

14-15. Тема занятия: Лабораторная диагностика вирусных гепатитов.

Цель занятия: Знать лабораторную диагностику вирусных гепатитов.

Перечень знаний и практических навыков:

- Знать этиологию, патогенез вирусных гепатитов.
- Уметь интерпретировать результаты лабораторных исследований при вирусных гепатитах.

Вирусные гепатиты – это группа заболеваний, вызываемая гепатотропными вирусами, характеризующаяся преимущественным поражением печени с развитием общетоксического синдрома, гепатоспленомегалией, нарушением функции и появлением желтухи.

Классификация острых вирусных гепатитов:

1. Энтеральные гепатиты:

- Гепатит А (HAV)
- Гепатит Е (HEV)

2. Парентеральные гепатиты:

- Гепатит В (HBV)
- Гепатит С (HCV)
- Гепатит D (HDV)
- Гепатит F (HFV)
- Гепатит G (HGV)
- Микст-гепатиты: коинфекция и суперинфекция (например: В+С, В+D, В+С+D)

Причиной развития гепатита могут быть и другие вирусы: TTV, SEN, HGV, HFV, однако, их практическое значение не велико, а диагностика вызываемых ими вирусных гепатитов в России не разработана.

Клиническая форма:

1. Манифестная:

1.1. Желтушная:

1.1.1. цитолитическая (типичная)

1.1.2. холестатическая (атипичная)

1.2. Безжелтушная.

2. Латентная (бессимптомная):

2.1. субклиническая

2.2. инаппарантная

Степень тяжести:

1. Легкая
2. Средняя
3. Тяжелая
4. Крайне тяжелая (фульминантная)

Характер течения:

1. Острое циклическое
2. Острое затяжное
3. Хроническое (прогредиентное)

Исходы:

1. Полное клиническое выздоровление
2. Клиническое выздоровление с постгепатитными синдромами:
 - 2.1. Постгепатитный астеновегетативный синдром
 - 2.2. Постгепатитная (функциональная) гипербилирубинемия
 - 2.3. Функциональные нарушения желчевыводящих путей

Желтушные формы относятся к наиболее выраженным вариантам болезни. Они характеризуются желтухой (повышением содержания билирубина в крови более 40 мкмоль/л) и положительными ферментными тестами, могут протекать в типичной цитолитической форме с преджелтушным (начальным), желтушным и восстановительным периодами, нередко с выраженным холестазом.

Иногда (атипичные формы) ведущим проявлением болезни является холестатический синдром (желтуха с увеличением содержания в крови желчных пигментов, холестерина, бета-липопротеидов, экскреторных ферментов (ЩФ, ГГТП). При этом характерна билирубин-аминотрансферазная диссоциация (значительное увеличение содержания билирубина со сравнительно невысокой активностью трансаминаз, в частности, АлАТ).

Безжелтушные формы ВГ характеризуются полным отсутствием клинических признаков желтухи при положительных энзимных тестах и слабо выраженных общих проявлениях заболевания (увеличение печени, субъективные признаки нарушений ее функций).

При **субклинических формах** отсутствуют клинические объективные и субъективные проявления при незначительной гепатомегалии или даже ее отсутствии. Диагноз устанавливается по наличию специфических маркеров вирусных гепатитов в сочетании с невысокой активностью в сыворотке крови печеночно-специфических и индикаторных ферментов (АлАТ и др.), а также по патоморфологическим изменениям в печени.

Выявление только специфических маркеров возбудителей при полном отсутствии клинических и биохимических признаков гепатита дает основание для установления *инаппарантной* формы болезни.

В практической работе, исходя только из клинических данных и результатов лабораторных исследований функций печени, используется временный критерий определения *острого циклического течения* – до 3-х месяцев, *острого затяжного (прогредиентного)* течения – до 6 мес. и *хронического течения* – свыше 6 месяцев. Однако истинными критериями оценки характера течения ВГ являются показатели длительности репликативной активности соответствующих возбудителей, а также данные гистологического исследования биоптатов печени.

Классификация хронических вирусных гепатитов:

Хронический вирусный гепатит (ХВГ) - самостоятельная форма заболевания с диффузным воспалительным процессом в печени длительностью более 6 мес. В настоящее время известно, что ХГ имеет преимущественно вирусную этиологию. При этом ведущее значение в формировании хронической инфекции принадлежит, как правило, легко протекающим желтушным, безжелтушным, субклиническим и инаппарантным формам острых гепатитов В, С, D с затяжным прогредиентным течением. Предрасполагают к формированию ХГ алкоголизм, наркомания, злоупотребление некоторыми лекарственными препаратами, неполноценное питание. В 1994 г. Всемирный конгресс гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе поддержал разработанную Международной рабочей группой экспертов новую классификацию ХГ. Созданная на ее основе классификация ХВГ представлена ниже.

Этиология:

1. Хронический вирусный гепатит В без дельта-агента:
 - 1.1. ХГВ HBeAg-позитивный (фаза репликации; фаза интеграции).
 - 1.2. ХГВ HBeAg-негативный (мутантный)
2. Хронический вирусный гепатит В с дельта-агентом (В+D).
3. Хронический вирусный гепатит С.
4. Хронический вирусный гепатит неуточненный.
5. Хронический гепатит, смешанной этиологии (при выявлении маркеров одновременно 2 и более вирусов) (микст-гепатит)
6. Хронический вирусный гепатит с аутоиммунными нарушениями (при обнаружении маркеров HBV, HCV и HDV и аутоантител, с внепеченочными проявлениями или без них).

Фаза/Стадия

1. Обострение
2. Ремиссия

Стадия хронического гепатита:

Определяется по степени выраженности фиброза:

0 – без фиброза

I – слабовыраженный перипортальный фиброз

II – умеренный фиброз с порто-портальными септами

III – выраженный фиброз

IV – цирроз печени.

Ориентировочно степень активности ХВГ может оцениваться по степени активности АЛТ и АСТ:

1. Минимальная: менее 2 норм,
2. Низкая: 2-5 норм,
3. Умеренная: 5-10 норм,
4. Выраженная: свыше 10 норм.

Необходимо отметить, что фаза ХВГ определяется на основании клинических (соответствующие жалобы, увеличение печени и/или селезенки, наличие признаков нарушения пигментного обмена, геморрагий, отечно-асцитического синдрома) и биохимических (повышение содержания билирубина и его фракций, активности АлАЛ, АсАТ, ЩФ, ГГТП, показателей тимоловой пробы, снижение содержания альбумина, ПТИ и др.) проявлений инфекционного процесса. В связи с этим условно выделяют фазы клинико-биохимического или биохимического обострения и ремиссии, что позволяет определить предварительный диагноз, необходимость в госпитализации и назначить патогенетическое лечение.

Для оценки степени тяжести цирроза печени (ЦП) целесообразно пользоваться определенным диагностическим комплексом клинико-лабораторных показателей, известным как шкала Чайлда-Пью (таблица 1). Такие показатели, как сывороточный билирубин, альбумин, ПТИ, наличие печеночной энцефалопатии и асцита оцениваются в баллах от 1 до 3 каждый.

Таблица 1

Определение степени тяжести цирроза печени

Показатель	1 балл	2 балла	3 балла
Билирубин, мкмоль/л	< 34	34–51	> 51
Альбумин, г/л	> 35	28–35	< 28
Протромбиновый индекс, %	> 60	40–60	< 40
Асцит	Отсутствует	Ненапряженный	Напряженный

Сумма баллов по всем показателям соответствует классу ЦП и позволяет оценить степень его тяжести:

1. Цирроз печени класса А (компенсированный) – 5-6 баллов.
2. Цирроз печени класса В (субкомпенсированный) – 7-9 баллов.
3. Цирроз печени класса С (декомпенсированный) – 10 баллов и более.

