучшается общее состояние, ослабевают признаки нарушения пигментного обмена (исчезает желтушность кожи и слизистых, моча и кал приобретают обычную окраску, постепенно нормализуется БАК)

Циклическое течение наблюдается в 90-95% случаев, в 5% болезнь приобретает волнообразный характер в виде одного или двух обострений (обычно в пределах 1-3 мес от начала болезни), при этом усиливаются признаки, характерные для разгара ВГА (ухудшается общее состояние, усиливаются неприятные ощущения в области печени, исчезает аппетит, темнеет моча, обесцвечивается кал, нарастает интенсивность желтушности кожи, повышается активность АлАТ). ВГА заканчивается, как правило, полным выздоровлением, хронизации не бывает.

В зависимости от тяжести течения процесса выделяют:

а) легкую форму ВГА – слабо выраженные симптомы интоксикации или их отсутствие, малая выраженность желтухи и ее быстрое исчезновение через 2-3 нед, билирубинемия не превышает 100 мкмоль/л, протромбиновый индекс более 60%, быстрая нормализация АлАТ в течение 1 мес

б) среднетяжелую форму ВГА – умеренно выраженные симптомы интоксикации, умеренная гепатомегалия, исчезновение желтухи через 3-4 нед, билирубинемия от 100 до 200 мкмоль/л, протромбиновый индекс 50-60%, нормализация АлАТ в течение 1,5 мес

в) тяжелую форму ВГА – резко выраженные симптомы интоксикации (нарастающая общая слабость, сонливость, головокружение, анорексия вплоть до отвращения к пище, повторная рвота и др.), яркая желтушность кожи, исчезновение желтухи через 4 нед и более, билирубинемия выше 200 мкмоль/л, протромбиновый индекс менее 50%, нормализация АлАТ через 1,5 мес и более

г) фульминантную форму ВГА - быстрое, в течение часов - суток, развитие острой печеночной энцефалопатии с печеночной комой и летальным исходом; характерны высокие показатели активности аминотрансфераз, при этом АсАТ преобладает над АлАТ

**Вирусный гепатит Е (ВГЕ)**

Клиническая картина – протекает как ВГА, но имеет некоторые отличия:

- инкубационный период чаще около 1 мес

- преджелтушный период короткий (5-6 дней), без лихорадочной реакции, с выраженными диспепсическими проявлениями (отсутствие аппетита, тошнота, рвота, тяжесть и различной интенсивности ноющие боли в правом подреберье, у трети больных – диарея), синдромом общей интоксикации

- с появлением желтухи синдром общей интоксикации не уменьшается, всегда имеется значительное увеличение печени, потемнение мочи и ахолия кала, возможны холестатические формы желтухи с выраженным кожным зудом

- у женщин во 2-ой половине беременности часто протекает злокачественно по фульминантному типу с быстрым развитием массивного некроза печени и острой печеночной энцефалопатии, ДВС-синдромом, ОПН

**3. Лабораторные методы исследования. Методы диагностики.**

Вирусный гепатит В (ВГВ)

- в ОАК лейкопения с лимфо- и моноцитозом, сниженное до 2-4 мм/ч СОЭ

- в БАК стойкая и выраженная гипербилирубинемия (особенно на 2-3-й неделе желтушного периода), повышение активности АлАТ и АсАТ, снижение ПТИ

- при серологическом исследовании крови обнаруживаются HBsAg, анти-НВс IgM

- при тяжелом течении постепенно нарастают признаки печеночной недостаточности

Диагностика ВГВ:

1) данные эпидемиологического анамнеза (гемотрансфузии, хирургические вмешательства и др.) и особенности клинической картины (постепенное начало, длительный преджелтушный период, аллергические высыпания на коже, отсутствие улучшения самочувствия или его ухудшение с появлением желтухи, длительный желтушный период с медленным исчезновением симптомов заболевания в периоде реконвалесценции)

2) серологические реакции: наиболее ранний маркер ВГВ, появляющийся в крови в инкубационном периоде, HBsAg, также рано обнаруживают ДНК HBV (указывает на вирусемию), HBeAg, анти-НВс IgM; при благоприятном течении быстро исчезает вначале HBeAg с появлением анти-НВе, затем HBsAg с появлением анти-HBs, вместо ранних анти-НВс IgM появляются поздние анти-НВс IgG (могут циркулировать в крови годами, часто являясь единственным маркером перенесенного ГВ, т.к. antiHBs при остром ВГВ не развиваются у 15% реконвалесцентов, а в течение 6 лет после заболевания могут исчезать у 20% переболевших).

