МИНЗДРАВ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России)

Кафедра инфекционных болезней

А. Б. Конькова-Рейдман, О. И. Сагалова, Н. В. Печёнкина,
М. И. Пермитина, Л. В. Тер-Багдасарян, И. Л. Миронов,
С. А. Шип, Е. В. Картополова

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

Учебное пособие

Рекомендовано ученым советом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
в качестве учебного пособия для обучающихся образовательных организаций
высшего образования по программам специалитета:
31.05.01 Лечебное дело, 31.05.02 Педиатрия, 31.05.03 Стоматология,
32.05.01 Медико-профилактическое дело,
по программам ординатуры:
31.08.35 Инфекционные болезни, 31.08.05 Клиническая лабораторная
диагностика, 31.08.28 Гастроэнтерология, 31.08.49 Терапия,
31.08.54 Общая врачебная практика (семейная медицина)

Челябинск • 2026

УДК 616.36-002.14-07-08(075.8)
ББК 55.141я7
В52

Рецензенты:
В. П. Чуланов — д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней медико-профилактического факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет);
С. С. Слепцова — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии ФГАОУ ВО Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова;
А. И. Долгушина — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Авторы: А. Б. Конькова-Рейдман, О. И. Сагалова, Н. В. Печёнкина, М. И. Пермитина, Л. В. Тер-Багдасарян, И. Л. Миронов, С. А. Шип, Е. В. Картополова

Вирусные гепатиты : учебное пособие / А. Б. Конькова-Рейдман, О. И. Сагалова, Н. В. Печёнкина [и др.]. – Челябинск : Издательский центр «Титул», 2026. – 370 с.

В52

ISBN 978-5-6056751-3-6

Учебное пособие разработано для аудиторных занятий и самостоятельной работы обучающихся по дисциплине «Инфекционные болезни».

Учебное пособие содержит сведения об этиологии и эпидемиологии, патогенезе, клинике, дифференциальной и лабораторной диагностике, лечении и профилактике вирусных гепатитов.

Пособие составлено в соответствии с рабочей программой дисциплины «Инфекционные болезни», разработанной с учетом требований федеральных государственных образовательных стандартов высшего образования — специалитета по специальностям: 31.05.01 Лечебное дело (утв. приказом Минобрнауки России от 12.08.2020 № 988); 31.05.02 Педиатрия (утв. приказом Минобрнауки России от 12.08.2020 № 965); 31.05.03 Стоматология (утв. приказом Минобрнауки России от 12.08.2020 № 984); 32.05.01 Медико-профилактическое дело (утв. приказом Минобрнауки России от 15.06.2017 № 552).

Пособие будет полезно для обучающихся по программе ординатуры по специальности 31.08.35 Инфекционные болезни; а также для ординаторов специальностей 31.08.05 Клиническая лабораторная диагностика, 31.08.28 Гастроэнтерология, 31.08.49 Терапия, 31.08.54 Общая врачебная практика (семейная медицина), изучающих дисциплину «Инфекционные болезни».

Шифр научной специальности: 3.1.22. Инфекционные болезни.

УДК 616.36-002.14-07-08(075.8)
ББК 55.141я7

Учебному пособию присвоен гриф ученого совета ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 15 от 19.06.2026).

© Конькова-Рейдман А. Б., Сагалова О. И., Печёнкина Н. В., Пермитина М. И., Тер-Багдасарян Л. В., Миронов И. Л., Шип С. А., Картополова Е. В., 2026

ISBN 978-5-6056751-3-6

ОГЛАВЛЕНИЕ

СОКРАЩЕНИЯ 4
ПРЕДИСЛОВИЕ 7
ГЛАВА 1. ГЛОБАЛЬНАЯ ПРОГРАММА ЭЛИМИНАЦИИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ 10
ГЛАВА 2. КЛИНИКО – ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ 14
ГЛАВА 3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ 24
3.1. Острый вирусный гепатит А 24
3.2. Острый вирусный гепатит Е 50
3.3. Острый вирусный гепатит В 66
3.4. Острый вирусный гепатит D 82
3.5. Острый вирусный гепатит С 94
3.6. Фульминантное течение острых вирусных гепатитов 107
ГЛАВА 4. ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ 151
ГЛАВА 5. ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ 266
ГЛАВА 6. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЖЕЛТУХ 281
ВМЕСТО ЭПИЛОГА 354
ЛИТЕРАТУРА 357

СОКРАЩЕНИЯ

HAV – вирус гепатита A (hepatitis A virus)

HBcAg – HBV core antigen, ядерный антиген вируса гепатита B

HBeAg – HBV e antigen, экскретируемый антиген вируса гепатита B

HBsAg – HBV surface antigen, поверхностный антиген вируса гепатита B

HBV – вирус гепатита B (hepatitis B virus)

HBV-инфекция – инфекция, вызванная вирусом гепатита B

HCV – вирус гепатита C (hepatitis C virus)

HDV – вирус гепатита D (hepatitis D virus)

EASL — Европейская ассоциация по изучению печени

NAC — N-ацетилцистеин

NTCP-рецептор – натрия-таурохолат котранспортный полипептид, рецептор для входа в гепатоцит вирусов гепатита B и D

SIRS — шкала системной воспалительной реакции

SOFA — шкала последовательной оценки органной недостаточности

АЛТ – аланиновая аминотрансфераза

ВГА – вирусный гепатит А

ВГЕ – вирусный гепатит Е

ВГВ – вирусный гепатит В

ВГС – вирусный гепатит С

ВГD – вирусный гепатит D

ВГС-инфекция – инфекция, вызванная вирусом гепатита С

ВГН – верхняя граница нормы

ВЕЛ/СОФ – велпатасвир/софосбувир

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПП – внепеченочные проявления

ВЧД — внутричерепное давление

ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза

ГЛЕ/ПИБ – глекапревир/пибрентасвир

ГРА/ЭЛБ – гразопревир/элбасвир

Гт – генотип, ГТ - генотипы

ГЦР – гепатоцеллюлярный рак

ДАК – даклатасвир

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИПП – ингибиторы протонной помпы

кзкДНК - ковалентно замкнутая кольцевая ДНК

КТ – компьютерная томография

ЛПП – лекарственное поражение печени

ЛЕД – ледипасвир

ЛПОНП - липопротеины очень низкой плотности

МАЖБП - метаболически ассоциированная жировая болезнь печени

МЕ – международная единица

МЛВ – межлекарственные взаимодействия

МНН – международное непатентованное наименование

МНО – международное нормализованное отношение

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОЖГБ – острый жировой гепатоз беременны

ОАК – общий анализ крови

ОПП – острое поражение печени

ОПчН – острая печеночная недостаточность

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОЦК – объем циркулирующей крови

ПБП – пункционная биопсия печени

ПВ – протромбиновое время

ПВТ – противовирусная терапия

ПегИФН-α – пегилированный интерферон альфа

ПЗТ – почечная заместительная терапия

ПППД – препараты прямого противовирусного действия

ПТИ – протромбиновый индекс

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЭ – печеночная энцефалопатия

РБВ – рибавирин

РНК – рибонуклеиновая кислота

р/д – раз в день

СВР – системная воспалительная реакция

СОФ – софосбувир

ТАФ – тенофовира алафенамид

ТДФ – тенофовир

ТП – трансплантация печени

УВО – устойчивый вирусологический ответ

УВО12 – устойчивый вирусологический ответ через 12 недель после окончания терапии

УЗИ – ультразвуковое исследование

УТЭ – ультразвуковая транзиентная эластометрия печени

ХВГС – хронический вирусный гепатит С

ХВГВ – хронический вирусный гепатит В

ЦП – цирроз печени

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация

ЭхоКГ — эхокардиография

ПРЕДИСЛОВИЕ

Вирусные гепатиты - это группа инфекционных заболеваний печени, вызываемых гепатотропными вирусами. Изучение этих нозологических форм прошло длинный путь от описания «желтухи» в древности до открытия самих вирусов и создания генно-инженерных вакцин. На данный момент известно большое количество вирусов, способных вызвать вирусный гепатит: вирус гепатита A, вирус гепатита B, вирус гепатита C, вирус гепатита D, вирус гепатита E. Некоторые вирусы на современном этапе недостаточно изучены. Роль таких вирусов, как вирус гепатита G, TTV-вируса и SEN-вируса в развитии заболеваний печени не потвердилась. Кроме того, гепатит может вызываться такими вирусами, как вирус жёлтой лихорадки, герпесвирусы, вирус краснухи, вирусы Коксаки, вирус лихорадки Ласса, вирусы лихорадок Марбург, Эбола, цитомегаловирусами (цитомегаловирусный гепатит) и другими, составляя часть генерализованного процесса.

Краткая история открытия и ключевые ученые

Упоминания о заразных формах желтухи встречаются в трудах Гиппократа (V в. до н. э.), а в средние века практиковалась изоляция больных. Массовые вспышки «военной желтухи» отмечались в XVII–XIX веках во время войн, однако природа заболевания оставалась неясной.

Изучение гепатитов неразрывно связано с именами выдающихся исследователей:

- **Гепатит A (болезнь Боткина):** В 1865–1888 годах выдающийся русский терапевт **С.П. Боткин** впервые выдвинул теорию, что «катаральная желтуха» является инфекционным заболеванием, поражающим печень. Сам вирус был детально изучен только в середине XX века.
- **Гепатит B (сывороточный):** В 1947 году британский ученый **Ф.О. МакКаллум** разделил гепатиты на два типа. Прорыв произошел в 1960-х годах, когда американский врач и генетик **Барух Бламберг**

открыл «австралийский антиген», который оказался белком вируса гепатита В. Это открытие стало поворотным моментом в изучении вируса гепатита В и принесло Б. Бламбергу Нобелевскую премию по физиологии и медицине в 1976 году. Именно **Бламбергом** была предложена идея получения первых плазменных **вакцин** против вируса **гепатита В**.

- **Гепатит С:** В 1970-х годах **Харви Алтер** описал случаи гепатита, не относящиеся к типам А и В («гепатит ни А, ни В»). В 1989 году ученые **Майкл Хоутон** и его коллеги смогли клонировать геном этого вируса. За открытие вируса гепатита С **Харви Джеймс Алтер (США), Майкл Хоутон (Великобритания) и Чарльз Райс (США)** были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине 2020 года.
- **Гепатит D:** Открыт итальянским исследователем **Марио Риццетто** в 1977 году.
- **Гепатит Е:** В 1983 году советский академик **М.С. Балаян** с коллегами открыл вирус, передающийся через зараженную воду (впоследствии названный вирусом гепатита Е). Чтобы доказать инфекционную природе заблевания М.С. Балаян заразил себя материалом, собранным от военнослужащих, воевавших в Афганистане.

Все вирусные гепатиты поражают клетки печени (гепатоциты), но различаются по путям передачи и последствиям для организма:

- **Энтеральные (А и Е):** Передаются фекально-оральным путем (через грязные руки, зараженную воду и пищу). Как правило, протекают в острой форме и заканчиваются полным выздоровлением. В н.в. доказано, что вирусный гепатит Е может иметь хроническое течение. 3 и 4 генотипы ВГЕ являтся зооантропонозными вирусами.
- **Парентеральные (В, С и D):** Передаются через кровь, половым путем и от матери к ребенку. Они представляют наибольшую опасность, так как часто переходят в хроническую форму, приводя к циррозу или раку печени.

Сегодня инфектология располагает эффективными инструментами для диагностики, а также вакцинами (от гепатитов А и В) и высокоэффективными препаратами прямого действия, которые способны полностью излечить гепатит С. В настоящее время сотрудниками Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова разработан и испытан прототипный вариант рекомбинантной вакцины против гепатита Е.

Данное учебное пособие призвано осветить современное состояние проблемы вирусных гепатитов, начиная от фундаментальных знаний о возбудителях и заканчивая актуальными подходами к диагностике, лечению и профилактике. Изучение этих вопросов необходимо для формирования у будущих специалистов прочной теоретической базы и практических навыков, направленных на снижение бремени этих инфекций.

ГЛАВА 1. ГЛОБАЛЬНАЯ ПРОГРАММА ЭЛИМИНАЦИИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Вирусные гепатиты относятся к группе наиболее распространенных и значимых инфекционных заболеваний человека, которые встречаются повсеместно, существенно влияют на демографические показатели и наносят значительный экономический ущерб. В связи с достижениями современной медицины в области профилактики и лечения в 2016 году Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) была разработана Глобальная стратегия по ликвидации вирусных гепатитов как проблемы мирового общественного здравоохранения к 2030 году, где целями были обозначены снижение заболеваемости на 90% и смертности – на 65% в сравнении с 2015 годом. Российская Федерация в числе 194 стран приняла данную стратегию.

Глобальная стратегия направлена в первую очередь на выявление, лечение и профилактику хронических парентеральных гепатитов, поскольку именно они являются основной причиной смертности. Для ее реализации в каждой стране были разработаны свои национальные планы и/или «дорожные карты», согласно которым осуществляется широкомасштабная постоянная, кропотливая работа. Примером успешной реализации такой государственной программы служит Египет – ранее страна с самой высокой заболеваемостью хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС). В рамках программы в стране с 2014 года на маркеры вирусного гепатита С было протестировано более 60 миллионов человек и пролечено более 4.1 млн. Как результат - уже в 2023 году ВОЗ объявила о достижении Египтом целей элиминации ХВГС и вручила президенту страны «золотой сертификат». Таким образом, менее, чем за десять лет Египет превратился в государство с одним из самых низких уровней заболеваемости, при этом распространенность ХГС снизилась с 10% до 0,38%.

В то же время для многих стран элиминация вирусных гепатитов к 2030 году остается недостижимой задачей. Главными причинами на сегодняшний день являются:

- **Высокая остаточная смертность**: даже при наличии высокоэффективных пероральных препаратов прямого противовирусного действия (ППППД) для лечения гепатита С и высокоэффективной вакцины против гепатита В, накопленное бремя заболевания, поздняя диагностика и наличие внепеченочных проявлений приводят к продолжающейся смертности.
- **Неравный доступ к лечению**: существует значительный разрыв между странами с высоким, средним и низким доходом, а также внутри стран, в доступе к диагностике и современной терапии.
- **Недостаточный охват скринингом:** значительная часть инфицированных ВГС (по оценкам, до 80% на глобальном уровне и более половины в России) не знает о своем статусе, что способствует распространению инфекции и отдаляет лечение до стадии осложнений.
- **Отсутствие вакцины против гепатита С**: в связи с отсутствием вакцины скрининг и противовирусное лечение являются основными инструментами контроля.

Россия и реализация глобальной стратегии

В Российской Федерации заболеваемость вирусными гепатитами остается значительной. Так, в 2025 году было зарегистрировано 69540 новых случаев вирусных гепатитов (заболеваемость 53.2 на 100 тысяч населения), из которых только 7% острых. Наиболее распространенным заболеванием является ХВГС, доля которого среди всех выявленных вирусных гепатитов составила 83,6% (Ф1 "Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь-декабрь 2025").

Национальный план элиминации хронического гепатита С

По оценкам экспертов, Россия занимает шестое место в мировом рейтинге по распространенности ХВГС – 1,85 на 100 тысяч населения, а число лиц, живущих с хронической инфекцией вирусом гепатита С (ВГС-инфекцией) составляет около 2,68 миллионов, однако по расчетным данным, число инфицированных ВГС может быть

существенно выше и достигать 4,9 млн. Челябинская область в течение многих лет входит в число субъектов РФ с самой высокой заболеваемостью и распространенностью ХВГС: по данным Формы 65 «Сведения о хронических вирусных гепатитах», в 2024 году на диспансерном учете в амбулаторном звене состояло 22666 пациентов, из которых 1586 были выявлены в отчетном году. Доля пациентов с выраженным фиброзом и циррозом печени (F3-F4 по шкале METAVIR) - 18%. В то же время число лиц, инфицированных вирусом гепатита С, которые не знают о своем заболевании, в России и Челябинской области все еще превышает 50%.

В связи с тяжелым бременем гепатита С в России в 2022 году был принят «План мероприятий по борьбе с хроническим вирусным гепатитом С на территории Российской Федерации в период до 2030 года» (далее – План) (Распоряжение Правительства Российской Федерации от 2 ноября 2022 г. N 3306-р). Элиминация гепатита С при такой высокой распространенности – очень непростая задача. Поэтому План предусматривает несколько направлений работы: повышение информированности населения и врачей различных специальности о проблеме ХВГС и последних достижениях в диагностике и лечении; расширение охвата тестированием на маркеры гепатита С; повышение качества оказания медицинской помощи лицам, у которых впервые выявлены антитела к ВГС, и совершенствование маршрутизации (каждый пациент должен быть дообследован и, в случае выявления инфекции, направлен к врачу-инфекционисту и в ближайшем будущем пролечен), значительный рост государственного финансирования на приобретение противовирусных препаратов.

С целью реализации плана в течение последних двух лет проводятся постоянно действующие информационно-просветительские компании для населения о гепатите С и других вирусных гепатитах с применением современных технологий (СМИ, официальные группы органов здравоохранения в социальных сетях и мессенджерах, корпоративные социальные сети компаний и предприятий), проводятся школы для пациентов и лиц из групп риска о профилактике заражения ХГС, ВИЧ, работа со школьниками и студентами ВУЗов. Основная задача всех этих мероприятий - «достучаться» до людей, имеющих возможные риски заражения,

улучшить понимание населением возможных проблем в будущем и, в итоге, привлечь их к тестированию, своевременной диагностике и лечению заболевания.

Как показали результаты исследования, врачи первого контакта с больными ХВГ (врачи общей практики, терапевты поликлиник, врачи других специальностей: дерматологи, эндокринологи, неврологи, нефрологи и другие) зачастую имеют слабые или устаревшие знания о хронических вирусных гепатитах, плохо осведомлены о внепеченочных проявлениях, нередко пренебрегают показаниями к обследованию на маркеры вирусных гепатитов, не уверены в действенности и эффективности современной противовирусной терапии, что влияет на своевременную диагностику, направление к врачу-инфекционисту, а значит, и на лечение больных. Для ликвидации пробелов в знаниях, вопросы парентеральных вирусных гепатитов регулярно освещаются на конференциях врачей различных специальностей, актуальные клинические рекомендации по ХВГС являются обязательными к изучению врачами амбулаторного звена.

Важнейшим направлением Плана является своевременное выявление лиц, инфицированных ВГС, что требует увеличения охвата тестированием населения на маркеры гепатита С. Для этого с сентября 2024 года в дополнение к группам лиц, определенных СанПиН 3.3686-21, в рамках диспансеризации населения стало проводиться скрининговое обследование на антитела к ВГС всех лиц в возрасте 25 лет и старше один раз в 10 лет, что немедленно привело к увеличению вновь выявленных пациентов с ХВГС в РФ и в нашем регионе.

Таким образом, с начала реализации Плана в России существенно улучшились показатели диагностики гепатита С, повысился охват противовирусной терапией, и впервые в 2024 году число пролеченных превысило число впервые выявленных пациентов. Однако для достижения элиминации гепатита С в России как проблемы общественного здравоохранения к 2030 году этого недостаточно: необходимо выявить не менее 80% всех инфицированных ВГС и пролечить не менее 80% всех пациентов. С этой целью в 2025 году стартовал Федеральный проект "Борьба с гепатитом С и минимизация рисков распространения данного заболевания", который объединил все мероприятия по диагностике и лечению ХВГС.

ГЛАВА 2. КЛИНИКО – ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Цитолитический синдром

Синдром цитолиза (гепатоцеллюлярное повреждение) представляет собой **патологическое состояние, характеризующееся повреждением и гибелью гепатоцитов с высвобождением внутриклеточных ферментов** в кровоток, что проявляется **повышением уровней аминотрансфераз (АЛТ и АСТ)** в сыворотке крови.

Патофизиология и механизмы повреждения

Гепатоцеллюлярное повреждение развивается через несколько ключевых механизмов:

Первичное повреждение гепатоцитов возникает при воздействии различных патогенных факторов (вирусы, алкоголь, лекарственные препараты, гепатотоксины), которые прямо или косвенно индуцируют апоптоз или некроз гепатоцитов через внутренние или внешние механизмы. **Митохондриальная дисфункция** является ключевым ранним событием в прогрессировании некроза. Повреждение митохондрий происходит по двум основным путям:

- Ингибирование окислительного фосфорилирования с истощением АТФ, нарушением ионного гомеостаза и активацией деградативных гидролаз
- Индукция митохондриального перехода проницаемости — необратимого процесса, приводящего к гибели клетки

Вторичное иммуноопосредованное повреждение развивается независимо от причины первичного повреждения. Поврежденные гепатоциты высвобождают особые молекулы (DAMPs), которые активируют резидентные клетки Купфера, NK-клетки и NKT-клетки с продукцией провоспалительных цитокинов (TNFα, IL-1β, IL-8, IL-6, CXCL10). Это приводит к инфильтрации лейкоцитов и массивному иммуноопосредованному некрозу гепатоцитов.

Окислительный стресс и липидная пероксидация играют критическую роль. Метаболизм гепатотоксинов через систему цитохрома P450 (особенно CYP2E1) генерирует реактивные метаболиты и активные формы кислорода, вызывающие ковалентное связывание с белками, истощение глутатиона и повреждение клеточных мембран.

Типы клеточной гибели

Апоптоз — программируемая клеточная смерть, требующая АТФ, часто инициируется взаимодействием лиганд-рецептор смерти (Fas-лиганд с Fas), что приводит к каскаду активации каспаз.

Некроз — обычно следствие острого метаболического нарушения с истощением АТФ, как при ишемии/реперфузии и острой лекарственной гепатотоксичности.

Некроптоз — регулируемая форма некроза с участием RIP-киназ, хотя данные о его роли в острой печеночной недостаточности ограничены.

Лабораторные маркеры гепатоцеллюлярного повреждения

Аминотрансферазы являются основными маркерами гепатоцеллюлярного повреждения:

Классификация по степени повышения АЛТ/АСТ:

- Пограничное повышение: <2×верхней границы нормы (ВГН)
- Легкое повышение: 2-5×ВГН
- Умеренное повышение: 5-15× ВГН
- Тяжелое повышение: >15× ВГН
- Массивное повышение: >10,000 МЕ/л

Гепатоцеллюлярного повреждения определяется как непропорциональное большое повышение АЛТ и АСТ по сравнению с щелочной фосфатазой.

Соотношение АСТ/АЛТ помогает в дифференциальной диагностике:

- При большинстве заболеваний печени АЛТ > АСТ
- При алкогольной болезни печени АСТ > АЛТ в ~90% случаев, с соотношением АСТ/АЛТ >2 в >70% случаев

● При циррозе любой этиологии АСТ > АЛТ, но соотношение обычно не превышает 2:1

Основные причины

Наиболее частые причины легкого повышения трансаминаз (2-5× ВГН):

● Метаболическая дисфункция-ассоциированная стеатотическая болезнь печени

● Алкогольная болезнь печени

Нечастые причины:

● Лекарственное поражение печени

● Хронические гепатиты В и С

● Наследственный гемохроматоз

Редкие причины:

● Дефицит альфа-1-антитрипсина

● Аутоиммунный гепатит

● Болезнь Вильсона

Причины тяжелого и массивного повышения трансаминаз (>15× ВГН):

● Острый вирусный гепатит

● Ишемический гепатит/шоковая печень

● Токсическое/лекарственное поражение печени (особенно передозировка парацетамола)

● Аутоиммунный гепатит

● Острая билиарная обструкция

● Синдром Бадда-Киари

● Болезнь Вильсона

Внепеченочные причины:

● Целиакия

● Гипертиреоз

● Рабдомиолиз

● Заболевания, связанные с беременностью

Клиническое значение

Гепатоцеллюлярная гибель присутствует практически при всех типах заболеваний печени вирусного, токсического, метаболического или аутоиммунного происхождения. Клинические данные и экспериментальные модели показывают, что гибель гепатоцитов является ключевым триггером прогрессирования заболевания печени с последующим развитием воспаления, фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы.

Пациенты с умеренным, тяжелым и массивным повышением АЛТ и/или АСТ требуют немедленного обследования, включая оценку на острый гепатит, реактивацию хронического гепатита В, и острый гепатит от негепатотропных вирусов. Повышенные уровни трансаминаз ассоциированы с повышенным риском печеночной и общей смертности, что подчеркивает важность тщательного обследования пациентов с персистирующими отклонениями печеночных тестов.

Холестатический синдром

Синдром холестаза представляет собой патологическое состояние, характеризующееся нарушением образования, секреции и/или оттока желчи, что приводит к накоплению компонентов желчи (желчных кислот, билирубина, холестерина) в крови и тканях. Лабораторно холестаз проявляется непропорционально высоким повышением щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) по сравнению с аминотрансферазами.

Патофизиология и молекулярные механизмы

Образование желчи критически зависит от скоординированной регуляции и функции синусоидальных и каналикулярных транспортеров гепатоцитов. Транспорт билиарных компонентов через каналикулярную мембрану является лимитирующим этапом в образовании желчи, поэтому нарушение каналикулярных транспортных систем играет ключевую роль в патогенезе приобретенных форм внутрипеченочного холестаза.

Лабораторные маркеры холестатического синдрома

Щелочная фосфатаза (ЩФ):

- Локализуется в каналикулярной мембране гепатоцита и билиарном эпителии
- Также присутствует в костях, кишечнике, почках, плаценте
- Физиологически повышена у детей (рост костей) и при беременности (плацентарная ЩФ)
- При изолированном повышении ЩФ требуется подтверждение печеночного происхождения с помощью ГГТ или фракционирования изоферментов ЩФ

Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ):

- Одновременное повышение ГГТ подтверждает печеночное происхождение повышенной ЩФ и указывает на холестаз
- ГГТ не специфична для холестатической болезни печени — может быть повышена у >50% пациентов с алкоголизмом без явных признаков болезни печени, при панкреатических заболеваниях, инфаркте миокарда, почечной недостаточности, эмфиземе, диабете, при приеме фенитоина и барбитуратов
- Не должна использоваться как скрининговый тест при отсутствии других отклонений печеночных тестов

Билирубин:

- Повышение конъюгированного (прямого) билирубина в сыворотке указывает на нарушение печеночной экскреции
- Конъюгированная гипербилирубинемия может возникать из-за нарушения транспорта билирубина во внутрипеченочные желчные протоки или обструкции билиарного тракта
- При пролонгированном холестазе развивается желтуха, дефицит жирорастворимых витаминов, фиброз, цирроз, иногда карцинома билиарного тракта или печени

Классификация холестаза

По локализации:

Внепеченочный холестаз — анатомическая обструкция оттока желчи:

- Холедохолитиаз (наиболее частая причина)
- Злокачественная обструкция (рак поджелудочной железы, холангиокарцинома, лимфома)
- Билиарные стриктуры
- Инфекции (СПИД-холангиопатия, печеночные сосальщики)

Внутрипеченочный холестаз — функциональное нарушение образования желчи гепатоцитами:

- Первичный билиарный холангит (ПБХ)
- Первичный склерозирующий холангит (ПСХ)
- Лекарственный холестаз
- Холестаз сепсиса
- Инфильтративные заболевания печени (саркоидоз, амилоидоз, метастазы)
- Наследственные формы (PFIC 1-6, BRIC)
- Холестаз беременных
- Правожелудочковая сердечная недостаточность

Диагностический подход:

При повышении ЩФ печеночного происхождения первым шагом является **ультразвуковое исследование правого верхнего квадранта живота**:

- Дилатация желчных протоков → внепеченочная причина → дальнейшая визуализация (МРХПГ, ЭРХПГ)
- Отсутствие дилатации → внутрипеченочная причина → серологические тесты (антимитохондриальные антитела для ПБХ, антинуклеарные антитела, антитела к гладкой мускулатуре)

Клиническое значение

Холестаз требует систематической оценки для определения внепеченочной или внутрипеченочной локализации, что является критической точкой в

диагностике. После исключения механической обструкции большинство причин можно классифицировать как иммуноопосредованные, инфекционные или разные. Поскольку специфические терапевтические опции увеличиваются для многих причин холестаза, точный диагноз является важным первым шагом к лечению. Понимание молекулярных механизмов холестаза открывает возможности для персонализированных терапевтических стратегий, включая использование соединений, которые запускают экзоцитарный таргетинг каналикулярных транспортеров (например, цАМФ, таурурсодезоксихолат).

Мезенхимально-воспалительный синдром

Данный синдром при болезнях печени представляет собой патологическое состояние, характеризующееся активацией мезенхимальных клеток печени (звездчатых клеток, клеток Купфера) и развитием хронического воспалительного процесса, что проявляется гипергаммаглобулинемией, повышением уровней иммуноглобулинов, появлением аутоантител и увеличением острофазовых белков.

Лабораторные маркеры мезенхимально-воспалительного синдрома

Гипергаммаглобулинемия является выраженной чертой большинства хронических заболеваний печени:

Особенности повышения иммуноглобулинов по типу заболевания:

- **IgG** особенно повышен при активном хроническом гепатите
- **IgM** повышен при первичном билиарном циррозе
- **IgA** повышен при алкогольной болезни печени
- **IgE** часто повышен при алкогольной болезни печени и часто снижен при опухолях печени

Глобулин как маркер воспаления: уровни глобулина увеличиваются с прогрессированием печеночного фиброза и воспаления. Глобулин независимо ассоциирован со значительным воспалением печени и может предоставлять полезную клиническую ценность для предсказания печеночного воспаления у пациентов с хроническим гепатитом.

Клиническое значение

Мезенхимально-воспалительный синдром отражает сложное взаимодействие между врожденным и адаптивным иммунитетом, приводящее к хроническому воспалению и прогрессированию фиброза. Понимание этих механизмов открывает возможности для таргетной терапии, направленной на модуляцию активации макрофагов, блокирование TLR4-сигнализации, или воздействие на специфические цитокиновые пути. Лабораторные маркеры мезенхимально-воспалительного синдрома (гипергаммаглобулинемия, повышение специфических иммуноглобулинов, острофазовые белки) не только помогают в диагностике, но и предоставляют прогностическую информацию о стадии фиброза и активности воспаления, что критически важно для стратификации пациентов и мониторинга прогрессирования заболевания.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выбрать один или несколько правильных ответов

1. ОСНОВНЫМ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИМ МЕХАНИЗМОМ ПЕРВИЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГЕПАТОЦИТОВ ЯВЛЯЕТСЯ:

1) нарушение оттока желчи

2) воздействие патогенных факторов (вирусы, алкоголь, лекартсва)

3) иммуноопосредованное повреждение

4) нарушение кровоснабжения

2. ХАРАКТЕРНОЕ СООТНОШЕНИЕ АСТ/АЛТ ДЛЯ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ:

1) АЛТ значительно выше АСТ

2) АСТ незначительно выше АЛТ

3) АСТ значительно выше АЛТ (соотношение >2 в 70% случаев)

4) показатели равны

3. ПОВЫШЕНИЕ АЛТ/АСТ КЛАССИФИЦИРУЕТСЯ КАК ТЯЖЕЛОЕ В СЛУЧАЕ:

1) 2-5х верхней границы нормы

2) 5-15х верхней границы нормы

3) >15х верхней границы нормы

4) >10,000 МЕ/л

4. ЛАБОРАТОРНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИЙ ПЕЧЕНОЧНОЕ ПРОИСХОЖДЕНИЕ ПОВЫШЕННОЙ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ:

1) повышение АЛТ

2) повышение АСТ

3) повышение ГГТ

4) повышение билирубина

5. ФОРМА КЛЕТОЧНОЙ ГИБЕЛИ, ТРЕБУЮЩАЯ НАЛИЧИЯ АТФ:

1) некроз

2) апоптоз

3) некроптоз

4) все перечисленные

6. ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ПОВЫШЕННЫЙ ИММУНОГЛОБУЛИН ПРИ АКТИВНОМ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ:

1) IgG

2) IgM

3) IgA

4) IgE

7. НАИБОЛЕЕ ЧАСТАЯ ПРИЧИНА ВНЕПЕЧЕНОЧНОГО ХОЛЕСТАЗА:

1) первичный билиарный холангит

2) холедохолитиаз

3) первичный склерозирующий холнгит

4) лекарственный холестаз

8. ЗАБОЛЕВАНИЕ, ПРИ КОТОРОМ ЧАЩЕ ВСЕГО НАБЛЮДАЕТСЯ СООТНОШЕНИЕ АСТ/АЛТ <1:

1) алкогольная болезнь печени

2) цирроз печени

3) большинство заболеваний печени

4) ишемический гепатит

9. ПРОЦЕСС, ЯВЛЯЮЩИЙСЯ КЛЮЧЕВЫМ РАННИМ СОБЫТИЕМ В РАЗВИТИИ НЕКРОЗА ГЕПАТОЦИТОВ:

1) воспаление

2) митохондриальная дисфункция

3) окислительный стресс

4) апоптоз

10. НАИБОЛЕЕ ЧАСТАЯ ПРИЧИНА ДЛЯ ЛЕГКОГО ПОВЫШЕНИЯ ТРАНСАМИНАЗ (2-5ХВГН):

1) острый вирусный гепатит

2) метаболическая дисфункция-ассоциированная стеатотическая болезнь печени

3) аутоиммунный гепатит

4) болезнь Вильсона

Эталоны ответов к тестовым заданиям

1-2; 2-3; 3-3; 4-3; 5-2; 6-1; 7-2; 8-3; 9-2; 10-2

ГЛАВА 3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

3.1. Острый вирусный гепатит А

Актуальность

Вирусный гепатит А (ВГА) остается одним из наиболее актуальных инфекционных заболеваний в глобальном масштабе, несмотря на наличие эффективных средств специфической профилактики. Повсеместное распространение, высокая контагиозность и способность вызывать масштабные водные и пищевые вспышки обеспечивают данной нозологии прочное место в структуре заболеваемости острыми вирусными гепатитами. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется около 1,4 миллиона случаев ВГА. В социально-экономическом контексте особую важность приобретает сдвиг заболеваемости на более старшие возрастные группы в странах с переходной экономикой, что сопряжено с ростом числа тяжелых и фульминантных форм. Знание этиопатогенеза, клинической картины и современных алгоритмов профилактики необходимо врачу любого профиля для своевременной диагностики и предотвращения распространения инфекции.