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ А

Вирусный гепатит А (ВГА), (болезнь Боткина) – острое вирусное заболевание человека с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя. Характеризуется воспалением печени, циклическим доброкачественным течением, может сопровождаться желтухой.

Этиология ВГА

Вирус гепатита А (HAV) относится к роду *Hepatovirus* семейства *Picornaviridae*. Геном вируса А представлен одноцепочечной линейной молекулой РНК. Во внешней среде ВГА более устойчив, чем типичные энтеровирусы. При пониженных температурах сохраняется во внешней среде до нескольких месяцев, при замораживании – до нескольких лет. При кипячении инактивируется через пять минут. Способен сохраняться в хлорированной воде. Является высокоиммуногенным возбудителем, на который вырабатывается большое количество специфических антител (самоограничивающаяся инфекция).

Эпидемиология ВГА

Резервуар и источник инфекции – человек с любыми проявлениями болезни. Хроническое носительство вируса не установлено.

Механизм передачи вируса – фекально-оральный. Пути передачи – водный, контактно-бытовой, алиментарный. Возможные факторы передачи: водопроводная вода, вода в плавательных бассейнах, озерах, сырые моллюски, мидии, овощи, при их удобрении фекалиями человека, контаминированные продукты на пищевых предприятиях при несоблюдении персоналом правил личной гигиены. Контактно-бытовой путь передачи отмечается в детских дошкольных учреждениях. Для ВГА характерна повсеместность распространения, цикличность в многолетней динамике, осеннее-зимняя сезонность.

Восприимчивость к ВГА высокая преимущественно среди детей и лиц молодого возраста. К группе высокого риска относят военнослужащих и людей, проживающих на неблагоустроенных территориях.

После перенесенной инфекции вырабатывается стойкий напряженный иммунитет.

Патогенез ВГА

Вирус гепатита А попадает в организм человека через рот, преодолевает желудочный барьер и, всасываясь в кишечнике, по системе воротной вены достигает печени. В цитоплазме гепатоцита происходит высвобождение РНК, транскрипция и репродукция вирионов. Часть синтезированных вирусов инфицирует соседние клетки, часть попадает в желчь и испражнения. Поражение гепатоцитов при ВГА обусловлено действием самого вируса, запускающего перекисное окисление липидов, декомпартментализацию, аутолиз и осмотический шок клетки при повреждении мембраны гепатоцита. Лизис инфицированных гепатоцитов запускает каскад иммуноопосредованных реакций с участием биологически активных веществ, высвобождением активных форм кислорода, активацией цитокинов и развитием аутоиммунных реакций. Вместе с тем, активизируется гуморальный иммунитет, что в свою очередь приводит к накоплению нейтрализующих вирусы антител. Благодаря чему, репликация вирусов, блокируется. Внедрение вируса в соседние неповрежденные гепатоциты, ограничивается. Элиминация вируса происходит поэтапно. Вирус, в конечном итоге, не остается ни в крови, ни в печени, что и обуславливает отсутствие вирусоносительства и хронических форм.

Клиника ВГА

Продолжительность инкубационного периода колеблется от 7 до 50 дней, составляя в среднем около месяца.

Желтушный вариант ВГА

Начало болезни обычно острое, с повышением температуры тела до 38-39 градусов с симптомами интоксикации. Одновременно, а иногда и раньше диспепсических, могут возникнуть слабовыраженные катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей (першение в горле, небольшая боль при глотании и др.), что нередко приводит к ошибочной диагностике ОРВИ.

В конце преджелтушного периода, продолжительность которого чаще составляет от 3 до 7 дней (от 2 до 14), моча становится темно-желтой (цвета пива), кал может быть осветленным. Однако эти симптомы могут быть не замечены больным. В отдельных случаях возможен кожный зуд.

В сыворотке крови заболевших ВГА в преджелтушном периоде повышена активность aminотрансфераз – АЛТ и АСТ, а в моче увеличено содержание уробилина. За 1-2 дня до появления желтухи в моче выявляются желчные пигменты. У 2-5% больных симптомы преджелтушного периода могут отсутствовать.

Через 3-5 дней температура тела обычно нормализуется, появляется желтушность склер, слизистых оболочек, а затем и кожи. Начинается желтушный период.

В желтушном периоде отмечается гиперферментемия (активность аминотрансфераз в 10 и более раз выше нормы) с преимущественным повышением активности АЛТ по сравнению с АСТ (коэффициент де Ритиса менее 1). Гипербилирубинемия обычно умеренная и непродолжительная, в основном за счет прямого билирубина. Характерно значительное повышение тимоловой пробы. С первых дней желтушного периода в моче выявляются желчные пигменты.

Период реконвалесценции характеризуется быстрым исчезновением клинических и биохимических признаков ВГ, в частности гипербилирубинемии. Позднее нормализуются показатели активности АЛТ и АСТ. Повышение показателя тимоловой пробы может сохраняться несколько месяцев.

Безжелтушный вариант ВГА

Клиника безжелтушного варианта соответствует проявлениям преджелтушного периода классического желтушного варианта, желтухи нет. Средняя продолжительность клинических проявлений 3-5 дней. Увеличена и слегка болезненна при пальпации печень, может быть потемнение мочи. Желтуха и гипербилирубинемия отсутствуют. Выявляется гиперферментемия (АЛТ и АСТ), повышена тимоловая проба. Безжелтушный вариант развивается в несколько раз чаще, чем желтушный, но его регистрируют редко, обычно только при целенаправленном обследовании в эпидемических очагах. Безжелтушный вариант ВГА преобладает у детей.

Стёртый вариант ВГА

Для этого варианта ВГА характерны минимальные и быстро проходящие клинические симптомы в сочетании с гиперферментемией и повышенной тимоловой пробой.

Субклинический (инаппарантный) вариант ВГА

Этот вариант ВГА характеризуется удовлетворительным самочувствием заболевших, печень не увеличивается. Повышены показатели активности АЛТ и АСТ. В сыворотке крови определяются специфические маркёры ВГА.

Диагностика ВГА

Диагноз устанавливают с учётом клинических, эпидемиологических и лабораторных данных.

Стандарт лабораторной диагностики ВГА (обязательный):

- Клинический анализ крови
- Клинический анализ мочи и анализ мочи на жёлчные пигменты
- Биохимический анализ крови: общий билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, тимоловая проба, протромбиновый индекс

- Иммунологическое исследование: определение маркеров вирусных гепатитов (ВГА, ВГВ, ВГС, ВГЕ) анти-НАV IgM, HBsAg, анти-HBc IgM, анти-HCV, анти-HEV IgM

Дополнительная лабораторная диагностика ВГА (по показаниям):

- Биохимический анализ крови: холестерин, ЩФ, ГГТП, глюкоза, амилаза, общий белок и белковые фракции

- Коагулограмма

- ЦИК, криоглобулины, LE-клетки

- РНК НАV, анти-HEV IgM, анти-ВИЧ

В гемограмме отмечается нормоцитоз или лейкопения, лимфоцитоз; СОЭ в норме. В моче присутствуют жёлчные пигменты с первых дней желтушного периода. Гипербилирубинемия в основном за счёт прямого билирубина. Гиперферментемия (активность аминотрансфераз 10-100 раз выше нормы) с преимущественным повышением активности АЛТ по сравнению с АСТ. Тимоловая проба повышена значительно, может оставаться выше нормы и в периоде реконвалесценции.

