Содержание

[Введение](#_Toc328255891)

[Глава 1. Обзор литературы](#_Toc328255892)

[1.1 Виды гепатита](#_Toc328255893)

[1.2 Пути заражения, диагностика и симптомы гипатита](#_Toc328255894)

[1.3 Лечение и профилактика гепатитов](#_Toc328255895)

[Глава 2. Материалы и методы исследования](#_Toc328255896)

[2.1 Общая характеристика гепатита С](#_Toc328255897)

[2.2 Исследование и его методы](#_Toc328255898)

[2.3 Методы определения зараженных клеток](#_Toc328255900)

[Глава 3. Результаты исследования и их обсуждение](#_Toc328255901)

[3.1 Изучение статистика заболеваемости гепатитом по Республике Хакасия](#_Toc328255902)

[3.2 Собственные исследования](#_Toc328255903)

[Выводы](#_Toc328255904)

[Список использованной литературы](#_Toc328255905)

[Приложения](#_Toc328255906)

Введение

Актуальность.

Вирусные гепатиты человека представляют традиционно трудную глобальную проблему, все еще далекую от своего решения. Согласно расчетным данным ВОЗ в разных странах мира вирусными гепатитами инфицированы сотни миллионов человек. Это существенно превышает распространенность ВИЧ-инфекции но, вместе с тем, не привлекло к себе должного внимания. На современном этапе, как и в более ранний период, сохраняется высокий эпидемический потенциал всех известных вирусных гепатитов - А, В, С, D, E, G, включающих нозологически самостоятельные инфекционные заболевания, характеристика которых весьма разнообразна. Объединяющим началом является гепатотропность возбудителей, определяющая развитие избирательного поражения печени. Вирусные гепатиты A, B, C, D, E, G отличаются по всем аспектам - таксономической принадлежности вирусов, механизму заражения и путям их передачи, патогенезу и иммуногенезу, клиническим проявлениям, тяжести течения и исходам, вероятности хронизации и малигнизации, критериям специфической диагностики, разной программе терапии и профилактики.

Современный этап называют «золотой эрой» изучения проблемы вирусных гепатитов. Благодаря использованию методов вирусологии, молекулярной биологии, генной инженерии, в частности рекомбинантной технологии, раскрылись новые горизонты понимания проблемы и дальнейшего ее изучения.

Удостоенное Нобелевской премии открытие «австралийского антигена» было первым в цепи блестящих исследований, сделавших неизвестное известным.

Воплотилась давняя мечта клиницистов о раздельной специфической диагностике вирусных гепатитов разной этиологии не путем исключения или косвенных признаков, а на основе прямых исследований с использованием высокоспецифичных и высокочувствительных тест-систем. Использование новых методов исследования показало, что «гепатитный алфавит» еще далеко не исчерпан. Остается ниша вирусных гепатитов ни A, ни B, ни C, ни D, ни E, ни G, вызываемых иными возбудителями.

Объектом работы является изучение и сравнение типов вирус гепатита.

Предметом возможности современной диагностики гепатитов, особенно гепатитов С. А так же новые изыскания лабораторных возможностей для подбора адекватной терапии ВГС.

Цели исследования.

Целью работы является рассмотрение типов гепатита, а также выделение самого значимого в эпидимиологии нашего времени - гепатита С.

Задачи:

* Провести анализ гепатитов (симптомы, клиника, лечение);
* Проанализировать современные подходы к диагностике гепатита С;
* Проанализировать статистику заболеваемости гепатитами в Республике Хакасия.

Глава 1. Обзор литературы

* 1. Виды гепатита

Определение вирусные гепатиты: воспалительное изменение в ткани печени, которое характеризуется как морфолическими, так и лабораторными изменениями.

Клиническая классификация.

1. По форме:
* типичная: желтушная с цитолитическим синдромом; желтушная с холестатическим синдромом;
* атипичная: безжелтушная; субклиническая; стертая; холестатическая.
1. По тяжести:
* легкая;
* среднетяжелая;
* тяжелая (молниеносная);
* фульминантная (злокачественная форма).
1. По течению:
* острое (до 3 месяцев): циклическое; обостряющееся; рецидивирующее;
* затяжное (от 3 до 6 месяцев);
* хроническое (более 6 месяцев): персистирующее; активное (агрессивное) + холестатическое и липоидное.

Выделяют 4 основных клинико-биохимических синдрома:

* синдром цитолиза, характеризующийся повышением уровня прямого билирубина и аланинаминотрансферазы в крови больного;
* синдром холестаза, характеризующийся повышением уровня прямого билирубина, холестерина и щелочной фосфатазы в крови;
* синдром мезенхимально-воспалительный, который характеризуется увеличением скорости оседания эритроцитов, уровня гамма-глобулина и уменьшением сулемовой пробы крови;
* гепатопривный синдром характеризуется снижением уровней альбумина, холестерина, прокоагулянтов (факторов II, V, VII, X) и фибриногена в крови.
	1. Пути заражения, диагностика и симптомы гипатита

Этиология, эпидемиология, патогенез.

Вирусный гепатит А. Вирус гепатита А относится к семейству Picornaviridae, содержит РНК, имеет 7 генотипов. Вирус гепатита А (HAV) относительно устойчив во внешней среде, чувствителен к действию стандартных растворов хлорамина, формалина и к ультрафиолетовому облучению, мгновенно погибает при кипячении.

Источником инфекции острого вирусного гепатита А (ОВГА) является больной человек, который максимально заразен в преджелтушном периоде болезни. Особенно опасны больные с бессимптомной и стертой формами болезни. Основной путь передачи — фекально-оральный.

Наиболее восприимчивый коллектив — люди молодого возраста до 35 лет. На долю детей приходится более 60 % случаев заболеваний, чаще болеют дети 3—7 лет. Иммунитет после перенесенного гепатита А стойкий, пожизненный. Характерны сезонные (осень—зима) подъемы и периодичность заболевания (Приложение А).

В настоящее время принята вирусноиммуногенетическая теория патогенеза, согласно которой разнообразие форм связывают с особенностями иммунного ответа на внедрение вируса. Вирусная инфекция и процессы аутоиммунизации обусловливают генерализованную реакцию ретикулоэндотелиальной системы (лимфаденопатия, гиперплазия селезенки, аллергические реакции).

Вирусы через желудочно-кишечный тракт достигают печени, где и происходит их репликация. Гепатоциты повреждаются за счет запускаемых вирусами иммунопатологических радикалов, вызывающих активацию перекисного окисления липидов и повышение проницаемости мембран гепатоцитов. Так возникает центральное звено в патогенезе гепатита А — синдром цитолиза. Происходит перемещение биологически активных веществ (ферментов, донаторов энергии, ионов калия и др.) по градиенту концентрации. В сыворотке крови повышается уровень печеночно-клеточных ферментов с цитоплазматической, митохондриальной, лизосомальной и другой локализацией. Нарушаются все виды обмена веществ (белковый, липидный, углеводный, энергетический, пигментный) и процессы детоксикации. Наблюдается распад гепатоцитов и высвобождение печеночных антигенов. За этим процессом следует стимуляция Т- и В-систем иммунитета с формированием специфической сенсибилизации Т-лимфоцитов к печеночному липопротеину, а также образование противопеченочных аутоантител. Механизмы аутоагрессии при гепатите А в полной мере не реализуются, поэтому тяжелые формы при этом гепатите, как правило, практически не встречаются. Активация всех звеньев иммунной системы приводит к быстрому накоплению противовирусных антител, которые способствуют прекращению репликации вирусов, что в конечном итоге приводит к очищению организма человека от вирусов. Адекватный иммунный ответ обеспечивает сравнительно благоприятное течение заболевания и полное выздоровление [12].

Вирусный гепатит В. Острый вирусный гепатит В может протекать в виде моноинфекции или коинфекции (при присоединении дельта (альфа)-агента). Согласно десятому пересмотру Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), принятой ВОЗ в 1995 г., в первом случае диагноз формулируют как острый вирусный гепатит В без альфа-агента, а во втором — как острый вирусный гепатит В с альфа-агентом.

Гепатит В вызывается ДНК-содержащим гепаднавирусом (HBV). Структура вируса включает четыре антигена, из которых три основные:

* НВсАg — сердцевидный, ядерный;
* НВеАg — антиген инфекционности;
* НВsAg — поверхностный антиген, образующий наружную оболочку.

HBsAg, HBeAg, анти-HB IgM, специфическая вирусная ДНК и ДНК-полимераза являются маркерами активно текущей инфекции. Анти-HBs IgG выявляют в крови при завершившейся инфекции. Длительная персистенция HBsAg и HBeAg в организме больного свидетельствует о возможном развитии хронического процесса.

Существуют мутантные типы вируса гепатита В — его генетические варианты, отличающиеся по нуклеотидным последовательностям ДНК. У больных, зараженных мутантными штаммами вируса, наблюдаются более высокие темпы прогрессирования болезни, чаще чем в случаях заражения «диким» вирусом гепатита В, часто возникает цирроз печени. Пациенты, инфицированные мутантным штаммом вируса, хуже поддаются лечению препаратами интерферона.

Вирус не оказывает прямого цитопатического действия на гепатоциты, а вызывает различные иммунные реакции. Вирус высокоустойчив к действию высоких и низких температур, выдерживает кипячение в течение 10 мин, устойчив к действию многих химических веществ и ультрафиолетового облучения [13].

Источниками инфекции являются больные острым и хроническим гепатитом В, носители HBsAg. Наибольшую эпидемиологическую опасность представляют носители HBsAg.

HBsAg выявляют в крови, ликворе, слезах, слюне, желчи, грудном молоке, вагинальном содержимом, моче и фекалиях. Реальную эпидемиологическую опасность представляют кровь, сперма и слюна, поскольку в других секретах концентрация вируса незначительна. Для эффективного заражения достаточно 7 — 10 мл инфицированной сыворотки крови.

Основные пути передачи: парентеральный, половой и трансплацентарный.

Восприимчивость к гепатиту В высокая (90 %) во всех возрастных группах — от детей до стариков. В результате перенесенного гепатита В формируется стойкий пожизненный иммунитет. Сезонные колебания заболеваемости не характерны.

Патогенез острого вирусного гепатита В сложен. Репликация ДНК HBV (продукция вирусных антигенов) связана со многими механизмами, одним из которых, по-видимому, может быть возникновение мутаций в геноме HBV. HBV проходит репликативную и интегративную стадии. Гепатотропность вируса способствует развитию фокального некроза гепатоцитов (иммунного цитолиза). Прогрессирующий некроз гепатоцитов лежит в основе злокачественных форм гепатита и развития острой печеночной недостаточности. В прогрессировании вирусного гепатита большую роль играют аутоиммунные механизмы, запускающие каскады реакций с высвобождением свободных радикалов и активацией процессов перекисного окисления липидов, биологически активных веществ; с изменением кислотно-щелочного и электролитного баланса развивается дисбаланс иммунной, калликреин-кининовой и других систем организма.

Заболевание относят к разряду иммунологически опосредованных инфекций, при которых происходит активация Т- и В-клеточной систем иммунитета, формирование аутоиммунных комплексов. Повреждающее действие оказывают циркулирующие аутоиммунные комплексы, состоящие из антигенов вируса и антител к ним. С циркулирующими иммунными комплексами связывают внепеченочные поражения при остром вирусном гепатите В (узелковый периартериит, гломерулонефрит и т.д.). Характер течения болезни и ее исход определяются в большой степени системой HLA макроорганизма больных. Элиминация вирусов осуществляется главным образом за счет иммунных механизмов.

Механизмы развития печеночной комы при вирусных гепатитах различны. Выделяют гипериммунную, эндогенную и метаболическую печеночные комы.

В механизме гипериммунной комы главное значение имеет бурное взаимодействие антигенов со специфическими антителами с образованием иммунных комплексов, активация перекисного окисления липидов мембран гепатоцитов, образование биологически активных веществ, развитие ДВС-синдрома, отек и набухание вещества головного мозга [3].

В механизме эндогенной комы ведущее значение имеют токсические вещества, высвобождающиеся непосредственно из распадающейся печеночной паренхимы. У больных с хроническим гепатитом и циррозом печени развивается метаболическая кома. Происходит постепенное выключение печени из обменных процессов, в результате чего в крови накапливаются продукты, образующиеся в ходе обмена веществ и поступающие из кишечника.

Вирусный гепатит С. Гепатит С вызывается РНК-содержащим вирусом из семейства флавивирусов. Существует 6 генотипов и более 50 субтипов вируса гепатита (HCV). Геном вируса представлен одноцепочечной линейной РНК, отличительной особенностью которой является генетическая неоднородность, обусловленная быстрой замещаемостью нуклеотидов. Вирус гепатита С менее устойчив к воздействию физико-химических средств по сравнению с вирусом гепатита В: при кипячении сохраняется в течение 2 мин.

Источники инфекции, пути передачи и восприимчивый коллектив не отличаются от таковых при гепатите В. Распространение острого вирусного гепатита С (ОВГС) естественными путями (от матери к плоду, половым путем) происходит гораздо менее интенсивно, чем острого вирусного гепатита В (ОВГВ), так как концентрация вируса в крови, сперме и других биологических субстратах существенно ниже. Сезонные колебания заболеваемости не характерны.

Особенности биологических свойств HCV обеспечивают отличия патогенеза ВГС от ВГВ. Обязательным условием развития инфекции является проникновение вируса в гепатоциты, где и происходит его репликация. HCV обладает прямым цитопатическим действием и вызывает иммунологические реакции.