Многолетний мониторинг ВГА в Российской федерации (РФ) демонстрирует устойчивую тенденцию к уменьшению числа инфицированных. По итогам 2024 года в РФ было лабораторно верифицировано 4608 случаев заражения. Интенсивный показатель достиг отметки 3,15 на 100 тысяч жителей, что не выходит за границы среднемноголетнего уровня (4,24). В структуре инфицированных продолжает доминировать когорта совершеннолетних граждан. При этом на долю несовершеннолетних (0–17 лет) пришлось 41,3% от общего массива данных, что в абсолютных цифрах составляет 1903 заболевших (интенсивность – 6,33 на 100 тыс. детского населения). Пик заболеваемости закономерно пришелся на дошкольников 3–6 лет, достигнув 7,76 на 100 тыс. контингента этого возраста.

Наибольшее превышение средних общероссийских значений (более чем пятикратное) отмечено в Брянской области. К территориям с выраженным эпидемиологическим неблагополучием также отнесены Новосибирская область и Ханты-Мансийский автономный округ. В противоположность этому, в трех субъектах РФ (Республика Алтай, Республика Тыва и Ненецкий автономный округ) за последние три года не выявлено ни одного эпизода ВГА.

Изучение динамики распространения ВГА на территории Челябинской области на протяжении многих лет демонстрирует устойчивый нисходящий тренд. Тем не менее, фиксировался подъем заболеваемости в 2001, 2004, 2007, 2010, 2014, 2016 и 2023 годах.

По итогам 2025 года на территории Челябинской области выявлено 86 лабораторно подтвержденных случаев ГА. В структуре заболевших доминируют несовершеннолетние: на долю детей до 17 лет пришлось 55,8% от общего числа пациентов (48 случаев). Самый высокий уровень поражения зафиксирован в когорте детей 3–6 лет.

В 2025 году удалось выявить два эпидемических очага с групповой заболеваемостью. Первый сформировался среди лиц, употреблявших готовые кулинарные изделия на объекте общепита, второй – в детском дошкольном учреждении. Совокупное количество потерпевших составило 18 человек, включая 7 детей младше 17 лет. В обеих вспышках были выявлены несоблюдения противоэпидемических и санитарных норм в работе учреждений.

Этиология

Возбудитель вирусного гепатита А классифицируется как представитель рода Hepatovirus, входящего в семейство Picornaviridae. Вирион представляет собой безоболочечную частицу икосаэдрической симметрии, размеры которой варьируются в диапазоне 28–30 нм (рис.1). Основу капсида составляет нуклеокапсид, собранный из четырех структурных полипептидов (VP1, VP2, VP3 и VP4). Геномная РНК обладает позитивной полярностью и несет гены, отвечающие за синтез как структурных компонентов, так и функциональных неструктурных протеинов.

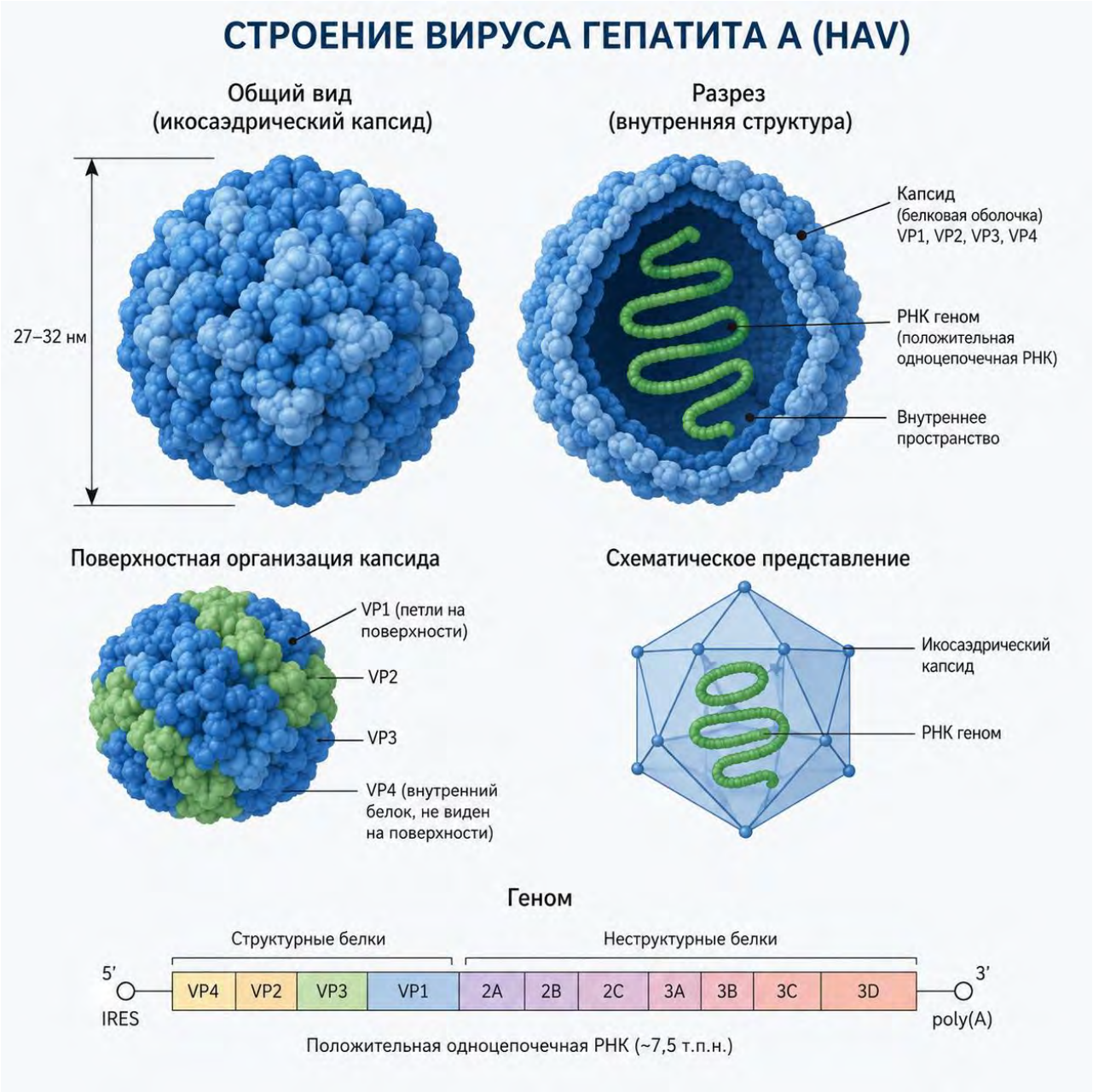


Рис. 1. Строение вируса гепатита А. Сгенерировано нейросетью Nano Banana 2

Исследования выявили существование минимум шести генотипических вариантов вируса (от I до VI), причем для человеческой популяции патогенными являются преимущественно I, II и III генотипы.

От типичных энтеровирусов вирус гепатита А отличает повышенная резистентность к условиям окружающей среды. При стандартной комнатной температуре он способен оставаться жизнеспособным на протяжении недель и даже месяцев, а в условиях охлаждения до 4 °C его выживаемость исчисляется месяцами или годами. Полная инактивация патогена достигается кипячением в течение пяти минут. Вирус демонстрирует чувствительность к обработке

формалином и воздействию ультрафиолетового излучения, однако обладает сравнительной толерантностью к хлорсодержащим дезинфектантам. ВГА проявляет мощную иммуногенность, стимулируя выработку значительного титра специфических антител.

Эпидемиология

Резервуаром и источником ВГА преимущественно выступают лица со скрытым течением инфекционного процесса. ВГА является строгим **антропонозом.** Наибольшую эпидемиологическую опасность представляют пациенты, у которых заболевание протекает в атипичных вариантах. Кроме того, активное выделение вируса с фекалиями происходит у инфицированных в конце инкубации, в продромальном (преджелтушном) периоде и в первые дни разгара болезни. Именно этот феномен массивного выделения вируса до постановки диагноза объясняет высокую сложность контроля за распространением инфекции. С появлением желтухи интенсивность выделения вируса резко снижается, и большинство пациентов становятся незаразными спустя 7–10 дней от начала желтушного периода.

Ключевой механизм передачи инфекции — фекально-оральный.

Его реализация происходит тремя основными путями, которые выделяют в зависимости от фактора передачи:

- **Водный (основной путь).** Вирус попадает в организм при употреблении инфицированной питьевой воды, купании в загрязненных водоемах или плавательных бассейнах, а также при использовании льда, приготовленного из необеззараженной воды. Этот путь часто приводит к масштабным вспышкам.
- **Пищевой путь.** Заражение реализуется через продукты питания, контаминированные вирусом. Факторами передачи здесь выступают термически необработанные блюда (салаты, зелень, фрукты, ягоды), а также морепродукты, выращенные в зонах сброса сточных вод, 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.** Характерен для тесного взаимодействия в закрытых сообществах. Реализуется через грязные руки, предметы обихода, посуду, игрушки, дверные ручки и предметы личной гигиены.

- **Редкие альтернативные механизмы передачи:**

Парентеральный (через кровь). Заражение возможно на очень коротком этапе вирусемии у донора. Инфицирование происходит при прямом переливании крови или ее компонентов от пациента, находящегося в продромальном периоде болезни. Также риск существует при многократном использовании нестерильных медицинских шприцев, игл и колюще-режущих инструментов (татуаж, пирсинг, маникюр), если в них сохранились микрочастицы крови носителя. Для наркозависимых, употребляющих инъекционные вещества, этот путь также актуален, как для гепатитов В и С.

Половой путь. Передача вируса осуществляется преимущественно при орально-анальных и анальных сексуальных контактах (римминг, анилингус), когда происходит прямой контакт слизистой рта с инфицированными фекальными массами или загрязненной перианальной областью. Традиционный вагинальный секс без санитарно-гигиенических нарушений редко приводит к заражению.

Вертикальный путь передачи (от матери плоду) крайне маловероятен из-за того, что вирус не проникает через гематоплацентрный барьер.

Восприимчивость к возбудителю является **всеобщей**, однако интенсивность проявлений зависит от возраста и иммунного статуса. Исходя из этого, формируются четкие группы риска.

Возрастные группы наибольшего риска инфицирования:

- **Дети старше 1 года (особенно 3–12 лет).** Пик заболеваемости приходится на этот возраст. Малыши первого года жизни болеют редко

благодаря наличию пассивного иммунитета, переданного трансплацентарно от матери.

- **Подростки и лица молодого возраста.** В этой категории лиц часто регистрируется всплеск заболеваемости, что видно на статистических кривых последних лет по РФ.

- **Организованные коллективы.** Детские дошкольные учреждения и школы являются зонами повышенного эпидемического риска из-за скученности и недостаточного уровня гигиенических навыков. Также высокому риску заражения подвергаются военнослужащие.

У лиц, перешагнувших рубеж в 30–35 лет, формируется стойкая иммунная прослойка. Активный иммунитет подтверждается лабораторно: антитела класса IgG к вирусу гепатита А выявляются у подавляющего большинства (60–97%) здоровых доноров в сыворотке крови, что свидетельствует о ранее перенесенной инфекции, часто в бессимптомной форме.

Для эпидемического процесса при гепатите А характерна четкая временная цикличность. Наблюдается выраженный сезонный подъем — заболеваемость традиционно возрастает в летне-осенний период, что коррелирует с курортным сезоном, активным водопользованием и употреблением свежих фруктов и овощей. Помимо годовых колебаний, фиксируется и многолетняя цикличность: значительные всплески инфекции повторяются с интервалом в 10–12 лет. Такая периодичность объясняется накоплением неиммунных лиц и создает благоприятные условия для его активной циркуляции.

Патогенез

Почти в 95% всех эпизодов заражение ВГА реализуется фекально-оральным механизмом: возбудитель проглатывается и оказывается в желудке. Обладая выраженной резистентностью к кислой среде, он беспрепятственно минует гастральный барьер, достигает тонкого кишечника, где происходит его абсорбция в системный кровоток. Далее по портальной венозной системе вирус транспортируется непосредственно в печень — орган-мишень, в паренхиме которого и осуществляется его размножение. На внешней оболочке печеночных

клеток экспрессированы специфические рецепторные структуры, комплементарные вирусным белкам; это взаимодействие обеспечивает адгезию возбудителя и последующую интернализацию внутрь гепатоцита. Внутриклеточный этап начинается с утраты вирусом своей белковой оболочки (декапсидации), в результате чего рибонуклеиновая кислота патогена освобождается в цитоплазму и служит матрицей для транскрипции. Вновь синтезированные вирусные полипептиды самопроизвольно упаковываются в новые капсидные структуры, каждая из которых содержит копию дочерней вирусной РНК. Судьба новообразованных вирионов двояка: часть из них экскретируется вместе с желчью в кишечное содержимое и элиминируется с калом, тогда как остальные проникают в соседние здоровые клетки печени, продолжая инфекционный процесс.

Долгое время доминировала парадигма, согласно которой ВГА относится к типичным цитопатическим агентам, напрямую разрушающим клетки печени и вызывающим их некроз. Сегодня ключевая роль в повреждении печеночной ткани отводится не столько прямому действию вириона, сколько опосредованным клеточно-иммунным механизмам, запускаемым макроорганизмом. Специфические цитотоксические Т-лимфоциты распознают зараженные гепатоциты по вирусным антигенам, представленным на их поверхности, и подвергают их лизису. Помимо прямой киллерной функции, Т-клетки секретируют гамма-интерферон, который служит мощным индуктором каскада последующих иммуновоспалительных реакций. Таким образом, освобождение вирусного потомства происходит преимущественно вследствие иммуноопосредованной деструкции инфицированных гепатоцитов. Именно разрушение клеток приводит к выходу вирусных частиц и их фрагментов в сосудистое русло, формируя этап вторичной вирусемии.

ВГА характеризуется выраженной иммуногенностью, что проявляется одновременной активацией как Т-клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета. В организме стремительно нарастает пул вируснейтрализующих антител. Благодаря мощному и оперативному иммунному реагированию

дальнейшая репродукция возбудителя эффективно подавляется, а его способность поражать ещё интактные печеночные клетки сводится к минимуму. Слаженная кооперация всех эффекторных механизмов иммунной системы обеспечивает полную элиминацию ВГА из организма, как правило, в течение нескольких недель. Возбудитель не способен к длительной персистенции ни в гепатоцитах, ни в плазме крови, что исключает формирование затяжного вирусоносительства и хронизацию патологического процесса. Именно состоятельностью и адекватностью протективного иммунного ответа объясняется преимущественно нетяжелое клиническое течение инфекции, ничтожно малая вероятность развития молниеносной (фульминантной) формы с фатальным исходом и исход с полным клинико-лабораторным выздоровлением.

Таким образом, ВГА - острая, в подавляющем большинстве случаев доброкачественная инфекция с самоограничивающимся характером течения. Постинфекционный иммунитет отличается высокой напряженностью и стойкостью, сохраняясь, по всей видимости, на протяжении всей жизни.

Исходя из Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10), острый гепатит А обозначается такими кодами:

B15 – Острый гепатит А

B15.0 – Гепатит А с печеночной комой

B15.9 – Гепатит А без печеночной комы

Классификация

Клиническая классификация ВГА строится на основании выраженности симптоматики и характера течения.

- **По выраженности клинических проявлений:**
  - Клинические варианты: желтушный; безжелтушный; стертый.
  - Субклинический (инаппарантный) вариант.
- **По типу:**
  - Типичная (манифестная (желтушная)).
  - Атипичные (безжелтушная, стертая, субклиническая (латентная), бессимптомная (инаппарантная)).

- **По** тяжести **течения:**
  - Легкое течение.
  - Среднетяжелое течение.
  - Тяжелое течение (в том числе фульминантное).
- **По длительности и цикличности течения:**
  - Острое (циклическое) течение.
  - Затяжное течение (до 3-6 месяцев).
  - С рецидивами, обострениями.

Клиническая картина

Длительность инкубационного периода составляет в среднем 20 дней с возможными колебаниями от 7 до 50 дней. Клинические проявления напрямую зависят от возраста пациента. У детей младше 6 лет инфекция в подавляющем большинстве случаев (до 70%) протекает бессимптомно или в виде легкого неспецифического заболевания без желтухи. Это обстоятельство способствует скрытому распространению вируса. У взрослых заболевание манифестирует остро, проходя через последовательные периоды, обусловливая **цикличность клинической картины.**

В классическом течении выделяют следующие периоды:

- **Продромальный (преджелтушный) период.** Характеризуется внезапным подъемом температуры тела, слабостью, выраженной анорексией, тошнотой, рвотой и дискомфортом в правом подреберье. Данный симптомокомплекс часто ошибочно принимается за острую респираторную инфекцию или пищевую токсикоинфекцию. Продолжительность – от 4 до 7 дней (не более недели).

Выделяют варианты преджелтушного периода: гриппоподобный, астеновегетативный, диспепсический, смешанный.

Гриппоподобный синдром характеризуется острым началом: лихорадка нарастает стремительно, достигая фебрильных цифр (38–39°С), часто сопровождается сильным ознобом. Высокая температура сохраняется в течение двух-трех суток. Больные описывают состояние как «разбитость»: беспокоит

интенсивная головная боль, тянущие ощущения в мышечных волокнах и суставные боли. В ряде случаев присоединяются воспалительные изменения слизистых — заложенность носа и дискомфорт в горле.

Диспепсический вариант: на первый план выходят нарушения со стороны пищеварительного тракта. У пациентов пропадает тяга к еде или определенному виду пищи (мясные продукты), либо аппетит значительно ухудшается. Появляется чувство распирания и болезненность в эпигастральной зоне или в области правого подреберья. Беспокоит тошнота, иногда - рвота. Не исключено расстройство стула: частота дефекации варьируется от двух до пяти эпизодов за день.

Астеновегетативный вариант отличается сглаженным, незаметным началом. Температурная реакция отсутствует, показатели сохраняются в пределах нормы. В клинике преобладает упадок сил, резкое снижение трудоспособности, эмоциональная несдержанность, постоянное желание спать, цефалгия и приступы головокружения.

Смешанный вариант преджелтушного периода диагностируется при одновременном наслоении проявлений нескольких вышеуказанных синдромов.

При физикальном исследовании брюшной полости методом пальпации выявляются гепатомегалия, изменение консистенции печени в сторону уплотнения и её повышенная чувствительность. Довольно часто пальпируется увеличенная селезенка.

За два-три дня до завершения преджелтушного этапа и перехода в желтушную стадию (до видимого прокрашивания склер и кожи) пациенты обращают внимание на изменение окраски мочи — она становится темной (цвета пива или свежезаваренного черного чая). Одновременно с этим каловые массы теряют привычный пигмент и приобретают светлый, гипохоличный оттенок (цвет оконной замазки или белого пластилина).

- **Желтушный период.** С появлением желтухи состояние больных обычно улучшается, уменьшаются симптомы преджелтушного периода. Желтуха появляется более чем у 70% взрослых пациентов. Желтушный период

манифестирует с иктеричности (пожелтения) склер и слизистой оболочки ротоглотки, вслед за которыми окрашиваются кожные покровы. Нарастание интенсивности желтушного окрашивания происходит стремительно; в типичных случаях своего пика оно достигает уже к концу первой недели. Моча приобретает насыщенный темный оттенок, а каловые массы, напротив, обесцвечиваются. С возникновением желтушности клиническая картина предшествующей (продромальной) стадии сглаживается, а у многих пациентов полностью купируется. Наиболее устойчивыми остаются астенический синдром (общая слабость), угнетение аппетита, изредка — дискомфорт и тяжесть в области правого подреберья. Температурные показатели в эту фазу, как правило, возвращаются к физиологической норме.

При объективном осмотре пальпируется увеличенная, уплотненная печень с чувствительным краем. У 15–50% пациентов удается пропальпировать край селезенки. Уровень артериального давления сохраняется в пределах нормы или фиксируется легкая гипотензия. Аускультативно определяется ослабление I тона на верхушке сердца. Лабораторная диагностика выявляет гипербилирубинемию с преобладанием прямой фракции, отмечается повышение уровня аминотрансфераз, в особенности АЛТ, на фоне ПТИ. Нормализации этих биохимических маркеров следует ожидать к 20–25-м суткам от момента манифестации желтухи. В гемограмме наблюдаются характерные сдвиги: лейкопения, нейтропения, относительное повышение лимфоцитов и моноцитов; СОЭ – без изменений.

- **Реконвалесценция.** Период восстановления занимает от 2 до 6 месяцев, однако у 10-15% пациентов возможно затяжное или волнообразное течение с рецидивами клинической и лабораторной симптоматики на протяжении полугода.

Осложнения ГА возникают крайне редко. Возможны сохранение в период реконвалесценции гепатомегалии за счёт фиброза печени, а также поражение желчевыводящих путей, чаще в форме дискинезии. Также возможны внепеченочные проявления в виде редких случаев острого рассеянного

энцефаломиелита, миелита, острой моторной и сенсорной невропатии, менингоэнцефалита, острого холестатического синдрома, холецистита, панкреатит, крапивницы, плеврального выпота или асцита, острого гломерулонефрита или почечной недостаточности, гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза и рабдомиолиза

В основу классификации степеней тяжести заболевания положены ключевые критерии: выраженность интоксикационного синдрома, интенсивность желтушной окраски кожи, а также показатели, отражающие белково-синтетическую функцию печени.

Легкое течение

При данной форме в пиковый период болезни самочувствие больного остается удовлетворительным. Наблюдается стремительный регресс желтушности покровов (исчезает в срок до 2–3 недель), а ферментативная активность АЛТ приходит в норму в пределах одного месяца. Лабораторные показатели фиксируют уровень общего билирубина не выше 100 мкмоль/л, протромбиновый индекс (ПТИ) сохраняется на отметке более 60%. Если состояние пациента расценивалось как среднетяжелое лишь эпизодически (на протяжении 2–3 суток), а в остальное время было удовлетворительным, и патология в целом приняла легкий характер течения, подобные случаи правомерно классифицировать именно как легкую форму.

Среднетяжелое течение

В разгар заболевания общее состояние пациента может оставаться удовлетворительным, однако желтушный период затягивается до 3–4 недель, а повышенная активность АЛТ сохраняется до полутора месяцев. При объективно средней тяжести состояния регистрируются отчетливые проявления интоксикации: снижение аппетита вплоть до анорексии, выраженная слабость, диспепсические расстройства (тошнота, рвота), нарушения сна, а также умеренная гепатомегалия. Концентрация билирубина в сыворотке крови колеблется в диапазоне от 100 до 200 мкмоль/л, показатель ПТИ находится в границах 50–60%. Существует два нюанса диагностики: если клинико-

лабораторные данные указывают на легкое состояние, но восстановление АЛТ занимает больше календарного месяца, заболевание следует трактовать как среднетяжелое. И напротив, когда на высоте болезни показатели соответствуют тяжелой степени, однако наблюдается ускоренное купирование желтухи (до 20 суток) и нормализация уровня трансаминаз в 30-дневный срок, более корректной считается оценка формы как среднетяжелой.

Тяжелое течение

Для этой формы характерна продолжительность желтухи свыше 4 недель, а период гиперферментемии (АЛТ) затягивается более чем на 1,5 месяца. Степень тяжести верифицируется комплексной оценкой клинической картины и лабораторных маркеров. Интоксикационный синдром резко усугубляется: прогрессирует адинамия, возникает сонливость в дневное время, кружится голова, присоединяется отвращение к еде с многократной рвотой. Визуально отмечается интенсивная иктеричность кожи, появляются признаки геморрагического диатеза. Билирубинемия превышает порог 200 мкмоль/л, а уровень ПТИ падает ниже критической отметки 50%. Если самочувствие пациента соответствует среднетяжелой степени, но сроки ферментативной нормализации превысили 1,5 месяца, такой гепатит однозначно расценивается как тяжелый.

Фульминантное (молниеносное) течение

Данный вариант острого гепатита отличается катастрофически быстрым развитием событий. В течение нескольких часов или суток манифестирует острая печеночная энцефалопатия (ОПЭП). Печеночная кома, как правило, наступает стремительно, достигая пика на 4–5 день от момента появления желтушной окраски кожи. В клинической картине доминируют проявления геморрагического синдрома: обширные гематомы в местах инъекций, спонтанные носовые кровотечения, кровавая рвота («кофейная гуща»). Часто присоединяется пастозность и отечность в области стоп и нижней трети голеней. О массивном и глубоком некрозе гепатоцитов свидетельствует высокая ферментативная активность, причем наблюдается характерное преобладание

АСТ над показателями АЛТ. Прогноз крайне неблагоприятный: прогрессирование коматозного состояния ведет к летальному исходу, избежать который удается лишь при условии своевременно начатой упреждающей интенсивной терапии.

Важнейшей клинической особенностью, отличающей ВГА от парентеральных гепатитов В и С, является отсутствие хронизации процесса, цирроз печени не развивается. Фульминантный (молниеносный) гепатит с острой печеночной недостаточностью развивается редко (менее 1% случаев), однако риск его возникновения повышается у лиц старше 50 лет и у пациентов с фоновыми хроническими заболеваниями печени (включая хронический гепатит С, алкогольную и неалкогольную жировую болезнь печени).

В ряде случаев вирусный гепатит А протекает с заметным холестатическим синдромом. При таком течении фаза желтухи затягивается, окрашивание кожи и склер становится очень интенсивным, появляется кожный зуд, а в лабораторных анализах фиксируется рост щелочной фосфатазы.

Безжелтушная форма ВГА

Проявления данной формы повторяют симптоматику, свойственную преджелтушной стадии типичного течения болезни, однако собственно желтушное окрашивание отсутствует. Клиническая картина сохраняется в среднем от трёх до пяти суток. При пальпации определяется увеличенная, немного чувствительная печень. Желтушность и рост билирубина в крови не наблюдаются. Лабораторно: повышение трансаминаз (АЛТ и АСТ) и обнаружение antiHAV IgM. Безжелтушный тип инфекции встречается многократно чаще по сравнению с желтушным, но диагностируется он нечасто – главным образом при активном скрининге в эпидочагах. У детей эта форма доминирует.

Стёртая форма ВГА

Для стёртого варианта типичны слабовыраженные, быстро исчезающие клинические признаки в совокупности с повышением показателей трансаминаз и выявлением antiHAV IgM.

Субклиническая (латентная) форма ВГА

При этой разновидности болезни самочувствие инфицированного остается нормальным, увеличения размеров печени не выявляется. Регистрируется подъём АЛТ и АСТ, в сыворотке крови обнаруживаются специфичные для ВГА маркеры.

Бессимптомная (инаппарантная) форма ВГА

Представляет собой максимально скрытый вариант инфекционного процесса. Отличается от субклинической формы полным отсутствием даже малейших лабораторных сдвигов, характерных для цитолиза гепатоцитов (ферменты печени могут оставаться в норме или на верхней границе). Единственный способ подтвердить инфицирование — обнаружение в крови специфических противовирусных антител класса IgM, которые вырабатываются в ответ на внедрение возбудителя.

К обстоятельствам, способствующим развитию тяжелой формы патологии, относят: возрастную категорию пациента, третий триместр гестации, а также фоновые нарушения — хронические диффузные поражения печени (в том числе суперинфекция и одновременное заражение вирусами гепатитов С и В), длительную алкогольную нагрузку, прием психоактивных веществ.

Условия, повышающие вероятность возникновения ОПЭП и смертельного исхода:

- сочетанное инфицирование гепатотропными вирусами и ВИЧ;
- сопутствующие соматические болезни - язвенная патология, диабет, гематологические заболевания;
- очаги хронической инфекции - одонтогенные, тонзиллярные, туберкулёзный процесс;
- зависимость от алкоголя, наркотических и токсических препаратов;
- медикаментозно-индуцированные токсические повреждения печени;
- иммунодефицитные расстройства;
- нутритивная недостаточность, дефицит питания.

Диагностика

Диагноз ВГА устанавливается на основании совокупности эпидемиологических предпосылок (контакт с больным, пребывание в эндемичном регионе), клинической картины острого гепатита и результатов лабораторных исследований.

Обследование при подозрении на ВГА включает следующие лабораторные и инструментальные методы:

- развернутый общий анализ крови;
- исследование мочи (общий анализ и определение уровня желчных пигментов);
- биохимическая панель крови: показатели пигментного обмена (билирубин общий и его фракции), ферментный спектр (щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, АЛТ, АСТ, амилаза), белковый профиль (общий белок и его фракции), показатели свертывающей системы (протромбиновый индекс в рамках коагулограммы), а также уровень глюкозы;
- серологическая диагностика (ИФА) для выявления специфических маркеров: анти-HAV IgM, HBsAg, анти-HBc IgM, анти-HCV, анти-HEV IgM, а также ИФА на антитела к ВИЧ; по показаниям – ИФА на антитела к ВЭБ, ЦМВ, описторху, копрограмма;
- ультразвуковое сканирование органов брюшной полости;
- обзорная рентгенография грудной клетки (по показаниям).

Данный комплекс исследований позволяет верифицировать диагноз ВГА как в изолированной форме, так и в случаях микст-инфекции с другими типами вирусных гепатитов.

При анализе периферической крови обычно наблюдается нормальное содержание лейкоцитов либо умеренная лейкопения, нередко регистрируется относительный лимфоцитоз; скорость оседания эритроцитов, как правило, сохраняется в референсных значениях. С момента манифестации желтухи в моче обнаруживаются желчные пигменты.

Биохимические сдвиги характеризуются выраженной гипербилирубинемией, преимущественно за счет прямой фракции. Отмечается значительный подъем активности трансаминаз, при этом их значения могут превышать верхнюю границу нормы в десятки и даже сотни раз, с характерным преобладанием уровня АЛТ над АСТ.

"Золотой стандарт" подтверждения диагноза ВГА – обнаружение **IgM антител к вирусу гепатита А (anti-HAV IgM)** методом иммуноферментного анализа (ИФА). Эти антитела появляются в крови еще до клинической манифестации (за 5–10 дней) и циркулируют в течение 3–6 месяцев.

ПЦР на РНК HAV в крови и фекалиях имеет значение для идентификации источника инфекции при расследовании вспышек и контроля эпидемиологической цепочки, а не для рутинной клинической диагностики.

Лечение

Критерии для стационарного лечения

Большинство пациентов с легкой формой гепатита А могут лечиться амбулаторно, при соблюдении всех врачебных рекомендаций и возможности изоляции. Госпитализация в инфекционный стационар показана в следующих случаях:

- ✓ Среднетяжелое и тяжелое течение болезни, требующее инфузионной терапии.
- ✓ Пациенты из организованных коллективов или проживающие в общежитиях, где невозможно обеспечить противоэпидемический режим.
- ✓ Наличие серьезных сопутствующих хронических заболеваний.

Всем больным ВГА, вне зависимости от степени тяжести, в обязательном порядке показан комплекс базовых лечебных мероприятий, нацеленных на восстановление печеночных функций и предупреждение развития осложнений.

Базисная терапия включает организацию охранительного режима и специализированного питания. Рекомендуется постельный режим в острую фазу. Из меню полностью убирают жареные, копченые, маринованные продукты, а также источники тугоплавких жиров (бараний и свиной жир).

Абсолютным противопоказанием является прием алкоголя в любых формах и дозах.

Этиотропное лечение

Системное использование лекарственных средств с прямым противовирусным действием для терапии гепатита А не предусмотрено ни при каких формах заболевания, включая тяжелые варианты течения.

Патогенетическое лечение

Программа **дезинтоксикации** назначается исходя из клинической картины и выраженности интоксикационного синдрома.

Легкое течение: оральная регидратация в суточном объеме 2–3 литра. Используются слабо заваренный чай, отвар плодов шиповника, компоты и гидрокарбонатные минеральные воды.

Среднетяжелое течение: парентеральное введение растворов. Схема включает капельные инфузии 5% декстрозы (800–1200 мл) и меглюмина натрия сукцината со скоростью до 90 капель в минуту (суммарно 400–800 мл/сут). Расчет средней суточной дозировки — 10 мл/кг массы тела. Продолжительность курса достигает 11 суток в зависимости от динамики состояния.

Тяжелое течение: 10% раствор альбумина, а также препараты плазмы крови.

При развитии геморрагического синдрома необходима коррекция системы свертывания крови с использованием антифибринолитиков: аминокапроновая кислота; апротинин.