Специфическая диагностика ВГА

Специфический маркёр ВГА – антитела к НАV класса М (анти-НАV IgM), выявляемые методом ИФА в сыворотке крови с первых дней болезни и далее в течение 3-6 месяцев. Эти антитела вырабатываются независимо от клинического варианта («ранние»). Их обнаружение – ранний и надёжный диагностический метод, позволяющий выявить любой клинический вариант и подтвердить диагноз ВГА. Через 6-8 месяцев «ранние» IgM уже не обнаруживают. Синтез специфических «поздних» анти-НАV IgG начинается со 2-3-й недели болезни, титр их нарастает медленно и достигает максимума через 4-6 мес, но их можно обнаружить в течение нескольких десятилетий методом ИФА. С помощью ПЦР можно обнаружить РНК НАV в сыворотке крови до повышения активности АЛТ, т.е. ПЦР - высокоспецифичный ранний метод диагностики ВГА, но на практике используется редко.

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ Е

Вирусный гепатит Е (ВГЕ) – острое вирусное заболевание человека с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, вызывающего воспаление печени. Примечательными особенностями ВГЕ являются тяжелое течение и высокая летальность беременных.

Этиология ВГЕ

Вирус гепатита Е (HEV) не имеет оболочки, геном HEV представлен одноцепочечной РНК. Вирус ВГЕ характеризуется низкой инфекционной активностью (низкой контагиозностью), меньшей устойчивостью к физико-

химическим воздействиям по сравнению с возбудителем гепатита А, при этом длительно сохраняется в воде, что обуславливает водное происхождение большинства вспышек и эпидемий ВГЕ. Современные дезинфицирующие средства разрушают HEV.

Эпидемиология ВГЕ

Основным источником HEV в большинстве случаев является человек, больной желтушной или безжелтушной формой ВГЕ, преимущественно на ранних стадиях болезни выделяющий возбудитель с фекалиями. Источниками инфекции могут быть млекопитающие (свиньи, олени и др.).

Ведущий механизм передачи HEV – фекально-оральный, реализуемый преимущественно через воду. Все крупные вспышки ВГЕ в эндемичных регионах имеют водное происхождение. Гепатит Е широко распространен в странах тропического и субтропического пояса с низким социально-экономическим уровнем развития. Эндемичными являются страны Средней и Юго-Восточной Азии, где часто регистрируются крупные вспышки. Эндемичными являются также Киргизия, Туркмения, Узбекистан, Таджикистан.

Другими подтвержденными путями передачи вирусного гепатита Е являются употребление термически недостаточно обработанного мяса и печени свиней и оленей, в связи с чем, гепатит Е может быть зоонозом. Возможно парентеральное заражение ВГЕ (при гемотрансфузиях, внутривенном введении наркотических препаратов и т.д.).

Патогенез ВГЕ

Вирус ВГЕ попадает в организм человека в подавляющем большинстве случаев через рот, затем – в желудок, далее в кишечник, оттуда по системе нижней полой вены достигает печени. Виремия при ВГЕ кратковременна. Репликация вируса осуществляется в гепатоцитах. HEV обладает прямым цитопатическим действием на печеночные клетки, вызывая некроз отдельных гепатоцитов. Вирус выделяется из организма через желчевыводящие пути в кишечник. В фекалиях количество целых вирусных частиц невелико, так как частично HEV разрушается протеиназами пищеварительного тракта (трипсином, химотрипсином). Печень является единственным органом-мишенью для HEV, поэтому внепеченочных проявлений при ВГЕ не бывает. Хронического носительства HEV не описано. Причины тяжелого течения ВГЕ у беременных не установлены. HEV – единственный из гепатотропных вирусов, который, по-видимому, смертельно опасен для беременных, вызывая выкидыши, преждевременные роды, фульминантный гепатит.

Клиника ВГЕ

Продолжительность инкубационного периода колеблется от 15 до 60 дней. Клинические проявления ВГЕ сходны с таковыми при гепатите А.

Диагностика ВГЕ

Диагноз ВГЕ устанавливают на основании совокупности клинико-эпидемиологических и лабораторных данных.

Опорные признаки:

- Пребывание в эндемичном регионе, употребление там сырой воды (в сроки, соответствующие инкубационному периоду ВГЕ), случаи желтухи среди пользующихся одним водоемчиком.

- Контакт со свиньями, употребление недостаточно термически обработанной свинины или мяса кабана.

- Циклическое течение острого гепатита.

- Гипербилирубинемия (за счет прямой фракции билирубина), гиперферментемия (АЛТ, АСТ).

Специфические лабораторные данные:

- Наличие иммунологических и генных маркеров ВГЕ

- Обнаружение РНК HEV в крови методом ПЦР,

- Обнаружение антител к HEV методом ИФА (специфические IgM (анти-HEV IgM) обнаруживаются с начала заболевания и циркулируют в высоких титрах в течение 1-2 мес, затем их концентрация резко снижается и через 3 мес их выявляют редко). Выработка анти-HEV IgG начинается значительно позже: их выявляют в крови через 2-3 мес после инфицирования и они могут сохраняться до 12-15 лет.

Наличие анти-HEV IgM свидетельствует о текущем остром гепатите E, а анти-HEV IgG - о перенесенном.

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В

Вирусный гепатит В (ВГВ) – вирусная антропонозная инфекционная болезнь с контактным и вертикальным механизмами передачи возбудителя. Характеризуется циклически протекающим паренхиматозным гепатитом с наличием в части случаев желтухи и возможной хронизацией.

Этиология ВГВ

Вирус гепатита В (HBV) – родоначальник семейства вирусов *Herpesviridae*, – гепатотропен, способен к длительному персистированию в организме человека. Морфологически вирус гепатита В состоит из ядра (нуклеотида), внутри которого находится двухцепочечная ДНК и фермент ДНК – полимеразы. Нуклеотид содержит HBs-антиген, который прочно

интегрирован в ядро клетки-мишени (гепатоцита) и не определяется в сыворотке крови, но в ходе репродукции вируса трансформируется в НВе-антиген, который определяется при острой инфекции. Оболочка вируса состоит из поверхностного антигена (HBsAg). Вирус гепатита В реплицируется преимущественно в клетках печени, а также в клетках почек, поджелудочной железы, костного мозга и лимфоцитах.

Вирус гепатита В – высоко инфекционен: для заражения HBV достаточно 10-100 частиц вируса, устойчив во внешней среде, сохраняется при $t +30 - +32$ C° - 6 месяцев, при $t -20$ C° - 15 лет; при обработке сухим жаром ($t + 160$ C°) разрушается в течении 1 часа, чувствителен к эфиру, не ионным детергентам.

Вирус гепатита В – самый изменчивый из ДНК-содержащих; зарегистрировано более 60 мутантных штаммов, имеет 8 генотипов, обозначенных латинскими буквами от А до G. Доказана взаимосвязь определённого генотипа и субтипа HBV с тяжестью течения острого и хронического гепатита, развитием фульминантных форм и эффективностью применяемой терапии.

Эпидемиология ВГВ

Источниками заражения HB-вирусом восприимчивых лиц являются больные с различными формами острого гепатита В (4-6%), хронического гепатита В и вирусоносители (94-96%). Вирус у инфицированных лиц содержится в крови, сперме, вагинальном секрете.

Механизм инфицирования – гемоконтактный (парентеральный)

Пути инфицирования: естественные (половой, перинатальный) и искусственные, связанные с парентеральными вмешательствами.

Восприимчивость к ВГВ – всеобщая, обусловленная наличием специфических рецепторов к HBs антигену на гепатоцитах.

Патогенез ВГВ

Гемоконтактный способ заражения обеспечивает гематогенный занос вируса в печень. Репликация вируса гепатита В возможна также в клетках костного мозга, лимфоцитах, почках, поджелудочной железе, но с меньшей интенсивностью. Сложный механизм репликации ДНК, с образованием нуклеокапсидов для синтезирования дочерних вирионов и матриц для сборки вирионов приводит к возможности длительной персистенции вируса в организме. Вирусу не свойственно прямое повреждающее действие на гепатоциты. Их цитолиз осуществляется иммуноопосредованно, главным образом, за счет реакций со стороны клеточного иммунитета. Реакция со стороны гуморального звена менее значима в иммунопатогенезе и заключается в продукции специфических антител к антигенам ВГВ, их связывании, с

образованием иммунных комплексов и прекращении циркуляции в крови в свободном виде.