В патогенезе ОВГС иммунопатологический компонент выражен сильнее, чем при ВГВ. Повреждение гепатоцитов связано с цитоксическим действием Т-лимфоцитов, узнающих антигены вируса на мембранах инфицированных клеток. На этапе острой инфекции репродукция HCV происходит, по-видимому, лишь в гепатоцитах, а хронизацию инфекции определяет также инфицирование лимфоидных клеток [5].

Однако быстрой санации гепатоцитов от вируса не происходит, что обусловлено его слабой иммуногенностью. Что вызывает развитие ХВГС.

В результате изменчивости генома HCV внутри одного генотипа образуется большое количество мутантных, генетически отличающихся друг от друга вариантов вируса — квазивидов HCV, которые циркулируют в организме хозяина. С наличием квазивидов связывают «ускользание» вируса от иммунного ответа, длительную его персистенцию в организме человека и формирование хронического гепатита, а также резистентность к интерферонотерапии. Вызываемая HCV «Т-клеточная энергия» в значительной степени блокирует хелперную и цитотоксическую активность, что также способствует хронизации инфекционного процесса.

Вирусный гепатит D. Заражение HBV и HDV может произойти одновременно, и тогда разовьется коинфекция (острый гепатит В с альфа-агентом); с другой стороны, HDV может поражать носителя HBsAg, реконвалесцента ВГВ и больного хроническим гепатитом В, и тогда разовьется суперинфекция (острая альфа-суперинфекция вирусоносителя гепатита В).

Гепатит D вызывается РНК-содержащим вирусом (HDV). Этот мелкий вирус не имеет собственной оболочки и использует оболочку вируса гепатита В, его поверхностный антиген. Он не принадлежит ни к одному из известных семейств вирусов. Существует три генотипа HDV. HDV стоек к нагреванию, к действию кислот, но инактивируется щелочами и протеазами.

Источники инфекции: больные острым и хроническим гепатитом D, носители HDV.

Основные пути передачи: парентеральный, половой и трансплацентарный.

Восприимчивы к дельта-инфекции лица, не болевшие гепатитом В, а также носители HBV (носители HBsAg и больные хроническим гепатитом В). Наибольшая восприимчивость отмечается у детей раннего возраста и у людей с хроническим гепатитом В. Сезонность не характерна.

Инфекционный процесс, обусловленный HDV, проявляется прежде всего появлением HDV-Ag в крови. Дельта-антигенемия может быть кратковременной или продолжительной в зависимости от того, как произошло инфицирование и имеется ли интегрирование HDV в гены гепатоцита. HDV оказывает цитопатическое действие на гепатоциты. Он способен к репликации только в присутствии HBV, подавляя его активность и способствуя его элиминации, поэтому HDV-инфекция всегда протекает вместе с HBV-инфекцией.

Вирусный гепатит Е. Гепатит Е вызывается РНК-содержащим вирусом (НЕV), относящимся к семейству кальцивирусов. По сравнению с HAV он менее устойчив к химическим и термическим воздействиям.

Источник инфекции — больной человек. Хронического носительства НЕV и хронических форм острого вирусного гепатита Е (ОВГЕ) не описано. На территории России встречается редко, в основном в виде завозных случаев.

Основной путь передачи инфекции — фекально-оральный (доминирующая роль принадлежит водному пути передачи).

Восприимчивый коллектив: наибольший удельный вес приходится на людей в возрасте от 15 до 40 лет, и только 30 % составляют дети. После перенесенного заболевания формируется устойчивый иммунитет, но он не пожизненный.

Сезонность осенне-зимняя в странах с умеренным климатом; в жарких странах заболеваемость выше в сезон дождей [9].

Патогенез ОВГЕ подобен патогенезу ОВГА. НЕV оказывает цитолитическое действие на гепатоциты. В поражении печени участвуют также иммунные механизмы. Специфическим маркером ОВГЕ служат анти-НЕV IgM, определяемые в сыворотке крови. Дополнительное значение имеет обнаружение антигена вируса в фекалиях.

Вирусные гепатиты F и G. Гепатит F вызывается вирусом со свойствами аденовируса. Этиология, эпидемиология, патогенез и клиника в настоящее время мало изучены. Однако установлено, что клинико-эпидемиологические характеристики данного гепатита схожи с таковыми при ОВГА. Методы специфической диагностики вирусного гепатита не разработаны.

Гепатит G вызывается РНК-содержащим вирусом (HGV), относящимся к семейству флавивирусов, как и HCV. По разным данным, имеется 3—5 генотипов HGV. Однако HGV характеризуется значительно меньшей изменчивостью генома, чем HCV. Устойчивость к воздействию химических факторов внешней среды пока еще не изучена.

Источниками заражения служат больные острыми и хроническими вирусными гепатитами G, а также носители HGV.

Основные пути передачи: парентеральный, половой и трансплацентарный.

Восприимчивость к гепатиту G высокая. Среди наркоманов с парентеральным введением наркотиков восприимчивость составляет 85,2 %.

Патогенез ОВГG изучен недостаточно. Более чем у половины инфицированных обнаруживают нормальный уровень АлАТ и АсАТ в сыворотке крови, в связи с чем имеется предположение о том, что внедрение HGV в организм не всегда сопровождается поражением печени, т.е. отсутствует первичная гепатотропность HGV.

Изучается возможная связь HGV с некоторыми системными заболеваниями. Вирус закономерно выявляют в лимфоцитах периферической крови, в клетках слюнных желез. В первые 1—6 месяцев болезни в крови удается обнаружить лишь вирусную РНК, а после 5 месяцев появляются Е2-антитела. Считают, что появление Е2-антител свидетельствует о выздоровлении.

Острый вирусный гепатит ТТV (ОВГТТV). О гепатите ТТV (transfusion transmitted virus) заговорили несколько лет назад после описания 5 случаев посттрансфузионного гепатита, который развился у пациентов через 8—11 недель после переливания крови; при этом удалось получить ДНК нового вируса. К настоящему времени определили 3 генотипа и 9 субтипов этого вируса. Гепатит ТТV относят к инфекциям с парентеральным путем передачи. Однако заслуживает внимания факт выявления ДНК TTV в сыворотке крови и в фекалиях больных в острой фазе гепатита, в связи с чем высказано предположение о том, что ТТV может быть представителем группы энтерально передающихся гепатитов [11].

Дальнейшие исследования позволят более детально изучить этиологию, эпидемиологию, патогенез, клинику данного гепатита и разработать методы диагностики, лечения и профилактики гепатита ТТV.

Клиническая картина.

Вирусный гепатит А. Инкубационный период длится от 10 до 45 дней (чаще 15—30 дней). Преджелтушный период начинается остро, с повышения температуры тела до 38—39 °С, появления недомогания, слабости, тошноты, рвоты, головной боли, болей в правом подреберье и эпигастрии, ломоты в мышцах и костях. Снижается аппетит, отмечаются метеоризм, нарушения стула. Реже наблюдаются катаральные симптомы со стороны верхних дыхательных путей.

Выделяют несколько синдромов: астеновегетативный, диспептический, катаральный, артралгический, абдоминальный, геморрагический и смешанный. При гепатите А преобладают астеновегетативный, диспептический, катаральный синдромы.

Печень претерпевает максимальные изменения в преджелтушном периоде. Она увеличивается медленно и пальпируется со 2—3-го дня болезни. В конце этого периода печень становится более плотной и болезненной, возможно увеличение селезенки, отмечаются обесцвечивание кала и потемнение мочи. В моче повышается количество уробилина и появляются желчные пигменты. Продолжительность данного периода составляет 5—7 дней (с колебаниями от 2 до 14 дней).

Начало желтушного периода сопровождается улучшением состояния больного. В период желтухи симптомы интоксикации практически отсутствуют или слабо выражены, нормализуется температура тела. Желтуха начинается с окраски склер, затем кожи лица, туловища, твердого и мягкого неба, позднее — конечностей. Желтуха нарастает быстро — в течение 1—3 дней, а в последующие 5—10 дней сохраняется на достигнутом уровне и затем исчезает в обратном порядке. На высоте желтухи характерна брадикардия. Параллельно с нарастанием желтухи незначительно увеличиваются размеры печени, реже селезенки. Гепатомегалия сохраняется 4—8 недель. При пальпации печень чувствительная или болезненная, плотноватой консистенции. На протяжении всего желтушного периода сохраняется темная моча. Стул с исчезновением внутрипеченочного холестаза становится окрашенным. В сыворотке крови определяются гипербилирубинемия за счет преобладания связанной (прямой) фракции билирубина, гиперферментемия, характерно значительное (в 3—5 раз) повышение показателей тимоловой пробой. Характерны гематологические сдвиги: лейкопения, относительный лимфоцитоз и моноцитоз, нормальная или замедленная СОЭ.

Длительность желтушного периода в среднем составляет две недели (с колебаниями от 5 до 20 дней).

Период реконвалесценции характеризуется удовлетворительным состоянием больного. У больного могут сохраняться увеличенная печень и повышенное содержание ферментов в крови. Продолжительность этого периода — 1—3 месяца.

Тяжесть клинической формы острого вирусного гепатита А и других вирусных гепатитов следует оценивать в начальном периоде заболевания, но не раньше, чем разовьются все клинические симптомы болезни. При оценке тяжести клинической формы принимают во внимание:

* степень выраженности общей интоксикации;
* состояние печени (параллельно интоксикации);
* степень выраженности желтушности (параллельно интоксикации);
* результаты биохимических исследований.

Легкая форма характеризуется слабо выраженными симптомами интоксикации и общим удовлетворительным состоянием больного в разгаре болезни, незначительными субъективными жалобами, умеренной желтухой с длительностью 1—2 недели, небольшим увеличением печени (до 3 см из-под края реберной дуги), редко — селезенки. У детей в крови содержание общего билирубина не выше 80—85 мкмоль/л, активность ферментов повышена в 3—5 раз, протромбиновый индекс и сулемовый титр в норме или на границе нормы. У взрослых билирубинемия не превышает 85—100 мкмоль/л [15].

Среднетяжелая форма характеризуется умеренно выраженной интоксикацией. Желтуха более интенсивная и продолжительная — 3—4 недели. Печень выступает из подреберья на 3—5 см. У детей уровень билирубинемии составляет 80—179 (210) мкмоль/л, активность ферментов повышена в 6—10 раз, снижены протромбиновый индекс (70—60 %), сулемовый титр (до 7,6 ЕД). У взрослых билирубинемия достигает 200 мкмоль/л.

Тяжелая форма очень редко встречается при остром вирусном гепатите А. Выражены симптомы интоксикации и желтуха. Длительность желтухи превышает 4 недели. Печень определяется из подреберья на 5 см и более. Преджелтушный период при тяжелой форме не отличается от такового при среднетяжелой форме. Отличия начинаются с желтушного периода. При среднетяжелой форме с появлением желтухи симптомы интоксикации ослабевают, при тяжелой форме они не только не ослабевают, но и могут усилиться. Отмечаются апатия, заторможенность, повторная рвота, у детей старшего возраста — брадикардия, у маленьких детей — тахикардия, геморрагические высыпания, носовые кровотечения, пастозность тканей, значительное снижение диуреза. Желтуха у них интенсивная и сохраняется 3—4 недели. Уровень билирубинемии больше 170 мкмоль/л, активность ферментов в 10 и более раз превышает норму, протромбиновый индекс падает до 40 %, а сулемовый титр — до 1,4—1,2 ЕД. Повышается содержание бета-липопротеидов (до 70—72 ЕД). У взрослых уровень билирубинемии превышает 200 мкмоль/л.

Атипичные формы острого вирусного гепатита А. Для субклинической (инаппарантной) формы характерно полное отсутствие клинических проявлений. Диагноз ставится контактным в очагах инфекции, у которых при обследовании определяют кратковременное повышение активности ферментов и положительную серологическую реакцию.

К безжелтушным относят формы, при которых отсутствуют клинические и лабораторные признаки желтухи. Симптомы интоксикации в преджелтушном периоде отсутствуют или слабо выражены. В желтушном периоде сохраняется гепатомегалия (печень выступает из подреберья на 1—3 см), изменения окраски кала и мочи практически не наблюдаются. Содержание билирубина в крови не выше 20 мкмоль/л. Активность ферментов повышается в 3—5 раз.

При стертой форме симптомы преджелтушного и желтушного периодов слабо выражены. Желтуха может быть общей, но держится кратковременно — в течение суток. Чаще желтуха носит локальный характер: окрашиваются только склеры или наряду с ними кожа мочек ушей, носогубного треугольника, живота, подмышечных и паховых областей. Гепатомегалия небольшая. Кратковременно появляются темная моча и обесцвеченный кал (до 3—4 дней). Билирубинемия — до 40 мкмоль/л, активность ферментов повышается в 3—5 раз.

Холестатическая форма по своим проявлениям в преджелтушном периоде, как правило, соответствует среднетяжелой форме. С момента появления желтухи симптомы интоксикации уменьшаются, а затем исчезают. Желтушность кожи и склер продолжает нарастать, достигает значительной интенсивности и держится в течение 45—110 дней. У больных появляется и усиливается зуд кожных покровов, в силу чего на коже имеются расчесы. Печень увеличивается умеренно, безболезненная или малоболезненная при пальпации. Моча интенсивно темная, кал ахоличный. Количество билирубина в крови повышается до 300 мкмоль/л, превалирует связанный билирубин. Активность ферментов невелика (увеличивается в 2—3 раза). Значительно повышены цифры биохимических показателей, отражающих холестаз (щелочная фосфатаза, альдолаза, холестерин и т.д.).