Всем пациентам (любая форма тяжести) показано применение аминокислот, их производных и иных **гепатотропных средств** с целью активизации тканевого метаболизма и стабилизации клеточных мембран. Рекомендованы: адеметионин — первые 14 дней внутривенно струйно по 800–1600 мг ежедневно, затем пероральный прием (таблетки по 400 мг, 2–4 таблетки в сутки) или комбинированный препарат глицирризиновой кислоты с фосфолипидами. Пероральные гепатопротекторы и антиоксиданты принимаются курсом от 3–4 недель до 6 месяцев.

При жалобах на тянущие боли в области правого подреберья и явлениях холестаза для нормализации пассажа желчи назначаются **спазмолитики** (дротаверин).

При затяжной гипербилирубинемии и признаках застоя желчи для достижения антихолестатического и цитопротективного эффекта используется комбинация пероральных форм **урсодезоксихолевой кислоты** (500–1000 мг однократно перед сном) с парентеральным введением адеметионина. Продолжительность приема урсодезоксихолевой кислоты при стойком холестазе может составить 2–3 месяца.

Для обеспечения регулярного очищения кишечника и эвакуации токсичных метаболитов все больные гепатитом А получают терапию, нормализующую моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ. В зависимости от симптомов применяют **стимуляторы перистальтики и слабительные** (лактулоза; домперидон; метоклопрамид) **и кишечные адсорбенты** (активированный уголь; смектит диоктаэдрический; кремния диоксид коллоидный). Терапия обычно длится 3–5 дней; нужно контролировать стул, индивидуально титруя дозу лактулозы для достижения ежедневного оформленного или кашицеобразного стула.

Также показана заместительная терапия **ферментными препаратами** (панкреатин 25 Ед. по 2-4 таблетки внутрь 3 раза в сутки во время еды, курс 10-15 дней).

При наслоении бактериальных осложнений и активации сопутствующей патологии (холецистит, холангит, пневмония) назначают **антибиотики** (цефтриаксон 2г 1 раз в сутки внутримышечно, метронидазол 500 мг 3 раза день внутрь, курсом 10–14 дней).

Хирургическое вмешательство. Срочная консультация трансплантолога с последующим направлением больного в профильный центр для решения вопроса о пересадке органа при декомпенсации функций печени и развитии ОПЭП.

Рекомендована **выписка из стационара** пациентов с ВГА при снижении активности аланинаминотрансферазы менее 150 Ед/л, снижение уровня билирубина до 40 мкмоль/л и менее, повышение протромбинового индекса не ниже 80% и выше

Восстановительный период

Период полного восстановления (реконвалесценции) может длиться от 1 до 6 месяцев. В это время сохраняется астенический синдром (слабость, утомляемость). Главные рекомендации на этом этапе — соблюдение диеты, щадящий режим физических нагрузок и категорический отказ от приема любых гепатотоксичных веществ, включая алкоголь. Диспансерное наблюдение у инфекциониста позволяет контролировать нормализацию лабораторных показателей (билирубин, печеночные ферменты) и вовремя заметить признаки затяжного течения или редких осложнений.

Профилактика

Меры профилактики гепатита А делятся на два основных направления: неспецифическое и специфическое.

Неспецифическая профилактика включает в себя оперативное выявление инфицированных еще на стадии до проявления желтушности кожных покровов с последующей их изоляцией. Ключевое значение имеют снабжение населения безопасной питьевой водой и качественными пищевыми продуктами, строгое следование санитарным правилам и гигиеническим нормативам, а также реализация комплекса противоэпидемических действий.

Специфическая профилактика базируется на использовании инактивированных вакцинных препаратов. В рамках Национального календаря профилактических прививок иммунизация от данной инфекции предусмотрена разделом «Прививки по эпидемическим показаниям».

Иммунизации подлежат следующие категории:

- дети, начиная с 12-месячного возраста (препарат Хаврикс 720), с 2 лет (вакцины Аваксим, Вакта) или с 3 лет (Альгавак, Геп-А-ин-Вак), проживающие в зонах с повышенной заболеваемостью;

- сотрудники медицинских организаций, педагоги и персонал детских садов;
- работники пищеблоков и предприятий общественного питания;
- специалисты, обеспечивающие функционирование систем водоснабжения и канализации;
- люди, планирующие путешествия в регионы и государства с высокой эндемичностью по данной инфекции;
- пациенты с заболеваниями крови и лица, находящимся на гемодиализе;
- лица с поведенческим риском заражения ВГА (мужчины, имеющие половые связи с другими мужчинами; лица, ведущие беспорядочную половую жизнь; лица, употребляющие инъекционные наркотики; пациенты наркологических диспансеров);
- ВИЧ-позитивные пациенты при из выявлении;
- при возникновении эпидемической угрозы или вспышки, а также лица, находившиеся в прямом контакте с больными в очагах;
- военнослужащие, проходящих службу в полевых условиях;
- лицам с хроническими патологиями печени, включая пациентов с хроническими формами гепатитов В и С.

На территории Российской Федерации разрешены к применению препараты как отечественного, так и зарубежного производства: «Альгавак» (Россия); «Геп-А-ин-Вак» (Россия); «Аваксим» (Франция); «Вакта» (Нидерланды); «Хаврикс» (Великобритания); «Твинрикс» (Бельгия) - двухкомпонентный препарат, формирующий одновременный иммунитет против вирусов гепатита А и В.

Прививочный курс предполагает двукратное введение вакцины с промежутком от полугода до года. Также в литературе описана эффективность однократной массовой вакцинопрофилактики ВГА (Аргентинский опыт). Данный способ вакцинации против ВГА подтверждён в Республике Тыва.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выбрать один или несколько правильных ответов

1. В ОТДЕЛЕНИИ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ НАХОДИТСЯ БОЛЬНОЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С (ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ, КЛАСС А ПО ЧАЙЛД-ПЬЮ). ПРИ ПЛАНОВОМ ОБСЛЕДОВАНИИ В СТАЦИОНАРЕ У НЕГО ВНЕЗАПНО ФИКСИРУЕТСЯ РОСТ АЛТ ДО 1800 ЕД/Л И ПОЯВЛЕНИЕ СЛАБОЙ ИКТЕРИЧНОСТИ. ВРАЧ ПОДОЗРЕВАЕТ СУПЕРИНФЕКЦИЮ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА А. КАКОЕ УТВЕРЖДЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНО ТЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА А У ДАННОГО ПАЦИЕНТА ЯВЛЯЕТСЯ ВЕРНЫМ, ОТЛИЧАЯ ЕГО ОТ ТЕЧЕНИЯ У ИММУНОКОМПЕТЕНТНОГО ЧЕЛОВЕКА БЕЗ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ:

1) гепатит А протекает исключительно в безжелтушной форме
1) вирусемия при гепатите А у таких пациентов длится дольше, до нескольких месяцев
2) риск фульминантного (молниеносного) гепатита значительно выше, чем в популяции
2) уровень АЛТ никогда не превышает 500 Ед/л из-за исходного фиброза
3) гепатит А у таких больных всегда приводит к сероконверсии ВИЧ

2. ОСОБЕННОСТЬ ИММУННОГО ОТВЕТА, КОТОРАЯ ПРИ ГЕПАТИТЕ А ОПРЕДЕЛЯЕТ ОТСУТСТВИЕ ХРОНИЗАЦИИ ПРОЦЕССА:

1) синтез противовирусных антител класса IgG на 2-й неделе болезни
3) быстрая индукция интерферона-гамма и мощный гуморальный ответ с элиминацией вируса
2) трансформация вируса в ДНК-форму с интеграцией в геном гепатоцита
3) развитие персистенции в макрофагах печени (клетках Купфера)
4) отсутствие рецепторов к HAV на холангиоцитах

3. ДЛЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА А НЕ ХАРАКТЕРЕН СЛЕДУЮЩИЙ ПУТЬ ПЕРЕДАЧИ:

1) контактно-бытовой (через загрязненные руки)
2) алиментарный

3) трансмиссивный
4) половой (орально-анальные контакты)
5) водный

4. БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ НАИБОЛЕЕ ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ ХОЛЕСТАТИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ВГА В РАЗГАР ЖЕЛТУХИ:

4) резкое повышение АЛТ (более 2000 Ед/л) при нормальном билирубине
5) повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и прямого билирубина при умеренной гиперферментемии
6) снижение протромбинового индекса (ПТИ) ниже 40%
7) положительный тимоловая проба на фоне отрицательной сулемовой
8) гипералъбуминемия и гипергликемия

5. КРИТЕРИЕМ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ ГЕПАТИТА А ЯВЛЯЕТСЯ:

1) уровень АЛТ выше 1000 Ед/л
2) концентрация билирубина до 200 мкмоль/л
3) снижение протромбинового индекса (ПТИ) ниже 60% и/или появление признаков печеночной энцефалопатии
4) гепатомегалия более 5 см
5) лихорадка более 7 дней

6. СЕРОЛОГИЧЕСКИЙ МАРКЕР, ПОДТВЕРЖДАЮЩИЙ ОСТРУЮ ФАЗУ ГЕПАТИТА А У ПАЦИЕНТА С ЖЕЛТУХОЙ И ПОВЫШЕНИЕМ АЛТ:

1) Anti-HAV IgG (высокий титр)
2) Anti-HAV IgM
3) HAV-DNA в крови
4) Anti-HAV IgA в слюне
5) резкое снижение титра Anti-HAV IgG в парных сыворотках

7. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, НЕ ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ ПРЕДЖЕЛТУШНОГО ПЕРИОДА ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА А:

1) повышение температуры тела
2) кожный зуд

3) снижение аппетита

4) диспепсические явления (тошнота, тяжесть в правом подреберье)

5) артралгии

8. СТУДЕНТ 5 КУРСА, НЕ БОЛЕВШИЙ ГЕПАТИТОМ А И НЕ ВАКЦИНИРОВАННЫЙ, ПОЕЛ В СТОЛОВОЙ, ГДЕ ЧЕРЕЗ 2 ДНЯ ВЫЯВИЛИ СЛУЧАЙ ВГА У ПОВАРА. МЕТОДОМ ЭКСТРЕННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ, ЭФФЕКТИВНЫМ В ПЕРВЫЕ 48-72 ЧАСА, БУДЕТ ЯВЛЯТЬСЯ:

1) назначение интерферона-альфа

2) введение нормального человеческого иммуноглобулина (IgG)

3) ударная доза рибавирина

4) вакцинация инактивированной вакциной

5) назначение урсодезоксихолевой кислоты

9. В ОТЛИЧИЕ ОТ ДЕТЕЙ, ГЕПАТИТ А У ВЗРОСЛЫХ ЧАЩЕ ПРОТЕКАЕТ:

1) в безжелтушной форме

2) в инаппарантной форме

3) в среднетяжелой и тяжелой форме с выраженной интоксикацией и затяжной желтухой

4) в виде хронического гепатита с исходом в фиброз

5) с преимущественным поражением поджелудочной железы

10. ВВИРУС ГЕПАТИТА А ОТНОСИТСЯ К СЕМЕЙСТВУ:

1) Herpesviridae

2) Flaviviridae

3) Picornaviridae

4) Pandoraviridae

5) Hepadnaviridae

Эталоны ответов к тестовым заданиям

1-3; 2-2; 3-3; 4-2; 5-3; 6-2; 7- 2, 5; 8-4; 9-3; 10-3

Ситуационные задачи

Задача 1

В инфекционное отделение доставлен мужчина 28 лет, студент магистратуры (ранее медицинский работник), заболел остро 5 дней назад. Жалобы: резкая слабость, тошнота, отсутствие аппетита, потемнение мочи («цвета темного пива») 2 дня назад, затем склеры и кожа стали желтыми, кал посветлел. Температура была 37,8°С в первые 2 дня. Из эпиданамнеза: 3 недели назад вернулся из командировки в Таджикистан, где жил в гостевом доме с местными жителями, пил воду из колодца. Прививки от гепатита А отрицает. Болел ли ранее — не помнит. При осмотре: иктеричность кожи и склер, печень +3 см из-под края реберной дуги, мягкая, чувствительная. Селезенка не пальпируется.

Лабораторно: АЛТ – 2340 Ед/л (норма до 40), АСТ – 1980 Ед/л, билирубин общий – 154 мкмоль/л, прямой – 98 мкмоль/л, ЩФ – 210 Ед/л (норма до 120). Anti-HAV IgM – положительный.

Вопросы:

1. Установите клинический диагноз (форма, тяжесть).
2. Какие дополнительные исследования необходимы для исключения другого вирусного гепатита?
3. Ваш план лечения на стационарном этапе.
4. Противоэпидемические мероприятия в очаге (общежитие университета, где живет пациент).

Задача 2

Пациент К., 27 лет, обратился в поликлинику с жалобами на резкую слабость, отсутствие аппетита, тошноту, чувство тяжести в правом подреберье. Из анамнеза: 3 дня назад поднялась температура до 38,5°С, которую связывал с ОРВИ. Вчера заметил, что моча стала темной (цвета темного пива), а кал стал светлым. Сегодня заметил пожелтение склер.

Эпиданамнез: Проживает в общежитии. 4 недели назад вернулся из туристической поездки в Таиланд, пил местную воду, употреблял немытые фрукты. Прививок против гепатита А не имеет.

Объективно: Состояние средней тяжести. Температура 36,8°С. Склеры и кожа желтушны. Печень выступает из-под края реберной дуги на 3 см, чувствительна при пальпации. Селезенка не пальпируется. Моча темная. Стула не было 2 дня.

Данные обследования*:*

- Общий билирубин: 115 мкмоль/л (прямой – 90 мкмоль/л).
- АЛТ: 1240 Ед/л (норма до 40).
- АСТ: 800 Ед/л.
- Маркеры: HBsAg – отр., anti-HCV – отр.
- Anti-HAV IgM – положительный.

Вопросы:

1. Сформулируйте развернутый клинический диагноз.
2. Определите форму и степень тяжести заболевания. Обоснуйте.
3. Каков механизм патогенеза, объясняющий улучшение самочувствия с падением температуры при появлении желтухи у данного пациента?
4. Нуждается ли пациент в госпитализации? Если да, то с какой целью?

Эталоны ответов к ситуационным задачам

Задача 1

1. Диагноз: Вирусный гепатит А, желтушная форма, среднетяжелое течение. (В15.9).
2. Исключить гепатиты В, С, Е (Anti-HBc IgM, HBsAg, Anti-HCV, Anti-HEV IgM), так как эпидемиологически и клинически возможны микст-инфекции.
3. Лечение: базисная терапия, энтеросорбенты (смекта, энтеросгель), инфузионная дезинтоксикация (500-800 мл глюкозо-солевых растворов) с учетом диуреза; гепатопротекторы; ферметы; при холестазе – урсодезоксихолевая кислота. Противовирусная терапия не показана.

4. Мероприятия: госпитализация пациента, подать КЭИ, изоляция контактных в общежитии (осмотр, термометрия) на 35 дней, заключительная дезинфекция в комнате, выявление лиц, которые ели с больным. Экстренная вакцинация контактных.

Задача 2

1. Диагноз: Вирусный гепатит А, желтушная форма, средней степени тяжести (В15.9).

2. Обоснование: Форма – желтушная (наличие желтухи, темная моча). Тяжесть – средняя (умеренная интоксикация, общий билирубин: 115 мкмоль/л, гепатомегалия).

3. Патогенез: Поражение печени при ГА обусловлено не столько самим вирусом, сколько иммунным ответом (цитотоксическими Т-лимфоцитами). Пик иммунного ответа приходится на продромальный период (отсюда лихорадка). С началом массивного лизиса гепатоцитов (выход ферментов и билирубина, вызывающих желтуху) вирусная нагрузка падает, и иммунный ответ идет на спад, что клинически выражается в снижении температуры и субъективном улучшении на фоне желтухи.

4. Госпитализация: да, показана по клиническим показаниям (средняя степень тяжести) и эпидемиологическим (проживает в общежитии).

3.2. Острый вирусный гепатит Е

Вирусный гепатит Е (ВГЕ) представляет собой острую антропозоонозную инфекцию, протекающую с поражением печени. Возбудитель проникает в организм преимущественно фекально-оральным путем. Ключевая клиническая особенность данной патологии — крайне неблагоприятное течение с высоким риском летального исхода у женщин в период гестации.

Шифр по МКБ-10: **В17.2** — Острый гепатит Е.

Актуальность

Наибольшее распространение инфекция получила в государствах с тропическим и субтропическим климатом, характеризующихся низким уровнем

санитарно-гигиенической инфраструктуры. Стойкое неблагополучие сохраняется в Средней Азии (Кыргызстан, Узбекистан, Таджикистан, Туркменистан) и Юго-Восточной Азии, где периодически фиксируются масштабные водные вспышки. На территориях с низкой эндемичностью, включая Российскую Федерацию, эпидемические подъемы заболеваемости регистрируются редко. Здесь преобладают завозные, спорадические случаи среди туристов, вернувшихся из опасных регионов, в связи с чем ВГЕ нередко именуют «болезнью путешественников». Вместе с тем современные данные указывают на более широкую циркуляцию вируса, выходящую за границы традиционно признаваемых эндемичных зон.

За 2024 год на территории 36 регионов России было выявлено 136 случаев инфицирования вирусом гепатита Е. Для сравнения, годом ранее в 38 субъектах Федерации зафиксировали 111 эпизодов заболевания. Как и сейчас, ключевыми детерминантами выявления инфекции выступают диагностические возможности лабораторий и внимание врачей к симптоматике.

В 2025 году на территории Челябинской области было выявлено 2 случая острого гепатита Е у пациентов, которые не выезжали за пределы области.

Этиология

Открытие возбудителя ВГЕ связано с именем нашего соотечественника М.С. Балаяна, осуществившего в 1981 г. опыт самозаражения, благодаря которому вирус гепатита Е (HEV) был идентифицирован.

Вирус гепатита Е (HEV) — это безоболочечный микроорганизм, чей генетический материал представлен однонитевой РНК (рис. 2).

По сравнению с вирусом гепатита А, HEV проявляет меньшую устойчивость к факторам внешней среды и обладает невысокой контагиозностью. Однако возбудитель способен длительно сохранять жизнеспособность в водной среде, что объясняет доминирование водного фактора в передаче инфекции при крупных эпидемиях. Современные дезинфектанты эффективно инактивируют HEV.

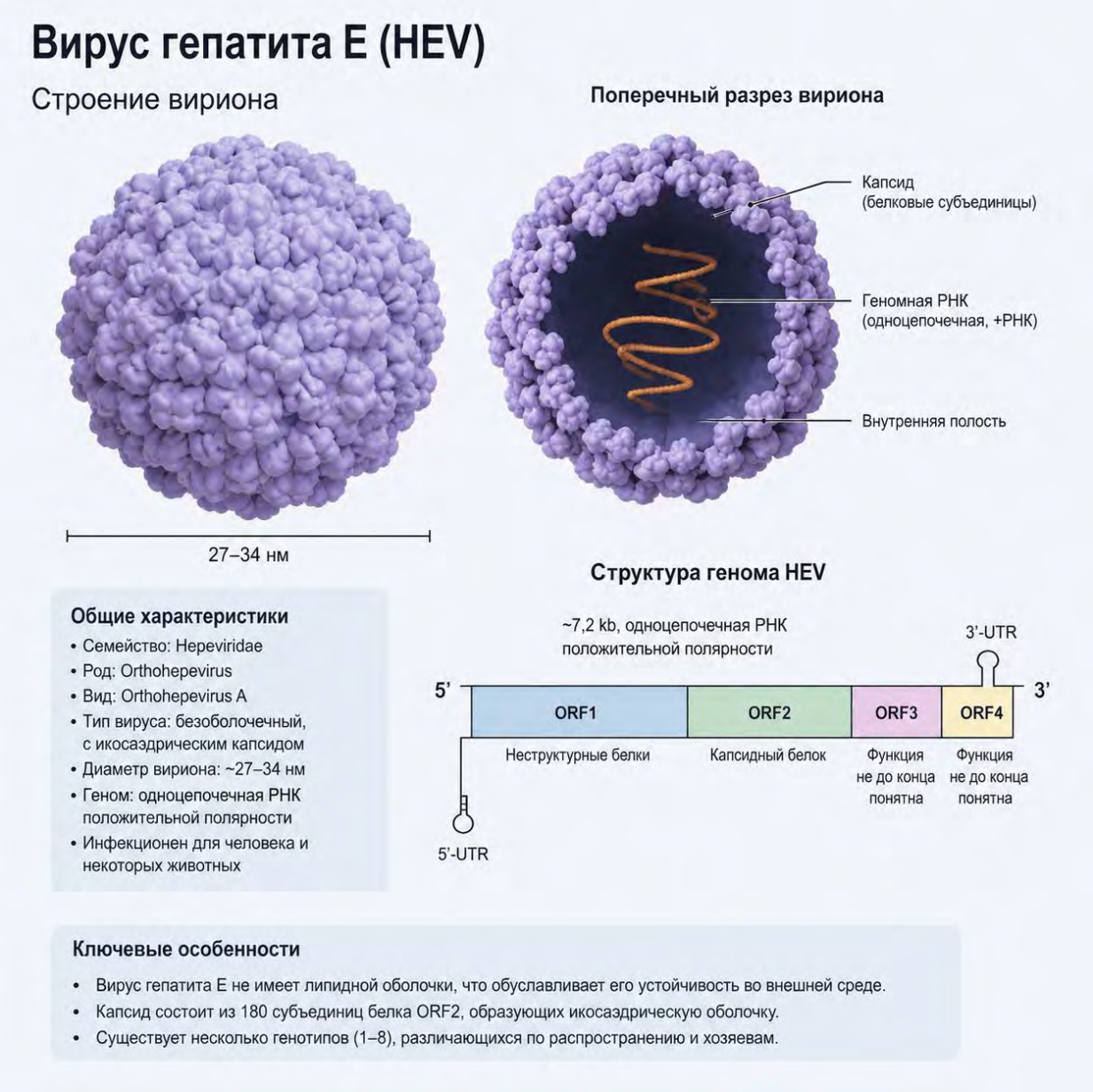


Рис. 2. Строение вируса гепатита E/ Сгенерировано нейросетью Nano Banana 2

HEV относится к семейству Hepeviridae. Вирус включает 8 генотипов (HEV-1 — HEV-8). Для патологии человека ключевое значение имеют генотипы 1–4.

Генотипы 1 и 2: Облигатные антропонозы. Вызывают крупные водные вспышки в тропических регионах. Единственный резервуар — больной человек.

Генотипы 3 и 4: Зоонозы. Основной резервуар — домашние и дикие свиньи, кабаны, олени. Заражение происходит алиментарным путем (употребление термически необработанного мяса, паштетов, «хамона»), при контакте с животными или переливании препаратов крови. Именно эти генотипы эндемичны для развитых стран, включая Россию.

Эпидемиология

Главный резервуар инфекции — инфицированный человек, выделяющий вирус с испражнениями, особенно активно на ранних этапах заболевания (как при желтушных, так и при безжелтушных формах). Кроме того, доказана роль некоторых млекопитающих, в частности свиней и оленей, как источников возбудителя.

Ведущий механизм передачи реализуется фекально-оральным способом, прежде всего через контаминированную воду. «Взрывной» характер вспышек на эндемичных территориях, специфическая возрастная структура заболевших (доминирование лиц 15–19 лет), слабая очаговость в семьях и повторяющиеся подъемы с цикличностью в 7–8 лет подтверждают водный генез эпидемий. Доказана также возможность алиментарного заражения при употреблении в пищу недостаточно термически обработанных мясных продуктов и субпродуктов (печени) от свиней и оленей, что позволяет относить ВГЕ к зоонозам. Описан также парентеральный путь инфицирования (через переливание компонентов крови, при использовании инъекционных наркотиков). Выраженная восприимчивость отмечается среди мужчин с фоновыми хроническими патологиями печени. Не исключены реинфекции и развитие фульминантных (молниеносных) форм.

Смертность среди общей популяции невысока (около 1%), однако среди беременных (преимущественно II–III триместры, генотип 1) достигает 20–30% вследствие фульминантной печеночной недостаточности. Механизм связан с гормональной иммуносупрессией и снижением экспрессии толл-подобных рецепторов.

Патогенез

Входными воротами для HEV служит желудочно-кишечный тракт. Достигнув тонкого кишечника, вирус по системе воротной и нижней полой вен проникает в печень, где происходит его репликация в гепатоцитах. Вирусемия скоротечна. HEV оказывает прямое повреждающее действие на клетки печени, вызывая некроз отдельных гепатоцитов. Выделяется возбудитель с желчью

обратно в кишечник, однако в кале количество интактных вирусных частиц уменьшено из-за частичного разрушения протеолитическими ферментами (трипсином, химотрипсином). Органом-мишенью служит исключительно печень, внепеченочные поражения нехарактерны. Обсуждается развитие хронической формы инфекции у иммунокомпроментированных лиц. Патогенетические механизмы крайне тяжелого течения у беременных до конца не расшифрованы. Примечательно, что среди всех гепатотропных вирусов HEV уникален своей способностью вызывать угрожающее жизни состояние, провоцируя выкидыши, преждевременное родоразрешение и молниеносный гепатит.

Клиническая картина

Инкубационный период варьирует от 15 до 60 суток. Манифестные проявления схожи с гепатитом А, однако число субклинических вариантов значительно превышает желтушные. Начало болезни чаще постепенное. В преджелтушной фазе (1–9, в среднем 5 дней) пациенты жалуются на астению, диспепсические расстройства (анорексию, тошноту, рвоту) и дискомфорт в правом подреберье. Лихорадочная реакция не входит в число типичных симптомов — субфебрилитет фиксируется менее чем у пятой части больных. К концу этого периода моча темнеет, фекалии обесцвечиваются. Манифестация желтухи не сопровождается улучшением состояния, напротив, интоксикационный синдром (астения, головная боль, сонливость) прогрессирует. В разгар заболевания желтуха может быть интенсивной. Типична гепатомегалия, у 25% пациентов пальпируется увеличенная селезенка. Продолжительность желтушной стадии при неосложненном течении составляет 1–3 недели, а при холестатическом варианте затягивается на месяцы. Лабораторные сдвиги наиболее ярки в начале желтушной фазы: отмечается значительная гиперферментемия (АЛТ, АСТ) и гипербилирубинемия за счет связанной фракции. Выздоровление занимает 1–2 месяца с постепенной нормализацией биохимических маркеров.

Обычно ВГЕ завершается самоизлечением в легкой или среднетяжелой форме. Тяжелое, фульминантное поражение печени, развивается

преимущественно у беременных в последнем триместре. В основе патогенеза лежат обширный некроз гепатоцитов, тромбогеморрагический синдром вследствие острого дефицита факторов свертывания крови, а также массивный гемолиз эритроцитов с гемоглобинурией и острой почечной недостаточностью. Клинически это проявляется резко выраженной интоксикацией, интенсивной болью в правом боку, лихорадкой еще до появления желтухи. Спустя 4-6 дней после иктеричности стремительно прогрессируют симптомы печеночной энцефалопатии вплоть до комы. Прогностически неблагоприятным маркером является гемоглобинурия, которая часто предшествует развитию гемолитико-уремического синдрома и отказу почек.

Второе опасное осложнение — геморрагический синдром с массивными, рецидивирующими кровотечениями (желудочно-кишечными, маточными). Самопроизвольный аборт на этом фоне резко утяжеляет прогноз. Даже если роды произошли в срок, более половины новорожденных погибают в течение первого месяца. Тяжелое течение регистрируется не только у беременных, но и в раннем послеродовом периоде, а также у кормящих женщин.

Смертность среди беременных колеблется в диапазоне 25–70%. У остальных пациентов (мужчины, небеременные женщины) летальность минимальна (0,4–4%). Неблагоприятный прогноз также возможен при наслоении ВГЕ на уже существующие хронические заболевания печени.

Хронизация процесса. Вопреки ранним представлениям, HEV генотипов 3 и 4 способен вызывать хронический гепатит у иммунокомпрометированных пациентов (реципиенты трансплантатов солидных органов, ВИЧ-инфицированные со снижением CD4+ < 200 кл/мкл, пациенты на химиотерапии). Критерий хронизации: персистенция РНК HEV в крови и/или кале более 6 месяцев.

Внепеченочные маски. Спектр внепеченочных проявлений включает:

Неврологические синдромы: синдром Гийена-Барре, невралгическая амиотрофия (Персонейджа-Тернера), энцефалит, менингорадикулит;

Почечные поражения: мезангиопролиферативный гломерулонефрит, мембранопролиферативный гломерулонефрит (часто ассоциирован с криоглобулинемией);

Гематологические нарушения: апластическая анемия, острый панкреатит.

Диагностика

Диагноз верифицируется комплексно с учетом эпиданамнеза, клиники и лабораторных маркеров.

Опорные диагностические критерии включают:

- нахождение в эндемичном районе с употреблением некипяченой воды, контакт с больными желтухой;
- зоонозный анамнез (контакт со свиньями, прием в пищу плохо прожаренного мяса);
- цикличность течения острого гепатита;
- лабораторный синдром цитолиза и холестаза.

Специфическая лабораторная диагностика базируется на выявлении РНК вируса в крови (ПЦР) и серологическом анализе (ИФА). Антитела класса IgM (анти-HEV IgM) появляются в дебюте заболевания и циркулируют в высоких концентрациях 1–2 месяца, после чего их уровень резко падает, и к 3–4 месяцу они часто не определяются. IgG-антитела синтезируются позже, персистируя в крови до 12–15 лет. Обнаружение IgM свидетельствует о текущей острой инфекции, а выявление IgG - о перенесенной ранее.

Лечение

Все пациенты с ВГЕ подлежат обязательной госпитализации в инфекционный стационар. Этиотропное лечение не создано. При легких и среднетяжелых вариантах достаточно базисной терапии: щадящее питание, охранительный режим, оральная или парентеральная дезинтоксикация. Больные с тяжелой формой переводятся в отделение реанимации для проведения интенсивной инфузионной терапии.

Акушерская тактика при ведении беременных с ВГЕ:

- постоянный мониторинг состояния;

- превентивная терапия коагулопатии;
- ранее выявление продромальных симптомов прерывания беременности (тянущие ощущения в пояснице и нижних отделах живота, гипертонус матки, появление сукровичных выделений).

Важно помнить, что любое прерывание беременности в остром периоде ведет к катастрофическому ухудшению прогноза и потому категорически противопоказано. При начавшемся аборте показано полноценное обезболивание, в родах - стремление к максимальному сокращению безводного периода и длительности родового акта.

Показания к выписке

Пациент может быть выписан при разрешении желтухи, нормализации размеров печени (либо стойкой тенденции к их уменьшению) и стабилизации лабораторных показателей (снижении билирубина до нормы и уровня АЛТ, не превышающего 2–3 норм).

Профилактика

Основу профилактики составляют санитарно-гигиенические мероприятия: обеспечение населения качественной питьевой водой, употребление исключительно бутилированной или кипяченой воды, отказ от напитков со льдом и сырых морепродуктов.

Специфическая вакцинопрофилактика разработана: в Китае успешно используется рекомбинантная вакцина. На территории РФ плановая иммунизация против ВГЕ пока не осуществляется.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выбрать один или несколько правильных ответов

1. СТУДЕНТ-МЕДИК, ВЕРНУВШИЙСЯ СО СТАЖИРОВКИ В ДЕЛИ (ИНДИЯ), ГОСПИТАЛИЗИРОВАН С ЖЕЛТУХОЙ. ПРИ СБОРЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО АНАМНЕЗА ВЫЯСНЕНО, ЧТО ОН МЫЛ ФРУКТЫ ПОКУПНОЙ БУТИЛИРОВАННОЙ ВОДОЙ. КАКОЙ ГЕНОТИП ВИРУСА ГЕПАТИТА Е НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТЕН В ДАННОМ КЛИНИЧЕСКОМ СЦЕНАРИИ?

1) генотип 3
2) генотип 4
3) генотип 1
4) генотип 2

2. КАКОЕ ЗВЕНО ПАТОГЕНЕЗА ОБЪЯСНЯЕТ КРАЙНЕ ВЫСОКУЮ ЛЕТАЛЬНОСТЬ ПРИ ЗАРАЖЕНИИ HEV ГЕНОТИПА 1 У ПАЦИЕНТКИ НА 32-Й НЕДЕЛЕ БЕРЕМЕННОСТИ?

1) прямое цитопатическое действие вируса на кардиомиоциты плода
2) нарушение оттока желчи из-за сдавления желчных протоков увеличенной маткой
3) вирус-индуцированный дисбаланс цитокинов (повышение ФНО-α, ИЛ-6) на фоне гормональной перестройки и снижения клеточного иммунитета
4) образование иммунных комплексов «HEV-антиген + HBsAg» у привитых от гепатита B

3. ПАЦИЕНТ ЧЕРЕЗ 2 ГОДА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ, ПОЛУЧАЮЩИЙ ТАКРОЛИМУС, ОТМЕЧАЕТ СЛАБОСТЬ И РОСТ УРОВНЯ АЛТ. ПЦР НА HEV (ПЛАЗМА) ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ. КАКОВА ОПТИМАЛЬНАЯ ПРОТИВОВИРУСНАЯ СТРАТЕГИЯ, СОГЛАСНО МЕЖДУНАРОДНЫМ КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ (EASL)?