Вместе с тем, значимость гуморального ответа повышается при развитии аутоиммунных процессов, которые принимают участие в генезе хронического гепатита. Взаимодействие HBV с клеткой также может приводить к интеграции сегментов HBV ДНК в геном гепатоцита, что в свою очередь может играть определенную роль при развитии гепатоцеллюлярной карциномы.

В результате размножения вируса в гепатоцитах, возникновения массивного некроза паренхимы печени, белковые компоненты клеток начинают выступать в роли аутоантигенов. Гидролитический аутолиз гепатоцитов ведет к повреждению капилляров ткани печени и инфильтрации ее плазменными элементами с развитием фагоцитарно-лимфоцитарной активности, что и обуславливает развитие мезенхимально-воспалительного синдрома. Возникновение фульминантного гепатита связывают с развитием чрезмерного гуморального гипериммунного ответа, следствием чего является массивный некроз печени. При этом регенерация печеночной ткани не наступает или развивается медленно. Чрезмерный иммунный ответ может быть детерминирован иммуногенетически. Допускается, что определенную роль в генезе фульминантного течения гепатита могут иметь мутантные штаммы ВГВ (в частности HBe-негативные штаммы), а также ускоренный апоптоз гепатоцитов, индуцированный HBV. При благоприятном течении гепатита последней стадией патогенеза является освобождение организма от вирусов и формирование иммунитета.

Клиника ВГВ

Для ВГВ характерно циклическое течение. Инкубационный период длится от 45 до 180 дней (чаще от 2 до 4 мес).

В течении ОГВ выделяют преджелтушный, желтушный периоды и период реконвалесценции.

Преджелтушный период длится 1-5 недель. Характерны астеновегетативный и диспепсический синдромы. Ещё до появления желтухи увеличивается печень (иногда селезёнка), моча становится тёмной, в сыворотке крови повышается в 20-30 раз активность АЛТ и АСТ; в крови обнаруживают специфические маркёры HBV-инфекции (HBsAg, HBeAg, анти-HBcIgM). Преджелтушный период может отсутствовать, тогда потемнение мочи и желтушность склер служат первыми симптомами болезни.

С появлением желтухи самочувствие больных не улучшается: нарастает слабость, снижается аппетит вплоть до анорексии, тошнота, сухость и горечь во рту, нередко – головная боль и головокружение, прекращаются артралгии. В желтушном периоде ещё более увеличивается печень. Постепенно нарастает

желтуха, достигая максимума на 2-3 неделе. Моча становится тёмной, кал на высоте желтухи становится ахоличным. Продолжительность желтушного периода варьирует от нескольких дней до нескольких недель, чаще составляет 2-6 недель.

Повышение активности АЛТ в 30-50 раз регистрируют в течение всего желтушного периода. Белково-синтетическая функция печени при ВГВ нарушается при тяжёлом течении болезни (снижение показателя сулемовой пробы, содержания альбумина, протромбинового индекса). Показатель тимоловой пробы обычно не повышается или повышается незначительно. В периферической крови количество лейкоцитов нормальное или понижено.

Период реконвалесценции может продолжаться до полугода. Клинико-биохимические изменения исчезают медленно: содержание билирубина в сыворотке нормализуется в течение 2-4 недель; повышенная активность ферментов сохраняется от 1 до 3 мес. У ряда больных можно наблюдать волнообразный характер гиперферментемии в период реконвалесценции. Рецидив заболевания с ферментативным обострением и гипербилирубинемией требует исключения HDV-инфекции

Клинические варианты ВГВ: желтушный, безжелтушный, стёртый, инаппарантный (субклинический).

Диагностика ВГВ

Стандарт лабораторной диагностики ВГВ

- общий анализ крови,
- общий анализ мочи,
- общий билирубин крови и его фракции, АЛТ, АСТ, глюкоза крови,
- протромбиновый индекс,
- маркёры вирусных гепатитов А, В, С, D, E (HBsAg, анти-HBcIgM, HBeAg, анти-HBcIgG, анти-HCV, анти-HAVIgM, анти-HDV-суммарный).
- анти-ВИЧ

Дополнительная лабораторная диагностика

При тяжёлой, затяжной, холестатической формах, при развитии осложнений:

- ГГТ, ЩФ, холестерин крови, b -липопротеиды, триглицериды, общий белок и белковые фракции,
- коагулограмма,
- калий и натрий крови,
- диастаза мочи,
- анализ на группу крови и резус-фактор.

Специфическая лабораторная диагностика ВГВ. Верификация острого ВГВ проводится путём выявления специфических маркёров. Антигены и

антитела к НВ определяются методом ИФА. НВsAg появляется в крови за 2 нед - 2 мес до появления симптоматики.

При гладком течении ВГВ в периоде реконвалесценции НВsAg исчезает, а через 3-4 мес от начала заболевания появляются анти-НВs, что свидетельствует о формировании иммунитета.

При тяжёлом течении ВГВ НВsAg может выявляться в небольшой концентрации, при этом антитела к НВs-антигену выявляются рано.

При фульминантном течении ВГВ отмечается очень быстрая сероконверсия и могут выявляться только анти-НВs.

Самым достоверным специфическим маркёром ОГВ являются анти-НВсIgM, которые появляются в конце инкубационного периода и сохраняются в течение всего периода клинических проявлений. Через 4-6 мес от начала заболевания анти-НВс IgM исчезают и появляются анти-НВс IgG (они сохраняются пожизненно). У вирусоносителей НВ анти-НВсIgM в крови отсутствуют.

В инкубационном периоде ВГВ одновременно с НВsAg в сыворотке крови циркулирует НВе-антиген - маркёр активной репликации вируса, он выявляется ещё до синдрома цитолиза. НВеAg исчезает из крови ещё в периоде желтухи и появляются анти-НВе. Наличие НВеAg всегда отражает продолжающуюся репликативную фазу острой НВ-инфекции, если он обнаруживается более 2-3 мес, то это свидетельствует о возможности хронизации процесса. Индикация НВеAg и анти-НВеAg имеет не столько диагностическое, сколько эпидемиологическое и прогностическое значение, изменением генетического кода в Pre

При заражении мутантным типом НВV наблюдается высокая частота развития тяжёлых форм ОВГВ и фульминантного гепатита. НВеAg как критерий репликации не выявляется, может отсутствовать НВsAg.

НВV DNA - наиболее чувствительный показатель репликации вируса. ПЦР позволяет выявить ДНК вируса в сыворотке крови, лимфоцитах, клетках печени, что указывает на репликацию. Индикация НВV ДНК позволяет диагностировать гепатит, вызванный мутантными штаммами НВV.

Суммарное исследование антигенов и антител и применение ПЦР позволяют констатировать наличие НВ-инфекции отличить острую инфекцию (НВsAg в сочетании с анти-НВс IgM) от хронической (НВsAg в сочетании с анти-НВс IgG), судить о выздоровлении и сформировавшемся протективном иммунитете (анти-НВ более 10 МЕ), выявить репликативную активность НВV, определить форму хронического ВГВ (НВе-негативный или НВе-позитивный), прогнозировать течение болезни, судить об эффективности проводимой терапии.

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ D

Вирусный гепатит D (гепатит дельта, гепатит В с дельта-агентом) – вирусный гепатит с контактным механизмом передачи возбудителя, вызываемый дефектным вирусом, репликация которого возможна только при наличии в организме HBsAg. Заболевание характеризуется тяжёлым течением и неблагоприятным прогнозом.