Вирусный гепатит В. Инкубационный период составляет от 6 недель до 6 месяцев (обычно 2—4 месяца) [17].

Преджелтушный период характеризуется постепенным началом, температура чаще повышается в конце этого периода до субфебрильных цифр или остается нормальной (особенно у детей). Такие симптомы, как артралгия, различные аллергические сыпи, экзантема типа крапивницы, чаще встречаются при остром вирусном гепатите В.

У детей старшего возраста и взрослых отмечаются недомогание, слабость, быстрая утомляемость, снижение аппетита, тошнота, рвота, чувство тяжести или тупые боли в правом подреберье. При осмотре обнаруживают увеличенную печень, реже — селезенку. В сыворотке крови может быть повышена активность АлАТ и АсАТ, обнаруживаются специфические маркеры HBsAg, анти-HBs IgM, HBеAg. У некоторых больных продромальные явления могут полностью отсутствовать, и потемнение мочи или желтушность склер служат первыми симптомами болезни.

Длительность преджелтушного периода при остром вирусном гепатите В составляет от 1 до 4 недель, в среднем — 10—14 дней.

Желтушный период практически ничем не отличается от такового при вирусном гепатите А. Однако среднетяжелые и тяжелые формы встречаются чаще при остром вирусном гепатите В (70 % случаев), а злокачественная форма болезни регистрируется только при остром вирусном гепатите В. Наблюдают выраженные и стойкие клинические симптомы болезни: нарастают слабость, тошнота, учащается рвота, отмечаются анорексия, головная боль и головокружения. Около 20 % больных жалуются на зуд кожи. Желтуха достигает своего максимума. Печень еще более увеличивается, уплотнена, умеренно чувствительна или болезненна при пальпации. Моча темная, кал обесцвеченный. Гипербилирубинемия и повышенная активность АлАТ и АсАТ в сыворотке крови. Показатели тимоловой пробы обычно в пределах нормы, а величина протромбинового индекса существенно снижена, особенно при тяжелой форме заболевания.

Длительность желтушного периода — от 1 недели до 2—3 месяцев и более.

Постжелтушный период (период реконвалесценции) при остром вирусном гепатите В также имеет свои особенности — он более продолжительный и с медленной нормализацией основных биохимических показателей. Продолжительность этого периода — 1—3 месяца.

Имеются различия в течении острого вирусного гепатита В: чаще встречается ациклическое затяжное течение болезни, в 10 % случаев течение заболевания хроническое, особенно после безжелтушных и субклинических форм болезни.

Возможно развитие злокачественной формы, осложняющейся печеночной комой.

Злокачественные формы гепатитов В, С и D встречаются почти исключительно у детей первого года жизни. Начальный период болезни обычно соответствует состоянию прекомы, затем следуют периоды, клинически проявляющиеся комой I и II.

Прекома — состояние с преобладанием симптомов со стороны центральной нервной системы в виде нарушения сознания, сопора, сонливости, адинамии, заторможенности или возбуждения, судорог, инверсии сна, анорексии, гипер- и гипорефлексии. Для этого состояния характерны повышение температуры тела, рвота, печеночный запах изо рта, уменьшение размеров печени, тахикардия, одышка, снижение диуреза, геморрагический синдром (рвота кофейной гущей, геморрагические высыпания на коже, кровоточивость из мест инъекций и др.). Продолжительность прекомы при остром течении злокачественной формы составляет 0,5—3 суток, при подостром — 2—14 суток [1].

Кома I характеризуется стойким отсутствием сознания, зрачки у больного сужены, с вялой реакцией на свет, усиливается тремор, учащаются судороги, сохраняются реакции на сильные болевые раздражители. Постоянно отмечаются геморрагический синдром, тахикардия, одышка, пастозность тканей, вздутие живота, резкое снижение диуреза, печеночный запах изо рта, печень мягкой консистенции у края реберной дуги. Длительность комы — 1—2 суток.

Отличительными признаками комы II являются полное отсутствие реакции на болевые раздражители, расширение зрачков без реакции на свет, арефлексия, расстройство дыхания по типу Куссмауля или Чейн-Стокса, периодически возникающие судороги, ухудшение качества пульса, тахи-, а затем брадикардия, падение артериального давления, недержания мочи и кала. Продолжительность комы II — до нескольких суток.

Вирусный гепатит С. Инкубационный период продолжается от 2 до 12 недель, но может варьироваться от нескольких дней до 26 недель.

Для ОВГС характерно преобладание безжелтушных форм; течение болезни может быть полностью бессимптомным. Синдром желтухи регистрируется в 14—37 % случаев. В целом ОВГС протекает значительно легче, чем другие острые вирусные гепатиты. При развитии клинических выраженных форм ОВГС протекает с теми периодами, что и другие острые вирусные гепатиты.

Начало заболевания обычно постепенное. Интоксикация в преджелтушном периоде отсутствует или слабо выражена, основными симптомами являются слабость, тошнота, снижение аппетита, иногда ощущение тяжести в эпигастрии и правом подреберье. Длительность преджелтушного периода составляет в среднем 10 дней.

В желтушном периоде признаки общей интоксикации незначительны. Проявления желтухи, как правило, минимальны. Практически у всех больных определяют увеличение печени и у 20 % больных — увеличение селезенки. При биохимическом исследовании диагностируют гипербилирубинемию и умеренное повышение уровня ферментов АлАТ и АсАТ. Продолжительность желтушного периода составляет от 10 до 20 дней (чаще 14 дней).

Несмотря на то, что ОВГС часто протекает в легкой форме, иногда могут возникать и фульминантные формы болезни. Злокачественные формы ОВГС описаны у лиц с иммунодефицитом, при наслоении ОВГС на хроническое заболевание печени и у детей при перинатальном инфицировании.

Характерной чертой ОВГС является частое (в 80—90 % случаев) развитие хронических форм и первичной гепатоцеллюлярной карциномы.

Из-за преобладания легких форм, значительного процента случаев хронизации болезни, а также из-за риска развития гепатокарциномы (в 3 раза выше, чем при гепатите В) гепатиту С присвоено определение «ласковый убийца».

Вирусный гепатит D.

1. Клиника коинфекции.

Клиническая симптоматика гепатита, развивающегося в результате коинфекции, не отличима от таковой при остром ВГВ, однако течение болезни, как правило, более тяжелое.

Длительность инкубационного периода колеблется от 6 недель до 6 месяцев.

Преджелтушный период начинается более остро — одновременно ухудшается общее самочувствие и появляются диспептические явления. У больных с коинфекцией чаще, чем у больных с острым ВГВ, возникают мигрирующие боли в крупных суставах. Почти у половины больных появляется боль в правом подреберье, что нетипично для больных острым ВГВ без альфа-агента. Другим отличием служит лихорадка, которая часто бывает выше 38 °С [3].

Продолжительность преджелтушного периода короче, чем при остром ВГВ без альфа-агента, и равна в среднем 5 дням.

Желтушный период: сохраняется или возникает субфебрильная температура, продолжает нарастать интоксикация, усиливаются боли в правом подреберье. Чаще, чем при остром ВГВ без альфа-агента, отмечаются высыпания, увеличивается селезенка. Характерной особенностью коинфекции является двухфазное течение заболевания с клинико-ферментативным обострением. Считают, что первая волна связана с активной репликацией HBV, а вторая волна — с репликацией HDV. Интервал между этими волнами составляет 15—32 дня. Соответственно, первая волна будет сопровождаться появлением маркеров активной репликации HBV, а вторая волна — маркерами репликации HDV. Довольно часто активность АсАТ выше активности АлАТ, а коэффициент де Ритиса больше единицы. Биохимические показатели отражают изменения, свойственные выраженному цитолизу: в крови значительно повышено количество билирубина за счет конъюгированного билирубина, активность ферментов намного выше, чем при остром ВГВ без альфа-агента. Эти изменения свидетельствуют о глубине повреждения гепатоцитов, вовлечении ядерных и митохондриальных структур. Показатели тимоловой пробы у больных с коинфекцией повышены, чего не наблюдается у больных с ОВГВ без альфа-агента.

Период реконвалесценции более продолжителен, чем при “чистом” ОВГВ. При нормализации клинико-биохимических показателей и элиминации HBsAg из крови коинфекция завершается и пациент выздоравливает.

Коинфекция протекает в основном в среднетяжелой форме, однако возможно развитие легкой и тяжелой форм. Может развиться фульминантный гепатит, заканчивающийся смертью.

Около трети случаев фульминантных форм острого ВГВ обусловлено сопутствующей HDV-инфекцией.

Хронический гепатит при коинфекции возникает с такой же частотой (3—6 %), как и при «чистом» остром ВГВ.

1. Клиника суперинфекции.

Инкубационный период длится 3—7 недель. Преджелтушный период начинается остро и протекает бурно. Появляются астеновегетативные и диспептические симптомы, отмечаются интенсивные боли в правом подреберье, рвота, артралгии, лихорадка. Могут наблюдаться различные проявления отечно-асцитического синдрома.

Желтушный период характеризуется нарастанием симптомов интоксикации, наличием лихорадки в течение 3—5 дней. Отмечается чувство тяжести в правом подреберье, увеличиваются отеки на голенях, определяется асцит. Практически у всех больных обнаруживают гепатоспленомегалию, причем размеры селезенки увеличиваются значительно, что не свойственно больным с «чистым» ОВГВ.

В крови определяется высокое содержание билирубина, активность ферментов значительно повышена и остается высокой дольше, чем при остром ВГВ без альфа-агента. В ранние сроки желтушного периода нарушается белково-синтетическая функция печени, что проявляется снижением сулемового титра и содержания альбуминов сыворотки крови при значительном увеличении гамма-глобулиновой фракции. Существенно повышается показатель тимоловой пробы [4].

Период реконвалесценции продолжительнее, чем при «чистом» ОВГВ. В течение нескольких месяцев сохраняются слабость, утомляемость.

При суперинфекции острый гепатит может быть тяжелым и даже фульминантным либо проявляться лишь повышением активности ферментов. В случаях возникновения рецидива у клинически стабильных носителей HBV всегда нужно иметь в виду возможность HDV-инфекции.

Отличительной особенностью суперинфекции является многоволновой характер болезни с повторными клинико-ферментативными обострениями, сопровождающимися лихорадкой в течение 1—2 дней, отечно-асцитическим синдромом и желтухой, появлением различных аллергических сыпей на коже. Выздоровление наступает редко.

Отличительные особенности суперинфекции от коинфекции:

* более тяжелое течение;
* немотивированная температурная реакция, которая объясняется накоплением HDV в печени и выходом в кровь (чаще у больных с хроническим гепатитом);
* обострения суперинфекции протекают со всеми симптомами острого гепатита;
* быстро развиваются лейкопения, тромбоцитопения, гематурия и нередко анемия.

Вирусный гепатит Е. Инкубационный период составляет 10—60 дней, чаще — 30—40 дней. По клиническим и биохимическим признакам ОВГЕ близок к ОВГА. Заболевание начинается остро, однако в преджелтушном периоде лихорадочная реакция не выражена. В это время регистрируются слабость, недомогание, снижение аппетита, у трети больных — тошнота и рвота. У большинства больных имеются боли в эпигастрии и правом подреберье, причем они иногда достигают значительной интенсивности, а в ряде случаев являются первым симптомом заболевания. Боли в суставах и уртикарная сыпь не характерны.

Продолжительность преджелтушного периода — от 1 до 9 дней, чаще — 3—4 дня.

С появлением желтухи, в отличие от ОВГА, симптомы интоксикации не исчезают. Больные по-прежнему жалуются на слабость, плохой аппетит, боли в эпигастрии и правом подреберье. Край печени выступает из подреберья на 3—6 см, в крови повышены количество билирубина и активность АлАТ и АсАТ. Желтушный период в неосложненных случаях длится 1—3 недели.

Период реконвалесценции длится 1—2 месяца, происходит постепенная нормализация клинико-биологическим показателей.

В большинстве случаев ОВГЕ протекает в легкой и среднетяжелой формах и заканчивается выздоровлением. Однако важной особенностью является то, что у части больных, особенно взрослых, ОВГЕ может протекать в тяжелых и фульминантных формах с развитием острой печеночной энцефалопатии и заканчиваться летально. Характерной особенностью тяжелых форм ОВГЕ являются гемоглобинурия в результате гемолиза эритроцитов с развитием острой почечной недостаточности и геморрагический синдром. Гемоглобинурия наблюдается у 80 % больных тяжелыми формами и практически у всех больных с острой печеночной энцефалопатией. Геморрагический синдром проявляется желудочно-кишечным, маточным и другими кровотечениями, причем довольно значительными [5].

Особого внимания заслуживает ОВГЕ у женщин во второй половине беременности. Заболевание у них может приобретать злокачественное течение с быстрым развитием массивного некроза печени и острой печеночной энцефалопатии.

Общая летальность от ОВГЕ во время вспышек составляет 1—5 %, а среди беременных — 10—20 %. Хронизации инфекционного процесса не бывает.