1) назначение пегилированного интерферона-альфа (усиление иммунного ответа)
2) немедленная отмена такролимуса и назначение преднизолона
3) редукция дозы иммуносупрессоров (в первую очередь ингибиторов кальциневрина) и, при персистенции, курс рибавирина
4) комбинация софосбувира и велпатасвира

4. В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ ПОСТУПИЛ МУЖЧИНА 40 ЛЕТ С ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ СЛАБОСТЬЮ МЫШЦ КОНЕЧНОСТЕЙ, РАЗВИВШЕЙСЯ СПУСТЯ 10 ДНЕЙ ПОСЛЕ ЭПИЗОДА ДИАРЕИ И ЛЕГКОЙ ЖЕЛТУХИ. МАРКЕРЫ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ A, B,

С ОТРИЦАТЕЛЬНЫ. КАКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НЕОБХОДИМО ПРОВЕСТИ ДЛЯ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ РАСШИФРОВКИ ДАННОГО СИНДРОМА В ПЕРВУЮ ОЧЕРЕДЬ?

1) биопсия икроножного нерва
2) определение Anti-HEV IgM/IgG и РНК HEV в сыворотке
3) МРТ спинного мозга с контрастированием
4) посев кала на иерсинии

5. В РЕГИОНЕ РФ ЗАФИКСИРОВАНЫ СПОРАДИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ГЕПАТИТА Е СРЕДИ ЛИЦ, НЕ ВЫЕЗЖАВШИХ ЗА ПРЕДЕЛЫ ОБЛАСТИ. ВЕТЕРИНАРНАЯ СЛУЖБА ОТМЕЧАЕТ ВЫСОКУЮ ИНФИЦИРОВАННОСТЬ HEV СРЕДИ ПОГОЛОВЬЯ СВИНЕЙ НА МЕСТНОЙ ФЕРМЕ. КАКОЙ ПУТЬ ПЕРЕДАЧИ ИНФЕКЦИИ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА ЯВЛЯЕТСЯ ПРИОРИТЕТНЫМ ДЛЯ ДАННОГО ГЕНОТИПА ВИРУСА (ГЕНОТИП 3)?

1) парентеральный (инъекционные наркотики)
2) трансмиссивный (комары)
3) воздушно-капельный
4) алиментарный (употребление в пищу недостаточно термически обработанной свинины)

6. КАКОЙ СЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ С НАИБОЛЬШЕЙ ВЕРОЯТНОСТЬЮ УКАЗЫВАЕТ НА НЕДАВНО ПЕРЕНЕСЕННЫЙ ОСТРЫЙ ГЕПАТИТ Е У ИММУНОКОМПЕТЕНТНОГО ПАЦИЕНТА, ЕСЛИ ОКНО ВИРЕМИИ УЖЕ ЗАКРЫЛОСЬ?

1) Anti-HEV IgM (+), Anti-HEV IgG (-)
2) Anti-HEV IgM (-), Anti-HEV IgG (+)
3) Anti-HEV IgM (+), Anti-HEV IgG (+)
4) Anti-HEV IgM (-), Anti-HEV IgG (-)

7. У ПАЦИЕНТА С ДИАГНОСТИРОВАННЫМ HEV-АССОЦИИРОВАННЫМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ И КРИОГЛОБУЛИНЕМИЕЙ В БИОПТАТЕ ПЕЧЕНИ ОБНАРУЖЕНА

ВИРУСНАЯ РНК. КАКОЙ МЕХАНИЗМ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК СЧИТАЕТСЯ ВЕДУЩИМ ПРИ ДАННОЙ ПАТОЛОГИИ?

1) отложение неинфекционных вирусных частиц в мезангии
2) иммунокомплексный механизм (депозиты Anti-HEV IgG и антигена вируса)
3) изолированная гиперфильтрация на фоне вазодилатации
4) прямая инвазия вируса в подоциты без участия антител

8. ПРИ СКРИНИНГОВОМ ОБСЛЕДОВАНИИ ДОНОРА КРОВИ В ГЕРМАНИИ ПОЛУЧЕН ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ НА РНК HEV. АНАМНЕЗ БЕЗ ОСОБЕННОСТЕЙ, БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПЕЧЕНИ В НОРМЕ. КАКОВА ОБЩЕПРИНЯТАЯ ТРАНСФУЗИОННАЯ ПОЛИТИКА В ОТНОШЕНИИ ТАКОГО ДОНОРСКОГО ОБРАЗЦА?

1) использовать плазму, но удалить эритроцитарную массу
2) выдать компоненты крови в детские стационары (меньше риск)
3) утилизировать компоненты крови, донор отстраняется от донаций до санации элиминации вируса)
4) выдать компоненты крови без ограничений, так как генотип 3 не патогенен

9. КАКОВ КРИТЕРИЙ, ПОЗВОЛЯЮЩИЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВАТЬ ОСТРЫЙ ГЕПАТИТ Е ОТ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА Е У ПАЦИЕНТА С ПЕРЕСАЖЕННОЙ ПЕЧЕНЬЮ?

1) тяжесть цитолитического синдрома (уровень АЛТ более 10 норм)
2) персистенция РНК HEV в стуле и/или сыворотке крови свыше 6 месяцев
3) появление антител класса IgG к HEV
4) развитие асцита и портальной гипертензии на УЗИ

10. В РОДИЛЬНОЕ ОТДЕЛЕНИЕ КРУПНОГО СТАЦИОНАРА ДЕЛИ ПОСТУПАЕТ БЕРЕМЕННАЯ (СРОК 34 НЕДЕЛИ) С ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ НА ФОНЕ ГЕПАТИТА Е. КАКОВА ОПТИМАЛЬНАЯ ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ДАННОЙ ПАЦИЕНТКИ С ПОЗИЦИИ АКУШЕРСКОЙ И РЕАНИМАЦИОННОЙ СТРАТЕГИИ?

1) пролонгирование беременности до созревания легких плода под прикрытием кортикостероидов
2) интенсивная терапия печеночной недостаточности в полном объеме; экстренное родоразрешение (кесарево сечение) не улучшает прогноз для матери и является методом спасения плода при его жизнеспособности
3) назначение рибавирина в высоких дозах (тератогенность не имеет значения на поздних сроках)
4) гепатопротекторная терапия экстрактами расторопши и немедленное внутривенное введение интерферона

Эталоны ответов к тестовым заданиям

1-3; 2-3; 3-3; 4-2; 5-4; 6-3; 7-2; 8-3; 9-2; 10-2

Ситуационные задачи

Задача 1

Мужчина, 52 года, охотник-любитель. Поступил в стационар с жалобами на пожелтение склер, потемнение мочи, выраженную слабость в правой руке («рука повисла»), онемение в области правого надплечья. Из эпиданамнеза: три недели назад участвовал в охоте на кабана, после чего в компании друзей употреблял в пищу слабо прожаренное мясо и печень добытого животного.

Объективно: Иктеричность кожи и склер. Темная моча. Осветление кала.

Лабораторные данные:

АЛТ: 850 Ед/л, АСТ: 620 Ед/л.

Билирубин общий: 145 мкмоль/л (прямой 85 мкмоль/л).

HBsAg — отриц., Anti-HCV — отриц., Anti-HAV IgM — отриц.

Anti-HEV IgM — положительный.

Вопросы:

1. Какой генотип HEV наиболее вероятен у данного пациента, учитывая эпидемиологический анамнез?

2. Определите степень тяжести.

3. Назначьте план терапии.

Задача 2

Пациентка Ш., 27 лет, срок гестации — 32 недели (беременность первая, до настоящего момента протекала физиологично). Заболевание манифестировало внезапно с подъема температуры до фебрильных цифр (39,0 °С), резкой астенизации, цефалгии, выраженной дурноты, повторных эпизодов рвоты и абдоминального дискомфорта. Стул был неоформленным, кашицеобразным, без патологических примесей. На 4-й день болезни возникла интенсивная иктеричность склер и кожи, зафиксирована ахолия кала и цвет мочи «темного пива». Несмотря на появление желтухи, самочувствие прогрессивно ухудшалось: присоединилась эмоциональная лабильность, инверсия сна (сонливость в дневные часы и инсомния ночью), рецидивирующие носовые и десневые геморрагии.

Из эпидемиологического анамнеза выяснено, что за 6 недель до госпитализации женщина возвратилась из длительной поездки в Республику Таджикистан, где проживала в доме родственников. Со слов больной, воду употребляла только бутилированную или кипяченую, мыла руки регулярно. Контакты с пациентами, имевшими желтушную симптоматику, категорически отрицает, хотя упоминает, что в регионе пребывания отмечались единичные случаи «желтой лихорадки» (так местные жители называли гепатит). Факты незащищенных половых актов, инъекционных косметологических процедур, переливаний крови или хирургических вмешательств за последние полгода отсутствуют.

При осмотре в приемном отделении: состояние расценивается как крайне тяжелое. Лихорадка сохраняется (38,5 °С). Пациентка вялая, адинамичная, сознание на уровне оглушения — на вопросы отвечает после пауз, односложно и часто невпопад, дезориентирована в пространстве и времени. Обращает на себя внимание мелкоразмашистый тремор кистей. Из ротовой полости исходит сладковатый аромат сырой печени (foetor hepaticus). Кожные покровы шафраново-желтые, на туловище и проксимальных отделах конечностей видны множественные петехии, сохраняется подтекание крови из десен.

Аускультативно в легких — везикулярное дыхание, хрипов нет (ЧДД 20/мин). Гемодинамика: тоны сердца ритмичные, приглушены, пульс 102 уд./мин, АД на уровне 100/60 мм рт. ст., что соответствует тахикардии и умеренной гипотонии. Язык обложен белым налетом, суховат. При пальпации живот мягкий, умеренная болезненность локализована в правом подреберье. Нижний край печени пальпируется ровно по реберной дуге, консистенция его мягкая, пальпация чувствительна. Нижний полюс селезенки доступен пальпации. Моча визуально темно-коричневая, стул серо-белого цвета.

Данные лабораторного обследования:

Гемограмма: Hb — 130 г/л, эритроциты — $4{,}0\times10^{12}$/л, цветовой показатель — 0,9; отмечается тромбоцитопения (80×10^{9}/л), лейкоцитоз ($15{,}0\times10^{9}$/л) с выраженным нейтрофильным сдвигом влево (палочкоядерные — 10 %, сегментоядерные — 82 %). Эозинофилы — 1 %, лимфоциты — 6 %, моноциты — 2 %, СОЭ — 25 мм/ч.

Биохимия крови: Обнаружена гипербилирубинемия до 713 мкмоль/л с преобладанием непрямой (несвязанной) фракции над прямой (363 против 350 мкмоль/л). Активность АлАТ — 267 ЕД/л, АсАТ — 334 ЕД/л, коэффициент де Ритиса > 1. Тимоловая проба — 12 ЕД S-H. Резко снижен протромбиновый индекс (30 %), общий белок — 50 г/л, диспротеинемия за счет падения альбуминов (35 %) и роста глобулинов (65 %). Маркеры холестаза: ЩФ — 303 ЕД/л, ГГТП — 71 ЕД/л.

Серологический профиль (ИФА): Отрицательные результаты на маркеры вирусов гепатитов A (анти-HAV IgM/IgG), B (HBsAg, анти-HBs, HBeAg, анти-HBe, анти-HBcor IgM, анти-HBcor total), C (анти-HCV IgM/IgG) и D (анти-HDV IgM/IgG).

Вопросы:

1. Сформулируйте и обоснуйте предварительный диагноз, указав период болезни, клиническую форму и ведущий патофизиологический синдром.

2. Объясните механизм развития неврологической симптоматики (спутанность сознания, тремор) и геморрагического синдрома в данном клиническом случае.

3. Какие специфические лабораторные тесты необходимо провести для верификации этиологии заболевания?

4. Назначьте комплекс неотложных мероприятий интенсивной терапии на догоспитальном этапе и тактику ведения в стационаре.

Эталоны ответов к ситуационным задачам

Задача 1

1. Генотип 3. Связь с употреблением в пищу мяса и субпродуктов кабана - классический зоонозный путь передачи, характерный для спорадических случаев в Европе и умеренном климате.

2. Средняя степень тяжести.

3. Патогенетическая и симптоматическая терапия острого гепатита.

Задача 2

1. Предварительный диагноз:

Острый вирусный гепатит Е, фульминантное течение, тяжелой степени тяжести. Печеночная энцефалопатия II стадии (оглушение, дезориентация, тремор). Геморрагический синдром.

Обоснование: острое цикличное начало с лихорадки и диспепсии с последующей желтухой; усугубление состояния на фоне иктеричности (прорыв печеночного барьера); триада симптомов печеночной недостаточности: энцефалопатия (сонливость, спутанность, инверсия сна), коагулопатия (петехии, кровотечения, ПТИ 30 %) и печеночный запах. Данные биохимии указывают на массивный цитолиз и резкое угнетение белково-синтетической функции. Эпиданамнез (пребывание в эндемичном регионе Средней Азии) в сочетании с беременностью и исключением гепатитов A, B, C, D высоковероятно указывает на E.

2. Патогенез синдромов:

Неврологическая симптоматика (энцефалопатия) обусловлена развитием острой печеночно-клеточной недостаточности. Вследствие массивного некроза

гепатоцитов печень утрачивает способность утилизировать эндогенные нейротоксины (аммиак, меркаптаны, фенолы, ложные нейромедиаторы, ГАМК), поступающие из кишечника. Эти вещества проходят неповрежденный гематоэнцефалический барьер, нарушая церебральную энергетику и нейротрансмиссию, вызывая отек астроцитов и клинически проявляясь от оглушения до комы.

Ключевая причина геморрагического синдрома – резкое снижение синтеза витамин-К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X) в гепатоцитах. Лабораторное отражение – падение протромбинового индекса до критических 30 %. Дополнительный вклад вносит тромбоцитопения потребления и гиперактивность фибринолиза на фоне ДВС-синдрома.

3. Специфическая лабораторная верификация:

Учитывая поздний срок беременности, высокую эндемичность по региону и клинику фульминантного гепатита, приоритетным методом является определение маркеров гепатита Е:

Анти-HEV IgM – основной скрининговый маркер острой инфекции.

Анти-HEV IgG – для оценки давности инфицирования (диагностически значимо нарастание титра в парных сыворотках или высокая авидность при отрицательных IgM).

ПЦР (РНК вируса гепатита Е) в крови и кале – наиболее достоверный метод подтверждения активной репликации, особенно в серонегативном окне или при иммуносупрессии.

4. Лечебная тактика:

Экстренная госпитализация в инфекционный стационар, имеющий отделение реанимации. Оксигенотерапия для профилактики гипоксии гепатоцитов. При выраженной гипотонии – осторожная инфузия коллоидно-кристаллоидных растворов под контролем диуреза. Транспортировка на носилках с возвышенным головным концом во избежание отека мозга.

В стационаре – госпитализация в ОРИТ:

Режим: строгий постельный, исключение белка из энтерального питания (для снижения аммониогенеза), установка назогастрального зонда.

Дезинтоксикация и метаболическая поддержка: инфузионная терапия (глюкозо-калиево-инсулиновая смесь), лактулоза для подавления кишечной флоры и снижения гипераммониемии. Препараты орнитина (L-орнитин-L-аспартат) для связывания аммиака в гепатоцитах. Ингибиторы протонной помпы (профилактика острых язв ЖКТ).

Коррекция коагулопатии: свежезамороженная плазма (СЗП) внутривенно струйно, этамзилат, викасол (витамин К) парентерально.

Борьба с отеком мозга: диуретики (маннитол, фуросемид), ИВЛ в режиме умеренной гипервентиляции при прогрессировании комы.

3.3. Острый вирусный гепатит В

Актуальность

Вирусный гепатит В – это острое инфекционное заболевание с контактным и вертикальным механизмами передачи возбудителя. Гепатит В характеризуется цикличностью течения, преимущественным поражением печени и тенденцией к хронизации. По данным ВОЗ, заболеваемость вирусным гепатитом В остается высокой с неоднородным распределением по регионам мира. Так, в 2022 году насчитывалось 254 миллионов человек, инфицированных вирусом гепатита В. Несмотря на вакцинацию, ежегодно выявляется более миллиона новых случаев гепатита В, и более миллиона в год умирает от этой инфекции. Летальность от гепатита В связана в основном с циррозом печени или раком печени. Россия относится к умеренно эндемичным странам по гепатиту В, что в первую очередь связано с введением широкомасштабной вакцинации против ГВ. В восточной части РФ маркеры вируса гепатита В определяют у 10,0% населения, в западной части у 2,0%. В России заболеваемость гепатитом В снизилась с 2007 года по 2025 год в 16,5 раз. Заболеваемость острым вирусным гепатитом В за 2024 год составила 0,89 на 100 тыс. населения, однако, уровень заболеваемости хроническими формами остается высоким. В 2024 году в РФ зарегистрировано

9,41 случаев хронического гепатита В на 100 тыс. населения. Значительное снижение заболеваемости ОГВ и ХГВ в РФ связано с проведением эффективной программы массовой иммунизации населения с 1997 г.

Этиология

Возбудитель гепатита В - ДНК содержащий вирус, относящийся к семейству Hepadnaviridae, род Orthohepadnavirus. Вирус обладает высочайшей контагиозностью в связи с очень низкой инфицирующей дозой: для заражения достаточно 0,0000001 мл биологической жидкости, содержащей вирус. Вирус гепатита В имеет сферическую форму с диаметром 42-47 нм, окружен оболочкой. Оболочка вируса представляет собой слой фосфолипидов, в котором находится поверхностный антиген HBsAg (Рис. 3). Сердцевина, или ядро (core), находится внутри вируса, и имеет вид многогранника. Формирующие сердцевину белки называют коровым антигеном, или HBcoreAg/ HBcAg. Внутри сердцевины находится вирусная ДНК. Геном вируса представлен двухцепочечной ДНК, реплицирующейся через стадию одноцепочечной РНК. Минус-нить ДНК содержит полную копию генома, плюс-нить ДНК является неполной. Существует четыре открытые рамки считывания (ОРС): ОРС P, ОРС C, ОРС X и ОРС S, из которых транслируются семь белков. P-белок выполняет функции РНК-зависимой ДНК-полимеразы (обратной транскриптазы), ДНК-зависимой ДНК-полимеразы.

Ген S кодирует HBsAg. Важную роль в процессе прикрепления и проникновения вируса внутрь гепатоцита играет участок HBsAg, кодируемый pre-S1 областью. Данный процесс осуществляется за счет прикрепления данного участка к рецептору NTCP на поверхности гепатоцитов. Pre-S2-зона несет информацию об участке, необходимом для первичного прикрепления вирусной частицы к мембране гепатоцита. HBsAg нейтрализуется специфическими антителами (анти-HBs), что определяет тактику специфической профилактики заболевания с помощью гипериммунного иммуноглобулина, содержащего анти-HBs, или вакцин на основе рекомбинантного HbsAg.

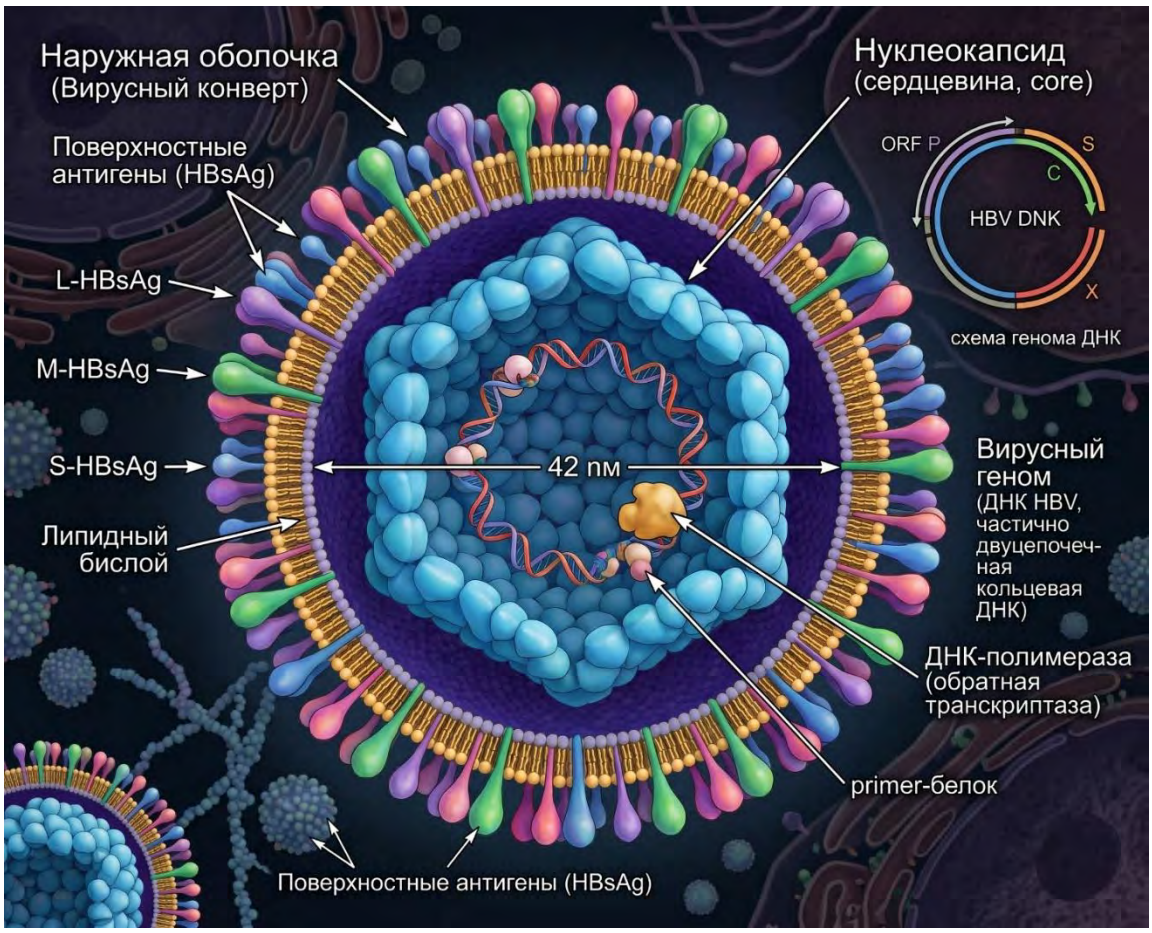


Рис. 3. Строение вируса гепатита В (HBV). Сгенерировано нейросетью Nano Banana 2

Ген С кодирует HBeAg, в то время как полная ОРС С, представленная участками С и pre-С, кодирует HBcAg. Ген Х кодирует HBxAg, который играет важную роль в хронизации гепатита В и развитии первичного рака печени.

В диагностике гепатита В имеют значение 3 основных антигена: поверхностный (HBsAg), сердцевинный (HBcAg) и Е (HBeAg). HBsAg является скрининговым маркером инфицирования ВГВ. HBcAg может быть обнаружен только при морфологическом исследовании биоптатов или аутопсийного материала печени и не определяется в сыворотке крови. HBeAg не входит в структуру вируса, но его выявление в сыворотке крови свидетельствует об активной репликации ВГВ.

Анализ нуклеотидных последовательностей S и пре-S гена позволил выделить десять генотипов вируса, имеющих буквенные обозначения от А до J. Сочетание антигенных детерминант поверхностного антигена (HBsAg) позволило выделить 8 субтипов вируса. Распространение генотипов и субтипов

имеет географические особенности. В Российской Федерации распространены генотипы A, C и D. Генотип D доминирует в большинстве субъектов Российской Федерации. Частота выявления генотипа D в Европейской части России достигает 90%. Генотипы A и C имеют меньшую частоту встречаемости. Лабораторный мониторинг генотипов вируса ВГВ имеет эпидемиологическое значение, так как позволяет установить случаи завоза инфекции. Заражение разными генотипами имеет и клиническое значение, так как генотипы A и C чаще приводят к хронизации и формированию цирроза или рака печени.

Вирус гепатита В высоко устойчив во внешней среде: так, в плазме и других препаратах крови вирус сохраняется годами, при температуре -20 °С – 15 лет и более. На постельных принадлежностях, медицинских инструментах, загрязненных сывороткой крови, при хранении при комнатной температуре вирус жизнеспособен несколько месяцев. Вирус погибает при кипячении в течение 30 мин., при нагревании до 60 °С в течение 10 ч. Вирус чувствителен к перекиси водорода, хлорамину, формалину и другие дезинфицирующим средствам в соответствующей концентрации. ВГВ устойчив к кислотам, но инактивируется в щелочной среде.

В последние годы накоплена информация о наличии мутантных генераций возбудителя. Клиническое значение имеют pre-core мутанты, вызывающие неблагоприятное течение заболевания.

Эпидемиология

Вирусный гепатит В – строгий антропоноз. Источниками НВ-вирусной инфекции являются больные любой формой острого и хронического гепатита В (ОГВ, ХВГВ).

Наибольшую эпидемиологическую опасность представляют больные хроническим гепатитом В, особенно HBeAg-позитивные. Больной острой формой заразен уже за 2 - 8 недель до появления признаков заболевания. Заразность при острой форме сохраняется в преджелтушном, желтушном периодах, и даже в период ранней реконвалесценции. В общей сложности заразный период может продолжаться до 3 -х месяцев. Больные ХВГВ являются

эпидемиологически опасными в течение всей жизни. Также представляют опасность больные безжелтушными и субклиническими формами ОВГ. Во всех биологических жидкостях больного ВГВ можно выделить ДНК вируса, однако, эпидемиологическую опасность представляют кровь, сперма, реже-вагинальное отделяемое, и не исключается слюна.

Механизмы заражения: контактный и вертикальный. Контактный механизм реализуется при попадании инфицированной крови, спермы или вагинального секрета через поврежденные кожные покровы или слизистые оболочки. Кровь содержит максимальные концентрации вируса, далее по убывающей идут сперма, вагинальный секрет, слюна. Как при всех гемоконтактных инфекциях, при гепатите В все пути передачи инфекции делят на 2 группы: естественные и искусственные. Естественные пути- это эволюционно сложившиеся пути, которые обеспечивают сохранение возбудителя как биологического вида. К естественным путям относятся вертикальный (от матери к ребенку внутриутробно или при рождении), половой, контактно-бытовой (или кровно-контактно-бытовой).

Вертикальный путь реализуется чаще всего интранатально, во время родов. Источниками инфекции новорожденных являются женщины, больные острым гепатитом в 3-м триместре беременности, особенно при наличии у них НВе-антигенемии, а также больные ХВГВ. Трансплацентарное заражение встречается редко, не более чем в 2% случаев. При вертикальном заражении риск хронизации у детей выше 90%. Оперативные роды путем кесарева сечения уменьшают риск инфицирования ребенка на 30%.

Половой путь передачи реализуется при гетеросексуальных и гомосексуальных контактах и при отсутствии способов барьерной контрацепции. При гетеросексуальных контактах имеет значения травматизация половых путей. При гомосексуальных контактах риск повреждения слизистой прямой кишки очень высок. При поцелуях заражение происходит редко, только при наличии повреждений и заболеваний десен у обоих партнеров.

Контактно-кровяно-бытовой путь передачи реализуется при тесных внутрисемейных контактах, например, при совместном использовании предметов личной гигиены, контаминированных кровью больного (зубные щетки, бритвенные и маникюрные приборы, мочалки, расчески и пр.) и наличии микротравм кожи и слизистых.

Группами повышенного риска заражения гепатитом В при естественных путях передачи вируса являются: новорожденные от матерей с острым или хроническим гепатитом В, непривитые лица, имеющие нескольких половых партнеров, непривитые члены семей больных гепатитом В, непривитые лица из учреждений круглосуточного пребывания (интернаты, дома ребенка, и др.), непривитые лица, злоупотребляющие алкоголем.

Искусственный путь передачи ВГВ (или артифициальный) - реализуется при проведении различных инвазивных медицинских и немедицинских манипуляций, связанных с повреждением кожи и слизистых.

Заражение в медицинских организациях связано с использованием многоразового нестерильного и контаминированного кровью многоразового медицинского инструментария и оборудования. Заражение при гемотрансфузиях в настоящее время встречается редко в связи с тестированием доноров на гепатиты В и С, карантинизацией плазмы. Заражение возможно при трансплантации органов. Артифициальный путь заражения вне ЛПО связан с внутривенным введением психоактивных веществ, при проведении татуажа, пирсинга, ритуальных обрядов и других процедур, связанных с нарушением целостности кожных покровов и слизистых.

К группам риска при артифициальном заражении относятся потребители инъекционных наркотических средств; реципиенты крови и других биологических материалов (сперма, ткани, органы); медицинский персонал; больные, подвергающиеся инвазивным методам обследования и лечения; пациенты отделений гемодиализа и онкогематологии, лица в результате нанесения татуировок, пирсинга, и др.

Вспышки ГВ в настоящее время редки в связи с массовой иммунизацией против ВГВ в нашей стране. Заболеваемость острым гепатитом В встречается в основном в старших возрастных группах среди невакцинированных лиц.

Иммунитет после перенесенного острого гепатита В стойкий, пожизненный.

Патогенез

Вирус через кровь попадает в печень. На гепатоцитах имеются рецепторы NTCP, к которым прикрепляется HBV- вирус. Нуклеокапсид вируса проникает в ядро гепатоцита, где образуются ковалентно- замкнутые кольцевые ДНК, которые в свою очередь, служат матрицей для матричной РНК. С помощью обратной транскриптазы образуется сердцевинный комплекс (core) с HBcAg и формируется нуклеокапсид нового вируса. Часть новых нуклеокапсидов поступает в ядро гепатоцита для восполнения ковалентно -замкнутых кольцевых ДНК, а другая часть нуклеокапсидов собирается в полноценные вирионы с HBs-Ag, и секретируются в кровь. Жизненный цикл вируса представлен на рис. 4.

Антигены вируса экспрессируются на поверхности гепатоцитов и распознаются цитотоксическими Т-лимфоцитами, в результате чего киллерные клетки лизируют пораженные гепатоциты. При остром гепатите В реализуются два механизма элиминации вируса: цитолитический (некроз гепатоцитов с помощью Т-киллеров) и нецитолитический (активация провоспалительных цитокинов с дестабилизацией прегеномной РНК вируса). Также цитотоксические Т-лимфоциты запускают апоптоз инфицированных гепатоцитов, предотвращая высвобождение из них новых вирионов. Гуморальный иммунный ответ характеризуется образованием антител к основным антигенам (анти-HBsAg, анти- HBcAg и анти-HBeAg). Свободная циркуляция антигенов прекращается. Иммунные комплексы фагоцитируются и выводятся из организма. Большое количество этих комплексов формирует аутоиммунные реакции.

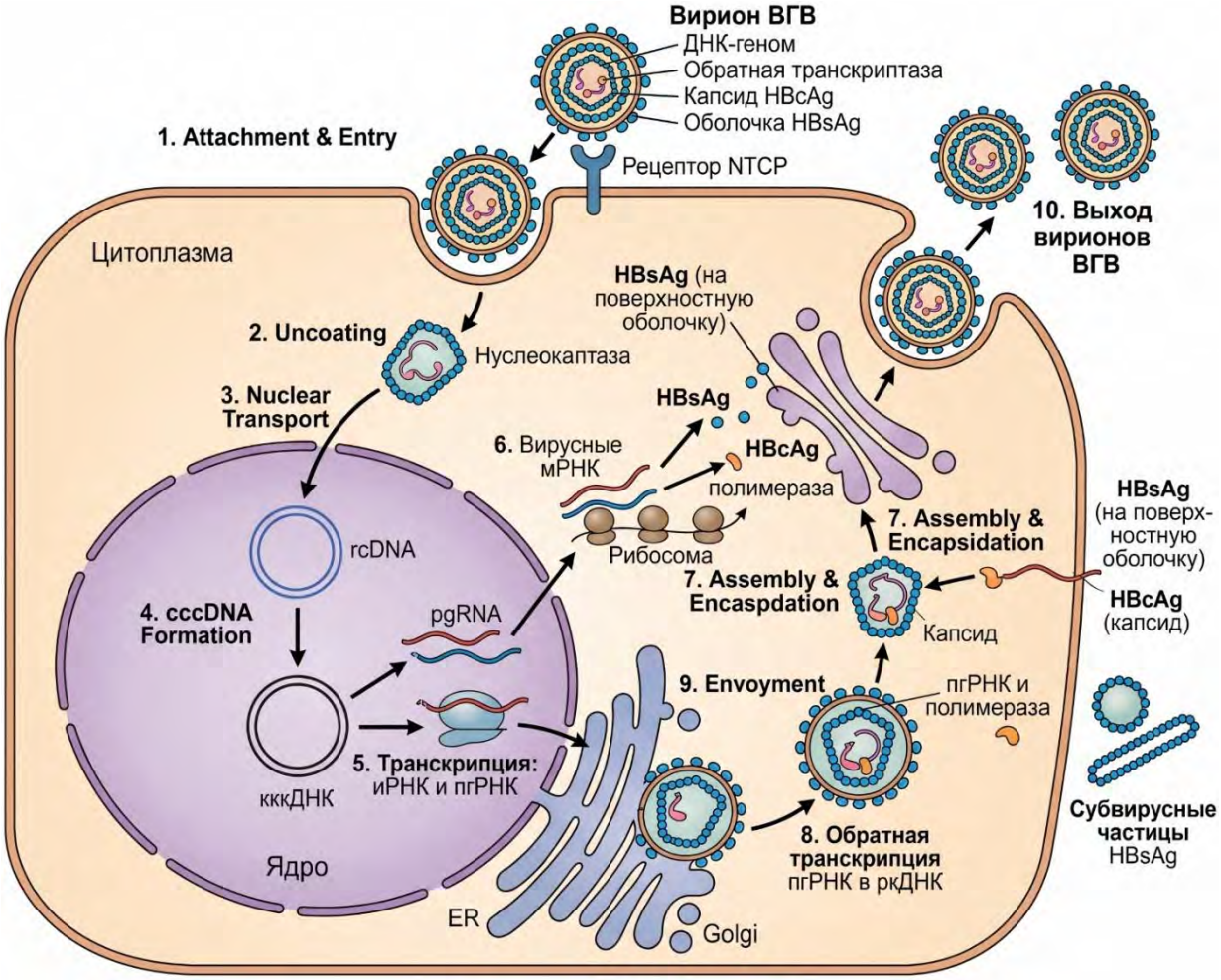


Рис. 4. Жизненный цикл вируса гепатита B (HBV). Сгенерировано нейросетью Nano Banana 2

Клиническое течение и исход заболевания определяются иммуногенетическими особенностями пациента. В случае преобладания клеточного иммунного ответа с участием цитотоксических лимфоцитов и провоспалительных цитокинов- IFN-γ, IL-2, TNF заболевание протекает по типу самолимитирующей инфекции с полной элиминацией возбудителя. В случае преобладания гуморального иммунного ответа с участием провоспалительных цитокинов IL-4, IL-10 (которые подавляют цитотоксичекие реакции киллерных клеток) полной элиминации возбудителя не происходит, и заболевание принимает хроническое течение. В случае избыточного апоптоза и некроза гепатоцитов развивается фульминантная форма гепатита с неблагоприятным исходом.