Этиология ВГD

Вирус гепатита D (HDV) состоит из нуклеокапсида дельта антигена (HDAg) и РНК HDV. Внешняя оболочка образована поверхностным антигеном вируса гепатита В (HBsAg). Дельта-антиген локализуется в ядрах, инфицированных гепатоцитов, в ядрышках и/или нуклеоплазме, устойчив к нагреванию, действию кислот и нуклеаз; разрушается в присутствии щелочей и протеаз.

Репликация HDV происходит в ядре зараженного гепатоцита. Вирус гепатита D не может участвовать в развитии гепатитной инфекции без одновременной репликации вируса гепатита В. Возможны две формы их взаимодействия: ко-инфекция (одновременное инфицирование гепатитом В и D) и суперинфекция (инфицирование гепатитом D носителя гепатита В). Взаимосвязь HBV и HDV определяется использованием HBsAg для формирования внешней оболочки HDV, а также ингибированием репликации HBV в присутствии HDV в течение острой инфекции.

Эпидемиология ВГD

Источниками заражения ВГD являются носители вируса гепатита В (HBsAg) с наличием маркёров дельта-вирусной инфекции, больные с хроническими формами этого заболевания.

Механизм инфицирования – гемоконтактный. Пути инфицирования аналогичны ВГВ и ВГС.

Патогенез ВГD

Общность способов передачи ВГD и ВГВ, нуждаемость дельта-агента в оболочке частицы Дейна для своего размножения, и большая распространенность ВГВ среди населения делают возможным одновременное инфицирование двумя вирусами (коинфекция) или присоединение ВГD к хроническому гепатиту В (суперинфекция).

При коинфекции вначале развивается острый ВГВ, после чего становится возможным размножение, накопление и прямое цитопатическое действие дельта-агента. Кроме того, HDV запускает иммуноопосредованный механизм цитолиза, что ведет к развитию более выраженного цитолиза. Внепеченочная репликация HDV не установлена. Длительность и исход коинфекции лимитируется продолжительностью HBs-антигемии.

Суперинфекция приводит к тяжелому прогрессирующему течению вплоть до массивного некроза печени или быстро прогрессирующего цирроза. Исходы суперинфекции В+D всегда неблагоприятны.

Клиника ВГD

Клиника сходна с таковой при ОГВ. Инкубационный период составляет от 6 до 10 недель.

При острой дельта (супер-) инфекции характерно нарушение белково-синтетической функции печени: снижение показателя сулемовой пробы уже в первые 10 дней желтушного периода, повышение тимоловой пробы, снижение количества альбуминов, повышение содержания гамма-глобулиновой фракции. У большинства больных заболевание протекает волнообразно с клинико-биохимическими обострениями (нарастание желтухи, интоксикация, развитие отёчно-асцитического синдрома, 1-2 дневные волны лихорадки с ознобом, эфемерная сыпь на коже).

Выздоровление наступает крайне редко, исходы почти всегда неблагоприятны: либо летальный исход (при фульминантной форме или при тяжёлой форме с развитием подострой дистрофии печени), либо формирование хронического ВГ (примерно у 80%) с высокой активностью процесса и быстрым переходом в цирроз печени.

Ещё один вариант суперинфекции - заражение дельта-вирусом больных ХГВ. Клинически это проявляется обострением до того благоприятно протекающего гепатита, появлением интоксикации, желтухи, гиперферментемии, а также прогрессией в цирроз печени.

Диагностика ВГD

При ОГВ с дельта агентом (коинфекция) с первых дней желтухи в сыворотке крови обнаруживают HBsAg, анти-HBV IgM в высоком титре, HBe-антиген, HDAg и /или анти-дельта (анти-дельтаIgM). Через 1-3 недели от начала желтушного периода анти-дельта IgM перестают выявляться, сменяясь анти-HD IgG. Методом ПЦР РНК VDV в сыворотке крови определяют в течение 1-3нед от начала желтушного периода.

У пациентов с суперинфекцией в периоде продромы и с первых дней желтушного периода выявляют HBsAg, HBcAg или анти-HBe, но анти-HBc IgM отсутствуют. Также выявляют анти-дельта IgM и немного позднее (через 1-2 недели) – анти-дельта IgG. РНК HDV обнаруживают в крови больных с продромального периода и при развитии хронической инфекции постоянно тестируют кровь изолированно или наряду с ДНК HBV. При тяжёлом течении гепатита дельта нередко из крови исчезают поверхностный антиген и ДНК ВГВ, но определяется РНК инфекции дельта.

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С

Вирусный гепатит С (ВГС) – антропонозная инфекционная болезнь с контактным механизмом передачи возбудителя, характеризуемая лёгким или субклиническим течением острого периода болезни, частым формированием хронического гепатита С, возможным развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Этиология ВГС

Вирус гепатита С относится к семейству Flaviviridae. HCV – это РНК-содержащий вирус состоит из нуклеокапсида, содержит РНК вируса, сверху покрыт липидной оболочкой, в которой утоплены белки, кодированные РНК HCV. Основная особенность ВГС – высокая гетерогенность его РНК, генетическая вариабельность, что объясняет длительное, иногда пожизненное носительство вируса, частое развитие хронических форм инфекции, трудности в терапии и создании эффективных вакцин.

Основным местом размножения ВГС является гепатоцит, но возможно размножение и в мононуклеарных клетках периферической крови, что определяет многочисленные иммунологические нарушения, регистрируемые у больных с хроническим гепатитом С.

К настоящему времени идентифицировано 11 генотипов ВГС, среди которых выделяют и субтипы. При генотипировании ВГС было выяснено, что наибольшее распространение в мире имеют генотипы 1a, 1b, 2a, 2b и 3a. В организме инфицированного ВГС одновременно могут находиться многие миллионы различных квазивидов вируса. Их существование объясняет «ускользание» вируса из-под иммунологического контроля организма.

Эпидемиология ВГС

Источниками HCV-вирусной инфекции являются больные хроническими формами и носители вируса гепатита С. Возможно инфицирование и от больных с острыми формами гепатита С.

Механизм передачи инфекции – гемоконтактный. Пути передачи аналогичны ВГВ, но частота полового пути передачи значительно меньше, основное значение имеют искусственные пути передачи инфекции.

Восприимчивость к инфекции определяется степенью риска инфицирования.

Заболеваемости способствует множество факторов, в том числе, стремительный рост наркомании. Важная отличительная особенность ВГС в отличие от ВГА, ВГВ, ВГD – отсутствие специфической профилактики (вакцинопрофилактики). Для ВГС характерна высокая частота хронизации (до 90%) и значительный риск развития в исходе болезни цирроза и первичного рака печени - гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Патогенез ВГС

Вирус гепатита С, проникая в кровь, достигает печени. При ВГС не происходит интеграции патогена с геномом печеночных клеток, так как жизненный цикл вируса не включает промежуточной ДНК, а следовательно, интегративные формы не регистрируются. Принято считать, что ВГС, в отличие от ВГВ, обладает прямым цитопатическим действием.

Поражение клеток обусловлено также действием вирусоспецифических продуктов на клеточные мембраны и структуры гепатоцита, а также иммунологически опосредованным повреждением, направленным на элиминацию вирусных частиц. Течение и исход ВГС определяются прежде всего эффективностью иммунного ответа макроорганизма. Однако быстрой санации гепатоцитов от возбудителя не происходит, что обусловлено его слабой иммуногенностью. Также причиной этого является высокая изменчивость возбудителя, которая реализуется прежде всего путем непрерывного обновления его антигенной структуры, вирус «ускользает от иммунной системы».

В настоящее время существуют данные о внепеченочной репликации вируса, например, в лимфоцитах. При инфекции, вызванной вирусом гепатита С возможно также появление разнообразных внепеченочных поражений, обусловленных иммунопатологическими реакциями иммунокомпетентных клеток, которые реализуются либо иммунноклеточными (гранулематозное воспаление), либо иммунокомплексными реакциями (васкулиты различной локализации), как вариант исхода ВГС может быть фиброз, за счет активного процесса инфильтративно – пролиферативного воспаления. В случае преобладания у реконвалесцентов острого ВГС продукции цитокинов Т-хелперами 1-го типа (ИЛ-2, γ -интерферон), происходит мощная активизация клеточного звена иммунитета, и как следствие, способность макроорганизма к элиминации вируса.