Вирусный гепатит G. Инкубационный период составляет от 14 до 145 дней. Острый гепатит G протекает в клинически выраженной и бессимптомной формах. По клиническим проявлениям ОВГG сходен с ОВГС, однако для него нехарактерен большой процент случаев хронизации инфекции, отмечаемый после острого ВГС. Как правило, острый инфекционный процесс протекает бессимптомно. В качестве общей клинической характеристики могут рассматриваться либо умеренное повышение показателей активности АлАТ и АсАТ сыворотки крови, либо нормальное их содержание. К гепатиту G может быть отнесено определение «клинически молчаливая инфекция».

Коинфекцию вируса гепатита G с вирусами гепатитов В, С и Д обнаруживают значительно чаще, чем моноинфекцию, и при этом HGV не отягощает течение ОВГВ, ОВГС и ОВГД.

Однозначно не решен вопрос об этиологической роли вируса гепатита G в развитии фульминантной формы болезни и гепатоцеллюлярной карциномы.

Диагностика.

Вирусный гепатит А. Маркером вирусного гепатита А является HA-Ag, определяемый методами электронной микроскопии, радиоиммунного и иммуноферментного анализа, лантанидного иммунофлюоресцентного анализа, ПЦР-полимеразной цепной реакции, ISH — методом гибридизации in situ, методом саутерн-блот. Многообразие клинических проявлений связано с неоднородностью вируса гепатита А: известно 7 генотипов и один серотип HAV.

Анти-ВГА IgM в сыворотке крови обнаруживают методом ИФА с первых дней болезни и на протяжении 2—8 месяцев. Выявление анти-ВГА IgM — ранний надежный тест, который позволяет подтвердить клинический диагноз, диагностировать безжелтушные и субклинические формы, а также установить диагноз острого вирусного гепатита в преджелтушном периоде.Синтез анти-ВГА IgG начинается на 2—3-й неделях от начала болезни, их титр возрастает более медленно, достигая максимума на 5—6-м месяцах периода реконвалесценции. В диагностическом плане можно использовать вирусологический метод — определение вирусов в крови и кале [6].

Неспецифические методы имеют решающее значение для установления факта поражения печени, оценки формы и тяжести болезни, характеристики течения и прогноза. Среди многочисленных лабораторных биологических тестов наибольшее значение имеет определение активности печеночно-клеточных ферментов, показателей пигментного обмена и белковосинтезирующей функции печени.

Вирусный гепатит В. При вирусном гепатите В частицы, циркулирующие в крови больных, подразделяются на 3 типа:

* мелкие полиморфные сферические частицы со средним диаметром 22 нм;
* тубулярные (филаментозные) формы разной длины, но практически того же диаметра;
* крупные сферические частицы диаметром 42—45 нм (частицы Дейна), имеющие оболочку и ядро.

Антигены HBV: поверхностный HBsAg, сердцевидный HBcAg, антигены инфекционности HBeAg и HBxAg.

ДНК HBV включает 4 гена:

* S, состоящий из 3 зон и несущий информацию об HBsAg и рецепторах, находящихся на поверхности и необходимых для проникновения вируса в гепатоцит;
* C, состоящий из 2 зон, кодирующий белок нуклеокапсида (белок сердцевины) и его антигены HBcAg, HBeAg;
* Р, кодирующий фермент ДНК-полимеразу;
* Х, кодирующий белок, активирующий экспрессию генов HBV.

Определение маркеров вирусного гепатита В осуществляется методами иммуноферментного анализа, ПЦР, ISH, саутерн-блот, которые позволяют интерпретировать клинические ситуации при наличии в крови основных маркеров HBV-инфекции. Точечные мутации в геноме изменяют серологический профиль маркеров, не укладывающийся в обычную трактовку результатов, а также клиническое течение HBV-инфекции. Мутации в S-гене приводят к тому, что регистрируются вспышки ВГВ, когда в сыворотке крови обнаруживался только HBsAg, а другие маркеры ВГВ не определялись; найденные при этом частицы вируса были более крупными (ВГВ 2-го типа). Мутация в С-гене может приводить к развитию фульминантного гепатита В, но HBeAg при этом не выявляется.

Изучение маркеров вирусного гепатита В позволило выделить три состояния инфекции:

* следы перенесенной инфекции — состояние приобретенного иммунитета: обычно характерно наличие в сыворотке крови анти-НBs, анти-HBc в невысоких титрах, а иногда и анти-HBe;
* персистирование вирусной инфекции — ДНК вируса связана с геномом гепатоцита; это состояние обозначается как интегральное, или хромосомное, а в клинико-вирусологическом плане эти формы обозначаются как непродуктивные, или нерепликативные; обычно характерно наличие в сыворотке крови HBsAg, анти-HBc в невысоких титрах, иногда анти-HBe; этот вид вирусной инфекции известен как вирусо-носительство (антигеноносительство);
* репликация (редупликация) вирусной инфекции — геном вируса В, в частности его ДНК, находится в так называемом свободном, эписомальном, или экстрахромосомном, положении; при этом репликация, или редупликация (т.е. полноценное размножение — «удвоение»), происходит нормально; в клинико-вирусологическом плане эти формы обозначают как продуктивные, или репликативные; для репликации характерно наличие в сыворотке крови HBeAg, анти-HBc в высоких концентрациях, анти-HBc IgM, HBV-DNA и ДНК-полимеразы, а также HBsAg; этот вид вирусной инфекции наблюдается у больных с клинически выраженными формами острых вирусных гепатитов В.

Практическое значение имеет определение в сыворотке крови больных специфических маркеров HBV-инфекции методом ИФА. HBsAg является основным маркером и появляется в крови через 6 недель после заражения еще в инкубационном периоде болезни и постоянно обнаруживается в преджелтушном и желтушном периодах. При остром течении болезни HBsAg обычно исчезает из крови к концу первого месяца от начала желтухи. Сохранение его в сыворотке в течение более 6 месяцев свидетельствует о вирусоносительстве.

Следует учитывать, что отрицательный результат исследования сыворотки крови на HBsAg не исключает диагноза острого вирусного гепатита В. Подтверждением диагноза может служить обнаружение анти-HBc IgM. Для отграничения состояния персистирующего HBsAg от активной инфекции необходимым является исследование сыворотки крови на наличие анти-HBs IgM; отсутствие данных антител характерно для носительства HBsAg, а их наличие — для активного процесса. У некоторых больных HBsAg определяют в составе иммунных комплексов, а также может выявляться ДНК HBV.

Анти-HBs появляются на поздней стадии болезни, через 3—4 месяца после начала заболевания и сохраняются длительное время. Концентрация анти-HBs редко бывает высокой, а у 10—15 % больных они никогда не образуются. Анти-HBs свидетельствуют о выздоровлении и формировании иммунитета. Поскольку они появляются поздно, то не играют существенной роли в постановке диагноза.

HBcAg обнаруживают в конце инкубационного периода; его наличие коррелирует с продолжающейся репликацией вируса и контагиозностью. С появлением желтухи концентрация HBcAg в крови быстро снижается, и его уже не удается обнаружить на 2—3-й неделях от начала болезни и, как правило, за 1—3 недели до исчезновения HBsAg. Длительная персистенция HBsAg в крови более 10 недель свидетельствует о хронизации гепатита.

Анти-HBc появляются спустя 1—2 недели после исчезновения HBcAg. Обнаружение этой сероконверсии говорит о резком снижении активности инфекционного процесса и о благоприятном течении острого вирусного гепатита В. Однако и после появления анти-HBc репликация HBV полностью не прекращается.

HBcAg не выявляют в крови в свободной циркуляции, а обнаруживают в ядрах гепатоцитов при морфологическом исследовании биоптатов печени.

Анти-HBc определяют в крови у всех больных острым вирусным гепатитом В, но наибольшее значение имеют анти-HBc IgM, которые обнаруживают в преджелтушном, в течение всего желтушного периода и в начальном периоде реконвалесценции. Полное исчезновение анти-HBc IgM из крови указывает на клиническое выздоровление. Персистенция анти-HBc IgM свидетельствует о хроническом течении болезни (о хроническом активном гепатите В). Определение анти-HBc IgG, или общих анти-HBc, существенно не дополняет диагностической информации.

Низкие титры анти-HBc IgG с наличием анти-HBs свидетельствуют о перенесенном в отдаленном прошлом ВГВ. Высокие титры анти-HBc IgG при отсутствии анти-HBs указывают на персистирование вируса.

Стадии заболевания острым вирусным гепатитом В можно подтвердить иммунологически с помощью маркеров вирусного гепатита.

I. Острый гепатит В:

* HBsAg +/–
* Анти-HBs –
* Анти-HBcIgM +
* Анти-HBcIgG +
* HBeAg +/–
* Анти-HBe –/+
1. Реконвалесценция HBV:
* HBsAg –/+
* Анти-HBs –/+
* Анти-HBcIgM –/+
* Анти-HBcIgG +
* HBeAg –
* Анти-HBe +
1. Выздоровление HBV:
* HBsAg –
* Анти-HBs +/–
* Анти-HBcIgM –
* Анти-HBcIgG +
* HBeAg –
* Анти-HBe +
1. Фульминантный гепатит:
* HBsAg +/–
* Анти-HBs +
* Анти-HBcIgM +
* Анти-HBcIgG +
* HBeAg +
* Анти-HBe –
1. Хронический персистирующий гепатит:
* HBsAg +/–
* Анти-HBs –
* Анти-HBcIgM +/–
* Анти-HBcIgG +
* HBeAg +/–
* Анти-HBe +/–
1. Хронический активный гепатит:
* HBsAg +/–
* Анти-HBs –
* Анти-HBcIgM +
* Анти-HBcIgG +
* HBeAg +
* Анти-HBe –
1. «Здоровое носительство»:
* HBsAg +
* Анти-HBs –/+
* Анти-HBcIgM –
* Анти-HBcIgG +
* HBeAg –
* Анти-HBe –
1. Активная иммунизация:
* HBsAg –
* Анти-HBs +
* Анти-HBcIgM –
* Анти-HBcIgG –
* HBeAg –
* Анти-HBe –
1. Пассивная иммунизация:
* HBsAg –
* Анти-HBs +
* Анти-HBcIgM –
* Анти-HBcIgG +
* HBeAg –
* Анти-HBe –

ДНК HBV в сыворотке крови — наиболее чувствительный показатель репликации вируса, и ее выявляют методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). С помощью полимеразной цепной реакции ДНК HBV можно определить в сыворотке крови и в печени больных после элиминации HBsAg, особенно при проведении противовирусной терапии.

Метод полимеразной цепной реакции используют для подтверждения возможного инфицирования мутантными штаммами вируса (в этом случае отсутствует HBcAg при наличии HBsAg, анти-HBc и ДНК HBV) и в качестве критерия эффективности проводимой терапии.

ДНК-полимераза вируса хотя и указывает на активную репликацию вируса, но в крови она циркулирует в течение короткого времени, еще до развития первых признаков заболевания, и поэтому данный тест особо не рекомендуют для диагностики острого вирусного гепатита В.

Маркеры острого вирусного гепатита В в гепатоцитах. При окраске орсеином HBsAg приобретает коричневый цвет в гепатоцитах носителей и больных хроническим гепатитом, но не в острой стадии болезни. При электронно-микроскопическом и иммуногистологическом исследованиях HBcAg находят в ядре, а HBsAg — в мембране гепатоцитов.

Вирусный гепатит С. При ОВГС эпиданамнез тот же, что и при ОВГВ, с акцентом на парентеральный путь передачи.

Специфическими маркерами служат антитела к HCV — анти-HCV IgM и IgG. На 3—4-й неделях от момента заражения к белым HCV (core, NS) обнаруживают анти-ВГС IgM. Анти-ВГС IgG появляются обычно через 15—20 недель от момента заражения (срок появления варьируется до 50 недель). Уровень анти-HCV IgM коррелирует с активностью вирусной инфекции и биохимическими признаками активной болезни печени при острой и хронической HCV-инфекции. Для определения ложноположительных образцов целесообразно использование иммуноблотта в качестве подтверждающего теста.

Для выявления РНК HCV в печени, в сыворотке крови и лимфоцитах используют метод ПЦР. Определение РНК HCV позволяет уточнить, являются ли анти-HCV свидетельством активной или перенесенной в прошлом инфекции, и оценить результаты интерферонотерапии. Уровень сывороточной РНК HCV, определяемой через 1—3 недели после инфицирования методом ПЦР с разветвленной ДНК, коррелирует с тяжестью гистологических изменений в печени. После перенесенного острого ВГС анти-HCV в сыворотке крови сохраняются длительно, но не обладают защитными свойствами.

Вирусный гепатит D. Диагноз острого гепатита D ставят на основании повышенного титра анти-HDV IgG в сыворотке крови.

Коинфекцию диагностируют по наличию в сыворотке крови анти-HDV и высокого титра анти-HBc IgM. Эти маркеры появляются в течение 1-й недели болезни, а анти-HDV IgM исчезают к 5-й неделе, но могут обнаруживаться на протяжении трех месяцев. Когда анти-HDV IgM исчезают, в сыворотке начинают обнаруживаться анти-HDV IgG. Между исчезновением одного класса антител и появлением другого возможен некоторый промежуток («окно»). Исчезновение анти-HDV IgM свидетельствует об излечении от HDV-инфекции, а персистенция HDV IgM — о хронизации заболевания. В дальнейшем отмечается снижение титра анти-HBc IgM.

Суперинфекция HDV у носителей HBV характерна ранним появлением анти-HDV IgM в сыворотке крови (почти одновременно с анти-HDV IgG) и персистенцией обоих классов антител. У этих больных анти-HBc IgM обычно отсутствуют или могут обнаруживаться в низких титрах. Чаще выявляют анти-HBc IgG и анти-HBc.