Морфология острого гепатита В представлена всеми видами некроза: фокальный с поражением единичных гепатоцитов (соответствует легкой или

безжелтушной форме), зональный с поражением групп гепатоцитов (соответствует среднетяжелому течению), субмассивный (соответствует тяжелому течению), массивный (при фулминантной форме). Гистологическая картина характеризуется баллонной дистрофией гепатоцитов, разрушением терминальной пластинки, инфильтрацией портальных трактов мононуклеарами, пролиферацией клеток Купфера.

Классификация, клиника

Коды по МКБ-10

В16. ОВГВ

В-16.2. ОВГВ без дельта агента с печеночной комой

В-16.9. ОВГВ без дельта агента без печеночной комы

Клинические формы ОВГВ:

- Желтушная типичная (с преобладанием синдрома цитолиза)
- Желтушная холестатическая
- Безжелтушная
- Стертая
- Субклиническая (иннапарантная)

Степень тяжести: легкая, средней тяжести, тяжелая

Длительность течения: острое до 3 месяцев, затяжное (3-6 мес).

Характер течения: неосложненный, с осложнениями (острая печеночная энцефалопатия, геморрагический синдром с кровотечениями, воспаление желчевыводящих путей), с обострением, с рецидивом.

Инкубационный период продолжается от 45 до 180 дней. Заболевание начинается с преджелтушного (продромального) периода длительностью от 1 до 30 дней, в среднем 7-14 дней. Преджелтушный период может протекать по артралгическому варианту, диспептическому, астено-вегетативному или смешанному, редко- по гриппоподобному. Перед появлением желтухи темнеет моча. С появлением желтухи самочувствие ухудшается. Нарастает интоксикация: усиливается выраженность диспептического синдрома, появляется головная боль. Желтуха также нарастает. Моча темного цвета, кал обесцвечивается.

Появляются признаки геморрагического синдрома: кровоизлияния в местах внутривенных инъекций, носовые кровотечения, у женщин меноррагии и метроррагии. Холестатический синдром проявляется кожным зудом, длительностью и интенсивностью желтухи. Желтушный период продолжается от одной недели до 2-х месяцев, в среднем 3-4 недели. Выздоровление продолжается 3-6 месяцев. Критерии определения степени тяжести одинаковы при всех острых вирусных гепатитах: уровень билирубинемии, наличие и выраженность геморрагического синдрома, уровень ПТИ/МНО.

Исходы ОВГВ. Чаще всего ОВГВ заканчивается выздоровлением. Выздоровление может быть полным и с остаточными явлениями в виде фиброза. Менее, чем в 10%, возможна хронизация процесса. В случае фулминантного течения исход неблагоприятный, летальность высокая.

Диагностика

Лабораторная диагностика. Общеклинические исследования крови и мочи. Биохимический анализ крови. Коагулограмма. Общий белок и уровень альбумина.

Экспресс-тесты (быстрые тесты): иммунохроматография, петлевая изотермическая амплификация (Loop mediated isothermal amplification, LAMP). Экспресс-тесты, основанные на определении HBsAg в сыворотке крови могут применяться в экстренных ситуациях: трансплантология, донорство, приемное отделение (госпитализация для экстренных вмешательств), аварийные ситуации. Результаты экспресс- тестирования являются ориентировочными, но не окончательными, и должны подтверждаться «классическими» методами верификации.

Верификация диагноза гепатита В проводится с помощью серологических тестов для определения антител и антигенов HBV методом ИФА или ХЛИА(иммунохемилюминесцентный анализ): Анти-HBc IgM, IgG, HBsAg, HBeAg, Анти-HBe, Анти-HBs, и молекулярно-биологического исследования методом ПЦР для выявления ДНК ВГВ. Первичный скрининг ГВ заключается в выявлении в крови HBsAg методом ИФА, а не на ПЦР-тесте с определением ДНК

ВГВ, так как имеются случаи выявления HBsAg при отрицательном результате ПЦР на ДНК ВГВ. Синтез HBsAg в сотни и тысячи раз превышает продукцию зрелых вирионов, содержащих вирусную ДНК. Однако, выявление ДНК ВГВ позволяет диагностировать мутантные штаммы ВГВ, когда другие маркеры в сыворотке крови отсутствуют. В инкубационном периоде можно обнаружить HBsAg, HBeAg. В желтушном периоде HBeAg исчезает, но появляются Анти-HBe. Самый главный маркер острой инфекции – Анти-HBc IgM, появляются в последние дни инкубации и сохраняются даже в период реконвалесценции. Через 3-6 месяцев они исчезают и «переключаются» на Анти-HBc IgG, которые потом циркулируют пожизненно. Anti-HBs появляются в крови в период реконвалесценции после прекращения HBs-антигенами и свидетельствуют о выздоровлении, также циркулируют пожизненно. Лица, у которых впервые выявлен HBsAg или ДНК ВГВ, должны быть обследованы на наличие анти-HDV IgG (лабораторный маркер гепатита D).

Методы визуализации. УЗИ органов брюшной полости (диффузные изменения паренхимы печени, изменения размеров печени, наличие внутрипеченочного холестаза). Для дифференциального диагноза: КТ/ МРТ органов брюшной полости.

Лечение

Госпитализация обязательна (для дифференциальной диагностики, а также в связи с непредсказуемостью характера течения ОВГВ).

Режим: постельный в период желтухи; после исчезновения симптомов интоксикации- полупостельный. Диета щадящая.

Этиотропная терапия – при тяжелом течении с ОПЭП или без ОПЭП или фульминантном течении. Энтекавир – 0,5 мг/сутки или тенофовир 300 мг/сутки внутрь. Длительность лечения: до исчезновения HBsAg и исчезновения DNA HBV, затем еще 1 год.

Патогенетическая терапия: базисная терапия аналогична терапии других острых вирусных гепатитов. Дезинтоксикационная терапия (инфузии полиионных растворов, реамберин), энтеросорбенты, лактулоза.

Антихолестатическая терапия при холестазе; урсодезоксихолевая кислота – 10 мг/кг/сут 1 раз в сутки. Для лечения геморрагического синдрома: показано использование ингибиторов протеаз и фибринолиза (раствор эпсилон - аминокапроновой кислоты по 250 мг два раза в сутки, этамзилат 250 мг/сутки; апротинин**).** Кортикостероиды (преднизолон в/в 100 мг/ сутки): при тяжелом течении, осложненном ОПЭП; или без ОПЭП, но при угрозе развития осложнений.

Трансплантация печени при фульминантном течении ОВГВ.

Критерии выписки из стационара: снижения уровня билирубина в крови до 40 мкмоль/л, повышения протромбинового индекса до 80%, снижения уровня аланинаминотрансферазы менее 150 Ед/л.

Профилактика

1. Неспецифическая (тестирование крови, стерилизация мед. инструментов и т.д.)

2. Специфическая (плановая)

Вакцины: Моновакцины - Регевак (Россия), Энджерикс В. Комбинированные для детей 1-го года жизни: Комбиотех, Инфанрикс-Гекса. Плановая иммунизация проводится в соответствии с национальным календарем профилактических прививок. Первые 24 часа жизни ребенка – первая прививка, в 3 месяца – вторая, в 6 месяцев – третья прививка. Плановая иммунизация взрослых по схеме: 0-1-6 мес. Детей, родившихся от матерей с любой формой гепатита В, вакцинируют по схеме 0-1-2-12 мес. Вакцины от гепатита В – рекомбинантные, содержат HBsAg, сорбированы гидроокисью алюминия, вводятся внутримышечно. Напряженный поствакцинальный иммунитет формируется через 1 месяц после последней прививки. Ревакцинация (т.е. проведение повторно полного курса вакцинации) показана пациентам на гемодиализе. Медработникам необходимость ревакцинации определяют с помощью ежегодного тестирования на Anti-HBs. Защитный титр – 10 мМе/мл. При снижении концентрации Anti-HBs менее 10 мМе/мл медработнику проводится вакцинация одной дозой вакцины.

Экстренная специфическая профилактика (постэкспозиционная): коммерческие препараты «гепатект» и «антигеп», содержат высокую концентрацию Anti-HBs, вводятся внутривенно, защищают на 1-1,5 месяца.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выбрать один или несколько правильных ответов

1. ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР ОСТРОГО ГЕПАТИТА В

1) anti-HBs
2) anti-HCV –IgG
3) anti-HBcor-IgM
4) RNA HCV
5) RNA HAV

2. КАКОЙ ПРЕПАРАТ ПРИМЕНЯЮТ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГЕПАТИТА В

1) хаврикс
2) энцевир
3) регевак
4) пентаксим
5) ротатек

3. УКАЖИТЕ ПРАВИЛЬНОЕ УТВЕРЖДЕНИЕ В ОТНОШЕНИИ ИСХОДОВ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

1) острый гепатит В всегда заканчивается хронизацией
2) наиболее благоприятный прогноз для выздоровления при коинфекции ВГВ+ВГД
3) острый гепатит В в большинстве случаев заканчивается выздоровлением
4) после перенесенного ОВГА формируется длительное вирусоносительство
5) исход любого вирусного гепатита зависит от генотипа вируса

4. ПРИ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ В

1) преджелтушный период ОВГВ 15- 90 суток

2) при остром ВГВ всегда развивается геморрагический синдром

3) тяжесть течения болезни коррелирует с уровнем МНО

4) для ВГВ характерна высокая лихорадка в желтушном периоде

5) чаще всего регистрируются безжелтушные формы ОВГВ

5. В ЭПИДАНАМНЕЗЕ БОЛЬНОГО ГЕПАТИТОМ В ХАРАКТЕРНО

1) употребление воды из открытых водоемов

2) незащищенный сексуальный контакт

3) употребление кокаина

4) донорская сдача крови

5) использование общей бритвы с больным гепатитом А

6. СХЕМЫ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГЕПАТИТА В

1) 0-2-6-8 месяцев

2) 0-14-30 дней

3) 0-1-2-12 месяцев

4) 0-3-6 месяцев

5) 0-1-6 месяцев

7. ВЫБЕРИТЕ ПРАВИЛЬНЫЕ УТВЕРЖДЕНИЯ В ОТНОШЕНИИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В

1) в продромальном периоде характерен артралгический синдром

2) в желтушном периоде у всех имеется выраженный зуд кожи

3) гриппоподобный синдром наиболее характерен для гепатита В

4) в группе риска по заражению ВГВ пациенты ожоговых центров

5) лихорадка наиболее характерна для вирусного гепатита В

8. В ИНКУБАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ОСТРЫЙ ВГВ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ СЛЕДУЮЩИМИ МАРКЕРАМИ

1) HBsAg, anti-HBc-IgG

2) HBsAg, HBeAg

3) HBsAg, anti-HBe IgG

4) HBeAg, anti- HBe IgM

5) HBeAg, anti- HBe IgG

9. ВЫБЕРИТЕ ОДИН ИЛИ НЕСКОЛЬКО ПРАВИЛЬНЫХ ОТВЕТОВ.

1) гепатит В может начинаться с диареи.
2) при легком течении ВГВ размеры печени уменьшаются
3) в преджелтушном периоде ВГВ отсутствуют какие-либо клинические симптомы, свидетельствующие о поражение печени
4) осложнение ОВГВ- печеночная кома
5) при остром ВГВ повышается активность сывороточных ферментов

10. В СЛЕДУЮЩЕМ ЗАДАНИИ ЗАКОНЧИТЕ ПРЕДЛОЖЕНИЕ, ВПИСАВ ВМЕСТО МНОГОТОЧИЯ ПРАВИЛЬНЫЙ ОТВЕТ:

При ВГВ состояние больного после появления желтухи, как правило…

Эталоны ответов к тестовым заданиям

1-3; 2-3; 3-3; 4-3; 5-2; 6-3, 5; 7-1, 4; 8-2; 9-4, 5; 10- не улучшается.

Ситуационные задачи

Задача 1

Больная 47 лет, частный предприниматель, обратилась к врачу с жалобами на слабость, плохой аппетит, тяжесть в правом подреберье, темный цвет мочи. Заболевание началось около 2-х недель назад, когда больная стала отмечать слабость, повышенную утомляемость, сонливость днем, боли в коленных и локтевых суставах. В последующие дни ухудшился аппетит, появилось отвращение к еде, к запахам пищи. Работать не могла, плохое самочувствие связала с переутомлением на работе, ничем не лечилась. Сегодня окружающие заметили желтушность склер.

Эпиданамнез: контакт с инфекционными больными отрицает. Разведена. Живет с сыном 15 лет, он здоров. Медицинские вмешательства за последние 6 месяцев отрицает.

Объективные данные: Состояние средней тяжести. Кожные покровы и склеры желтушной окраски. Суставы внешне не изменены. В легких везикулярное дыхание. Тоны сердца ритмичные, чсс – 76 в мин., А/Д – 110/70. Печень эластичной консистенции выступает на 1 см из-под края реберной дуги. Моча темная, кал светло-желтого цвета.

Вопросы:

1. Сформулируйте и обоснуйте предварительный диагноз.

2. Составьте план лабораторного обследования для верификации диагноза.

3. Что следует уточнить в эпиданамнезе?

Задача 2

Больной А., 42 года, водитель, заболел 29.11. остро: Т – 38,0-38,5, тошнота, рвота, резкая слабость, боли в крупных суставах. На 7-й день болезни появилась желтуха. На 8-й день болезни больной госпитализирован с жалобами на полное отсутствие аппетита, тошноту и рвоту. При осмотре больной вялый, засыпает во время разговора. Объективно: тахикардия до 92 в 1 мин., язык сухой, обложенный. Живот слегка вздут, но болезненности нет; была обнаружена увеличенная печень (по Курлову 14х10х 10 см). Общий билирубин при поступлении 180 мкм\л(прямой -114, непрямой- 66), АЛТ – 2419ед\л, протромбиновый индекс -44%. В ИФА обнаружен HBs –антиген и анти HBcor-IgM. В эпиданамнезе удалось выяснить, что больной является противником любых прививок. Часто уезжает «на Север» работать вахтовым методом.

Вопросы:

1. Обоснуйте диагноз с указанием формы и степени тяжести.

2. Какие дополнительные исследования следует провести?

3. Что следует уточнить в эпиданамнезе у данного больного?

Эталоны ответов к ситуационным задачам

Задача 1

1) В16. Острый вирусный гепатит В, желтушная форма, средней степени тяжести.

2) Анализ крови методом ИФА на Анти-HBc IgM, IgG, HBsAg, HBeAg, Анти-HBe; анализ крови методом ПЦР на ДНК HBV.

3) Наличие незащищенных сексуальных контактов за последние 6 месяцев, вакцинация от ВГВ.

Задача 2

1) В16.2 Острый вирусный гепатит В, желтушная форма, тяжелое течение, острая печеночная энцефалопатия, стадия 1.

2) Исследование крови на маркеры ВГД (ИФА и ПЦР); психометрический тест связи чисел; биохимическое исследование на общий белок и альбумин; УЗИ органов брюшной полости.

3) Наличие татуировок, сделанных за последние 6 месяцев, незащищенные сексуальные контакты, медицинские вмешательства, употребление психоактивных веществ внутривенно за последние 6 месяцев.

3.4. Острый вирусный гепатит D

Актуальность

Острый вирусный гепатит D (ВГD, гепатит дельта) — тяжёлое заболевание печени с неблагоприятным прогнозом, которое всегда развивается на фоне инфекции вирусом гепатита В (HBV). Совместное инфицирование двумя вирусами провоцирует более тяжёлое поражение печёночной ткани: болезнь развивается стремительнее, а вероятность возникновения цирроза и печёночной недостаточности существенно возрастает. Согласно статистике по России, вирус гепатита D (ВГD) диагностируют в 0,2–0,3% случаев среди всех острых и хронических форм гепатита В. В мировом масштабе HDV инфекция встречается примерно у 5% носителей HBs антигена — это соответствует 15–20 млн. человек. Особенно высокая распространённость отмечается в восточной части России — до 22 % среди носителей HBsAg, в частности в республиках Тыва и Саха (Якутия).

Этиология

Возбудитель заболевания — hepatitis delta virus (HDV), единственный представитель рода Deltavirus. HDV относится к категории дефектных вирусов. Его частица имеет сферическую форму, а диаметр варьируется в диапазоне 28–39 нм, при среднем значении 36 нм — это делает HDV мельчайшим из известных вирусов (Рис. 5).

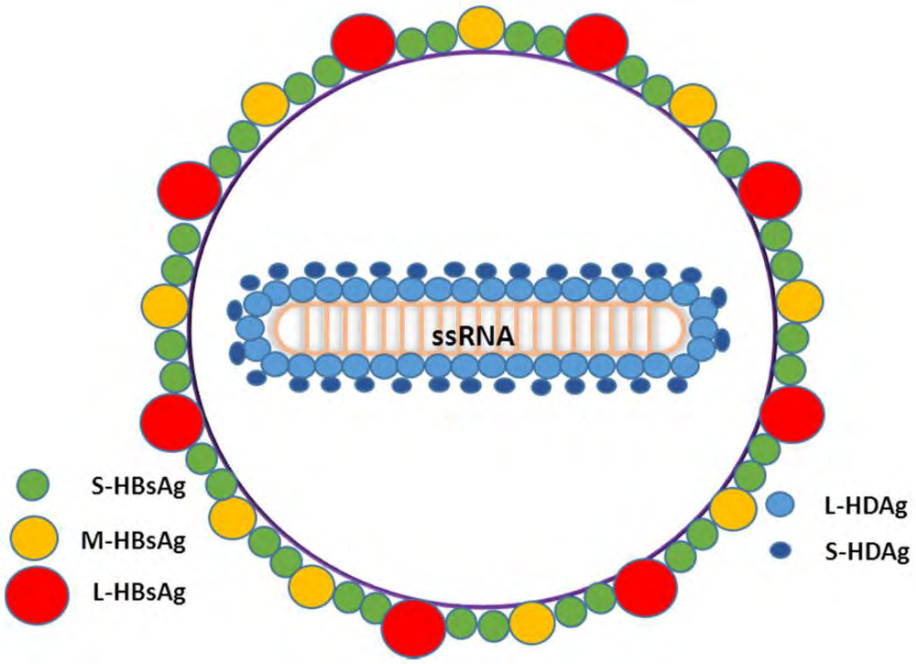


Рис 5. Строение вируса гепатита D (источник https://ru.wikipedia.org)

Внутреннюю структуру вируса образует нуклеокапсид диаметром 18 нм. Он состоит приблизительно из 70 субъединиц дельта-антигена (HDAg) и молекулы РНК HDV. Внешняя оболочка сформирована за счёт поверхностного антигена вируса гепатита B (HBsAg). Геном HDV — это однонитевая кольцевая молекула РНК негативной полярности, включающая около 1700 нуклеотидов. Ключевое ограничение HDV состоит в невозможности самостоятельной репликации: для размножения ему необходим HBV, поставляющий HBsAg (Рис. 6).

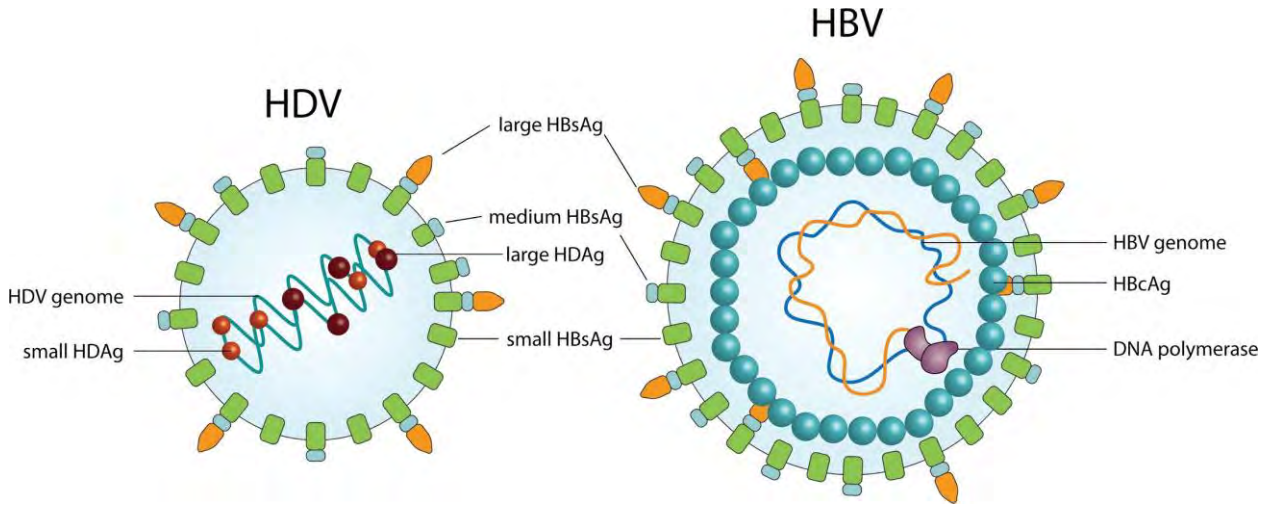


Рис 6. Этиология - вирус гепатита D в сравнении с вирусом гепатита B (источник: https://www.xiahepublishing.com)

Вирус синтезирует две формы дельта антигена:

- HDAg S (малая форма) — критически важна для репликации;
- HDAg L (большая форма) — участвует в сборке новых вирусных частиц.

HDV демонстрирует высокую устойчивость к воздействию высоких температур, кислот и УФ излучения, однако разрушается под влиянием щелочей и протеаз.

Известно 8 генотипов HDV:

- генотип I — распространён в Европе, России и Северной Америке;
- генотипы II и IV — встречаются на Тайване и Японских островах;
- генотип III — характерен для Южной Америки;
- генотипы V–VIII — преобладают в Африке.

Эпидемиология

Главный резервуар инфекции — пациенты с хроническим гепатитом B, одновременно инфицированные вирусом гепатита D (HDV).

Механизмы передачи возбудителя включают:

- парентеральный путь (через контакт с кровью);
- половой путь;
- трансплацентарную передачу (от инфицированной матери к плоду в период внутриутробного развития);
- перинатальный путь заражения.

Повышенный риск инфицирования отмечается у следующих категорий лиц:

- носители HBs антигена и пациенты с хроническим гепатитом B;
- реципиенты компонентов донорской крови (в т.ч. пациенты с гемофилией);
- лица, регулярно подвергающиеся парентеральным медицинским манипуляциям;
- потребители инъекционных наркотиков;
- люди с множественными и незащищёнными половыми контактами, включая мужчин, практикующих секс с мужчинами;

- члены семей инфицированных лиц (особенно дети, находящиеся в тесном бытовом контакте);
- медицинские работники, контактирующие с биологическими жидкостями и потенциально инфицированными пациентами.

Распространённость HDV в РФ составляет 0,2-0,3 % от всех случаев гепатита В, а среди носителей HBsAg в восточной части страны этот показатель достигает 22 %.

Патогенез

Процесс инфицирования начинается с того, что HDV окружает себя оболочкой из HBsAg и проникает в гепатоциты через полимеризованный альбумин. В процессе репликации вирус задействует РНК-зависимые РНК-полимеразы клетки хозяина, осуществляя транскрипцию собственной РНК напрямую, без формирования промежуточных ДНК структур. Повреждение печени происходит за счёт прямого цитопатического действия HDV, при котором некроз гепатоцитов преобладает над воспалительными процессами, а также за счёт иммуноопосредованного механизма, связанного с активацией натуральных киллеров, чья функциональная активность при этом подавлена (Рис. 7, 8).

Вирус гепатита D (HDV) способен ингибировать репликацию вируса гепатита B (HBV): подобное подавление наблюдается у 70–90% пациентов с хроническим гепатитом D и сопровождается формированием HBe-негативного статуса.

Выделяют две клинические формы инфицирования:

- коинфекция — одновременное заражение HDV и HBV, чаще всего характеризующееся острым течением с самостоятельной стабилизацией процесса;
- суперинфекция — присоединение HDV к уже существующей хронической HBV-инфекции, что ведёт к агрессивному прогрессированию заболевания и ускоренному формированию цирроза печени.

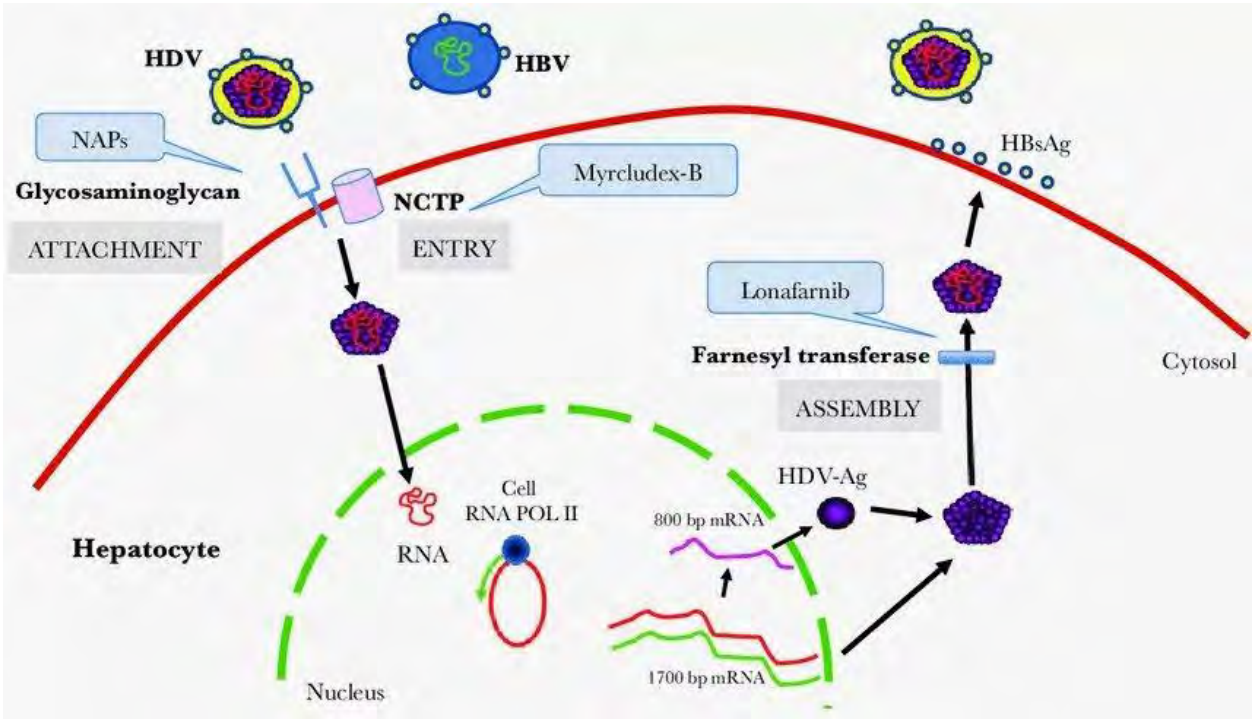


Рис. 7. Патогенез и действие противовирусой терапии (ПВТ) на HDV-инфекцию. Источник: https://www.researchgate.net.

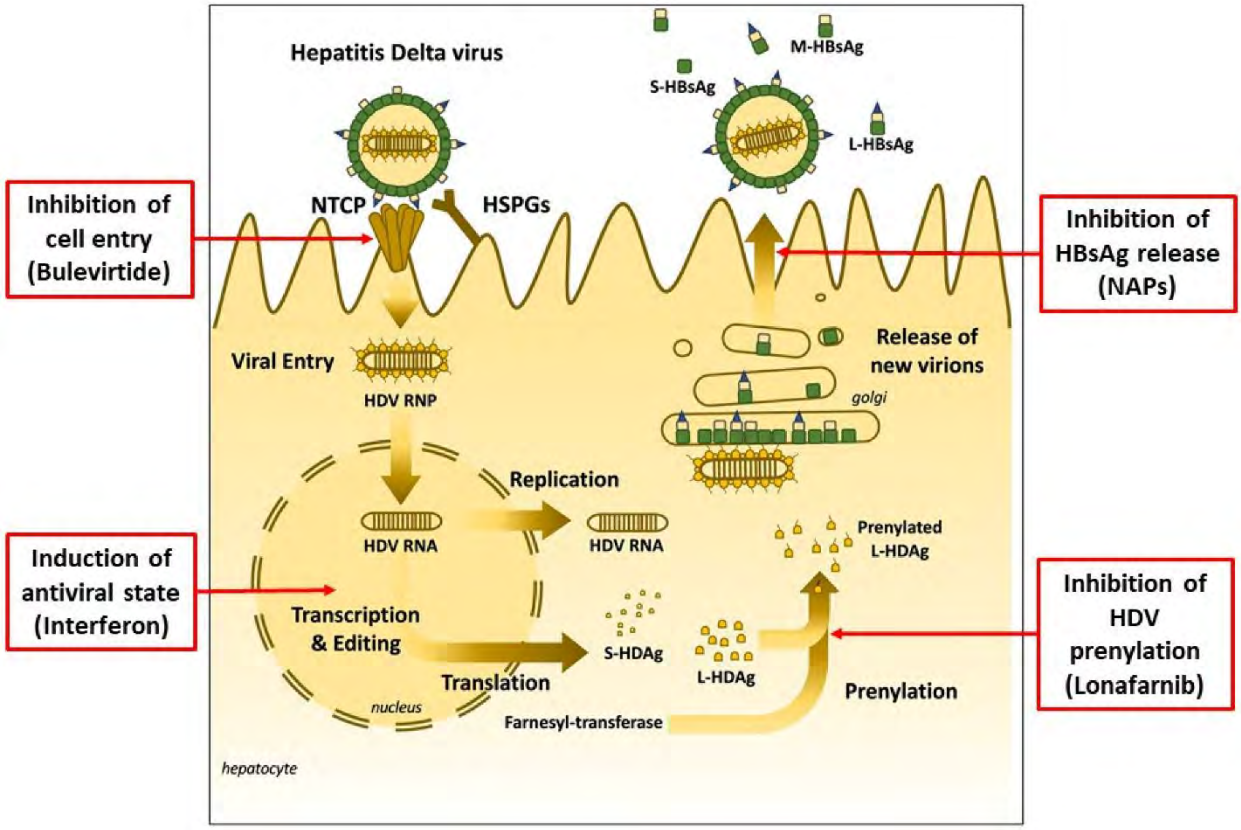


Рис.8. Патогенез и действие противовирусой терапии (ПВТ) на HDV-инфекцию (источник: https://encyclopedia.pub)

Клиника, классификация

Клинические проявления напрямую определяются типом инфекционного процесса.

В случае коинфекции, то есть острого гепатита В с присоединением дельта-агента, инкубационный период варьируется в пределах 6–10 недель. Начало заболевания носит острый характер. Среди типичных жалоб пациентов выделяют: общую слабость; лихорадку (температура тела выше 38∘С фиксируется у 30% больных); артралгии; боли в области правого подреберья; тошноту и рвоту. Продолжительность преджелтушного периода составляет приблизительно 5 дней. В желтушном периоде нарастает интоксикация, появляется кожный зуд, уртикарная сыпь и гепатоспленомегалия. Гипербилирубинемия сохраняется до 1,5 месяцев, а гиперферментемия — до 2-3 месяцев. Течение часто бывает двухволновым с обострением на 18-32-й день, среднетяжёлым или тяжёлым; в 5-25 % случаев развивается фульминантная форма.