Клиника ВГС

Инфицирование ВГС приводит к развитию ОГС, в 80% случаев протекающего в безжелтушной форме или без клинических проявлений, в результате чего острую фазу заболевания диагностируют редко. Инкубационный период составляет 2-26 нед (в среднем 6-8 нед).

При ОГС биохимические показатели изменены как при других вирусных гепатитах: повышение билирубина при желтушной форме, повышение активности АЛТ (более чем в 10 раз). Может быть волнообразный характер ферментемии, но без ухудшения самочувствия. Другие биохимические показатели обычно в пределах нормы (осадочные пробы, белок и фракции, протромбин, холестерин, ЩФ). Заболевание протекает преимущественно в

среднетяжёлой форме и лёгкой (30% больных). Тяжёлое течение болезни возможно, но редко. При ОГС 20-25% больных спонтанно выздоравливают, у остальных 75-80% происходит развитие ХГС.

Диагностика ВГС

Стандарт диагностики ОГС:

Обязательные лабораторные исследования:

- клинический анализ крови
- биохимический анализ крови (билирубин, АЛТ, АСТ, тимоловая проба, протромбиновый индекс)
- клинический анализ мочи и жёлчные пигменты
- иммунологическое исследование: анти-НСV, РНК НCV (качественный анализ)

Дополнительные лабораторные исследования:

- холестерин, липопротеиды, триглицериды, общий белок и белковые фракции, глюкоза, калий, натрий, хлориды, СРБ, амилаза, ЩФ, ГГТ
- коагулограмма

Биохимические синдромы при поражении печени

На основании анализа комплекса печеночных тестов – функциональных и индикаторных – выделяют определенные биохимические, точнее, лабораторные синдромы при патологии печени.

Синдром печеночно-клеточной недостаточности диагностируется при снижении содержания альбуминов, протромбина, холестерина, повышении выделения галактозы с мочой.

Синдром цитолиза устанавливается при повышении активности аминотрансфераз.

Синдром холестаза характеризуется значительным повышением билирубина сыворотки за счет связанного билирубина, холестерина, активности ЩФ, ГГТП и др.

Мезенхимально-воспалительный синдром – повышение у-глобулинов, появление антител к ДНК, ревматоидного фактора, криоглобулинов, изменений показателей гуморального иммунитета.

Оценка регенерации и опухолевого роста

α -фетопротеин (α -ФП) – единственный маркер опухолевого роста при гепатоцеллюлярной карциноме. В норме α -ФП в сыворотке крови методом преципитации в агаре не определяется, при использовании иммуноферментного анализа его концентрация составляет 10-25 нг/мл. Для опухолей характерно значительное (в 8 раз и более) повышение α -ФП. Небольшое повышение α -ФП отмечается при гепатитах и циррозах печени.

Маркеры вирусных гепатитов

Маркеры гепатита А. Острый гепатит А диагностируется на основании обнаружения в сыворотке крови Anti-HAV-IgM.

Маркеры гепатита В. Они наиболее многочисленны. Антигены вируса: HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита В; HBeAg - внутренний антиген вируса гепатита В; HBcAg — ядерный антиген гепатита В; HBV ДНК - ДНК вируса гепатита В; ДНК-р - ДНК-полимераза вируса гепатита В. Соответствующие антитела к антигенам гепатита В: Anti-HBsAg, Anti-HBcAg, Anti-HBeAg, Anti-HBcAg-IgM. При хроническом гепатите В можно выделить три варианта серологических реакций в зависимости от взаимоотношений вируса и иммунной системы организма: 1) наличие HBeAg, Anti-HBcAg-IgM, HBsAg, HBV ДНК и ДНК-р в сыворотке крови указывает на высокую активность вируса и обычно коррелирует с активностью процесса в печени; 2) обнаружение в сыворотке HBsAg, Anti-HBcAg и Anti-HBeAg в отсутствие HBeAg и низком уровне (< 10⁵ копий/мл) HBV ДНК при стойко нормальном уровне в сыворотке крови трансаминаз — указывает на «интегративную» стадию или «неактивную» репликацию вируса — стадию «неактивного» носительства HBsAg; 3) наличие HBsAg, Anti-HBcAg и HBV ДНК (более 10⁵ копий/мл) при повышенной активности трансаминаз может указывать на развитие HBeAg-негативной HBV-инфекции.

Маркеры гепатита С. HCVAt - антитела к вирусу гепатита С; наличие их в сочетании с HCV-RNA указывает на хронический гепатит С.

Маркеры гепатита D. HDVAt — антитела к вирусу гепатита D. Они указывают на наличие D-инфекции, которая приводит к более тяжелому и прогрессирующему течению гепатита В.

Методы специфической диагностики вирусных гепатитов:

1. Серологические методы

- иммуноферментный анализ (EIA, ELISA);
- иммуноблоттинг (RIBA)

2) Молекулярно-биологические методы

- методы обнаружения ДНК или РНК (PCR, bDNA, гибридизация);
- методы количественной оценки ДНК или РНК (PCR, bDNA, NASBA);
- методы генотипирования (PCR, HMA, SSCP, RFLP, LPA)

ВОПРОСЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ

1. Гепатиты, вызванные вирусами. Классификация острых и хронических вирусных гепатитов.
2. Лабораторная и дифференциальная диагностика вирусных гепатитов.
3. Эпидемиологический и лабораторный контроль за вирусными гепатитами.

4. Заболеваемость вирусными гепатитами среди жителей Волгоградской области.

САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ

1. Записать протокол практического занятия с указанием цели и задач, характеристики вирусных гепатитов.
2. Записать клинические проявления вирусных гепатитов с их особенностями.
2. Записать лабораторную и дифференциальную диагностику вирусных гепатитов с интерпретацией результатов исследования.
3. Записать эпидемиологический и лабораторный контроль за вирусными гепатитами.
4. Ответить на тестовые и ситуационные задачи по теме «Вирусные гепатиты», изложенные в конце темы занятия.

Перечень рекомендуемой литературы

Основная литература:

1. Медицинские лабораторные технологии : руководство по клинической лабораторной диагностике : в 2 т. Т. 1 [Электронный ресурс] / [В. В. Алексеев и др.] ; под ред. А. И. Карпищенко. - 3-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. - <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970422748.html>
2. Руководство по лабораторным методам диагностики [Электронный ресурс] / А.А. Кишкун - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970431023.html>

Дополнительная литература:

1. Статистические модели в теории надежности [Электронный ресурс] : Учеб. пособие / А.В. Антонов, М.С. Никулин. - М. : Абрис, 2012. - <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785437200278.html>
2. Карманов Ф. И. Статистические методы обработки экспериментальных данных [Электронный ресурс] : лабораторный практикум с использованием пакета MathCad : учебное пособие / Карманов Ф. И., Острейковский В. А. - М. : Абрис, 2012. – 208 с. : ил. – Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/>
Кишкун А. А. Клиническая лабораторная диагностика [Электронный ресурс] : учеб. пособие / Кишкун А. А. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015 . – Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/>
3. Клиническая лабораторная диагностика : в 2 т. Т. 1. [Электронный ресурс] : национальное руководство / под ред. В.В. Долгова. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. - (Национальные руководства). – Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970421291.html>
4. Клиническая лабораторная диагностика : в 2 т. Т. 2 [Электронный ресурс] : национальное руководство / под ред. В.В. Долгова. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. - (Национальные руководства). – Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970421314.html>
5. Хаитов Р. М. Иммунология: структура и функции иммунной системы [Электронный ресурс] : учебное пособие / Хаитов Р.М. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 280 с., 12 табл., 68 рис. (цв.). - Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/>
6. Хаитов Р. М. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы [Электронный ресурс] : руководство / Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., Ярилин А. А. - М., 2009. - 352 с. : ил. - Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/>
7. Методы клинических лабораторных исследований [Текст] : [учебник] / Камышников В. С., Волотовская О. А., Ходюкова А. Б. и др. ; под ред. В. С. Камышникова. - 7-е изд. - М. : МЕДпресс-информ, 2015. - 735, [1] с. : ил., цв. ил.
8. Уоллах Ж. Лабораторная диагностика: все лабораторные исследования для диагностики и лечения [Текст] : [пер. с англ.] / Уоллах Ж. ; отв. ред. О. Шестова. – 8-е изд. - М. : Эксмо, 2013. – 1358, [1] с. : ил.