У больных с хронической HDV-инфекцией, страдающих активным хроническим гепатитом и циррозом, в сыворотке крови обычно определяют анти-HDV IgM.

При коинфекции и суперинфекции в сыворотке крови больных обнаруживают HBsAg, но часто в низких титрах; иногда HBsAg не выявляют. HDV-инфекция угнетает репликацию HBV, и у больных обычно отсутствуют HBcAg и ДНК HBV.

В сыворотке крови и печеночной ткани больных острой и хронической HDV-инфекцией с наличием анти-HDV гистохимически или с помощью полимеразной цепной реакции можно обнаружить РНК HDV.

Вирусные гепатиты Е и G. Учитывая эпидемиологические и клинические данные, окончательный диагноз должен быть установлен выявлением в сыворотке крови специфического маркера — анти-HEV IgM в остром периоде заболевания. Методом ПЦР определяют РНК НEV. Анти-HEV IgG появляются гораздо позже и свидетельствуют о перенесенном заболевании.

Основным маркером ОВГG служит РНК HGV, выявляемая методом ПЦР. Анти-HGV появляются в поздние сроки, когда из крови исчезает РНК HGV, и служит маркером выздоровления.

Дифференциальную диагностику вирусных гепатитов следует проводить поэтапно, решая следующие задачи:

* исключить острые вирусные гепатиты А, В, С, D и искать другую причину заболевания;
* установить тип вирусного гепатита и определить стадию заболевания.

На первом этапе дифференциальной диагностики вирусных гепатитов необходимо решение следующих задач:

* исключение острых вирусных гепатитов (А, В, С, D);
* определение этиологии острого вирусного гепатита.

Минимальным объемом обследования больных следует считать определение серологических маркеров:

* вирусный гепатит А — aнти-HAV IgM;
* вирусный гепатит В — HBsAg, aнти-HBc IgM;
* вирусный гепатит С — aнти-HCV IgM, aнти-HCV IgG.

В дальнейшей серологической диагностике нуждаются только больные вирусным гепатитом В. Это положение относится как к больным только вирусным гепатитом В, так и к больным с микст-инфекциями, потому что в случаях вирусных гепатитов А и С серологический диагноз определяется уже на первом этапе диагностики.

На втором этапе диагностики рекомендуется решение следующих задач:

* установление характера течения вирусного гепатита В и определение стадии болезни;
* выявление ко- или суперинфекции вируса гепатита D.

Второй этап проводится строго по клиническим показаниям. Показаниями для проведения второго этапа диагностики вирусных гепатитов являются:

* в случае положительных результатов на HBsAg и aнти-HBc IgM (полученных на I этапе диагностики) необходимо при тяжелом течении обследовать больного на наличие коинфекции HDV, т.е. провести определение aнти-HDV IgM;
* в случае положительного результата на HBsAg и отрицательного — на a-HBc IgM необходимо установить стадию вирусного гепатита В, исключить хронический вирусный гепатит В и наличие HDV-инфекции; для решения этих задач проводят определение следующих маркеров: aнти-HBc IgG, HBeAg, aнти-HBe, aнти-HBs, aнти-HDV IgM, aнти-HDV IgG;
* в случае отрицательного результата на HBsAg и положительного результата на aнти-HBc IgM необходимо исключить суперинфекцию HDV, т.е. определить маркеры вирусного гепатита — aнти-HDV IgM и aнти-HDV IgG.

Второй этап диагностики вирусных гепатитов дает возможность окончательно поставить серологический диагноз и определить стадию заболевания.

Другие вирусные гепатиты. При вирусном гепатите С дифференциальная диагностика проводится, как при ОВГА и ОВГВ.

ОВГD в первую очередь необходимо дифференцировать с ОВГВ и ОВГС, а также с другими вирусными гепатитами. ОВГD следует дифференцировать также с теми же заболеваниями, что и ОВГА.

Дифференциальная диагностика ОВГЕ проводится с другими острыми вирусными гепатитами и с заболеваниями, как при ОВГА.

* 1. Лечение и профилактика гепатитов

Лечение.

Вирусный гепатит А. Особенности лечения острых вирусных гепатитов определяются главным образом тяжестью течения заболевания. При различных этиологических формах острых вирусных гепатитов (А, В, С, D, E) существенных различий в лечебных мероприятиях пока не предложено, за исключением методов специфической профилактики.

В основе лечения больных с острым вирусным гепатитом А и другими вирусными гепатитами лежит принцип сдержанности терапии, который предполагает ограждение больной печени от дополнительных энергетических затрат, а также защиту от медикаментов с сомнительной или недоказанной эффективностью. В первую очередь необходимо исключить попадание в организм всех гепатотропных веществ, особенно алкоголя и гепатотоксических лекарств.

Больным назначают базисную терапию в следующем объеме:

* рациональный двигательный режим, соответствующий форме тяжести болезни (в период разгара заболевания больные должны находиться на полупостельном режиме, а при тяжелом течении — на постельном; целесообразна госпитализация больных, хотя в ряде стран больных вирусным гепатитом А лечат в домашних условиях);
* лечебное питание — стол № 5 или 5а;
* медикаментозная терапия в соответствии с формой тяжести заболевания (лекарственное лечение таких больных должно быть максимально ограниченно).

Другие вирусные гепатиты (В, С, D, E, G). Общие принципы лечения больных острым ВГВ такие же, как и у больных с острыми ВГА. Поскольку ВГВ, в отличие от ВГА, нередко протекает в тяжелой и злокачественной формах, а заболевание может заканчиваться формированием хронического гепатита и цирроза печени, рекомендации по лечению больных ВГВ должны быть более детализированы. Сроки всех ограничений у больных с ВГВ несколько удлиняют в полном соответствии с пролонгированным течением заболевания.

У больного ВГЕ используется такой же комплекс терапевтических мероприятий, как и у больных ОВГА. Лечение противовирусными препаратами не проводится.

При ВГG используют такой же комплекс лечебных мероприятий, как и при ВГА и ВГС.

Этиотропная терапия:

* применение интерферонов.
* рименение аналогов нуклеозидов.

Симптоматическая:

* гормоны,
* гепатопротекторы.

Цирроз, рак печени

Но самое тяжёлое течение гепатита вызывает сочетание двух и более вирусов, например В и D или B и С. Встречается даже B+D+C. В этом случае прогноз крайне неблагоприятный. Зачастую признаки хронического вирусного гепатита слабо выражены, что позволяет человеку до поры до времени не обращать внимание на болезнь. Нередко явные клинические проявления болезни обнаруживаются уже на стадии цирроза.

Цирроз возникает приблизительно у 20% больных вирусным гепатитом С. К этому осложнению могут также привести гепатит В в сочетании с гепатитом D или без него. Наличие циррозa создает препятствия для нормального кровотока в печени (повышение давления в портальной вене). Кровь вынуждена искать дополнительные обходные пути, что приводит к расширению кровеносных сосудов в области пищевода и желудка [7].

Эти расширенные кровеносные сосуды называются варикозными венами, они растягиваются и могут стать источником кровотечения, что требует неотложкой врачебной помощи. Вторым проявление повышения давления в портальной вене - асцит (выпот жидкости в брюшной полости), который внешне проявляется увеличением живота в размерах.

Исходом цирроза может быть развитие рака печени.

Морфологически переход гепатита в цирроз является уменьшение числа клеток гепатоцитов, и разростание соединительной ткани, то есть формирование фиброза печени. Диагностика состояния ткани печени в настоящее время возможно инструментально: проведение элакстографии, проведение инструментального забора биоптата печени с дальнейшим морфологическим изучением стекол.

Профилактика гепатитов

Чтобы уберечься от заражения гепатитами, необходимо соблюдать несложные правила.

Не следует употреблять некипячёную воду, всегда мыть фрукты и овощи, не пренебрегать термической обработкой продуктов. Так можно предотвратить заражение гепатитом А, передача которого связана с загрязнением пищи фекалиями больного человека. Великое правило «Мойте руки перед едой» - залог здоровья и в данном случае.

В целом, необходимо избегать контакта с биологическим жидкостями других людей. Для предохранения от гепатитов В и С - в первую очередь с кровью [10].

В микроскопических количествах кровь может остаться на бритвах, зубных щётках, ножницах для ногтей. Не стоит делить эти предметы с другими людьми.

В медицинских учреждениях принимают меры профилактики заражения гепатитами. Однако, если Вы делали эндоскопию или лечили зубы десять-пятнадцать лет назад, когда борьба с гепатитом ещё не была тщательно организована, необходимо провериться. Небольшой риск заражения есть и сегодня.

Никогда не пользуйтесь общими шприцами и иглами для приёма наркотиков. Никогда не делайте пирсинг и татуировки нестерильными приборами. Помните - вирус гепатита очень живуч и, в противоположность вирусу СПИДа, долго сохраняется во внешней среде (иногда - до нескольких недель). Невидимые следы крови могут остаться даже на соломинках, используемых при употреблении кокаина, так что и в данном случае следует опасаться заражения.

Половым путём чаще всего передаётся гепатит B, но возможно заражение и гепатитом С. Особенно тщательно необходимо принимать меры предосторожности при сексе во время месячных и анальных контактах, однако и оральный секс также может быть опасен.

Гепатит передаётся и так называемым «вертикальным» путём - от матери ребёнку при беременности, в родах, во время кормления грудью. При должной медицинской поддержке можно попытаться избежать инфицирования младенца - это потребует тщательного соблюдения гигиенических правил и приёма лекарств [12].

Однако, путь заражения гепатитом очень часто остаётся неизвестен. Чтобы быть совершенно спокойным, необходимо провести вакцинацию.

В настоящее время практика здравоохранения располагает эффективными вакцинами только против гепатитов А и В. Ведутся интенсивные исследования по разработке вакцины против гепатита С, но они находятся на начальном этапе, т.к. высокая изменчивость вируса и отсутствие эффективной ответной выработки защитных антител после перенесенного гепатита С затрудняют проведение этих исследований. В связи с этим, вовремя начатое лечение гепатита С может предотвратить развитие тяжелых прогрессирующих изменений в ткани печени, что безусловно повысит качество жизни пациента.

Обезопасить себя от заболевания гепатитом А несложно - одна прививка обеспечивает защиту на срок более 1 года. Вторая доза через 6 - 12 мес. после первичной обеспечивает долгосрочную защиту. Взрослым вакцину вводят в дозе 0,5 мл в дельтовидную мышцу. Курс - 3 прививки по схеме 0, 1 и 6 мес. Детям вводят 0,25 мл в дельтовидную мышцу дважды с интервалом 1 мес. Планово против гепатита А вакцинируют медицинских работников, персонал детских дошкольных учреждений, работников сферы обслуживания (прежде всего занятых в предприятиях общественно питания, на водопроводных и канализационных сооружениях); выезжающих в гиперэндемичные по гепатиту А регионы и страны (Ближний Восток, Африка, Латинская Америка, Индонезия); При возникновении аварий на водопроводных и канализационных сооружениях (попадание сточных вод в водопроводную сеть) вакцинации против гепатита А подлежит население, которое пользовалось данной водопроводной магистралью.

С 1981 года в мире использовано более 1 миллиарда доз вакцин против гепатит В при отличных показателях безопасности и эффективности, вакцина является 95% эффективной в предотвращении развития хронического носительства вируса гепатита В. Вакцина против гепатита В - первая противораковая вакцина, поскольку хронические носители вируса гепатита в подвержены высокому риску смертности в следствии цирроза и рака печени. Ввиду выдающейся важности вакцины против гепатита В Всемирная Ассамблея здравоохранения рекомендовала в 1992 году всем странам включить прививки против вируса гепатита В в национальные календари прививок. На сегодняшний день 100 стран ввели вакцинацию против гепатита В в национальные календари прививок. В дополнение, во многих индустриально развитых странах проводится вакцинация подростков. В некоторых штатах США поголовно вакцинируют новорожденных.

В национальный календарь профилактических прививок вакцина против гепатита В включена с 1996 года [9].

Согласно Национального календаря профилактических прививок первую вакцинацию против вирусного гепатита В проводят новорожденным в первые 12 часов жизни, вторую - в возрасте 1 мес, третью - в 6 мес.

Детям, родившимся от матерей, носителей вируса гепатита В или больных вирусным гепатитом В в третьем триместре беременности вакцинация против вирусного гепатита В проводится по схеме 0-1-2-12 месяцев.

Поствакцинальные реакции при применении вакцины редки. В 3,5-5% случаев возможны незначительная проходящая местная боль, эритема и уплотнение в месте инъекции, а также незначительное повышение температуры, жалобы на недомогание, усталость, боль в суставах, боль в мышцах, головную боль, головокружение, тошноту.

Глава 2. Материалы и методы исследования

* 1. Общая характеристика гепатита С

Гепатит С (ГС) – вирусный гепатит с парентеральным механизмом передачи. Характеризуется наклонностью к хронизации процесса, обусловленной способностью возбудителя перманентно изменять свою антигенную структуру.