При суперинфекции (острой дельта-инфекции у вирусоносителя HBV) инкубационный период короче — 3-4 недели. Преджелтушный период характеризуется бурным началом, лихорадкой и артралгиями, длится до 3-4 дней. В желтушном периоде состояние ухудшается: У пациентов отмечается пролонгированное течение гипербилирубинемии — её продолжительность превышает 2 месяца. Одновременно регистрируются нарушения белково-синтетической функции печени, проявляющиеся снижением уровня альбуминов и ростом концентрации γ-глобулинов. Более чем у 40% больных развивается отёчно-асцитический синдром. Течение волнообразное и прогредиентное, исходы часто неблагоприятны: летальный исход или хронический гепатит (у 80 %) с быстрым развитием цирроза.

Классификация включает разделение по варианту инфекции (коинфекция и суперинфекция) и по тяжести течения (лёгкая, среднетяжёлая, тяжёлая, фульминантная формы).

Коды МКБ-10 для форм гепатита В с дельта инфекцией:

B16.0: острый гепатит В + дельта агент + печёночная кома;

B16.1: острый гепатит В + дельта агент, без печёночной комы;

B17.0: острая дельта суперинфекция на фоне носительства HBV.

Диагностика

Выявление гепатита D начинается с тщательного изучения эпидемиологического анамнеза: врач уточняет, были ли у пациента переливания крови, инъекции наркотиков или иные парентеральные вмешательства — эти факторы существенно повышают риск инфицирования.

Насторожить в плане гепатита D должны следующие клинические проявления:

- внезапное начало болезни с лихорадкой;
- короткий преджелтушный этап;
- суставные боли и дискомфорт в правом подреберье;
- волнообразное течение заболевания;
- увеличение печени и селезёнки;
- наличие отёков и асцита.

Для подтверждения диагноза проводят ряд лабораторных тестов:

- поиск маркеров HBVинфекции (HBsAg, HBeAg, антиHBc IgM) — особенно важен при подозрении на коинфекцию;
- выявление антидельта IgM, которые служат основным индикатором острой дельта инфекции и появляются в первые 1–3 недели заболевания;
- определение анти дельта IgG — они формируются через 1–3 недели после появления желтухи;
- ПЦР с обратной транскрипцией для обнаружения РНК HDV — наиболее точный метод, подтверждающий активную репликацию вируса в первые 1–3 недели желтушного периода;
- биохимический анализ крови, который может показать:
- повышенный уровень билирубина (гипербилирубинемия);

- рост активности печёночных ферментов (гиперферментемия), при этом АСТ превышает АЛТ (коэффициент де Ритиса > 1);
- изменение функциональных проб: повышение тимоловой и снижение сулемовой (чаще при коинфекции), снижение альбуминов и рост γ-глобулинов (чаще при суперинфекции).

Исключают острый гепатит В и обострение хронического гепатита В как наиболее вероятные альтернативные диагнозы.

Лечение

Все пациенты с подтверждённой острой дельта-вирусной инфекцией должны быть госпитализированы для проведения комплексного лечения и мониторинга состояния.

Терапевтическая тактика при острой форме базируется на принципах лечения острого гепатита В. При этом выбор конкретных методов и интенсивность терапии определяются степенью тяжести клинических проявлений у конкретного пациента. Важно подчеркнуть, что назначение глюкокортикоидов в таких случаях строго противопоказано: это связано с прямым цитопатическим действием вируса HDV, которое может усугубиться на фоне применения данных препаратов.

При хроническом течении гепатита D приоритетным направлением терапии становится применение противовирусных средств, направленных на подавление репликации вируса и замедление прогрессирования поражения печени.

Ключевым элементом ведения пациентов после выздоровления является диспансерное наблюдение:

- у пациентов, перенёсших коинфекцию (одновременное заражение HBV и HDV), контроль проводится в течение 1 года после выписки из стационара;
- в случаях суперинфекции (присоединение HDV к уже имеющемуся хроническому гепатиту В), особенно при сохранении HBs антигена и обнаружении антител класса IgG к дельта вирусу (анти HDV IgG), наблюдение

должно быть пожизненным — это позволяет своевременно выявлять признаки прогрессирования заболевания и корректировать лечение.

Профилактика

Основной метод специфической профилактики — вакцинация против гепатита В, поскольку HDV не может реплицироваться без HBV.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выбрать один или несколько правильных ответов

1. КАКОЙ ВИРУС НЕОБХОДИМ ДЛЯ РЕПЛИКАЦИИ HDV?

1) HAV
2) HCV
3) HBV
4) HEV

2. КАК НАЗЫВАЕТСЯ ОДНОВРЕМЕННОЕ ЗАРАЖЕНИЕ HDV И HBV?

1) реинфекция
2) коинфекция
3) суперинфекция
4) микст-инфекция

3. КАКОЙ ГЕНОТИП HDV РАСПРОСТРАНЁН В РОССИИ?

1) II
2) III
3) I
4) V

4. КАКОЙ ОСНОВНОЙ МАРКЕР АКТИВНОЙ РЕПЛИКАЦИИ HDV?

1) HBsAg
2) анти-HBc IgM
3) анти-дельта IgG
4) РНК HDV методом ПЦР

5. КАКОЙ ВАРИАНТ HDV ЧАЩЕ ПРИВОДИТ К ХРОНИЗАЦИИ?

1) коинфекция
2) суперинфекция

3) латентная форма

4) фульминантная форма

6. КАКОВА ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ИНКУБАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПРИ КОИНФЕКЦИИ HDV?

1) 1-2 недели

2) 6-10 недель

3) 6 месяцев

4) 1 год

7. КАКОЙ ЛАБОРАТОРНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ХАРАКТЕРЕН ДЛЯ СУПЕРИНФЕКЦИИ HDV

1) снижение γ-глобулинов

2) повышение сулемовой пробы

3) снижение альбуминов

4) снижение билирубина

8. КАКОЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ИМЕЕТ ДОКАЗАННУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ D

1) глюкокортикоиды

2) антибиотики

3) булевиртид +/- интерферонотерапия

4) гепатопротекторы

9. КАКОЙ ПРОЦЕНТ НОСИТЕЛЕЙ HBSAG В МИРЕ ИНФИЦИРОВАН HDV?

1) 0,1 %

2) 1 %

3) 5 %

4) 20 %

10. КАКОЙ ИСХОД НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТЕН ПРИ СУПЕРИНФЕКЦИИ HDV?

1) полное выздоровлени

2) переход в латентную форму;

3) формирование хронического гепатита с быстрым развитием цирроза;

4) спонтанная элиминация вируса

Эталоны ответов к тестовым заданиям

1-3; 2-2; 3-1; 4-4; 5-2; 6-2; 7-3; 8-3; 9-3; 10-3

Ситуационные задачи

Задача 1

В клинику поступил мужчина 35 лет с анамнезом употребления инъекционных наркотических средств. Пациент отмечает резкое ухудшение самочувствия 4 дня назад. Предъявляет следующие жалобы: общая слабость; тошнота; дискомфорт и боли в проекции печени (правое подреберье); изменение цвета мочи (потемнение); пожелтение кожи. При объективном осмотре констатированы: иктеричность кожных покровов и склер; увеличение размеров печени и селезёнки. Данные лабораторных исследований демонстрируют: общий билирубин 85 мкмоль/л, с преобладанием прямой фракции — 60 мкмоль/л); АЛТ — 2250 Ед/л, АСТ — 1890 Ед/л; повышение тимоловой пробы, гипергаммаглобулинемия; положительные маркеры: HBsAg, анти-HBc IgM, анти-дельта IgM.

Вопросы:

1. Установите клинический диагноз с указанием формы и тяжести заболевания.

2. Обоснуйте диагноз, последовательно сопоставив жалобы, объективные данные и результаты лабораторных тестов.

3. Разработайте план лечебных мероприятий с учётом выявленной патологии.

Задача 2

Женщина 40 лет, носитель HBsAg, поступила с жалобами на резкое ухудшение самочувствия, слабость, отсутствие аппетита, зуд кожи, отёки на ногах. Заболела 3 дня назад. При осмотре: выраженная желтуха, асцит, гепатоспленомегалия. В крови: билирубин — 150 мкмоль/л (прямой — 120 мкмоль/л), АЛТ — 800 Ед/л, АСТ — 900 Ед/л, альбумины — снижены, γ-глобулины — повышены. HBsAg — положительный, анти-дельта IgM — положительный, РНК HDV — обнаружена методом ПЦР.

Вопросы:

1. Поставьте диагноз.
2. Объясните патогенез изменений у пациентки.
3. Определите тактику ведения.

Эталоны ответов к ситуационным задачам

Задача 1

1. Острый гепатит В, с дельта-инфекцией (коинфекция), среднетяжёлая форма.

2. Диагноз обоснован:

- эпидемиологический анамнез (употребление инъекционных наркотиков);
- острое начало, короткий преджелтушный период (4 дня);
- клинические признаки (желтуха, гепатоспленомегалия);
- биохимические изменения (гипербилирубинемия, гиперферментемия, повышение глобулинов крови);
- маркеры инфекции: HBsAg (+), анти-HBc IgM (+), анти-дельта IgM (+).

3. Лечение:

- госпитализация в инфекционный стационар;
- базисная терапия: диета № 5, обильное питьё, постельный режим;
- патогенетическая терапия по тяжести состояния (без глюкокортикоидов);
- динамический контроль биохимических показателей, маркеров репликации вирусов.

Задача 2

1. Острая дельта(супер)-инфекция вирусоносителя гепатита В, тяжёлая форма, с отёчно-асцитическим синдромом.

2. Патогенез:

- у носительницы HBsAg произошло заражение HDV (суперинфекция);
- HDV активно реплицируется на фоне высокого уровня HBsAg;

- прямое цитопатическое действие HDV вызывает массивное поражение гепатоцитов;
- нарушение белково-синтетической функции печени (снижение альбуминов) приводит к отёкам и асциту;
- иммуноопосредованное повреждение усугубляет воспаление.

3. Тактика:

- экстренная госпитализация в отделение интенсивной терапии;
- строгий постельный режим, диета № 5;
- инфузионная терапия для коррекции гипоальбуминемии, дезинтоксикации;
- мониторинг ПВ, МНО, электролитов, креатинина (риск печёночной энцефалопатии);
- при стабилизации состояния — решение вопроса о противовирусной терапии (ИФН или булевиртид);
- консультация трансплантолога (при фульминантном течении — трансплантация печени).

3.5. Острый вирусный гепатит С

Актуальность

Мировое сообщество сталкивается с серьезной проблемой гепатита С: около 170 миллионов человек, или примерно 3% населения планеты, инфицированы вирусом. Эта инфекция занимает лидирующие позиции среди всех вирусных поражений печени, передаваемых парентеральным путем, особенно в США и Европе, составляя от 75% до 95% случаев. В России наблюдается положительная динамика: с 2001 года отмечается постепенное снижение числа новых случаев гепатита С. Более того, в период с 2014 по 2018 годы заболеваемость сократилась в 1,4 раза, что, вероятно, является результатом внедрения комплексных профилактических мероприятий. Тем не менее, хронический гепатит С (ХГС) по-прежнему является самой частой формой среди

впервые выявленных хронических вирусных гепатитов. Несмотря на 20-процентное снижение заболеваемости ХГС с 2009 года и устойчивую тенденцию к дальнейшему уменьшению, он сохраняет свое доминирующее положение в общей структуре вирусных гепатитов. В 2016 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) поставила амбициозную цель – полную ликвидацию вирусных гепатитов к 2030 году. Планы включают радикальное сокращение новых случаев инфицирования на 90% и снижение смертности от гепатита на 65% по сравнению с показателями 2016 года. К 2030 году предполагается охватить этиотропной противовирусной терапией 80% пациентов с различными формами вирусных гепатитов. Ключевыми вызовами в борьбе с гепатитом С остаются его скрытое, часто бессимптомное течение, проявляющееся на поздних стадиях, высокая вероятность перехода острой формы в хроническую и доказанная связь с развитием рака печени.

Этиология

Вирус гепатита С (ВГС), принадлежащий к семейству Flaviviridae и роду Hepacivirus, является сферическим РНК-вирусом. Его генетический материал состоит из одноцепочечной РНК длиной примерно 9600 нуклеотидов.

Вирион ВГС состоит из:

- **Структурных белков**, кодируемых локусами core, El и E2/NS1. Эти белки находятся в составе нуклеокапсида и оболочки, отвечают за вторжение вируса в клетки печени (гепатоциты) и помогают избегать иммунного ответа. Регионы E1 и E2/NS1, известные как гипервариабельные регионы 1 и 2 (HVR1, HVR2), демонстрируют высокую степень изменчивости. Мутации в этих зонах снижают эффективность иммунной защиты от вирусных оболочечных белков.

- **Неструктурных (функциональных) белков**, кодируемых локусами NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B. Эти белки, обладающие ферментативной активностью (включая протеазную и РНК-зависимую РНК-полимеразную), играют критическую роль в репликации вируса. Генотипирование ВГС производится на основе характеристик 5'-нетранслируемой области (5'-UTR) и core-региона. В настоящее время известно 6 основных генотипов и более 100 их

подтипов. Распределение генотипов ВГС варьируется по всему миру. В России чаще всего выявляются генотипы 1, 3 и 2 (в порядке убывания частоты), причем подтип 1b встречается чаще, чем 1a, и подтип 3a преобладает над другими подтипами 3. Генотипы 4-6 в России обнаруживаются редко. Следует подчеркнуть, что ВГС в организме человека существует в виде генетически неоднородной популяции "квазивидов", представляющей собой смесь различных штаммов. Внешняя среда малопригодна для выживания ВГС. Он быстро инактивируется под воздействием физических и химических факторов, включая хлороформ, формалин и ультрафиолетовое излучение. Температурное воздействие также губительно: 30 минут при 60°C или 2 минуты при кипячении приводят к полной гибели вируса.

Эпидемиология

Основным источником гепатита С является инфицированный человек, включая тех, кто находится в инкубационном периоде. Особое значение придается бессимптомным носителям вируса. Передача возбудителя происходит путем прямого контакта с кровью (гемоконтактный механизм), который может реализовываться как естественными, так и искусственными путями.

Естественные пути передачи, такие как передача от матери ребенку (вертикальный) и половой путь, встречаются относительно редко. Вероятно, это связано с невысокой концентрацией вируса в биологических жидкостях. Тем не менее, риск передачи от инфицированной матери новорожденному составляет около 2%, однако эта цифра может увеличиться до 7% при обнаружении вирусной РНК в крови беременной. Употребление наркотиков повышает риск до 10%, а при одновременном инфицировании гепатитом С и ВИЧ (коинфекция) он может достигать 20%. Грудное вскармливание, как правило, не противопоказано, поскольку прямое заражение через грудное молоко не доказано. Однако в случае наличия трещин на сосках следует воздержаться от кормления грудью.

Искусственные пути передачи играют доминирующую роль в эпидемиологии гепатита С. К ним относятся:

1. Переливание инфицированной крови или ее компонентов.

2. Медицинские и немедицинские манипуляции, нарушающие целостность кожных покровов или слизистых оболочек, при использовании контаминированных инструментов, включая эндоскопические и иные инвазивные процедуры.

Особо опасным фактором является внутривенное употребление наркотических веществ без соблюдения санитарных норм, что является причиной заражения у большинства (70-85%) впервые диагностированных случаев. Инфицирование также возможно в результате немедицинских инвазивных процедур, таких как татуировки, пирсинг, маникюр и педикюр, при использовании нестерильного инструментария.

Группы повышенного риска заражения включают:

1. Людей, употребляющих инъекционные наркотики.
2. Пациентов, находящихся на гемодиализе.
3. Пациентов, проходящих длительное стационарное лечение.
4. Медицинских работников, контактирующих с кровью.
5. Реципиенты донорской крови и органов.

Восприимчивость к вирусу гепатита С в значительной степени определяется величиной инфицирующей дозы. Обнаруживаемые в организме антитела не обеспечивают стойкого иммунитета, что допускает повторное заражение. Разработка вакцины затруднена из-за высокой вариабельности генома вируса, поэтому специфическая профилактика отсутствует.

Патогенез

Вирус гепатита С, попадая в кровоток, транспортируется к гепатоцитам, где начинает активно размножаться (реплицироваться). Ключевая роль в захвате клеток-мишеней принадлежит вирусным белкам Е1 и Е2. Процесс проникновения вируса в клетку осуществляется с помощью клеточных рецепторов, таких как SR-B1, DC-SING, L-SING, CD81 и рецепторов липопротеинов низкой плотности, через механизм эндоцитоза. После внедрения в клетку, в ее цитоплазме высвобождается вирусная плюс-РНК. Эта РНК функционирует как матричная РНК, служащая основой для синтеза вирусных

белков. С помощью вирусных протеаз на мембранах эндоплазматической сети формируется комплекс, ответственный за дальнейшую репликацию вируса и сборку новых вирионов. Затем данные вирионы выводятся из зараженных клеток путем экзоцитоза через аппарат Гольджи. Имеются данные, указывающие на возможность репликации вируса гепатита С и за пределами печени, например, в лимфоцитах периферической крови. Вирус гепатита С (HCV) оказывает как прямое цитопатическое действие на гепатоциты, так и опосредованное, вовлекая в патологический процесс клетки иммунной системы. Прямое цитопатическое воздействие вируса и его специфических белков разрушает клеточные мембраны и внутриклеточные структуры гепатоцитов. Помимо этого, иммунная система, реагируя на внутриклеточные антигены HCV, может вызывать аутоиммунные повреждения. Ключевым фактором, определяющим течение и исход инфекции гепатитом С, является эффективность иммунного ответа организма. Однако вирус обладает способностью опережать адаптивный иммунитет. Высокая изменчивость генетического материала HCV позволяет ему ускользать от иммунной системы. Это обеспечивает длительную персистенцию вируса в организме и способствует развитию хронических форм заболевания, таких как хронический гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома. HCV-инфекция также может вызывать экстрапеченочные проявления. Они возникают вследствие иммунопатологических реакций, инициированных вирусом. Эти реакции могут проявляться как клеточным иммунитетом (гранулемы, лимфомакрофагальные инфильтраты), так и гуморальным иммунитетом (иммунные комплексы, приводящие к васкулитам).

Клиническая картина

Согласно МКБ-10 - код диагноза **B17.1** Острый гепатит С

Клиническая классификация острого вирусного гепатита С:

А. По выраженности клинических проявлений:

1. Клинические варианты:

- желтушный;

- безжелтушный;

- стертый.

2. Субклинический (инаппарантный) вариант.

Б. Формы по степени тяжести:

- легкая;

- среднетяжелая;

- тяжелая.

В. По длительности и цикличности течения:

- острое – до 3 мес.;

- затяжное – 3-6 мес.;

- с рецидивами, обострениями.

При сохранении клинико-лабораторной картины активной инфекции вирусом гепатита С более 6 месяцев, заболевание классифицируется как хронический гепатит С.

Инкубационный период гепатита С длится от двух недель до полугода, в среднем составляя 1.5-2 месяца. В 60-80% случаев болезнь протекает без желтухи. При желтушной форме, отличающейся цикличностью, за инкубационным периодом следует преджелтушный (продромальный) период, который длится от нескольких дней до двух недель, хотя у 20% пациентов он отсутствует. На этой стадии преобладают астеновегетативные проявления, такие как слабость и утомляемость, а также возможны диспепсические расстройства (снижение аппетита, дискомфорт в правом подреберье, тошнота, рвота). Реже встречается артралгический синдром. Затем наступает желтушный период с характерной желтушностью кожи и слизистых, возможным кожным зудом. Астеновегетативные и диспепсические симптомы могут сохраняться. У большинства пациентов наблюдается увеличение печени, а у 20% – селезенки. Острая форма гепатита С чаще протекает в легкой и среднетяжелой форме. Тяжелые и фульминантные формы крайне редки. При естественном течении выздоравливает 20-25% больных, тогда как у 75-80% развивается хроническая форма вирусного гепатита С. При ХГС биохимические показатели могут временно нормализоваться, но затем вновь отмечается гиперферментемия и

детекция вирусной РНК в крови. У 70% пациентов с биохимическими признаками ХГС течение доброкачественное, с умеренным воспалением и минимальным фиброзом. Однако у 30% наблюдается прогрессирование болезни, вплоть до цирроза печени, который увеличивает риск гепатоцеллюлярной карциномы (1-5% в течение 20 лет). ХГС часто протекает скрыто, что затрудняет своевременную диагностику. У 30-75% пациентов выявляются внепеченочные проявления, осложняющие диагностику. К ним относятся иммуноопосредованные состояния, такие как криоглобулинемия, гломерулонефрит, кожная порфирия, ревматоидные симптомы, а также смешанная криоглобулинемия и красный плоский лишай. ВГС ассоциируется с В-клеточными лимфомами, идиопатической тромбоцитопенией, поражениями эндокринных желез, глаз, кожи, мышц, суставов и нервной системы.

Диагностика

Для установления диагноза острого гепатита С (ОГС) используются следующие диагностические критерии:

1. Продолжительность заболевания, не превышающая шести месяцев.

2. Сведения из сбора анамнеза, указывающие на возможный контакт с вирусом в период, соответствующий максимальному инкубационному периоду (любые парентеральные вмешательства, как медицинского, так и немедицинского характера, повлекшие нарушение целостности кожных покровов или слизистых оболочек, а также переливание крови или ее компонентов.

3. Клинические проявления: наличие циклического характера заболевания, его постепенное начало с развитием астеновегетативного синдрома. Также характерны диспепсические нарушения: снижение аппетита, дискомфорт в области правого подреберья, тошнота и рвота. Могут присутствовать артралгический и экзантематозный синдромы, а также увеличение размеров печени и селезенки (гепатоспленомегалия).

4. Лабораторные показатели: выявление антител к вирусу гепатита С (anti-HCV) в парных сыворотках в динамике. Важным является обнаружение в крови

РНК вируса гепатита С (RNA HCV) в сочетании с повышением уровня активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и гипербилирубинемии при желтушной форме болезни. Так, у пациентов с ОГС зачастую сначала выявляется только RNA HCV, затем повышается активность АЛТ, и лишь спустя некоторое время определяются anti-HCV. Обнаружение RNA HCV на стадии "серологического окна", то есть до появления anti-HCV, является ключевым признаком острого гепатита С.

Клиническая картина острого гепатита С (ОГС) часто проявляется схожими с другими вирусными гепатитами биохимическими нарушениями. Основными маркерами являются гипербилирубинемия и значительно увеличенная активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), часто более чем в десять раз превышающая норму. Гиперферментемия при этом может носить волнообразный характер, и общее состояние больного при этом может оставаться удовлетворительным. Обычно уровень билирубина нормализуется примерно к 30-му дню от начала желтухи. Большинство других биохимических показателей, включая осадочные пробы, общий белок и его фракции, протромбин, холестерин и щелочную фосфатазу, как правило, остаются в пределах нормы. В редких случаях может наблюдаться повышение гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ). При желтушной форме ОГС в общем анализе крови иногда можно заметить тенденцию к лейкопении. В моче могут обнаруживаться желчные пигменты. При развитии геморрагического синдрома требуется детальное исследование системы гемостаза, включающее коагулограмму: время свертывания крови или рекальцифицированной плазмы, время кровотечения, протромбиновое (тромбопластиновое) время, тромбиновое время и расчет протромбинового индекса (ПТИ).

Для пациентов с тяжелым или осложненным течением заболевания, а также в случаях, когда требуется экстренная помощь, необходимо определить группу крови по системе АВ0 и наличие антигена D резус-фактора. В рамках серологической диагностики, всем пациентам с подозрением на острый вирусный гепатит рекомендуется проведение исследований для выявления:

антигена вируса гепатита B (HBsAg), антител классов M и G к ядерному антигену вируса гепатита B (anti-HBc IgM и anti-HBc IgG), антител классов M и G к вирусу гепатита A (anti-HAV IgM и anti-HAV IgG), а также антител классов M и G к вирусу гепатита E (anti-HEV IgM и anti-HEV IgG). Эти тесты необходимы для дифференциальной диагностики гепатитов и выявления микст-инфекций.

Для подтверждения диагноза острого гепатита C (ОГС) пациентам, у которых выявлены антитела к HCV, рекомендуется проведение ПЦР-диагностики для определения РНК вируса гепатита C (качественный анализ). Если планируется противовирусная терапия гепатита C, выбор которой зависит от генотипа вируса, то пациентам с подтвержденной виремией следует определить генотип возбудителя.

Пациентам с ОГС показано ультразвуковое исследование органов брюшной полости. При наличии неясных очаговых изменений в печени или селезенке может быть проведена компьютерная или магнитно-резонансная томография. По показаниям также выполняются электрокардиография (ЭКГ) и фиброгастродуоденоскопия (ФГДС).

Лечение

Рекомендуется госпитализация пациентов с острым гепатитом C (ОГС) на основании клинических показаний. В условиях стационара больные с гепатитом C размещаются отдельно от пациентов с вирусными гепатитами A и E, а также от тех, у кого диагностирована неуточнённая форма гепатита. При легком и среднетяжелом течении заболевания показан полупостельный режим, тогда как при тяжелом состоянии необходим строгий постельный режим. В рационе больных рекомендуется щадящая диета, соответствующая столу № 5 и полный отказ от алкоголя.

Ключевым аспектом лечения является этиотропная противовирусная терапия, назначаемая при подтвержденной виремии с целью элиминации вируса. Наиболее эффективными признаны безинтерфероновые схемы на основе прямых противовирусных препаратов. Курс лечения должен составлять не менее 8 недель, с учетом состояния печени и почек пациента. Патогенетическая и симптоматическая терапия соответствует подходам при других вирусных

гепатитах. Для детоксикации применяются обильное питье или инфузии растворов декстрозы (5-10%), полиионных растворов, а также препаратов с янтарной кислотой. При необходимости могут назначаться ингибиторы протеаз, спазмолитики, гепатопротекторы и холеретики. При геморрагическом синдроме показаны гемостатические средства.

В процессе противовирусной терапии контролируются её результативность и безопасность. При фульминантной форме ОГС рассматривается трансплантация печени. Современные методы лечения значительно улучшили прогноз, обеспечивая выздоровление у более чем 90% пациентов при своевременном начале терапии.

После выписки пациентам необходимо диспансерное наблюдение в кабинете инфекционных заболеваний для контроля эффективности лечения и исхода болезни. Спустя 6 месяцев после установления диагноза проводится ПЦР-тест крови на РНК вируса гепатита С.

Профилактика

В настоящее время специфические профилактические подходы к борьбе с вирусным гепатитом С остаются недоступными. Поэтому ключевое значение приобретают общие превентивные стратегии. Они сосредоточены на активном выявлении людей, зараженных вирусом, и на мерах, пресекающих путь передачи инфекции через кровь.

К этим мерам относятся:

1. Ограничение переливания крови: Трансфузии должны проводиться только по абсолютным медицинским показаниям.

2. Осторожное применение инвазивных процедур: Диагностические и лечебные манипуляции, связанные с нарушением целостности тканей, должны быть обоснованы.

3. Использование одноразовых инструментов: Широкое применение стерильного одноразового медицинского инструментария является обязательным.

4. Надлежащая стерилизация и дезинфекция: Строгое соблюдение протоколов обработки медицинского оборудования и инструментов для предотвращения переноса инфекции.

5. Средства индивидуальной защиты: Медицинский персонал должен неукоснительно использовать соответствующие СИЗ.

Помимо этого, для ограничения дальнейшего распространения вируса, критически важно обеспечить своевременное и адекватное лечение пациентов, страдающих острыми и хроническими формами вирусного гепатита С. Целью такого лечения является полная элиминация вируса из организма.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выбрать один или несколько правильных ответов

1. ОСНОВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ГЕПАТИТА С

1) дезинтоксикация
2) противовирусные препараты
3) иммуноглобулины
4) плазмафорез
5) гипербарическая оксигенация

2. «ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ» ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ГЕПАТИТА С

1) анти-HCV IgM
2) анти-HCV Ig G
3) RNA HCV
4) HBs-Ag
5) анти- HBcor IgM

3. В ЭПИДАНАМНЕЗЕ БОЛЬНОГО ГЕПАТИТОМ С ХАРАКТЕРНО

1) употребление воды из открытых водоемов
2) контакт с лихорадящим больным
3) внутривенное введение психоактивных веществ
4) донорская сдача крови
5) использование общей посуды с больным ХВГС

4. БЕЛКАМИ, ИГРАЮЩИМИ СУЩЕСТВЕННУЮ РОЛЬ В ПРОНИКНОВЕНИИ ВИРУСА ГЕПАТИТА С В КЛЕТКИ ХОЗЯИНА, ЯВЛЯЮТСЯ

1) NS4A и NS4B
2) NS2 и NS3
3) E1 и E2
4) NS5A и NS5B.

5. В БОЛЬШИНСТВЕ СЛУЧАЕВ ОСТРОГО ГЕПАТИТА С УРОВЕНЬ БИЛИРУБИНА НОРМАЛИЗУЕТСЯ ПОСЛЕ ПОЯВЛЕНИЯ ЖЕЛТУХИ К

1) 20 дню
2) 5 дню
3) 30 дню
4) 10 дню.

6. В ПРЕДЖЕЛТУШНОМ ПЕРИОДЕ ОСТРОГО ГЕПАТИТА С ЧАЩЕ ВСЕГО ПРЕОБЛАДАЕТ СИНДРОМ

1) астеновегетативный
2) диспептический
3) артралгический
4) лихорадочный.

7. ВИРУС ГЕПАТИТА С ОТНОСИТСЯ К СЕМЕЙСТВУ

1) Flaviviridae
2) Orthomyxoviridae
3) Reoviridae
4) Arenaviridae.

8. ВИРУС ГЕПАТИТА С ПРИ КИПЯЧЕНИИ (100°С) ИНАКТИВИРУЕТСЯ ЧЕРЕЗ

1. 10 секунд
2. 20 минут
3. 2 минуты
4. 10 минут.

9. ВЫПИСКА ИЗ СТАЦИОНАРА ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ГЕПАТИТОМ С РЕКОМЕНДОВАНА ПРИ СНИЖЕНИИ УРОВНЯ БИЛИРУБИНА

1) до 40 мкмоль/л и менее
2) до 60 мкмоль/л и менее
3) до 50 мкмоль/л и менее
4) до 30 мкмоль/л и менее.

10. ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОГРАММЫ ПРИ ОСТРОМ ГЕПАТИТЕ С ХАРАКТЕРИЗУЮТСЯ ТЕНДЕНЦИЕЙ К

1) эозинофилии
2) эритроцитозу
3) тромбоцитозу
4) лейкопении.

Эталоны ответов к тестовым заданиям

1-2; 2-3; 3-3; 4-3; 5-3; 6-1; 7-1; 8-3; 9-1; 10-4

Ситуационные задачи

Задача 1

Больной В, 27 лет, нигде не работающий, обратился самостоятельно в приемный покой инфекционного отделения с жалобами на слабость, тошноту, темную мочу и желтушность кожи и склер. Заболел 7-8 дней назад, когда появилась тошнота, стал отмечать тяжесть в правом подреберье. 3 дня назад заметил потемнение мочи, сегодня окружающие отметили желтушность кожи и склер. При осмотре состояние удовлетворительное. Желтуха умеренная. В области предплечий и кистей рук множественные следы инъекций разной давности. Живот мягкий, безболезненный. Печень эластичной консистенции, выступает на 2 см из-под реберной дуги.

Вопросы:

1. Диагноз
2. План лечения
3. Профилактика данного заболевания.

Задача 2

Больной М., 22 года, ни где не работает, обратился к врачу на 7-й день болезни с жалобами на умеренное снижение аппетита, умеренную общую слабость, темный цвет мочи. Употребляет внутривенно наркотики в течении последних 3 месяц ев (героин). Объективно: состояние удовлетворительное. Желтуха умеренная. Печень на 1 см ниже реберной дуги, эластичной консистенции. Селезенка не увеличена. Результаты обследования при поступлении: о. биллирубин - 95 мкм/л (прямой 52), уровни АЛТ во время заболевания (1200ед/л. - 775ед/л. - 1427ед/л -612ед/л). Желтуха держалась в течении 2 недель.

Вопросы:

1. Сформулируйте диагноз
2. Провести дифференциальный диагноз с токсическим гепатитом.
3. Составьте план обследования дополнительного обследования.

Эталоны ответов к ситуационным задачам

Задача 1

1. Острый вирусный гепатит С, желтушная форма, легкое течение
2. Госпитализация. Детоксикация, желчегонные, энтеросорбенты, ферменты.
3. Неспецифическая профилактика как при гемоконтактных инфекциях. Вакцинопрофилактики нет.

Задача 2

1. Острый вирусный гепатит С.
2. В отличие от токсического гепатита есть циклическое течение болезни, выраженный цитолитический синдром.
3. Специфические маркёры ВГА, ВГВ, ВГС методом ИФА, генотипирование вируса после обнаружения РНК ВГС.

3.6. Фульминантное течение острых вирусных гепатитов

Актуальность

В 1946 г. J. Lucke и J. Mallory использовали термин «фульминантная» печеночная недостаточность (ФПН) для описания молниеносно протекавших

тяжелых форм посттрансфузионного гепатита, который в первые десять дней желтухи завершался смертью больных.