Тестовые задания для самоконтроля
Выберите один правильный ответ

1. Бледная окраска желчи наблюдается при...
 - а) гемолитической анемии;
 - б) инфекционном гепатите;
 - в) дуодените;
 - г) холецистите.

2. При лабораторной диагностике гепатита в используют: 1) определение антигенов вируса (ИФА); 2) определение специфических антител (ИФА); 3) определение классов Ig (ИФА); 4) определение ДНК вируса (ПЦР):
 - а) 1, 2,3,4;
 - б) 1,2,3;
 - в) 1,2;
 - г) 2,3,4;
 - д) 3,4.

3. Специфическим тестом для гепатита «В» является...
 - а) определение активности трансаминаз;
 - б) определение активности кислой фосфатазы;
 - в) определение активности сорбитдегидрогеназы;
 - г) иммунохимическое определение HBS-антигена;
 - д) увеличение билирубина.

4. Серологический маркер вируса гепатита В при первичном исследовании...
 - а) HBx-Ag;
 - б) HBs-Ag;
 - в) HBc-Ag;
 - г) HBe-Ag;
 - д) ДНК HBV.

5. Источники инфекции при гепатите В...
 - а) больные;
 - б) кровь;
 - в) сперма;
 - г) слюна;
 - д) сыворотка крови.

6. Для скринингового определения серологических маркеров вируса гепатита С используют...
 - а) иммуноферментный анализ;
 - б) реакция связывания комплимента;
 - в) реакция агглютинации;

- г) полимеразная цепная реакция;
- д) иммуноблотинг.

7. Вирус гепатита С...

- а) содержит HBs-Ag;
- б) РНК-содержащий;
- в) простой;
- г) имеет спиральный тип симметрии;
- д) помощник вируса гепатита D.

8. Вирус гепатита В (частица Дейна)...

- а) ДНК-содержащий;
- б) РНК-содержащий.

9. Основной путь ускользания вируса гепатита С от иммунного надзора...

- а) вирогения;
- б) персистенция в ЦНС;
- в) репликация вируса в моноцитах;
- г) низкая иммуногенность;
- д) высокая антигенная изменчивость.

10. Маркер вируса гепатита С...

- а) неструктурные белки (NS);
- б) E1/E2 антигены HCV;
- в) РНК HCV;
- г) анти-HCV IgM;
- д) билирубин.

11. Вирусный гепатит А передается...

- а) фекально-оральным путем;
- б) при гемотрансфузиях;
- в) от матери к ребенку;
- г) при сексуальных контактах.

12. Вирусный гепатит В не передается...

- а) фекально-оральным путем;
- б) при гемотрансфузиях;
- в) от матери к ребенку;
- г) при сексуальных контактах.

13. Вирусный гепатит С не передается...

- а) фекально-оральным путем;
- б) при гемотрансфузиях;
- в) от матери к ребенку;
- г) при сексуальных контактах;

д) с препаратами крови.

14. Вирусный гепатит D не передается...

- а) фекально-оральным путем;
- б) при гемотрансфузиях;
- в) вертикальным путем;
- г) при сексуальных контактах;
- д) с препаратами крови.

15. Вирусный гепатит E передается...

- а) фекально-оральным путем;
- б) при гемотрансфузиях;
- в) от матери к ребенку;
- г) при сексуальных контактах;
- д) всеми перечисленными путями.

16. Диагностика вирусного гепатита A строится на выявлении в крови...

- а) вирусного антигена;
- б) нуклеиновой кислоты вируса;
- в) антител к вирусным антигенам;
- г) повышенного уровня ферментов АЛТ и АСТ.

17. Лабораторными показателями острого гепатита A являются обнаруживаемые в крови...

- а) HAAg;
- б) HDAg;
- в) анти-HAV, Анти-HAVIgM;
- г) анти-HBsAg;
- д) Ag-HBe.

18. Лабораторными показателями инкубационного периода гепатита B являются обнаруживаемые в крови...

- а) Ag-HBs; Ag-HBe; ДНК HBV;
- б) Ag-HBs; Ag-HBe; ДНК HBV, At-HBc; IgM At-HBc;
- в) Ag-HBs; Ag-HBc; At-HBe;
- г) Ag-HBc;
- д) Ag-HBs; At-HBe.

19. Лабораторным показателем острого вирусного гепатита B являются...

- а) Ag-HBs; Ag-HBe; ДНК HBV;
- б) Ag-HBs; Ag-HBe; ДНК HBV, At-HBc; IgM At-HBc;
- в) Ag-HBs; Ag-HBc; At-habe;
- г) At-HBc;
- д) Ag-HBc.

20. Лабораторными показателями хронических носителей вируса гепатита В являются обнаруживаемые в крови...

- а) Ag-НВs; Ag-НВе; ДНК НВV;
- б) Ag-НВs; Ag-НВе; ДНК НВV; At-НВс; IgM At-НВс;
- в) Ag-НВs; Ag-НВс; At-НВе;
- г) At-НВс;
- д) At-НВs.

Ситуационные задачи для самоконтроля

Задача № 1

Больная Р., 18 лет, поступила в больницу в связи с тем, что мать заметила у дочери желтуху. Никаких других симптомов болезни не отмечает.

Самочувствие хорошее. Раньше желтухой не болела. Никаких парентеральных вмешательств в течение полгода не было. Отмечается легкая желтушность склер и кожи, печень у края реберной дуги, чувствительная при пальпации и перкуссии.

Общий билирубин крови - 140 мкмоль/л, прямой билирубин - 105 мкмоль/л, АЛАТ - 4,0 мкмоль/час/л, тимоловая проба -19 ед.

1. Ваш предполагаемый диагноз и его обоснование.
2. Составьте план обследования.

Задача № 2

Больной К., 13 лет, считает себя здоровым, жалоб не предъявляет. Госпитализирован после клиничко-лабораторного обследования в школе в связи со случаем заболевания «желтухой» одноклассника. Со слов больного, в крови нашли «какие-то» изменения, что и послужило основанием для направления в стационар.

При тщательном опросе выяснено, что до обследования в течение 5-7 дней мальчик чувствовал себя плохо, были слабость, пониженный аппетит, небольшая боль в правом подреберье, однократная рвота. Температуру тела не измерял. Темной мочи и изменения окраски кала не видел.

При осмотре состояние больного удовлетворительное, желтухи нет. Пульс - 72/мин., ритмичный. Печень выступает на 1,5 см ниже из-под края реберной дуги, селезенка - у края реберной дуги. Моча и кал нормальной окраски.

1. Ваш предполагаемый диагноз и его обоснование.
2. Составьте план обследования.

Задача № 3

Больная У., 20 лет, лечится у врача по поводу ОРЗ (ринофарингит) в течение 4 дней. В последние 2 дня температура тела нормализовалась, однако самочувствие ухудшилось - пропал аппетит, появилась выраженная слабость, тупая боль в правом подреберье. При расспросе удалось выявить, что цвет мочи стал несколько темнее.