Историческая справка. Вопрос о существовании посттрансфузионного вирусного гепатита, не связанного с гепатитом В, возник в 70-е годы. В то время стал проводиться тщательный контроль препаратов крови на маркеры ГВ, и это привело к его резкому сокращению. В то же время врачи стали регистрировать значительное число случаев посттрансфузионного гепатита другой, неизвестной этиологии. Детальный анализ ряда случаев посттрансфузионного гепатита, при которых не удавалось обнаружить маркеры HBV, позволил установить клинические и эпидемиологические особенности болезни, на основании которых, в свою очередь, стало возможным постулировать существование другой нозологической формы посттрансфузионного гепатита, названного гепатитом ни А ни В [11].

До последнего времени диагностика парентерального гепатита ни А ни В была основана на исключении маркеров известных гепатитов, особенностях клинической картины и эпидемиологии. Значительный прогресс в изучении гепатита ни А ни В был достигнут в 1989 г., когда появилась коммерческая тест-система для выявления анти-НСV-антител к вирусу гепатита С - так стали называть вирус парентерального гепатита ни А ни В. Эта тест-система стала широко использоваться во многих лабораториях мира для анализа крови доноров, больных хроническим гепатитом, а также пациентов с циррозом и первичным раком печени.

Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что ГС распространен в мире достаточно широко. При обследовании здорового населения наиболее часто анти-HCV выявлялись в Японии (1%) и странах Южной Европы: в Бельгии, Франции, Италии, Испании (0,9-1%). В Центральной и Северной Европе (Швейцария, Германия, Дания, Скандинавия, Англия) анти-HCV обнаруживается реже -у 0,23-0,48% здоровых лиц, приблизительно с такой же частотой, как в Канаде (0,39%) и США (0,6%). К неблагополучным по степени распространенности ГС регионам следует отнести страны Африки [13].

Частота выявления анти-HCV коррелирует с распространением на изучаемых территориях других парентеральных гепатитов, в частности ГВ. Наиболее широко HCV-инфекция распространена в странах Средней Азии: в Туркмении анти-HCV выявлены у 5,3%, в Таджикистане – у 3,9%, в Киргизии – у 9,2% здорового населения. Кроме того, достаточно широко ГС встречается в восточных регионах России: анти-HCV выявлены в Туве у 3%, а в Якутии – у 2,5% обследованных доноров. В Москве антитела к HCV обнаружены у 1,3%, в Сумах – у 3,1% здоровых лиц.

Этиология

HCV представляет собой мелкий вирус с однонитчатой линейной РНК. Вопрос о таксономической принадлежности его к тому или иному вирусному семейству в настоящее время нельзя считать окончательно решенным. Морфология вирусной частицы не изучена, так как до настоящего времени не получен препарат вируса.

Данные о размере и морфологии вириона гепатита С весьма неоднозначны, тем не менее определены некоторые физико-химические характеристики вируса. Так, диаметр HCV составляет 30-60 нм (по данным фильтрования через миллипоры).

Сегодня можно говорить лишь о части свойств HCV, по которым обычно классифицируют вирусы.

Опубликованы сведения о последовательности нескольких штаммов HCV, выделенных от различных вирусоносителей и экспериментально зараженных животных, и появилась возможность сравнить первичные структуры различных штаммов. Оказалось, что геном HCV значительно различается от штамма к штамму. По европейской классификации выделяют 1а, 1в, 1с, 2а, 2в, 2с, За, Зв, 4а, 5а, 6а варианты генома HCV. Возможно, генотип вируса определяет тяжесть заболевания и чувствительность к интерферонотерапии. Отличительной особенностью HCV является способность к длительной персистенции в организме, что обусловливает высокий уровень хронизации [14].

Эпидемиология

Источником возбудителя является человек, больной острым или хроническим ГС. Восприимчивость к данной инфекции различных людей неодинакова и в большой степени определяется инфицирующей дозой. Пути передачи разнообразны. ГС был выделен из группы поспрансфузионного гепатита ни А ни В, поэтому при данном заболевании следует ожидать те же пути и механизмы передачи, что и при других парентеральных гепатитах: с кровью и продуктами крови, инъекционный, половой, внутрисемейный. Группу риска представляют больные, имеющие гемотрансфузии в анамнезе, больные гемофилией, длительно получающие препараты крови (факторы VIII и IX), пациенты гемодиализных центров, медицинские работники, а также наркоманы, использующие парентеральный путь введения наркотиков, и лица, имеющие сексуальные контакты со многими партнерами. Инфицированность HCV наркоманов достигает 75-83%. Трансфузии крови и ее компонентов являются причиной развития 80-90% случаев посттранс-фузионного ГС, в 1% случаев заражение происходит при гемодиализе и трансплантации органов. Благодаря низкому уровню виремии непарентеральные механизмы передачи возбудителя (половой, бытовой) составляют 10%, профессиональный - 2-6%. Вертикальный путь передачи играет незначительную роль. В 40-50% спорадических случаев выявить путь заражения не удается.

Патогенез

Патогенез ГС изучен недостаточно, что обусловлено в первую очередь отсутствием в настоящее время выделенного вируса, а также сравнительно недавней идентификацией этого гепатита.

Развитие гепатита происходит после проникновения HCV в гепатоцит и начала его репликации. До последнего времени единственной возможностью изучения особенностей размножения HCV являлось заражение экспериментальных животных. Для изучения ранних событий, происходящих при инфицировании HCV, двум шимпанзе внутривенно вводили 0,5 мл неразведенной плазмы от больного острым вирусным гепатитом ни А ни В. Эксперимент показал, что репликация HCV начинается в первые дни после инфицирования. Появление обнаруживаемых количеств вирусной РНК зафиксировано на 3-4-й день после инфицирования, точное время пика репликации вируса неизвестно. Повышение активности АлАТ и АсАТ также наблюдали сравнительно рано - на 1-3-й неделе после заражения, причем как у экспериментально зараженных животных, так и при естественном течении инфекции у людей. Пик повышения активности ферментов совпадал по времени с максимальным синтезом РНК HCV [15].

В патогенезе поражения органов при ГС имеют значение прямое цитопатическое действие вируса и вызванные им иммунологические реакции, репликация вируса вне печени (например, в лейкоцитах). Репликация вируса в иммунокомпетентных клетках нарушает их функции.

Многие исследователи считают, что HCV-инфекция способна индуцировать аутоиммунные процессы в организме. В частности, предполагают, что развитие таких аутоиммунных заболеваний, как синдром Сьегрена, криоглобулинемия, красный плоский лишай, кожная порфи-рия, связаны с HCV-инфекцией. Возможно, что и в развитии ГС, особенно его хронических форм, определенная роль принадлежит аутоиммунным механизмам.

Особенностью HCV является способность ускользать из-под иммунного надзора вследствие перманентного изменения антигенной структуры и наличия в организме больного одновременно множества антигенных вариантов его. Данная особенность с успехом заменяет HCV-выживаемость путем интеграции с геномом гепатоцита, свойственную HBV и невозможную для HCV.

* 1. Исследование и его методы

Набор реагентов для иммуноферментного выявления

Набор реагентов «Ротавирус – антиген – ИФА - Бест» (далее по тексту - набор) предназначен для выявления антигена ротавируса человека методом твердофазного иммуноферментного анализа в вирусодержащих культуральных жидкостях при лабораторных исследованиях, в экстрактах фекалий при клинических исследованиях, в образцах питьевой и сточной воды, воды открытых водоемов.

Набор рассчитан на проведение 96 определений, включая контроли, или 12 независимых постановок по 8 анализов каждая, включая контроли [2].

Принцип метода

Специфическими компонентами набора являются моноклональные антитела к группоспецифическому антигену ротавирусов человека, иммобилизованные в лунках планшета; конъюгат поликлональных антител к ротавирусам с пероксидазой хрена и контрольный положительный образец.

Принцип метода заключается во взаимодействии антигена ротавируса с моноклональными антителами, иммобилизованными в лунках полистиролового планшета. Комплекс «антиген-антитело» выявляют с помощью иммуноферментного конъюгата.

После удаления избытка несвязавшегося комплекса и инкубации с раствором ТМБ, происходит окрашивание раствора в лунках. Интенсивность окрашивания пропорциональна концентрации антигена ротавируса в анализируемых образцах. Реакцию останавливают добавлением стоп-реагента и измеряют оптическую плотность растворов в лунках при длине волны 450 нм, референс-волне в диапазоне 620-655 нм.

Оборудование и материалы, необходимые при работе с набором

- спектрофотометр вертикального сканирования, позволяющий проводить измерения оптической плотности растворов лунках стрипов в двухволновом режиме: при основной длине волны 450 нм и длине волны сравнения в диапазоне 620-655 нм; или при длине волны 450 нм;

Способ применения

Для выявления антигена ротавируса в фекалиях предварительно готовят экстракт 20%-ной суспензии фекалий. Исследуют надосадочную жидкость.

Определение антигена ротавируса в экстрактах фекалий

Внести: по 100 мкл К+, К-;

 По 100 мкл анализируемых образцов.

Внести: по 100 мкл рабочего раствора конъюгата.

Инкубировать: 30 мин, 37 С.

Промыть: промывочным раствором, 400 мкл (600-700 мкл в режиме переполнения), 5 раз.

Внести: по 100 мкл рабочего раствора тетраметилбензидина.

Инкубировать: 25 мин, 18-25 С, в темноте.

Внести: по 100 мкл стоп-реагента.

Измерить: ОП при 450 нм / референсная длина волны 620-655 м.

На основании получинных данных вычислить критическое значение оптическое плотности (ОПкрит) по формуле:

ОПкрит = ОПср(К–) + 0,2

Положительным, если ОПобр ≥ ОПкрит, где ОПобр – оптическая плотность исследуемого образца.

Результат анализа считают отрицательным, если ОПобр<ОПкрит

Набор реагентов для иммуноферментного выявления антигена аденовируса человека

Принцип метода

Специфическими компонентами набора являются моноклональные антитела к антигенам аденовируса человека, иммобилизованные в лунках планшета; конъюгат моноклональных антител к аденовирусу с пероксидазой хрена и контрольный положительный образец.

Принцип метода заключается во взаимодействии антигена аденовируса с моноклональными антителами, иммобилизованными в лунках полистиролового планшета. Комплекс «антиген -антитело» выявляют с помощью иммуноферментного конъюгата.

Количество связавшегося коньюгата выявляют цветной реакцией с использованием субстрата пероксидазы – перекиси водорода и хромогена – тетраметилбензидина. Интенсивность окрашивания пропорциональна концентрации антигена аденовируса в анализируемом образце.

Краткая схема ИФА

Внести: по 100 мкл К–, К+:

По 100мкл образцов.

Внести по 100 мкл рабочего раствора коньюгата

Инкубировать: 30 мин, 37С.

Промыть: промывочным раствором, 400 мкл (600-700 мкл в режиме переполнения),

5 раз.

Внести: по 100 мкл рабочего раствора тетраметилбензидина.

Инкубировать: 25 мин, 18-25С, в темноте.

Внести: по 100 мл стоп-реагента

Измерить: ОП при 450нм/референсная длина волны 620-655 нм.

На основании получинных данных вычислить критическое значение оптической плотности (ОПкрит) по формуле: ОПкрит=ОПср.К–+0,2

Результат онализа считают положительным, если ОПобр≥ОПкрит,где ОПобр – оптическая плотность исследуемого образца.

Результат анализа считают отрицательным, если ОПобр<ОПкрит.

* 1. Методы определения зараженных клеток

Есть два типа методов для определения зараженных клеток: качественный и количественный. Качественный метод определения вируса гепатита C обеспечивает самую большую чувствительность, означая, что вирус будет обнаружен при содержании в крови 100 вирусных частиц гепатита C на мл сыворотки. Качественный тип дает положительный результат (при присутствии вируса гепатита C) или отрицательный результат (при отсутствии вируса гепатита C).

В отличие от качественного, количественный метод измеряет количество вируса. Это означает, что количественное испытание не столь чувствительно, как качественное испытание и может обнаружить вирус, если его концентрация в крови составляет 500 вирусных частиц на мл сыворотки. Кроме того, это испытание менее точно показывает результат при чрезвычайно высоких уровнях содержания вируса (более чем 2 миллиона частиц на мл сыворотки).

При количественном методе делают анализ разветвленных цепей ДНК. Данный метод не основан непосредственно на анализе нуклеиновой кислоты. Этот метод является более точным, измеряя более высокие уровни вируса, по сравнению с качественным методом. Но при данном методе не возможно выявить вирус, если его концентрация в крови менее 200 000 вирусных частиц в мл сыворотки.

Какова роль качественных молекулярных тестов?

Качественный метод полезен тем, что с его помощью можно определить, есть ли в крови человека вирус гепатита С. Следовательно, данный метод может быть использован для подтверждения положительного результата на вирус гепатита С. Однако подтверждения положительного результат на активный гепатит C обычно не требуется. С другой стороны, человек, который находится в группе риска и у которого нормальный анализ печени, должен пройти подтверждающий тест на гепатит С. Люди, проходящие лечение от вируса гепатита С, должны проходить повторные тесты на выявление данного вируса.

Люди, которые были заражены гепатитом C, должны пройти тест на определение РНК вируса. Определение РНК вируса гепатита C более чувствительно (то есть, его легче обнаружить), чем обычный вирус антигепатита C. РНК вируса гепатита C можно обнаружить в течении пяти - десяти дней после инфицирования, т.е. за этот период развиваются антитела, тогда как антитела, необходимые при определении вируса антигепатита C, развиваются в течении шести - восьми недель после инфицирования вирусом гепатита C, соответственно, обнаружить его возможно только через шесть-восемь недель.

Какова роль количественного теста рибонуклеиновой кислоты в определении вируса гепатита C?