В 1970 г. C. Trey и L. Davidson уже описывали фульминантную печеночную недостаточность как полиэтиологичный синдром, характеризующйися острым началом с быстрым прогрессированием желтухи, сокращением размеров печени, печеночным запахом (foetor hepaticus) изо рта, повышенной кровоточивостью и угнетением сознания (вплоть до печеночной комы) при отсутствии у больных в анамнезе какого-либо предшествовавшего заболевания печени.

Несмотря на свою продолжительную историю, термин «печеночная недостаточность» до настоящего времени различными исследователями трактуется довольно широко и неоднозначно, используя как для описания легких клинико-функциональных отклонений, так и для характеристики тяжелых поражений печени, приводящих к печеночной коме.

Определение

Острая печеночная недостаточность – быстро развивающееся состояние с разнообразными этиологическими факторами и не до конца изученными механизмами патогенеза.

Острая печеночная недостаточность (ОПчН) – вид печеночной недостаточности, который включает в себя нарушение коагуляции (международное нормализованное отношение (МНО)> 1,5); наличие печеночной энцефалопатии при отсутствии цирроза печени и длительностью с момента обнаружения первых симптомов менее 26 недель.

European Association for the Study of the Liver (EASL, 2016): «Термин «острая печеночная недостаточность» - это синдром, характеризующийся внезапным ухудшением биохимических показателей функции печени без предшествующего ее хронического заболевания, сопровождающийся коагулопатией печеночной этиологии и явным снижением уровня сознания вследствие печеночной энцефалопатии.

Острое повреждение печени (ОПП) - состояния, сопровождающиеся печеночной коагулопатией без снижения уровня сознания. Острое повреждение

печени, характеризующееся нарушением ее функции и коагулопатией (МНО> 1,5), но без развития ПЭ, в большинстве случаев предшествует ОПчН. Острое ухудшение функции печени у пациентов с хроническим гепатитом или циррозом следует рассматривать как ОПчН на фоне хронической.

Хроническая печеночная недостаточность – вид печеночной недостаточности, который развивается постепенно при длительном (хроническом) воздействии гепатотоксических факторов (от 2-х месяцев до нескольких лет). Характеризуется постепенным развитием симптомов на фоне обострения хронических заболеваний печени и желчевыводящей системы. «Хроническая печеночная недостаточность» - развитие энцефалопатии более чем через 28 недель от начала заболевания.

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – состояние, характеризующееся нейропсихическими расстройствами и развивающееся на фоне тяжелых поражений печени; в основе формирования данного состояния лежит нарушение дезинтоксикационной функции печени и/или шунтирование портальной крови. ПЭ является составляющей частью «большого» синдрома печеночной недостаточности.

«Фульминантная (молниеносная) ПЭ» - быстро нарастающие клинические проявления в условиях фульминантной печеночной недостаточности (при воздействии гепатотоксичных факторов).

«Персистирующая ПЭ» - длительное сохранении когнитивных нарушений, ограничивающих повседневную активность.

Классифиция ОПчН по течению

1. Сверхострая с интервалом между появлением желтухи и ПЭ в несколько дней ≤ 1 нед.
2. Острая от 7 до 21 дней.
3. Подострая > 21 дня и < 26 нед (АИГ или «непарацетамоловые» ЛПП).

Эта классификация ассоциирована с различным прогнозом, так у пациентов со сверхострой ОПчН прогноз более благоприятный, чем у пациентов с подострой ОПчН.

Характер течения ОПчН разной этиологии указан в таблице 1.

Таблица 1. Течение ОПчН разной этиологии

Повреждающие факторы	Примеры	Течение
Вирусные инфекции	Гепатиты А, Е, В (реже цитомегаловирусная и герпетическая инфекции, вирус varizella-zoster, вирус лихорадки денге)	Острое/молниеносное
Лекарственные средства и токсичные вещества	Парацетамол (ацетаминофен), фосфор, токсин бледной поганки (Amanita phalloides)	Острое/молниеносное и подострое/субфульминантное
	Противотуберкулезные средства, противоопухолевые препараты, статины, НПВС, фенитоин, карбамазепин, экстази, флуклоксациллин	Острое/молниеносное
Расстройства кровообращения	Синдром Бадда-Киари	Острое/молниеносное и подострое/субфульминантное
	Гипоксический гепатит	Острое/молниеносное
Беременность	Разрыв печени при преэклампсии, синдром HELLP, ОЖГБ	Острое/молниеносное
Другие	Болезнь Вильсона, аутоиммунный гепатит, лимфома, злокачественное новообразование, ГЛГ	Острое/молниеносное и подострое/субфульминантное

Этиология ОПчН

Этиологические причины острой печеночной недостаточности указаны в таблицах 2, 3 и 4.

Таблица 2. Этиология острой печеночной недостаточности

Причины	Расшифровка этиологии
Вирусы	• ВГА, ВГВ, ВГС (редко), ВГД: ВГВ и ВГД ко-инфекция; суперинфекция ВГД у пациентов с ВГВ-инфекцией; ВГЕ. • ВПГ 1, ВПГ 2, ВЗВ, ЦМВ, ВЭБ, вирус герпеса 6 типа, ПВ В19, АДВ, вирус Коксаки В.
Лекарственные препараты	• Ацетаминофен (передозировка; терапевтические дозы у пациентов, страдающих алкоголизмом, истощением или при приеме препаратов, индуцирующих ферменты печени) • Антибиотики: изониазид, пиразинамид, тетрациклины, амоксициллин-клавулановая кислота • Галотан, севофлуран, другие производные • Антидепрессанты: ингибиторы МАО, производные имидазопиридина и др. • Нестероидные противовоспалительные препараты • Антитиреоидные препараты

Причины	Расшифровка этиологии
	• Другие: гидантоины, α-метилдопа, кетоконазол, амфетамины, сульфаниламиды и т.д.
Токсины	• Грибы Amanita: A. phalloides, A. verna и Lepiota • Промышленные растворители: четыреххлористый углерод, трихлорэтилен, белый фосфор • Наркотические вещества: кокаин, экстази (3,4-метилендиоксиметамфетамин) • Другое: препараты традиционной китайской медицины, чапарраль, другие «натуральные» продукты
Сосудистые заболевания	• Ишемический гепатит (шоковая печень, сердечная недостаточность) • Перевязка печеночной артерии (особенно при сопутствующем тромбозе воротной вены) • Острый синдром Бадда – Киари
Другие	• АИГ (ОПН как проявление заболевания) • Болезнь Вильсона • Беременность (III триместр): острая жировая дистрофия печени, HELLP-синдром • Гипертермия, тепловой удар • Массивная опухолевая инфильтрация (вследствие солидных новообразований, лимфом, лейкемии) • Синдром Рея (у детей и взрослых) • Нарушения цикла мочевины • Частичная гепатэктомия
Неустановленные	35%

Примечание: HELLP – гемолиз, повышенный уровень печеночных ферментов и низкое количество тромбоцитов; МАО – моноаминоксидаза; ВПГ – вирус простого герпеса; ВЗВ – вирус ветряной оспы/опоясывающего герпеса; ЦМВ – цитомегаловирус; ВЭБ – вирус Эпштейна – Барр; ПВ В19 – парвовирус, АДВ – аденовирус.

Таблица 3. Этиологические причины острой печеночной недостаточности по частоте встречаемости

Причина	Встречаемость, %
Передозровка парацетамола (ацетаминофена)	39
Лекарственный гепатит	13
Вирусный гепатит А	5
Вирусный гепатит В	7
Ишемический гепатит	6
Аутоиммунный гепатит	4
Болезнь Вильсона-Коновалова	3
Синдром Бадда-Киари	2
Связанные с беременностью	2
Неопластический процесс	1
Другие причины (сердечно-сосудистые, метаболические)	2-10
Неопределенные причины*	17

Примечание*: Заболевания, связанные с наличием вирусных инфекций: вирусы герпетического семейства, вирус гепатита G, парвовирус В19 и др.

Таблица 4. Категории причин печеночно-клеточной недостаточности

Категория причин	Этиологические факторы
Вирусы	Гепатотропные: гепатиты A и B (наиболее часто), D, E. Негепатотропные: вирусы герпеса, Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, аденовирус, вирусы геморрагических лихорадок
Токсические	Прямое дозозависимое повреждение: парацетамол, четыреххлористый углерод, желтый фосфор, яд бледной поганки, сульфонамиды, тетрациклин, наркотики (экстази), вальпроаты, дисульфирам, лекарственные травы, токсин Bacillus cereus. Непрямое (аутоимунное) повреждение: галотан, моноклональные антитела к TNF-α, ингибиторы протеинкиназ, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа. Идиосинкразия (индивидуальная непереносимость): изониазид, рифампицин, НПВС.
Сосудистые	Правожелудочковая недостаточность, синдром Бадда-Киари, веноокклюзионная болезнь, «шоковая» печень (ишемический гепатит), гипертермия
Метаболические	Острая жировая дистрофия печени беременных (HELLP – синдром), болезнь Вильсона-Коновалова, синдром Рейе, галактоземия, тирозинемия, наследственная непереносимость фруктозы, митохондриальные цитопатии.
Другие причины	Злокачественные опухоли печени (метастазы, лимфома, ангиосаркома), идиопатический аутоиммунный гепатит, сепсис, первично нефункционирующий трансплантат и ранние некорригируемые сосудистые осложнения после пересадки печени

В 8–35% случаев причина острой печеночной недостаточности остается невыясненной.

Понятие «фульминантный вирусный гепатит» (ФВГ) применяют для описания отдельной клинической формы заболевания, которая сопровождается стремительным развитием печёночной недостаточности. Ключевыми признаками выступают обширный некроз тканей печени и крайне высокий риск летального исхода. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), такая патология кодируется как острый гепатит установленной этиологии — например, вызванный вирусами ВГВ, ВГВ+D или Е. Если же установить возбудителя не удаётся, диагноз формулируют как неуточнённый гепатит с печёночной комой.

Согласно результатам научных исследований, уровень общей смертности при фульминантном вирусном гепатите (ФВГ) достигает примерно 60 %.

Развитие молниеносной формы вирусных гепатитов может быть спровоцировано рядом причин. Среди наиболее значимых выделяют:

- возникновение мутантных штаммов вируса;
- высокую концентрацию инфекционного агента при заражении;
- одновременное инфицирование несколькими возбудителями (микст-инфекция);
- гиперреактивность иммунной системы в ответ на внедрение патогена;
- наличие иммунодефицитных состояний, снижающих защитные возможности организма.

Уровень заболеваемости ОПчН вирусной природы определяется региональной спецификой циркуляции инфекционных агентов. На сегодняшний день статистика демонстрирует заметный разброс: от 1 случая на 10 000 жителей в странах с развивающейся экономикой до 1 на 100 000 в западных государствах. Наибольшая частота молниеносных форм отмечается при вирусном гепатите В — она составляет 1–2 % от общего числа заболевших и в 80–90 % ситуаций сопровождается летальным исходом либо необходимостью трансплантации печени. Несмотря на внедрение программ вакцинопрофилактики ВГВ и тщательный мониторинг безопасности гемотрансфузий, частота ОПчН при вирусных гепатитах сохраняется на уровне до 12 %. В Японии, например, почти 40 % всех случаев острой печёночной недостаточности обусловлены вирусом гепатита В. Особую опасность представляет реактивация хронической инфекции ВГВ у лиц, получающих иммуносупрессивную терапию (например, глюкокортикостероиды или ритуксимаб) — это может стать пусковым механизмом для развития острой либо подострой формы ОПчН. Примечательно, что в каждом третьем эпизоде фульминантной формы гепатита поражение печени провоцируется совместным действием вирусов HBV и HDV. При суперинфекции гепатитом D острая печёночная недостаточность развивается более агрессивно и протекает тяжелее по сравнению с коинфекцией ВГВ/ВГД или моноинфекцией ОГВ.

Молниеносное течение вирусного гепатита А (ВГА) наблюдается в исключительных случаях: на такую форму приходится лишь 0,1–0,8 % от общего числа диагностированных эпизодов заболевания. Острая печёночная недостаточность, спровоцированная вирусом гепатита Е (ВГЕ), в странах с развитой экономикой фиксируется редко. В то же время в таких государствах, как Индия и Бангладеш, половина всех случаев ОПчН связана именно с ВГЕ. Особую настороженность вызывает ситуация у беременных: у этой группы пациенток острый гепатит Е с последующим развитием печёночной недостаточности выявляется в 22 % наблюдений.

Клиника

Острая печёночная недостаточность (ОПчН) зачастую дебютирует неспецифическими симптомами. На начальном этапе пациенты жалуются на тошноту, снижение аппетита и общую слабость — эти проявления быстро нарастают в течение короткого периода времени. По мере прогрессирования заболевания присоединяются более специфические признаки:

- повышенная кровоточивость (геморрагический синдром), обусловленная нарушением синтеза факторов свёртывания крови;
- первые проявления печёночной энцефалопатии (ПЭ), такие как снижение концентрации внимания, сонливость или раздражительность.

Ключевую роль в диагностике ОПчН и выборе дальнейшей тактики ведения пациента играет комплексный сбор данных:

- анамнеза заболевания (динамика симптомов, их продолжительность и интенсивность);
- анамнеза жизни (наличие хронических заболеваний, вредных привычек, операций на органах брюшной полости);
- эпидемиологического анамнеза (контакты с инфекционными больными, недавние поездки в эндемичные регионы, парентеральные вмешательства).

Эти сведения, полученные от самого пациента и его близких, позволяют установить вероятную этиологию ОПчН — будь то вирусное поражение, токсическое воздействие или иная причина.

Клинические особенности, характерные для ОПчН различной этиологии, представлены в таблице 5.

Таблица 5. Особенности клинических проявлений ОПчН в зависимости от этиологического фактора

Этиология	Клинические особенности
ВГА, ВГВ, ВГВ + ВГД, ВГС, ВГЕ	Эпидемиологический анамнез Характерный продромальный период Сверхострое течение **Клинические проявления ФВГ:** 1. Нарастающая желтуха 2. Появление и нарастание интоксикационного синдрома (лихорадки) 3. Появление и нарастание геморрагического синдрома 4. Печёночный запах изо рта (напоминает запах сырой печени, развивается вследствие нарушения обмена метионина, накопления в крови метилмеркаптана) 5. Прогрессивное уменьшение размеров печени 6. Появление болей в правом подреберье 7. Поражение ЦНС – острая печеночная энцефалопатия. 8. ССС: тахикардия, снижение АД 9. Высокие уровни АСТ, АЛТ и МНО
ВПГ, ВЗВ, ЦМВ, ВЭБ, АДВ, ПВ В19	Пациенты с иммунодефицитом (но может быть и у иммунокомпетентных) Сверхострое течение Высокая лихорадка с поражением кожи/слизистых оболочек или без них при ВПГ и ВЗВ Диссеминированная инфекция Полиорганная недостаточность
Инфильтрация опухолевыми клетками	Злокачественное новообразование в анамнезе: лимфома, лейкемия, рак молочной железы, рак толстой кишки Токсический синдром Высокий уровень билирубина, холестаз Гепатомегалия и лимфаденопатия, высокий уровень щелочной фосфатазы или других опухолевых маркеров
Острое ишемическое поражение	История застойной сердечной недостаточности или рефрактерного шока, или заболевания легких Внезапное и значительное повышение МНО, аминотрансфераз, повышение уровня ЛДГ и креатинина, исчезающие вскоре после стабилизации гемодинамики. Транзиторное повышение билирубина после восстановления Другие признаки поражения органов-мишеней
Парацетамол	Преднамеренная или случайная передозировка Сверхострое течение Метаболический ацидоз и острое повреждение почек Очень высокий уровень аминотрансфераз при низком уровне билирубина. Быстрое прогрессирование, ацидоз и поражение почек. Благоприятным прогностическим признаком служит низкий уровень фосфатов, но требуется его коррекция

Этиология	Клинические особенности
Другие гепатотоксичные лекарственные средства	Эпидемиологический анамнез Острое или подострое клиническое течение Различные формы поражения печени Подострое течение может имитировать клиническую и визуальную картину цирроза
Тепловой удар	Гипертермия> 40°С Физические нагрузки в анамнезе (физические упражнения, аномальная жара) Сопутствующее употребление кокаина или экстази Очень высокие уровни аминотрансфераз и МНО Другие признаки поражения органов-мишеней (острое повреждение почек, рабдомиолиз, ОРДС)
HELLP-синдром	III триместр беременности (частый анамнез преэклампсии/ эклампсии) Кумбс-отрицательный гемолиз Высокий уровень аминотрансфераз и тромбоцитопения Может прогрессировать вплоть до острого повреждения почек
Острая жировая дистрофия печени у беременных	III триместр беременности (редко преэклампсия/эклампсия в анамнезе) Боль в животе и рвота, Асцит Тяжелая коагулопатия и энцефалопатия Низкий уровень аминотрансфераз Прогрессирование ОПН
Острый синдром Бадда—Киари	Миелопролиферативное новообразование или другое протромботическое заболевание Боль в животе, асцит и гепатомегалия; отсутствие сигнала печеночной вены и кровоток в обратном направлении в воротной вене на допплерограммах
Болезнь Вильсона	Молодой возраст больного Неврологический или психиатрический анамнез кольцо Кайзера—Флейшера Кумбс-негативная (при прямой пробе Кумбса) гемолитическая анемия с высоким отношением билирубина/щелочной фосфатазы (высокий уровень билирубина и низкий уровень ЩФ) Умеренное повышение уровня аминотрансфераз с высоким соотношением АСТ/АЛТ низкий уровень мочевой кислоты в сыворотке значительное повышение уровня меди в моче Прогрессирование до острого повреждения почек
Отравление ядовитыми грибами	Эпидемиологический анамнез Тяжелый гастроэнтерит вскоре после употребления в пищу грибов; раннее поражение почек Высокий уровень аминотрансфераз
Аутоиммунный гепатит	Молодые женщины Анамнез других аутоиммунных заболеваний Высокие уровни аминотрансфераз и билирубина Обычно подострое течение; могут обнаруживаться аутоантитела; более высокий уровень глобулинов и характерного типа лимфоцитов по сравнению с вирусными и серонегативными гепатитами

ОПчН традиционно подразделяют на фульминантную (сверхострую), субфульминантную (острую) и подострую (таблица 6).

Таблица 6. Классификация острой печеночной недостаточности

Тип	Интервал от появления желтухи до ОПечН	Риск возникновения отека мозга	Прогноз
Сверхострая печеночная недостаточность	< 7 дней	Высокий	Средний
Острая печеночная недостаточность	8–28 дней	Средний	Плохой
Подострая печеночная недостаточность	От 28 дней до 12 недель	Средний	Плохой

Общепринятой шкалой для оценки тяжести ПчН у пациентов с заболеваниями печени является шкала Child-Turcotte-Pugh (таблица 7).

Таблица 7. Оценка тяжести печеночной недостаточности по шкале Child-Turcotte-Pugh, CTP

Баллы	1	2	3
МНО	<1,7	1,7–2,3	>2,3
Билирубин, мкмоль/л	<34	34–51	>51
Альбумин, г/л	>35	35–28	<28
Асцит	Нет	Умеренный	Выраженный
Энцефалопатия	Нет	Умеренный	Выраженный

Примечание. Оценка CTP: класс А – 5–6 баллов; В – 7–9 баллов; С – 10–15 баллов.

Ключевые синдромы, сопровождающие острую печёночную недостаточность (ОПчН):

1) Синдром желтухи (часто сопровождается кожным зудом и изменением цвета биологических выделений)

2) Нарушение гемостаза (коагулопатия) с высоким МНО. Возникает из-за снижения синтеза печенью факторов свёртывания II, VII, IX, X и антитромбина III. На фоне сниженной свёртываемости у ряда пациентов развивается тромботический риск — это объясняется дисбалансом в системе гемостаза и активацией протромботических механизмов.

3) Печёночная энцефалопатия - комплекс нейропсихических расстройств, обусловленный токсическим поражением мозга продуктами метаболизма, которые не обезвреживаются печенью (ранние симптомы: нарушение сна, снижение концентрации, изменение поведения).

4) Гепаторенальный синдром (ГРС). Особый тип почечной дисфункции, развивающийся при тяжёлом поражении печени. Основной механизм — спазм сосудов почек, ведущий к снижению клубочковой фильтрации без структурных повреждений почечной ткани. Это делает синдром обратимым при стабилизации функции печени. Клинически проявляется снижением объёма мочи и повышением уровня азотистых шлаков в крови.

Диагностические критерии печеночной энцефалопатии (критерии West-Haven), основанные на физикальном обследовании представлены в таблице 8. Согласно критериям West Haven, ПЭ подразделяют, ориентируясь на уровень сознания, когнитивные функции и характер поведенческих расстройств, наличие или отсутствие неврологических и электрофизиологических изменений.

К клиническим проявлениям минимальной ПЭ относятся: нарушение зрительного восприятия, снижение внимания и памяти, замедление процесса мышления, нарушение концентрации внимания, снижение работоспособности, снижение быстроты реакции, раздражительность. Для стадии минимальной ПЭ характерно отсутствие клинически выраженных неврологических симптомов, и нарушения выявляют только с помощью специальных нейропсихологических тестов. Для проведения психометрических тестов используется тест связывания чисел (ТСЧ или NCTA), тест ломаной линии (Line Tracing Test, LTT) и др.

Тест связывания чисел (тест Рейтана). С помощью этого теста оценивается способность к совершению когнитивных движений. На чистом листе бумаги вразброс написаны цифры от 1 до 25, которые предлагают больному соединить последовательно (1-2-3-4-5и т. д.), в результате чего получается ломаная линия. ПЭ отсутствует, если задание выполняется менее чем 40 секунд, I стадии ПЭ соответствует выполнение задания в течение 41–60 секунд, I–II стадии – 61–90 секунд, II стадии – 91–120 секунд, более 121 секунды –III стадия.

Таблица 8. Оценка тяжести печеночной энцефалопатии по West-Haven

Степень	Психические проявления, интеллектуальный статус	Поведение	Двигательные нарушения
0 (Минимальная энцефалопатия)	Снижение концентрации внимания и памяти (выявляется при целенаправленном исследовании)	Не изменено	Нарушение выполнения стандартизированных психомоторных тестов (тест линий и тест чисел).
I	Снижение способности к логическому мышлению, вниманию, счёту. Лёгкая несобранность, апатия, возбуждение, беспокойство, эйфория, утомляемость, нарушение ритма сна.	Депрессия раздражительн ость эйфория, беспокойство	Лёгкий тремор, нарушения координации, астериксис.
II	Сонливость, летаргия, дезориентация во времени. Резкое снижение способности к счету.	Апатия, агрессия, неадекватные реакции на внешние раздражители	Астериксис, дизартрия, диспраксия Примитивные рефлексы (сосательный, хоботковый), атаксия
III	Сопор, летаргия. Дезориентация во времени и пространстве. Нечеткая речь	Делирий, примитивные реакции	Астериксис, нистагм, ригидность. Гиперрефлексия: патологические рефлексы (Гордона, Жуковского), миоклонии, гипервентиляция.
IV	Неприменимо	Кома	Децеребральная ригидность (разгибание в руках и ногах). На ранней стадии сохранены ответно-болевые раздражители, отсутствие ответа на все раздражители.

Астериксис (от греч.: «а» – не, «stērixis» – поддерживать) – неспособность пациента удерживать в вынужденном положении руки вследствие дисметаболической дисфункции диэнцефальных моторных центров головного мозга, которые регулируют тонус мышц, участвующих в поддержании положения рук.

Оценка астериксиса. «Хлопающий» тремор демонстрируют при вытянутых руках с расставленными пальцами, при этом наблюдаются быстрые сгибательно-разгибательные движения в пястнофаланговых и лучезапястных суставах, часто

сопровождаемые латеральными движениями пальцев. Редкий «хлопающий» тремор (1–2 движения за 30 с) соответствует I степени ПЭ; нерегулярный тремор (3–4 движения за 30 с) – II степени ПЭ; частый тремор (5–10 движений за 30 с) – III степени ПЭ; почти постоянный «хлопающий» тремор – IV степени ПЭ.

Для лиц с ПЭ III и IV степени по West-Haven целесообразно дополнительно применять Шкалу оценки комы по Глазго, сумма баллов определяет сознание пациента от ясного до атонической комы. ПЭ, ассоциированная с ОПчН при вирусных поражениях печени, особенно при вирусных гепатитах B и D, E характеризуется высокой летальностью, достигающей без трансплантации печени 80–100 %.

Таблица 9.1 Шкала комы Глазго

Функциональные пробы	Характер реакций	Баллы
Открывание глаз	Спонтанное открывание В ответ на словесный приказ В ответ на болевое раздражение Отсутствует	4 3 2 1
Двигательная активность	Целенаправленная в ответ на словесный приказ Целенаправленная в ответ на болевое раздражение «отдергивание конечностей» Нецеленаправленная в ответ на болевое раздражение, «отдергивание конечностей» Патологические сгибательные движения в ответ на болевое раздражение Патологические разгибательные движения в ответ на болевое раздражение Отсутствие двигательной реакции	6 5 4 3 2 1
Словесные ответы	Сохранность ориентировки, быстрые правильные ответы, связанная речь Спутанная речь, отдельные фразы Отдельные невнятные слова, неадекватные ответы Нечленораздельные звуки, бормотание Отсутствие речи	5 4 3 2 1
Суммарный показатель: 10–15 баллов – сопор; 5–10 баллов – прекома; 3–5 баллов – кома		

Таблица 9.2 Шкала комы Глазго, интерпретация результатов

Сумма баллов	Уровень сознания	Прогноз
15	Ясное сознание	Норма
13–14	Умеренное оглушение	Легкая
9–12	Сопор	Средняя тяжесть
4–8	Кома	Тяжелое состояние
3	Глубокая кома/смерть мозга	Критическое состояние

Острая ПЭ у больных острыми вирусными гепатитами при развитии ОПчН имеет характерные особенности (таблица 10), отличающие ее от ОПЭ при других состояниях. ПЭ, ассоциированная с ОПчН при вирусных поражениях печени, особенно при вирусных гепатитах B и D, E характеризуется высокой летальностью, достигающей без трансплантации печени 80–100 %.

Таблица 10. Динамика развития острой печеночной энцефалопатии у пациентов с вирусными гепатитами

Стадии ОПЭ	Психоневрологические признаки
I (прекома I)	Эмоциональная неустойчивость (эйфория, сменяющаяся апатией), адинамия, обмороки, заторможенность, замедление мышления (замедленные ответы на простые вопросы), головокружение, нарушение ритма сна, провалы памяти, зевота, затруднение речи, ухудшение ориентации
II (прекома II)	Спутанное сознание, тремор, дезориентация во времени, пространстве и собственной личности, психомоторное возбуждение, иногда с бредом, сонливость, астериксис
III (кома I)	Начальная, неглубокая Сознание отсутствует, сохранение реакции на сильные раздражения (боль), глотательного, роговичного рефлексов, расширение зрачков, симптом «плавающих» глазных яблок, ригидность конечностей, непроизвольные мочеиспускание и дефекация, патологические рефлексы, судороги
IV (кома II)	Глубокая Полная потеря сознания и реакции на все раздражители, арефлексия, паралич сфинктеров

Выживаемость при энцефалопатии I степени составляет 70 %, а при IV степени – лишь 20 %.

Необходимо подчеркнуть, что прогноз и терапевтическая стратегия при ОПчН во многом зависят от ее этиологии.

ОПчН нередко осложняется присоединением бактериальных инфекций – таковые выявляются у значительной части пациентов (60–80 %).

Структура инфекционных осложнений при ОПчН имеет следующий вид:

- Пневмония бактериальной этиологии занимает первое место по распространённости (50 %). Её развитие может быть связано с аспирацией, гиповентиляцией лёгких или угнетением кашлевого рефлекса.

- Инфекции мочевой системы диагностируются у 22 % пациентов. Зачастую возникают на фоне длительной катетеризации мочевого пузыря или при наличии структурных аномалий мочевыводящих путей.

- Спонтанная бактериемия отмечается у 16 % больных. В её основе лежит проникновение бактерий из кишечника в кровоток из-за повышенной проницаемости кишечной стенки.

- Бактериемия, связанная с венозными катетерами, выявляется у 12 % пациентов. Формируется при инфицировании места установки катетера или внутрикатетерного тромба.

Дополнительными факторами риска служат:

- иммунодефицитное состояние;
- нарушение детоксикационной функции печени;
- необходимость проведения инвазивных процедур;
- длительное пребывание в стационаре.

Эти обстоятельства создают благоприятные условия для активации патогенной и условно-патогенной флоры.

Основные причины смерти:

- сепсис с полиорганной недостаточностью
- отек головного мозга, осложненный вклинением миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие.

Дифференциальный диагноз

Рекомендации AASLD/EASL указывают на необходимость исключения других заболеваний, которые могут напоминать ПЭ:

1) сахарный диабет (гипогликемическая, гипергликемическая и гиперосмолярная комы, лактатацидоз);

2) злоупотребление алкоголем (интоксикация, синдром отмены, синдром Вернике);

3) передозировка лекарственных препаратов (бензо-диазепинов, нейролептиков, опиоидов);

4) нейроинфекции и электролитные нарушения (гипонатриемия, гиперкальциемия);

5) бессудорожная эпилепсия, психические заболевания;

6) внутримозговое кровоизлияние и ишемический инсульт;

7) деменция (первичная и вторичная);

8) повреждение головного мозга (травматическое, неопластическое, нормотензивная гидроцефалия, синдром обструктивного апноэ сна).

План обследования:

I. Сбор анамнеза (заболевания, жизни, эпиданамнеза)

- Прием лекарственных средств (в частности, парацетамола и содержащих его препаратов), растительных препаратов и пищевых добавок за последние 6 мес.
- Наркомания/ токсикомания
- Попытки самоубийства или депрессия в анамнезе
- употребление в пищу грибов (желудочно-кишечные симптомы, появившиеся после этого)
- Беременность
- Поездка в эндемичные по вирусным гепатитам регионы (особенно В и Е)
- Иммуносупрессивная и противоопухолевая терапия
- Аутоиммунные заболевания в анамнезе
- Хроническое заболевание печени в анамнезе
- Активное употребление алкоголя
- Злокачественное новообразование в недавнем прошлом
- Сопутствующая тяжелая сердечная недостаточность или заболевание легких

II. Лабораторные исследования при поступлении

1. Полный общий анализ крови (ОАК).
2. Суточный диурез, общий анализ мочи
3. Коагулограмма (Протромбиновое время/МНО - оценка белковосинтетической функции печени, тяжесть повреждения печени, риск кровотечений)

4. Электролиты, КЩС (Na, K, Cl, фосфат, HCO3, –, Ca, Mg).
5. Газы артериальной крови и лактат
6. Аммоний артериальной крови
7. Глюкоза.
8. ФПП: АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубин
9. Альбумины (оценка белковосинтетической функции печени)
10. Мочевина, креатинин
11. Амилаза и липаза крови
12. Группа крови (для введения препаратов крови)
13. Уровень ацетаминофена и другие токсины крови.
14. Маркеры ВГ:
    - ✓ HBsAg, анти-HBc IgM (ДНК HBV), исследование на вирус гепатита дельта при HBV-позитивности
    - ✓ анти-HAV IgM
    - ✓ анти-HEV IgM
    - ✓ анти-HSV IgM, анти-VZV IgM, CMV, HSV, EBV,
    - ✓ ПЦР крови на ДНК ЦМВ, ВЭБ, ВПГ, ВЗВ, ПВ В19, АДВ VZV
15. Церулоплазмин (дифференциальный диагноз с болезнью Вильсона)
16. Тест на беременность (дифференциальный диагноз с повреждениями печени на фоне беременности)
17. Кровь на ВИЧ.
18. Аутоиммунные маркеры: ANA, ASMA, антитела против растворимого антигена печени, глобулиновый профиль, ANCA, HLA-типирование.

III. Инструментальные исследования

1. ЭЭГ (изменения выявляются на ранних стадиях, еще до появления психических или биохимических нарушений: билатерально синхронное уменьшение частоты и повышение амплитуды альфа-ритма с частотой 8–13 в 1 с до сигма-ритма с частотой менее 4 в 1 с. до появления трехфазных волн (по своей форме напоминают QRS на электроэнцефалограмме) на IV стадии; после этого

амплитуда понижается и в терминальной стадии волновая активность отсутствует, и ЭЭГ приближается к изолинии)

2. ЭхоКГ (эхокардиография),
3. УЗИ печени и селезенки
4. КТ (по показаниям, дифференциальная диагностика)
5. Для исключения инфекционных осложнений (в том числе ИСПМ): посевы крови, мочи, мокроты, рентгенография органов грудной клетки
6. транскраниальная допплеровская ультрасонография
7. измерение диаметра оболочки зрительного нерва
8. Трансъюгулярная биопсия печени по показаниям

В таблице 11 приведены рекомендации по диагностике ОПчН различной этиологии.