Длительная циркуляция (более 3 мес) HBeAg, ДНК HBV, а также анти-НВс IgM и HBsAg в стабильно высоком титре свидетельствуют о затяжном течении инфекционного процесса и высокой вероятности хронизации; о развитии хронического ВГВ следует также думать при выявлении HBsAg в стабильном титре на протяжении 6 мес. и более от начала заболевания даже при отсутствии маркеров активной вирусной репликации (HBeAg, ДНК HBV, анти-НВс IgM), клинической симптоматики и при нормальных биохимических показателях, в этом случае для уточнения диагноза показана пункционная биопсия печени

При адекватном ответе на вакцинацию против ВГВ в крови обнаруживают анти-HBs на уровне 10 mIU/мл и выше в сочетании с отсутствием анти-НВс.

Анти-НВс IgG могут циркулировать в крови годами, часто являясь единственным маркером перенесенного ГВ, т.к. серологическое исследование может попасть в фазу «серонегативного окна», когда HBsAg уже отсутствует, a antiHBs еще не появились, кроме того)

**Вирусный гепатит ВГС**

Отличительные особенности ВГС:

- преимущественно парентеральный путь передачи (гепатит наркоманов), реже – другие пути (контактно-бытовой, половой, вертикальный)

- вирус ГС обладает прямым цитопатическим действием; биологические свойства вируса доминируют над иммунным ответом, что предрасполагает к хронизации процесса

- клинически чаще встречаются безжелтушные, субклинические и инаппарантные формы острого ВГС, которые переносятся без стационарного лечения и остаются нераспознанными, однако в 80-90% случаев переходят в хронический гепатит и у 20-30% больных - в цирроз печени

- серологически характерно обнаружение в крови РНК HCV (методом ПЦР), несколько реже – анти-HCV IgM и IgG

- при лечении острого ВГС во всех случаях необходима этиотропная противовирусная терапия

**Вирусный гепатит А (ВГА, болезнь Боткина)**

- в ОАК: лейкопения, нейтропения, относительный лимфо- и моноцитоз, нормальная или замедленная СОЭ

- в БАК повышено содержание общего билирубина (в основном за счет прямого), резко нарастает активность аминотрансфераз (особенно АлАТ), увеличены показатели тимоловой пробы, снижен протромбиновый индекс

- при серологическом исследовании крови определяются анти-HAV IgM

Диагностика ВГА:

1) данные эпидемиологического анамнеза (пребывание в очаге ВГА за 15-30 дней до заболевания), особенности клинической картины (острое начало, короткий преджелтушный период, диспепсические и астеновегетативные явления, быстрое развитие желтухи с улучшением общего состояния)

2) общеклинические исследования: ОАК (лейкопения, нейтропения, относительный лимфомоноцитоз, замедление СОЭ), БАК (билирубинемия чаще не выше 100 мкмколь/л, раннее и длительное повышение АлАТ), ОАМ (положительная качественная реакция на уробилин и желчные пигменты)

3) серологические исследования методом ИФА (выявление анти-HAV IgM в течение первых 2-3 нед болезни и/или четырехкратное и более выраженное нарастание титра анти-HAV IgG, взятых в желтушном периоде болезни и в периоде реконвалесценции)

**Вирусный гепатит Е (ВГЕ)** – Диагностика: как при ВГА + серологическое исследование (выявление анти-HEV IgM), лечение: как при ВГА.

- в ОАК: лейкопения, нейтропения, относительный лимфо- и моноцитоз, нормальная или замедленная СОЭ

- в БАК повышено содержание общего билирубина (в основном за счет прямого), резко нарастает активность аминотрансфераз (особенно АлАТ), увеличены показатели тимоловой пробы, снижен протромбиновый индекс

- при серологическом исследовании крови определяются анти-HAV IgM