Нужно отметить, что количество содержащегося в крови вируса гепатита C не влияет на тяжесть болезни печени при гепатите C. Кроме того, уровень содержания в крови гепатита С постоянно изменяется, хотя изменения обычно незначительны. Так что нет никакой практической ценности в количественном измерении вируса в крови пациента, который не подвергается лечению.

Количественные тесты рибонуклеиновой кислоты при вирусе гепатита C подходят пациентам, которых готовят к антивирусной терапии, или пациентам, которые проверяются во время терапии.

Какие тесты выявляют вирусные генотипы?

Исследования нуклеиновых кислот достаточно, чтобы определить вирусный генотип гепатита C. В некоторых случаях, цель получения информации о генотипе заключается в том, чтобы установить продолжительность антивирусной терапии. Таким образом, пациенты с генотипом 2 или 3 проходят шестимесячный курс терапии, вместо двенадцатимесячного курса для пациентов, зараженных генотипом 1. Кроме того, на пациентов, зараженных генотипом 2 или 3, интерфероная терапия окажет более хороший эффект, чем на пациентов с генотипом 1. Таким образом, знание генотипа может быть полезным в предсказании вероятности благоприятного влияния интерфероновой терапии.

Какова роль биопсии печени в управлении хроническим гепатитом C?

Много говорят о роли биопсии печени для пациентов с хроническим гепатитом C. Многие специалисты предполагают, что проведение биопсии необходимо для лечения людей с хроническим гепатитом C. С одной стороны, у пациентов могут быть и другие признаки для установки диагноза. С другой стороны, биопсия дает важную информацию о серьезности заболевания при определении болезни печени.

Некоторые специалисты используют гистологический индекс активности, который включает оценки четырех различных особенностей биопсии печени. Гистологический индекс активности у человека с нормальной биопсией печени не содержит рубцов, тогда как биопсия человека с циррозом печени и очень сильным воспалением содержит до 22 рубцов. В настоящее время большинство специалистов, изучающих ткани организма, используют более новую систему. Эта система сообщает о причине гепатита, степени фиброза в масштабе от 0 (фиброза нет) до 4 (цирроз печени), также данная система показывает степень воспаления (лимфоциты, вызывающие повреждение клеток печени) в масштабе от 0 до 4.

Современные возможности диагностики и исследований в области ВГС

Как показали исследования последних лет, особое влияние на результат лечения, а также возможность самостоятельного выздоровления при заражении вирусом гепатита С, оказывают генетические факторы, особенно полиморфизмы гена интерлейкина 28В [4].

Интерлейкин 28В является представителем интерферонов-лямбда, или интерферонов 3 типа, обладающих сильным противовирусным действием и подавляющих репликацию вируса гепатита С. Были изучены полиморфизмы гена интерлейкина 28В, связанные с устойчивым вирусологическим ответом. При определенных генотипах достижение устойчивого вирусологического ответа достигается в 2 раза чаще.

Для оценки прогноза гепатита С чаще всего используются два основных полиморфизма: rs12979860 и rs8099917. В зависимости от нуклеотидов в этих локусах, выделены аллели C (цитозин), T (тимин), G (гуанин) и соответствующие генотипы: для аллели rs12979860 – СС, СТ, ТТ, а также ТТ, ТG, GG для аллелей rs8099917. Получены данные, что генотип интерлейкина 28В является независимым и наиболее достоверным фактором, влияющим на частоту раннего и устойчивого вирусологического ответа на ПВТ среди других факторов прогноза. При этом полиморфизмы rs12979860 отвечают за получение ответа, а полиморфизмы rs8099917 тесно связаны с отсутствием ответа на ПВТ.

Более успешные результаты ПВТ получены у больных с генотипами СС rs1297960 и ТТ rs8099917 – более 70 %, по сравнению с генотипами rs1297960 СТ и ТТ и генотипами rs8099917 GT и GG – около 30 %. Определение полиморфизмов интерлейкина 28В позволяют прогнозировать вероятность достижения УВО с чувствительностью более 60 % и специфичностью около 80 %. Благоприятными аллелями являются rs1297960 CC и rs8099917 ТТ. Все другие генотипы определяют отрицательный прогноз [15].

Благоприятные генотипы часто ассоциируются с большей воспалительной активностью и стадией фиброза. Кроме того, отмечена связь полиморфизма rs12979860 Т с возникновением гепатоцеллюлярной карциномы. Носительство этого аллеля расценивается как независимый фактор риска в сочетании с другими известными факторами риска. Определение генотипа интерлейкина 28В и учет других неблагоприятных факторов прогноза противовирусной терапии позволяет искать пути повышения эффективности лечения сразу при назначении терапии. Было показано, что увеличение дозы интерферона в 2 раза у пациентов с неблагоприятным генотипом интерлейкина 28В увеличивало эффективность лечения и снижало количество рецидивов значительно в меньшей степени, чем увеличение длительности лечения до 72 недель. Более того, у больных с благоприятным генотипом и быстрым вирусологическим ответом возможно укорочение сроков лечения до 24 недель.

Таким образом, связь генотипов интерлейкина 28В с достижением устойчивого вирусологического ответа достоверна. Изучение полиморфизма гена интрлейкина 28В наряду с другими факторами прогноза дает возможность более четко определить прогноз течения инфекции и эффективности лечения. Это важный шаг к индивидуализированной противовирусной терапии, позволяющий индивидуально определять сроки лечения и дозы препаратов, и не только увеличивая их, но и уменьшая.

Глава 3. Результаты исследования и их обсуждение

* 1. Изучение статистика заболеваемости гепатитом по Республике Хакасия

Главный санитарный врач Российской Федерации Геннадий Григорьевич Онищенко в ходе очередного селекторного совещания «О реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» по направлению профилактики инфекционных заболеваний в 2009-2010 годах», озвучивая итоги реализации национального проекта, отметил, что Хакасия вошла в 20 регионов, где в 2009 году не зарегистрировано случаев заболевания корью, полиомелитом, краснухой, дифтерией, столбняком и острым гепатитом В среди детей. «Уровень заболеваемости гепатитом В среди взрослого населения в нашей республике за минувший год снизился в 8 раз, что в 2 раза ниже средних показателей по РФ», - **отметил главный санитарного врача России.**

Таких показателей удалось достичь благодаря планомерной работе специалистов Минздрава РХ и органов управления здравоохранением РХ. Всего за 2009 год привито более 250 тысяч жителей Республики Хакасия. Вакцина поставлена в Республику за счет средств федерального бюджета [4].

Таблица 1

Заболеваемость населения гепатитом

(по данным Управления Роспотребнадзора по Республике Хакасия)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|   | Март 2012г.,случаев | В % к | Январь-март 2012г.в % к январю-марту2011г. | Справочно |
| марту2011г. | февралю2012г. | март 2011г. в % к | январь-март2011г. в % кянварю-марту2010г. |
| марту2010г. | февралю2011г. |
| Острые гепатиты | 2 | 66,7 | 200,0 | 125,0 | 100,0 | в 3 р. | 28,6 |
| из них:гепатит А | 1 | - | 100,0 | - | - | - | - |
| гепатит В | - | - | - | - | - | - | 50,0 |
| гепатит С | 1 | 50,0 | - | 66,7 | - | 200,0 | 150,0 |

В 2011году в Хакасии зарегистрировано 19 случаев вирусного гепатита А (в 2010 г. - 21 случай). Динамика заболеваемости имеет выраженную осенне-зимнюю сезонность с преимущественным поражением детей, подростков и молодёжи.

«Случаи заболеваний вирусным гепатитом А в республике регистрируются, в основном, на территориях, где имеются проблемы с обеспечением населения качественной питьевой водой, - отметила ведущий специалист – эксперт отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Республике Хакасия Олеся Итимешева. - В 2011г. заболевания гепатитом А регистрировались в 6 административных территориях республики (гг. Абакан, Черногорск, Саяногорск, Таштыпский, Алтайский, Ширинский районы). Заболеваемость поддерживалась активностью контактно - бытового пути передачи в семейных очагах. В возрастной структуре заболеваемости удельный вес взрослого населения составил 64%, детского - 36%. Следует отметить, что в республике также регистрируются случаи заболевания гепатитом А после возвращения из поездок в страны ближнего зарубежья».

В 2011г. в республике по эпидемиологическим показаниям привито вакциной против вирусного гепатита А 389 человек, в том числе 161 ребенок. Своевременное проведение вакцинопрофилактики контактным лицам в очагах вирусного гепатита А позволило предотвратить формирование вспышечной заболеваемости [6].

В данный момент в Хакасии находится некоторое количество человек с гепатитом С, которые проходят лечение.

Список поступивших в апреле 2012 года:

1. Поступил 10.04.12 Пациент А 30 лет (муж)

Обостренный хронический Вирус Гепатита С ген 3а

Анализы:

* на ВИЧ отриц (17 апрел);
* RV отр (13.03.12);

Ультразвуковые исследования:

* Печень: увеличена ПЗР 13,9 см, структура не однородна (нормальная эхиногенность) D.V portae 1,3 см;
* Внутрипеченочное желчные протоки с уплотнениями Холедох 0,4 см;
* Желчный пузырь обычно 4,2\*2,9 см форма правильная, стенки не утолщены, просвет свободен;
* Поджелудочная железа не однородна, контур орестонгатны;
* Версунгов проток не расширен;
* Селезенка размер 4,7\*5,7 ми контур ровный структура однородна селезеночная вена 0,6 см;

Жалобы:

Слабость, быстрота утомляемости, периодически боли в правом подреберье, снижен аппетит. Состояние средней тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые чистые АД 120/80 дыхание везикулчрное, хрипов нет

Анализы ИФА-АНТИ-HCV

Лунки Е 1 ОП 3,002

Результат положителен

Значение cut oft 0,241

Забор 17.04.12

Анализ DC-ИФА-HBsAg

Лунки Е 1 ОП 0,036

Значение cut oft 0,233

Результат отрицательный

Забор 17.04.12

Биохимический анализ

* Об.биллирубин 30,0; прямой биллирубин 8,6 мкмоль/л; мкмоль/л; АЛТ 360 МЕ\л;
* АСТ 185 МЕ/л; тимоловая 0,8; об.белок 74 г/л
* Щелочная фосфатаза 71 МЕ/л; холестерин 5,47 ммоль/л
* МНО 1,0

Клинический анализ:

* Лейкоциты 5,0; гемоглобин 156; тромбоциты 201; СОЭ 2; эозинофилы 9, п/я 1; с/я 37; лимфоциты 48; моноциты 5
* Анализ мочи
* с/ж уд.вес 1020 белкам нет, сахара нет, эпителии 1-2, лейкоциты 0-1 слизь++
1. Пациент Б (муж) 46 лет обострен хронический Вирус Гепатита С

Жалобы:

Слабость, утомляемость, боли в правом подреберье, аппетит снижен, в 2005 г требовлось в тяжелом форме вир геп ВС

Биохимический анализ 16.04.12 г;

Об.биллирубин 29,0 мкмоль/л; пр.биллирубин 9,9 мкмоль/л

* АЛТ 34 МЕ/л; тимоловая 0,9; МНО 1,0; об.белок 61 г/л холестерин 2,50 ммоль/л
* щ/ф 54 МЕ/л

Клинический анализ крови:

* лейкоциты 4,3; гемоглобин 127г/л; тромбоциты 143; СОЭ 2;
* эозинофилы 4; п/я 2; С/я 37; лимфоциты 52; моноциты 3

Анализ мочи:

* уд/вес 1020 эпителии 1-3; лейкоциты 1-3 слизь ++
* печень увеличена 14 см (ПЗР), контур ровный, структура не однородна, повышенная уплотнение ткани печени D,V portae 1,1 см
* желчный пузырь обычный 3,4\*2,2 см, форма правильная, стенки не утолщены, просвет свободный конкрементов нет
* поджелудочная железа не однородна
* Вирсунговый проток не расширен 4,8\*4,1 см, контур ровный, структура однородна, селезеночные вены 0,6 см

Анализ ИФА-АНТИ-HCV

Лунки F2 ОП 3,085

Значение cut oft 2,241

Результат положителен

Забор 17.04.12 г

Анализ DC-ИФА-HBsAg

Лунки F2 ОП 0,036

Значение cut oft 0,233

Результат отрицателен

Забор 17.04.12

1. Пациент В (муж) 30лет обостренный хронический вирус гепатита С

Биохимический анализ:

* Об.биллирубин 29,0 мкмоль/л; пр. биллирубин 9,9 мкмолб/л АЛТ 50 МЕ/л АСТ 49 МЕ/л
* Холестерин 3,02 ммоль/л; об. Белок 70 г/л
1. Пациент Г (муж) 33 года обостренный хронический вирус Гепатита ВС

Биохимический анализ:

* АЛТ 130 МЕ/л; АСТ 68 МЕ/л; холестерин 4,38 ммоль/л; Щ/Ф 31 МЕ/л об.биллирубин 11,0 мкмоль/л
1. Пациент Д (муж) 40 лет обостренный хронический вирус Гепатита С ген а анти ВГС

Ультразвуковое исследование:

* Печень увеличена ПЗР 14,3, контур ровный, структура не однородна, уплотнена ткань печени; D.V portae 1,1 см; холежохол 0,4 см
* Желчный пузырь обычный 4.1\*2,0см; форма правильная; стенки утолщены до 1,0 см (за счет отека)
* Просвет свободный конкрементов нет;
* Поджелудочная железа не однородн, вирунговый проток не равный
* Селезенка 10,3\*5,4 контур ровный, структура однородна. D.селезеночная вены 0,6 см

Анализ ИФА-Анти-HCV

Лунки В 3 ОП 2,948

Значение cut oft 0,243

Результат положителен

Забор 10.04.12 г

Анализ DC-ИФА-HBsAg

Лунки В 3 ОП 0,034

Значение cut oft 0,243

Результат отрицателен

Забор 10.04.12 г

Биохимические анализы:

* Об.биллирубин 91 мкмоль/л; АЛТ 162 МЕ/л; АСТ 169 МЕ/л
* Об.белок 55 г/л холестерин 3,22 ммоль/л; Щ/Ф 40,3 МЕ/л тимоловая 0,2
* Анализ мочи с/ж; эпителии 1-2 лейкоциты 1-2; сл ++ уд.вес 1025

Клинический анализ:

* Лейкоциты 10,2; гемоглобин 154 г/л; тромбоциты 210; СОЭ 4
* с/я 52; лимфоциты 42; моноциты 6
1. Табаков Д.К (муж) 35 лет обостренный хронический вирус Гепатита С

Биохимический анализ:

* АЛТ 179 МЕ/л; АСТ 143 МЕ/л;
* об.биллирубин 11,8 мкмоль/л; об.белок 70 г/л; Щ/Ф 39 МЕ/л

Клинический анализ:

* Лейкоциты 9,9; гемоглобин 155 г/л; тромбоциты 239; СОЭ 6; эозинофилы 44 с/я 57; лимфоциты 32; моноциты 7

Анализ мочи:

* Уд.вес 1030; эпителии 0-1; лейкоциты 2-4; биллирубин 17 ммоль/л
	1. Собственные исследования

Для выяснения значения анти-НСV IgМ в серодиагностике НСV мы исследовали кровь от 63 пациентов. Среди больных преобладали лица молодого возраста 14-20 лет, использующие внутривенное введение наркотических препаратов (в основном, героина).