1. Ваш предполагаемый диагноз и его обоснование.
2. Какие необходимо провести обследования для подтверждения диагноза.

Задача № 4

Больной С., 35 лет, продавец магазина. С 1 марта находилась в терапевтическом отделении ГБ по поводу обострения ревматоидного артрита. В связи с появлением желтухи 13 марта переведена в инфекционное отделение с диагнозом: Гепатит. В контакте с желтушными больными не была.

При поступлении отмечается интенсивная желтушность кожи, склер, зуд кожи с расчесами в области груди и конечностей. Аппетит понижен, язык обложен, живот мягкий, печень +5,0 см, чувствительная при пальпации. Пальпируется край селезенки, поташнивает. Температура нормальная. Пульс 56/мин., ритмичный, АД-100/60 мм рт.ст., спит плохо из-за зуда кожи.

В анализах крови: L - $4,2 \cdot 10^9$ /л, формула без особенностей, СОЭ - 8 мм/час; билирубин общий -180 мкмоль/л, прямой билирубин -100 мкмоль/л, сулемовая проба -1,9, тимоловая проба -2,5 ед, холестерин крови - 6,76 мкмоль/час/л, АЛАТ - 5,5 мкмоль/час/л.

1. Ваш предполагаемый диагноз и его обоснование.
2. Какие необходимо провести обследования для подтверждения диагноза?

Задача № 5

Больной Х., 46 лет, оперирован в начале октября 2011 г. по поводу язвенной болезни 12ти-перстной кишки. До и после операции переливалась кровь, всего перелито 1300 мл. В контакте с желтушными больными не был. 28.11.11 г. появились боли в суставах, слабость, пропал аппетит. 30.11.11 г. потемнела моча, со 2.12.11 г. заметил желтушность кожи, склер, в тот же день поступил в больницу с диагнозом: Вирусный гепатит.

При поступлении: вялый, адинамичный, плохой аппетит, выраженная желтуха, рвота 1-2 раза в день. Печень +2,0 см, болезненна, селезенка не увеличена. Температурата тела нормальная, пульс 64/мин., L - $7,2 \cdot 10^9$ /л, СОЭ - 15 мм/час, билирубин общий - 300 мкмоль/л, его прямая фракция - 250 мкмоль/л, АЛАТ - 6,2 мкмоль/час/л (норма до 0,7 мкмоль/час/л), сулемовая проба -1,2 ед.

1. Ваш предполагаемый диагноз и его обоснование.
2. План лабораторного обследования.

Задача № 6

Больная Ф., 32 года, доставлена в инфекционную больницу без сознания, с резко выраженной желтухой. Ощущается «печеночный» запах изо рта. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. При перкуссии грудной клетки легочный звук, при аускультации везикулярное дыхание. Тоны сердца приглушены. Пульс ритмичный, слабого наполнения, 120/мин., АД - 110/70 мм рт.ст. Печень и селезенка не пальпируются. При перкуссии нижний край печени определяется на 2,0 см выше реберной дуги по средне-ключичной линии справа. Корнеальные рефлексы сохранены.

Из анамнеза: 3 месяца назад больной произведена аппендэктомия. Желтуха появилась вчера; за неделю до поступления началось «простудное заболевание».

1. Ваш предполагаемый диагноз и его обоснование
2. Какие лабораторные исследования необходимо провести для определения этиологии заболевания?
3. Какой лабораторный показатель указывает на печеночно-клеточную недостаточность?

Задача № 7

Мужчина 29 лет состоит активным донором, последние 6 месяцев - донором плазмы. Направлен в гепатоцентр станцией переливания крови в связи с появившимся у него повышением трансаминаз: АлАТ - 250 мкмоль/л. Ранее подобного повышения ферментных тестов не регистрировалось. Жалоб не предъявляет. При обследовании отмечено небольшое увеличение печени.

Из эпидемиологического анамнеза: повышение аминотрансфераз выявлено еще у 2х доноров этой станции. ИФА диагностика на маркеры к вирусным гепатитам В,С, D показала отрицательный результат.

1. Ваш предполагаемый диагноз.
2. Как подтвердить диагноз?

Задача № 8

Больная З., 18 лет, обратилась в инфекционное отделение с жалобами на слабость, снижение аппетита, тошноту, легкую желтушность кожи и склер, темную мочу.

При осмотре: легкая желтушность кожи, диффузная иктеричность склер; печень чувствительна при пальпации, мягко-эластичная, пальпируется на 3,0 см из-под края реберной дуги; селезенка пальпаторно не увеличена.

Из эпидемиологического анамнеза: 3 месяца назад впервые несколько раз вводила внутривенно наркотические средства. Больная была госпитализирована с подозрением на вирусный гепатит.

При биохимическом исследовании сыворотки крови: билирубин общий - 86 мкмоль/л, прямая фракция - 64 мкмоль/л, АЛАТ - 620 ммоль/с/л. При серологическом исследовании: все маркеры на вирусные гепатиты - отрицательные.

1. Ваш предполагаемый диагноз.
2. Какие исследования необходимо провести для подтверждения диагноза?

Задача № 9

Машиной «скорой помощи» в приемное отделение инфекционной больницы доставлен больной М., 25 лет, на 6-ой день болезни с жалобами на головную боль, слабость, потерю аппетита, боли в правом подреберье и эпигастрии, тошноту, однократную рвоту и разжиженный стул.

При осмотре: состояние средней тяжести, кожные покровы и склеры желтушные. Регионарные лимфатические узлы не увеличены, дыхание везикулярное, сердечные тоны ясные, ритмичные, АД - 120/80 мм рт.ст. Живот мягкий, болезненный в правом подреберье, печень выступает из-под нижнего края реберной дуги до 3,0 см, болезненная при пальпации, мягко-эластичной консистенции, край ровный. Моча темная.

Из эпидемического анамнеза: больной отдыхал у родственников в Узбекистане, купался в арыке, пил сырую воду, ел фрукты.

1. Ваш предполагаемый диагноз.
2. Можно ли заподозрить данное заболевание на основании эпидемиологического анамнеза?
3. Каков путь заражения?
4. Какие методы лабораторных исследований необходимо провести для уточнения диагноза?

Задача № 10

Больная А., 34 лет, врач-анестезиолог, обратилась в поликлинику 03.07. с жалобами на высокую температуру тела, боль в правом подреберье, коленных и лучезапястных суставах. Больна 3-й день, пыталась лечиться самостоятельно (анальгин, аспирин), но самочувствие ухудшилось, заметила появление

крупнопятнистой сыпи на теле, головокружения, продолжалась боль в правом подреберье, усилилась тошнота, была повторная рвота, изменился цвет мочи, температура тела повысилась до 39,7°C. После осмотра врачом поликлиники больная направлена на госпитализацию в инфекционный стационар с подозрением на «Вирусный гепатит».

При осмотре в инфекционном отделении: тяжелое состояние, желтуха, артралгии, боли в правом подреберье. Пульс - 90/мин, тоны сердца приглушены. Живот вздут, болезненный при пальпации в правом подреберье, печень пальпируется на 4,0 см ниже края реберной дуги. Селезенка увеличена. Асцит.

При биохимическом исследовании крови: билирубин крови прямой - 150 мкмоль/л, непрямой - 82 мкмоль/л, АЛАТ - 624 нмоль/с.л, АсАТ -123 нмоль/с.л, тимоловая проба - 14 ед., ПТИ - 50 %, альбуминов - 35 %, у -глобулины - 32 %.

При ИФА-диагностике: обнаружены HBsAg, общие антитела к HBcorAg, IgM к HDV.

1. Ваш предполагаемый диагноз.
2. Обоснуйте тяжесть течения заболевания.
3. Укажите предполагаемый путь инфицирования.
4. Спрогнозируйте исход болезни.