Серологические маркеры вирусных гепатитов определяли методом ИФА, используя диагностические тест-системы, представленные в таблице 1.

Таблица 1

Используемые диагностические тест-системы

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Маркер | Диагностикум | Производитель |
| Вирусный гепатит А |
| anti-HAV IgM | Вектогеп A- IgM - стрип Вектогеп A- IgM - ускоренный | ЗАО «Вектор-Вест» ГНЦВБ «Вектор» |
| Вирусный гепатит B |
| HBsAg | Вектогеп В-HBs-антиген-стрип,Аквагеп В-Аг-2 Monolisa Ag HBs | ЗАО «Вектор-Вест» TOO НПП «Аквапаст» Sanofi Diagnostics Pasteur |
| подтверждение наличия HBsAg | Вектогеп В - HBs-антиген -подтверждающий тест - стрип Гепатаг- В- N3 Monolisa HBsAg confirmation | ЗАО «Вектор-Вест» TOO НПП «Аквапаст» Sanofi Diagnostics Pasteur |
| anti-НВсоr IgM | ИФА-анти-НВс-М Monolisa anti-HBcIgM | НПО «Диагностические системы» Sanofi Diagnostics Pasteur |
| anti-HBcor IgG | Векто НВcAg-aнтитела-стрипMonolisa anti-HBc | ЗАО «Вектор-Вест» Sanofi Diagnostics Pasteur |
| HBeAg | Monolisa HBe/anti-HBe | Sanofi Diagnostics Pasteur |
| anti-HBe | Monolisa HBe/anti-HBe | Sanofi Diagnostics Pasteur |
| anti-HBs | BeктoHBsAg- антитела-стрип | ЗАО «Вектор-Вест» |
| Вирусный гепатит С |
| anti-HCV IgM | РекомбиБест анти-ВГС - IgM - стрип ИФА-анти-HCV IgM | ЗАО «Вектор-Бест» НПО «Диагностические системы» |
| anti-HCV IgG | РекомбиБест анти-ВГС - стрип ИФА-анти-HCV Гепастрип С | ЗАО «Вектор-Бест» НПО «Диагностические системы» «Ниармедик - плюс» |
| подтверждение наличия anti-HCV | РекомбиБест анти-ВГС подтверждающий тест Deciscan HCV Plus | ЗАО «Вектор-Бест» Sanofi Diagnostics Pasteur |
| Вирусный гепатит D |
| anti-HDV IgM | Вектогеп D - IgM - стрип ИФА-анти-HDV IgM | ЗАО «Вектор-Бест» НПО «Диагностические системы» |
| anti-HDV IgG | Вектогеп D - антитела - стрип ИФА-анти-HDV | ЗАО «Вектор-Бест» НПО «Диагностические системы» |

Таблица 2

ПЦР-тест-системы «АмплиСенс»

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Маркер | Название тест-системы | Название наборов, входящих в состав тест-системы |
| HBV ДНК | HBV-475/775BC | ДНК-сорб, АмплиСенс-200, ЭФ-200 |
| HCV РНК | HCV-240-5UTR/A-BC | РИБО-сорб, РЕВЕРТА, АмплиСенс-200, ЭФ-200 |
| HAV РНК | HAV-430 | РИБО-сорб, РЕВЕРТА, АмплиСенс-200, ЭФ-200 |
| HDV РНК | HDV-255 | РИБО-сорб, РЕВЕРТА, АмплиСенс-200, ЭФ-200 |
| HGV РНК | HGV-340 | РИБО-сорб, РЕВЕРТА, АмплиСенс-200, ЭФ-200 |

Наборы реагентов:

1. «ДНК-сорб» - для выделения ДНК из плазмы крови.
2. «РИБО-сорб» - для выделения РНК из плазмы крови.
3. «РЕВЕРТА» - для получения кДНК на матрице РНК.
4. «АмплиСенс-200» - для амплификации участка ДНК.

«ЭФ-200» - для анализа амплифицированной ДНК.

Подтверждали полученные результаты методом ПЦР, определяя вирусные РНК и ДНК в плазме крови с помощью диагностических наборов, разработанных в ЦНИИЭ Минздрава РФ (табл. 2).

На первом этапе диагностики (первичный скрининг) в сыворотках крови больных определяли НВsАg, анти-НBсоr IgМ, анти-НСV IgG, анти-НАV IgМ. В результате этих исследований больные были распределены на 16 групп в зависимости от различных сочетаний серологических маркеров вирусных гепатитов, которые мы назвали профилем (табл. 3).

При этом серологические маркеры HAV были выявлены у 6 больных (8,3 %); маркеры HBV - у 37 больных (32,3 %); маркеры HCV - у 19 больных (16,6 %). Доля, так называемых, смешанных форм вирусных гепатитов составила 26,5 %. Из них: серологические маркеры HBV + HCV выявили у 24 больных (21,0 %); маркеры HBV + HAV - у 18 больных (1,5 %); маркеры HCV + HAV - у 4 больных (2,9 %) и маркеры HBV + HCV+ HAV - у 3 больных (1,1 %). Применяемые для этапа первичного скрининга маркеры вирусных гепатитов не были обнаружены у 18 пациентов (16,2 %).

Таблица 3

Профили серологических маркеров вирусных гепатитов после первичного скринига

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Интерпретация результатов | N профиля | Используемые маркеры |
| HBsAg | anti-HBcor IgM | anti-HCV IgG | anti-HAV IgM | Количество больных | % |
| Вирусный гепатит А | 1 | - | - | - | + | 96 | 8,3 |
| Вирусный гепатит В | 2 | + | + | - | - | 319 | 32,3 |
| 3 | + | - | - | - | 30 |
| 4 | - | + | - | - | 27 |
| Вирусный гепатит С | 5 | - | - | + | - | 193 | 16,6 |
| Микст-инфекция В+С | 6 | + | + | + | - | 184 | 21,0 |
| 7 | + | - | + | - | 30 |
| 8 | - | + | + | - | 31 |
| Микст-инфекция В+А | 9 | + | + | - | + | 5 | 1,5 |
| 10 | + | - | - | + | 2 |
| 11 | - | + | - | + | 11 |
| Микст-инфекция С+А | 12 | - | - | + | + | 34 | 2,9 |
| Микст-инфекция В + С+А | 13 | + | + | + | + | 2 | 1,1 |
| 14 | + | - | + | + | 4 |
| 15 | - | + | + | + | 7 |
| Отсутствие маркеров первичного скрининга | 16 | - | - | - | - | 188 | 16,2 |
| Итого: |  |  |  |  |  | 1163 | 100 |

При повторных исследованиях кровь больных дополнительно анализировали на наличие анти-HCV IgM. Данный маркер был обнаружен у 5 больных (1,3 %) с выявленными при первичном скрининге маркерами HBV. При дополнительном тестировании с использованием метода ПЦР в плазме крови у всех 5 больных определили наличие HCV PHK. Таким образом, выявление анти-HCV IgM позволило нам обнаружить развитие HCV-инфекции у больных на фоне вирусного гепатита В, причем у всех наблюдалось тяжелое течение заболевания.

При дополнительных исследованиях группы из 19 пациентов с анти-НСV IgG, выявленными при первичном скрининге, у 83 больных (94,8 %) были обнаружены анти-HCV IgM.

Для определения фазы развития вирусного гепатита С Афанасьев А.Ю. с соавторами использовали коэффициент (K=R2/RI), отражающий отношение содержания в крови больных анти-HCV IgG к анти-HCV IgM. Используя аналогичный подход в своих исследованиях, мы показали, что для 113 больных вирусным гепатитом С (61,7 %) значение К находилось в интервале от 1 до 4. При этом у 8 из них (77,8 %) с учетом клинико-эпидемиологических данных установлен диагноз острого вирусного гепатита С (ОВГС), у 25 больных (22,2 %) - обострение хронического вирусного гепатита С (ХВГС). Среди 70 больных, для которых значение К было больше 4, у 55 (78,5 %) был установлен ОВГС, а у 15 (21,5 %) - обострение ХВГС.

Таким образом, выявление анти-HCV IgM у больных ВГС позволило нам лишь обнаружить ОВГС или активизацию инфекционного процесса у больных ХВГС, но не оценить фазу развития ВГС.

Как следует из приведенных выше данных, у 10 из 193 больных с выявленными при первичном скрининге анти-HCV IgG обнаружить анти-HCV IgM, а также HCV РНК не удалось. Однако при дополнительном тестировании в плазме крови у данных больных была выявлена PHK вирусного гепатита G (HGV), что свидетельствовало о развитии HGV-суперинфекции. Возможно, обострение инфекционного процесса у этих больных связано с активизацией HGV в организме [6].

Наиболее наглядно важное диагностическое значение маркера анти-HCV IgM было продемонстрировано при проведении дополнительного исследования группы больных (188 человек), у которых при первичном скрининге отсутствовали маркеры вирусных гепатитов. Мы обнаружили, что у 35 больных (18,6 %) данный маркер был единственным подтверждением развития HCV-инфекции (впоследствии у всех этих больных появились анти-HCV IgG).

Выводы

Вирусные гепатиты - распространенные и опасные инфекционные заболевания, большинство типов вирусов приводят к развитию ХВГ, циррозу, гепатоцеллюлярной карциноме (раку) печени, как следствие большому количество пациентов-инвалидов. Что ведет к большой доле затрат на терапию таких пациентов из доли гос.бюджета.

Современные методы диагностики направлены на раннее выявление вируса, его типирование, определение факторов, которые могут привезти к повышению вероятности ответа на противовирусную терапию ВГ.

В дальнейшем новейшие разработки в области диагностики ВГС и IL2B позволят не только увеличить кол-во положительно пролеченные пациентов при 1В генотипе, но сократить курс терапии с 48 недель до 24 недель. Что в свою очередь значительно сокращает затраты бюджетные затраты на 1 пациента.

Список использованной литературы

Книги одного автора:

1. Внутренние болезни / Под. ред. проф. Г. И. Бурчинского. 4-е изд., перераб. и доп. К.: Вища шк. Головное изд-во, 2000. 656 с.
2. Кристман В.И. Внутренние болезни, Издательство «Медицина». -2008.
3. Чистович А.Н. Патологическая анатомия, 1963, Издательство «МЕДГИЗ»

Книги одного-трех авторов:

1. Жданов В.М., Ананьев В.А., Стаханова В.М.. Вирусные гепатиты. Спб.:Питер.-2006.
2. Жибурт Е.В., Зубиков Т.М., Кучерявцев А.А.. Вирусные гепатиты. Спб.:Питер.-2007.
3. Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Волжанин В.М.. Вирусные гепатиты. Спб.:Питер.-2009.
4. Тимаков В.Д., Левашев В.С., Борисов Л.Б.. Микробиология. Спб.:Питер.- 2007.

Статьи из газет и журналов:

1. Забайкальский медицинский вестник. Информационно-издательский центр ЧГМА, 2005.
2. Медицинская сестра». Издательский дом «Русский врач», Спб.:Питер.- 2008.
3. Научно-практический журнал «Медицинская кафедра». Издатель ООО «Р-Пресс». Москва, 2009.
4. Сестринское дело». Издательский дом «Медицинский вестник», 2004.
5. Справочник семейного врача. Выпуск 1. Внутренние болезни. -2010.

Интернет ресурсы:

1. <http://www.xakac.info/news/2012041924579>
2. <http://hakasstat.gks.ru/digital/region18/DocLib2/.htm>

Приложения

Приложение А

Характеристики гепатитов