Таблица 11. Рекомендации по диагностике при ОПчН

Этиология	Методы диагностики	Данные гистологического исследования
ВГА, ВГВ + ВГД, ВГС, ВГЕ	Анти-ВГА IgM Анти-HBc IgM, HBsAg и ДНК ВГВ Анти-ВГД IgM и РНК ВГД (при выявлении ВГВ) Анти-ВГС IgM или суммарные и РНК ВГС Анти-ВГЕ IgM и РНК ВГЕ	Массивный или субмассивный гепатоцеллюлярный некроз. Лимфоцитарные инфильтраты. Различная степень фиброза при реактивации ВГВ. Иммуногистохимическое окрашивание.
ВПГ, ВЗВ, ЦМВ, ВЭБ, АДВ, ПВ В19	В крови: IgM и вирусная нагрузка	Массивный или субмассивный гепатоцеллюлярный некроз. Вирусные включения в клетках. Иммуногистохимическое окрашивание.
Инфильтрация опухолевыми клетками	Биопсия печени	Атипичная клеточная инфильтрация в синусоидах
Острое ишемическое поражение	Провести визуализацию печени	Преобладающий центрилобулярный некроз
Передозировка ацетаминофена	Концентрация препарата в крови	Коагуляционный сливной гепатоцеллюлярный некроз в центрилобулярных зонах
Другие гепатотоксичные лекарственные средства	Исключить другие причины ОПчН	Некрозовоспалительный паттерн. Массивный или субмассивный гепатоцеллюлярный некроз. Лимфоцитарные инфильтраты.
Тепловой удар	Исключить другие причины ОПН	Преобладающий центрилобулярный некроз

Этиология	Методы диагностики	Данные гистологического исследования
HELLP-синдром	Исключить другие причины ОПН	Микрососудистое отложение фибрина, нейтрофильные инфильтраты, жировая инфильтрация, дольковый некроз и перипортальные кровоизлияния
Острая жировая дистрофия печени у беременных	Критерии Суонси	Микровезикулярный стеатоз
Острый синдром Бадда—Киари	Застой в печеночных венах на УЗИ. Выявление тромбоза вен на снимках.	Центрилобулярное расширение вен
Болезнь Вильсона	Высокая 24-часовая купроурия. Низкий уровень в крови меди и церулоплазмина.	Микровезикулярный стеатоз. Гликогенированные ядра. Разная степень фиброза.
Отравление ядовитыми грибами	Аматоксины в моче	Массивный гепатоцеллюлярный коагуляционный некроз
Аутоиммунный гепатит	Высокий уровень гамма-глобулина. Аутоантитела (могут быть в ≤ 50% случаев).	Центрилобулярный и сливной некроз. Лимфоплазмоцитарная инфильтрация. Гепатит. Различная степень фиброза.

Лечение

Обязательна госпитализация, наблюдение за пациентами проводится в ОРИТ (из-за риска быстрого клинического ухудшения)

- наличие симптомов ПЭ — один из важнейших критериев диагноза ОПчН, но ранние признаки изменения уровня сознания могут быть едва заметными и для их выявления требуется тщательное наблюдение
- неврологическую симптоматику следует контролировать каждые 2 ч
- при прогрессировании ПЭ до II степени и выше больной должен находиться в отделении интенсивной терапии, где есть условия для интубации трахеи и перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) при дальнейшем углублении ПЭ.

При переводе в ОРИТ

- подъем головного конца кровати более чем на 30°

- гипотермия 32–33°С позволяет предотвратить развитие необратимых изменений в ЦНС до трансплантации печени за счет снижения мозгового кровотока.

Респираторная поддержка

- При ПЭ 3-4 показан перевод на ИВЛ (у критических больных пациентов с гипоксией предпочтительно применение высокопотоковой носовой канюли, нежели чем неинвазивной ИВЛ).

Показания к интубации:

- ПЭ 3–4-й степени
- Острая дыхательная недостаточность
- Возбуждение у пациента с показаниями для перевода в специализированный центр
- Защитная механическая вентиляция (насыщение O2 94–98%, PaO2 > 75 мм рт. ст., PaCO2 34–41 мм рт. ст)

Питание - парентеральное (способ питания определяется прежде всего сохранностью глоточных и гортанных рефлексов пациента):

- при легкой степени ПЭ рекомендовано ограничить потребление белка 30–40 г/сут., более тяжелых проявлениях - 20 г/сут
- полный отказ от белка при высоком уровне аммониемии - прекращения белкового питания на 24–48 ч у пациентов с острейшей ОПчН
- далее рекомендуемые эмпирически количества белка составляют 1,2–1,5 г/кг массы тела в сутки
- при развитии белковой недостаточности - введением специальных смесей для парентерального питания, маркированных обозначением «Геп» или «Гепа» (они не содержат ароматических и серосодержащих аминокислот, являющихся метаболическими прекурсорами ложных нейротрансмиттеров).

Этиотропная терапия

Пациентам с диагнозом ОГВ (с тяжелым и фульминантным течением) терапия проводится до сероконверсии по HBsAg и снижения вирусологической

нагрузки до неопределяемого уровня (Энтекавир назначается по 0,5 мг 1 раз в сутки или Тенофовир назначается в дозе 300 мг 1 раз в сутки). Кроме того, обсуждается вопрос лечения ВГЕ-инфекции с использованием рибавирина.

Профилактика и лечение отека мозга:

1. Неинвазивный мониторинг ВЧД:

- Транскраниальная допплерография
- Диаметр зрительного нерва
- Инвазивный мониторинг ВЧД целесообразен при условии коррекции коагулопатии

2. Профилактика и лечение отека мозга:

- необходимо улучшить венозный отток из полости черепа
- избегать гипогликемии и гипергликемии
- следует устранять болевые стимулы и возбуждения пациентов (для чего назначаются анальгетики и седативные препараты: пропофол, барбитураты
- поддержание водного и электролитного баланса
- своевременно купировать эпизоды лихорадки
- осмотическая терапия - маннитол в дозе 0,5–1 г/кг (NB! Применение возможно только при осмолярности крови меньше 320 мОсм/л) или
- гипертонический (до 30%) раствор хлорида натрия (при исходной гипонатриемии длительностью более 48 ч есть риск развития понтинного миелинолиза, поэтому скорость роста натрия плазмы не должна превышать 8 ммоль/л в сутки!)
- умеренная гипотермия (33–34°C)

Глюкокортикоиды:

- рекомендуется назначение пациентам с любыми проявления фульминантной формы ГВ (прекома, кома, признаки массивного некроза печени), с тяжелыми формами гепатита с признаками острой печеночной недостаточности, а также тяжелыми формами без признаков печеночной прекомы – комы, но с выраженными проявлениями интоксикации и их

прогрессированием, несмотря на проводимую активную инфузионную терапию с целью подавления иммунопатологических, воспалительных реакций и предотвращения отека – набухания головного мозга.

- Препаратами выбора являются: преднизолон по 60 мг/сут внурь или 120 мг/сут парентерально, дексаметазон - в эквивалентных преднизолону дозах.

Коррекции нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы (развивается гипердинамический тип кровообращения, нарушается кровоснабжение жизненно важных органов, развивается лактоацидоз, острое повреждение почек):

- поддерживать адекватную системную гемодинамику со средним АД не менее 65 мм рт. ст. и ЦВД не выше 12 мм рт. ст.;
- объем вводимой жидкости следует тщательно контролировать, так как ее избыток при ОПН может привести к отеку головного мозга и ВЧГ;
- восполнение дефицита ОЦК кристаллоидными растворами (уровень натрия необходимо поддерживать в пределах 140–150 ммоль/л)
- Рекомендуется применение альбумина;
- Не рекомендуется применение гидроксиэтилкрахмала и растворов желатина для изначальной инфузионной терапии (жидкостной реанимации) у пациентов с ОПчН;
- Рекомендуется применение норадреналина как вазопрессора первой линии у пациентов, у которых держится гипотензия несмотря на инфузионную терапию, либо у пациентов с глубокой гипотензией и гипоперфузией тканей, даже если инфузионная терапия непрерывная;
- стрессовая доза гидрокортизона (учитывая высокую частоту относительной надпочечниковой недостаточности при ОПН, рекомендуемая доза гидрокортизона составляет 50 мг в/в каждые 6 ч).

Коррекция нарушений коагуляции:

- Важно: система гемостаза нарушается, но остается сбалансированной;

- Нет необходимости в профилактическом переливании свежезамороженной плазмы или других продуктов крови;
- Если больной поступил уже с коагулопатией и высоким уровнем аминотрансфераз в сыворотке, показана терапия N-ацетилцистеином (до 5 дней);
- у пациентов с тромбозом воротной вены или с ТЭЛА рекомендуется применение низкомолекулярных гепаринов или антагонистов витамина К;
- СЗП показана при МНО>2
- трансфузия тромбоцитов показана при уровне клеток 20 тыс/мкл
- уровень гемоглобина менее 70 г/л - показание к гемотрансфузии

Метаболическая поддержка - требуется пристальное внимание к аномальным биохимическим показателям и их коррекция:

- для коррекции ацидоза, гипераммониемии и дисбаланса натрия, расстройств терморегуляции и метаболизма – ПЗТ;
- гипераммониемия и/или прогрессирующая ПЭ -показание к раннему применению ПЗТ№
- в критическом состоянии следует применять только постоянную ПЗТ, а не перемежающийся гемодиализ.

Контроль уровня аммиака в крови:

- Введение энтерально антибиотиков, не всасывающихся в кишечнике, для снижения бактериальной контаминации ободочной кишки и ее метаболических последствий – в частности, бактериального синтеза аммиака (рифаксимин 400 мг 3 раза в сутки, длительность курса составляет 1–4 недели);
- лактулоза (дюфалак – неадсорбируемый в кишечнике дисахарид, обладающий осмотическим слабительным эффектом и препятствующий синтезу аммиака в кишечнике) - 90–120 мл/сут., далее по 30–45 мл 2–3 раза в сутки и более. Критерий эффективности лечения – мягкий стул 2–3 раза в сутки;
- Препараты, увеличивающие клиренс аммиака - L-орнитин-L-аспартат (Гепа-Мерц, LOLA) (перорально - при начальных проявлениях энцефалопатии 3 г гранулята растворяют в 200 мл жидкости и принимают 2–3 раза в сутки после

еды; при тяжелых стадиях ПЭ внутривенно по 20–40 г в течение 24 ч, не превышая скорость инфузии 5 г/ч в течение 7–14дней с последующим переходом на пероральный прием 9–18 г/сут.).

Контроль уровня глюкозы (рекомендуется введение инсулина, поддерживая его в пределах 8,3–10,0 ммоль/л):

- с помощью тест-полосок проводится каждые 2-6 ч;
- гипогликемия служит предиктором острого поражения почек и повышения риска смерти;
- Струйного введения концентрированного раствора глюкозы следует избегать, (т. к. оно вызывает резкие осмотические сдвиги во внутрисосудистом и внутричерепном пространстве, но при критическом уровне гипогликемии оно может потребоваться;
- Гипергликемии следует избегать, т. к. она может усугубить внутричерепную гипертензию.

Предупреждение и лечение инфекционных осложнений:

- Эмпирическое назначение системных антибиотиков показано: при необъяснимой гипотензии, ухудшении состояния (тяжелая ПЭ), появление клинических признаков сепсиса, проведение экстренной ТП;
- В выборе антибиотика необходимо опираться на знание больничной микрофлоры;
- Применять антибиотики широкого спектра действия, активные в отношении наиболее распространенных возбудителей: стафилококков, стрептококков и грамотрицательных бактерий;
- Рекомендуется применение стресс-доз глюкокортикоидов при лечении септического шока у пациентов с ОПчН.

Экстракорпоральные системы поддержки печени и эфферентные технологии - рекомендуется проведение экстракорпоральной детоксикации пациентам с тяжелыми формами ОПчН в случае неэффективности проведенной дезинтоксикационной терапии с включением глюкокортикоидов:

- однопроходный альбуминовый диализ (Single Pass Albumin Dialysis);
- молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система (Molecular Adsorbent Recirculating System, MARS) - система диализа через половолоконные двусторонние мембраны, импрегнированные альбумином и предназначенные для удаления связанных белками токсинов путем альбуминового диализа;
- гемодиализ с селективной плазмофильтрацией и адсорбцией (Fractionated Plasma Separation and Adsorption, FPSA – Prometheus) - пропускает отсепарированную плазму через адсорбционные колонки;
- система печеночной заместительной терапии Extracorporeal Liver Assist Device (ELAD), в которой используются клетки линии гепатобластомы;
- каскадная плазмофильтрация (DFPP);
- иммуносорбция;
- применении биоискусственной печени;

Трансплантация печени

Пациентам, у которых не удается добиться эффективной регенерации печени консервативными методами и прогноз для жизни остается неблагоприятным, рекомендуется проведение ТП.

1. Этиология ОПчН, при которых экстренная ТП показана

- Воздействие гепатотоксичных лекарственных средств. Передозировка нестероидных противовоспалительных средства (парацетамола!), противотуберкулезных (изониазид), противомикробных (нитрофурантоин и кетоконазол), антиконвульсантов (фенитоин и вальпроат) и др.
- Вирусные гепатиты В (HBV), А (менее 1%) или Е
- Другие вирусные инфекции (инфекции, вызванные вирусом простого герпеса 1-го или 2-го типа, вирусом varicella-zoster, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна-Барр и др.)
- Аутоиммунный гепатит

2. Этиология ОПчН, при которых экстренная ТП не показана

- Инфекционные заболевания: малярия, лихорадка денге, риккетсиозы

- Инфильтрация печени опухолевыми клетками. Обширная инфильтрация печени опухолевыми клетками, которая может иметь место при метастазирующем раке молочной железы или лимфоме
- Острое ишемическое поражение (11%). Часто встречается в старческом возрасте, факторами его риска являются сердечно-сосудистые заболевания и тяжелая застойная сердечная недостаточность (особенно правожелудочковая с застоем в печени - гипоксический гепатит). Причиной ишемии печени бывает также падение печеночного кровотока вследствие травмы или осложнения хирургической операции
- Системные заболевания. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз полагает к вирусным и грибковым инфекциям или приводит к инфильтрации печени аномальными клетками крови
- Отравления: желтым фосфором, лекарственными средствами

Клинические примеры ФВГ

Клинический пример 1.

Больная П., 23 года, 05.09.2015 г. доставлена каретой скорой медицинской помощи в один из соматических стационаров Волгограда. При поступлении пациентка жаловалась на боли в животе, преимущественно в эпигастральной области, резкую слабость.

Анамнез заболевания: заболевание началось остро 01.09.2015 г., когда повысилась температура тела до 39 °С. Лечилась самостоятельно парацетамолом, диклофенаком (без эффекта). Последующие дни лихорадка держалась на фебрильных цифрах, появилась боль в эпигастрии. Несколько дней подряд больная вызывала карету скорой медицинской помощи, но от госпитализации отказывалась, ей оказывалась симптоматическая терапия. Однако 05.09.2015 г. (4-й день заболевания) интенсивность болевого синдрома в брюшной полости значительно повысилась, и при повторном вызове врача больная была госпитализирована в хирургическое отделение с предварительным диагнозом: острый панкреатит? Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки?

Эпидемиологический анамнез: имел место контакт с родственницей, которая впоследствии была госпитализирована в инфекционный стационар с диагнозом: острый вирусный гепатит А (точная дата контакта не известна). Установлено, что родственница заболела 08.08.2015 г., госпитализирована 13.08.2015 г., за 1,5–2 месяца до начала настоящего заболевания выезжала с семьей в Таджикистан. Также известно, что у пациентки П. парентеральных вмешательств за последние полгода не было, половой партнер постоянный (гражданский муж), данных о состоянии его здоровья нет.

При объективном обследовании: состояние больной расценивалось как среднетяжелое, обусловленное болевым и интоксикационным синдромами. Выявлена резкая болезненность при пальпации живота в эпигастрии. Печень пальпировалась на 4 см ниже края реберной дуги. Других изменений не отмечено. Лабораторные данные при поступлении: в общем анализе крови (ОАК) – умеренные воспалительные изменения в виде лейкоцитоза 9,7×109/л, палочкоядерных – 24 %, плазматических клеток – 4 %. В общем анализе мочи (ОАМ) – микропротеинурия 0,22 г/л, лейкоциты – 15–20 в поле зрения, диастаза – 128 ед./л (N до 124 ед./л). Биохимическое исследование крови: гиперферментемии нет, умеренная билирубинемия 89,4 мкмоль/л (прямого билирубина – 61 мкмоль/л, непрямого – 28 мкмоль/л). Мочевина крови – 17,5 ммоль/л (N: 4,2–8,3 ммоль/л), креатинин крови – 327,5 мкмоль/л (N: 50–115 мкмоль/л), общий белок – 49,1 г/л.

Лечение: дезинтоксикационная, антисекреторная терапия, глюкокортикостероиды (преднизолон 60 мг).

На фоне лечения динамика отрицательная: появилось нарушение сознания в виде заторможенности. Выраженность интоксикационного, болевого синдромов, гепатомегалии оставались на прежнем уровне. В течение первых суток после поступления отмечена значительная отрицательная динамика биохимических показателей, в частности, нарастание ферментемии: АлАТ до 4346 МЕ, АсАТ до 5313 МЕ. Билирубин, мочевина, креатинин крови оставались

на прежнем уровне. Щелочная фосфатаза – 501 МЕ/л (N до 120 МЕ/л), γ-ГТП – 100 МЕ (N до 35 МЕ). Отмечено снижение общего белка крови до 34,5 г/л.

06.09.2015 г. (5-й день заболевания, 2-й день госпитализации) состояние расценивалось как тяжелое за счет полиорганной недостаточности, нарастания явлений интоксикации. Появилась болезненность в правом подреберье. Отмечена желтушность кожных покровов. Проведен консилиум, по решению которого больная переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии с предварительным диагнозом: острая печеночно-почечная недостаточность неясного генеза. Усилена дезинтоксикационная терапия, увеличена доза глюкокортикостероидов (дополнительно назначен гидрокортизон 1 000 мг), назначены гепатопротекторы (гептрал, фосфоглив), антиоксиданты, метаболическая терапия. Проводилось переливание свежезамороженной плазмы с сеансом плазмофереза (№ 2). 07.09.2015 г. (6-й день заболевания, 3-й день госпитализации) состояние больной крайне тяжелое, обусловленное острой печеночно-почечной недостаточностью, отеком головного мозга, ДВС-синдрома. Состояние сознания – кома I степени. Переведена на ИВЛ. На коже в местах инъекций появились обширные экхимозы. Печень при пальпации болезненна, в дневнике отмечено, что она на 7–8 см выступает из-под края реберной дуги. Лабораторно в ОАК – нарастание лейкоцитоза до 12×109/л. Получены результаты серологического исследования на маркеры вирусных гепатитов**.** Обнаружены Анти-HBcore IgM (в титре 1:27), Анти-HAV IgM. HBsAg, анти-HCV не обнаружены. На рентгенограмме органов грудной клетки умеренный гидроторакс справа (в дальнейшем с позитивной динамикой). По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости (от 07.09) размеры печени: правая доля – 14,5 см, левая – 6,0 см, хвостатая – 2,6 см. Уменьшение двух размеров позволяет предположить наличие выраженных некротических изменений значительной части органа на 6-й день заболевания. Динамика биохимических показателей крови: α-амилаза 138 ед./л (N до 40 ед./л), снижение уровня АлАТ до 2270,4 МЕ, АсАТ до 1614 МЕ, некоторое повышение билирубина: общий – 99,1 мкмоль/л, прямой – 67,4 мкмоль/л, непрямой – 31,7

мкмоль/л; повышение мочевины крови – до 19,1 ммоль/л, креатинина крови –до 450 мкмоль/л. Коагулограмма: протромбиновое время – 42,5 с (N: 12–20 с), протромбин по Квику – 25,6 % (N: 85–110 %), МНО – 4,11 (N: 0,7–1), тромбиновое время – 31,8 с (N: 15–18 с), РФМК не определяется (N: 0,35–0,47 ед.), фибриноген – 0,93 г/л (N: 2–4 г/л), АЧТВ не определяется (N: 35–50 с). 09.09.2015 г. (8-й день заболевания, 5-й день госпитализации) выставлен окончательный клинический диагноз: острый микст-гепатит А+В, фульминантное течение, осложнения: ДВС-синдром, печеночная кома I–II степени, РДС-синдром, отек головного мозга, острая печеночно-почечная недостаточность. Решением консилиума принято решение о переводе больной в инфекционный стационар с использованием реанимобиля в сопровождении реанимационной бригады. В течение суток после перевода наступил летальный исход.

Резюме: Описанный клинический случай фульминантного течения острого микст-гепатита А+В с уверенностью можно отнеси к редким ситуациям, учитывая различные механизмы передачи возбудителей. Источником вируса гепатита А для больной П. вероятнее всего была родственница, вернувшаяся из Таджикистана и находившаяся в момент контакта в инкубационном периоде. Можно также предположить, что заболевание было связано с генотипом ВГА не эндемичным для нашего региона. Причина инфицирования вирусом гепатита В не установлена. Одномоментное действие двух гепатотропных вирусов (HAV и HBV) у больной П. послужило причиной злокачественного течения

Клинический пример 2.

Больной Л., 72 лет, госпитализирован в инфекционное отделение больницы № 6 г. Владимира с жалобами на выраженную слабость, желтуху, тошноту, боли в правом подреберье.

Анамнез заболевания: заболел остро, когда отметил появление слабости, тошноты и болей в животе. Температуру тела не измерял. На третий день появилась темная моча, замечена желтушность кожи и склер, что послужило поводом для госпитализации.

Эпидемиологический анамнез: в течение последних 40 лет проживал во Владимирской области в частном доме без централизованного водопровода и канализации. Отмечены эпизоды употребления некипяченой воды (из колонки). За последние 5 лет контакты с животными отсутствовали. В пищу употреблял мясные продукты (в том числе свинину); контакт с лихорадящими и/или желтушными больными отрицал. Анамнез жизни Наличие гепатита (желтухи) в анамнезе отрицал. В анамнезе: язвенная болезнь желудка, осложнившаяся перфорацией с последующей резекцией желудка (1999 г.); хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); хронический бронхит курильщика; перелом шейки бедра слева (2006 г.); перелом шейки бедра справа (февраль 2009 г.).

При объективном обследовании Состояние при поступлении среднетяжелое. Выраженная желтушность кожных покровов и склер. Печень выступала из-под правого края реберной дуги на 3–4 см, уплотнена, поверхность гладкая. Селезенка пальпировалась в глубине левого подреберья. Асцит, отеки отсутствовали. Клинико-биохимические исследования. Выявлен умеренный лейкоцитоз (до 15,4 х 109/л) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, выраженная тромбоцитопения (до 55 х 109 /л), протеинурия (до 0,5 г/л), гипостенурия. Отмечены значительные изменения функциональных проб печени: увеличение активности ферментов цитолиза – АЛТ и АСТ (в 46 раз выше нормативных значений) и содержания билирубина (в 30 раз выше нормативных значений), а также двукратное повышение активности ферментов холестаза ЩФ, γ-ГГТП. При УЗИ выявлена незначительная гепатомегалия. Портальной и билиарной гипертензии не обнаружено. Поджелудочная железа нормальных размеров, эхогенность повышена, эхоструктура неоднородная, вирсунгов проток не расширен. Лабораторное подтверждение диагноза ГЕ. Отсутствие анти-ВГА IgM, HBsAg, HBeAg, анти-ВГС, ДНК ВГВ, РНК ВГС и РНК ВГD позволило исключить острые гепатиты А (ГА), В (ГВ), С (ГС) и D (ГD). Обнаружение анти-ВГАIgG, анти-HBc, анти-HBs и анти-HBe свидетельствовали о том, что пациент ранее имел встречу с ВГА и ВГВ. Выявлены анти-ВГЕ IgM и IgG. РНК ВГЕ в сыворотке крови регистрировали дважды – при поступлении в стационар и за 4

дня до летального исхода. Филогенетический анализ последовательности изолята ВГЕ показал его принадлежность к ВГЕ генотипа 3е.

Течение заболевания. Несмотря на интенсивную терапию, отмечено прогрессирующее ухудшение состояния больного: нарастание слабости, снижение массы тела, усиление болейивздутие живота, накопление свободной жидкости в брюшной полости, появление пятнисто-геморрагической сыпи на коже лица, конечностей и туловища. Сохранялась значительная гипербилирубинемия (599–430 мкмоль/л), наблюдалось снижение общего белка (48 г/л). Тяжесть состояния пациента усугублялась вследствие формирования портальной гипертензии (асцит), выраженности энцефалопатии и печеночно-клеточной недостаточности, а также присоединения сердечно-сосудистой недостаточности (гипотония). Не исключено наличие внутрисосудистого гемолиза (неконъюгированный билирубин – 357,0 мкмоль/л, снижение гемоглобина – с 161 г/л до 131 г/л) и, как следствие, поражение почечных канальцев и углубление печеночной энцефалопатии с последующим формированием гепаторенального синдрома (олигоурия – 300 мл). При нарастающих явлениях полиорганной недостаточности отмечено развитие сопорозного состояния (кома I по Глазго) и, как следствие, летальный исход. При аутопсии в печени обнаружены множественные некрозы, выраженныйхолестаз. Какие-либо признаки, свидетельствующие о хронической патологии печени, не обнаружены. Смерть больного, страдавшего ГЕ, наступила в результате развития печеночно-почечной недостаточности. Посмертный диагноз: гепатит Е (РНК ВГЕ +), фульминантное течение. Причина смерти – печеночно-почечная недостаточность.

Клинический пример 3.

Пациент Р., 86 лет, художник по профессии, был госпитализирован в многопрофильную больницу г. Москвы с жалобами на желтушность кожных покровов и слизистых, общую слабость, потемнение мочи, обесцвеченный кал.

Анамнез заболевания. Около 3 недель до госпитализации отмечал незначительное повышение температуры, слабость, недомогание. Лечился

самостоятельно, принимал парацетамол и аскорбиновую. Через неделю после первых симптомов появилась желтушность склер и кожных покровов, светлый кал, темная моча. За медицинской помощью не обращался. В связи с сохраняющейся желтухой, усилением слабости, субфебрилитетом был госпитализирован в хирургическое отделение с предварительным диагнозом «механическая желтуха».

Эпидемиологический анамнез: городской житель и последние годы за пределы города не выезжал. Употреблял только кипяченую воду, периодически – термически обработанную свинину. Из лекарственных препаратов систематически принимал церукал, винпоцетин, циннаризин, биологически активные добавки — БАД (капиллар, сплат). Парентеральный анамнез в течение 6 месяцев до заболевания не отягощен. Контакта с животными не отмечал.

При объективном обследовании Состояние при поступлении средней степени тяжести. Кожные покровы и склеры желтушны. Периферических отеков нет. Живот незначительно увеличен в объёме за счёт подкожной жировой клетчатки, не вздут, мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень увеличена в размерах (выступала из-под края реберной дуги на 3–4 см), край её острый, эластичной консистенции. При ректальном исследовании – следы кала обычного цвета. Моча интенсивно окрашена.

Клинико-биохимические исследования. Отмечено снижение уровня гемоглобина и эритроцитов с умеренным ростом числа лейкоцитов при отсутствии существенного сдвига влево, нарастание интенсивности цитолитического синдрома с преобладанием в первые дни пребывания в стационаре АСТ, а затем –АЛТ. Коагулопатия (наряду с гипопротеинемией и гипоальбуминемией) расценивалась как проявление поражения печени и усугубляла тяжесть течения болезни. Сопутствующие заболевания – стеатоз печени (длительный прием лекарственных препаратов, дислипидемия), латентно протекающий сахарный диабет 2 типа. Лабораторное подтверждение диагноза ГЕ. Выявлены антитела к HAV IgG в отсутствие анти-ВГАIgM, что свидетельствовало о перенесенном ранее ГА. Маркеры инфицирования ВГВ и

ВГС, ЦМВ и ВЭБ не обнаружены. В сыворотке крови выявлены анти-ВГЕIgM. РНК ВГЕ в сыворотке крови и фекалиях не обнаружена (исследование проводилось спустя 4 недели от начала желтушного периода).

Течение заболевания. Несмотря на дезинтоксикационную, противовоспалительную, симптоматическую терапию, состояние пациента критически ухудшалось. Тяжесть состояния усугубляла развившаяся железодефицитная анемия (снижение гемоглобина со 166 г/л до 63 г/л), которая сочеталась с внутрисосудистым гемолизом (неконъюгированный билирубин достигал 153 мкмоль/л), развитием печеночной энцефалопатии, гепаторенального синдрома (олигоурия — 250 мл). Сохранялась интенсивная желтуха с высоким уровнем активности аминотрансфераз и выраженная коагулопатия. Констатирована смерть вследствие развития полиорганной недостаточности, аутопсия по просьбе родственников не проводилась. Посмертный диагноз: гепатит Е (anti-HEV IgM+ и IgG +), фульминантное течение. Причина смерти –полиорганная недостаточность.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выбрать один или несколько правильных ответов

1. ЧТО ЯВЛЯЕТСЯ ОБЯЗАТЕЛЬНЫМ ДИАГНОСТИЧЕСКИМ КРИТЕРИЕМ ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ОПчН) СОГЛАСНО СОВРЕМЕННОМУ ОПРЕДЕЛЕНИЮ?

1) увеличение печени
2) уровень билирубина >100 мкмоль/л
3) наличие печеночной энцефалопатии при отсутствии цирроза
4) асцит
5) повышение АЛТ в 10 раз

2. КАКОЙ ВРЕМЕННОЙ ИНТЕРВАЛ МЕЖДУ ПОЯВЛЕНИЕМ ЖЕЛТУХИ И ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ ХАРАКТЕРЕН ДЛЯ СВЕРХОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ?

1) ≤ 1 недели
2) 7–21 день

3) 21–28 дней

4) 4–12 недель

5) более 26 недель

3. КАКАЯ ЭТИОЛОГИЯ ЯВЛЯЕТСЯ НАИБОЛЕЕ ЧАСТОЙ ПРИЧИНОЙ ОПчН В РАЗВИТЫХ СТРАНАХ?

1) вирусный гепатит В

2) аутоиммунный гепатит

3) передозировка парацетамола (ацетаминофена)

4) ишемический гепатит

5) болезнь Вильсона

4. КАКОЙ МЕХАНИЗМ ЛЕЖИТ В ОСНОВЕ РАЗВИТИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ (ПЭ) ПРИ ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ?

1) только гипераммониемия

2) только накопление ложных нейромедиаторов

3) церебральный отек и внутричерепная гипертензия

4) снижение уровня глюкозы в мозге

5) прямое вирусное поражение ЦНС

5. ЧТО ТАКОЕ ФУЛЬМИНАНТНЫЙ ГЕПАТИТ?

6) любой гепатит с желтухой

1) хронический гепатит с фиброзом

2) острый гепатит с быстрым развитием печеночной недостаточности и высокой летальностью

3) гепатит, вызванный только вирусом В

4) лекарственный гепатит с холестазом

6. КАКОЙ ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ВИРУСОВ НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВЫЗЫВАЕТ ФУЛЬМИНАНТНУЮ ФОРМУ ГЕПАТИТА?

1) ВГА

2) ВГВ

3) ВГС

4) ЦМВ

5) ВЭБ

7. ЧТО ХАРАКТЕРНО ДЛЯ HELLP-СИНДРОМА?

1) гипербилирубинемия, лейкоцитоз, гипергликемия

2) гемолиз, повышение печеночных ферментов, тромбоцитопения

3) асцит, энцефалопатия, коагулопатия

4) лихорадка, сыпь, артралгии

5) гипонатриемия, гиперкалиемия, метаболический алкалоз

8. КАКОЙ ЛАБОРАТОРНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ НАИБОЛЕЕ ТОЧНО ОТРАЖАЕТ ТЯЖЕСТЬ КОАГУЛОПАТИИ ПРИ ОПчН?

1) АЧТВ

2) уровень фибриногена

3) МНО (международное нормализованное отношение)

4) количество тромбоцитов

5) время кровотечения

9. ЧТО ЯВЛЯЕТСЯ КЛЮЧЕВЫМ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИМ ФАКТОРОМ РАЗВИТИЯ ОТЕКА МОЗГА ПРИ ФУЛЬМИНАНТНОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ?

1) гипернатриемия

2) гипогликемия

3) нарушение церебральной ауторегуляции и накопление глутамина в астроцитах

4) прямое токсическое действие билирубина

5) дефицит витамина К

10. КАКОЙ ПРЕПАРАТ ЯВЛЯЕТСЯ АНТИДОТОМ ПРИ ПЕРЕДОЗИРОВКЕ ПАРАЦЕТАМОЛА?

1) урсодезоксихолевая кислота

2) преднизолон

3) N-ацетилцистеин (NAC)

4) лазикс

5) витамин К

11. ПРИ КАКОЙ СТЕПЕНИ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ ПО ШКАЛЕ WEST-HAVEN РЕКОМЕНДУЕТСЯ ПЕРЕВОД ПАЦИЕНТА В ОТДЕЛЕНИЕ РЕАНИМАЦИИ?

1) 0 степень (минимальная)
2) I степень
3) II степень и выше
4) только при IV степени (кома)
5) при любой степени, если есть желтуха

12. КАКОЙ МЕТОД НЕИНВАЗИВНОГО МОНИТОРИНГА ВНУТРИЧЕРЕПНОГО ДАВЛЕНИЯ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ПРИ ОПчН?

1) измерение диаметра зрительного нерва
2) люмбальная пункция
3) вентрикулостомия
4) измерение центрального венозного давления
5) ЭКГ

13. КАКОЙ ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ УРОВНЯ АММИАКА В КРОВИ ПРИ ПЭ?

1) фуросемид
2) L-орнитин-L-аспартат
3) бисопролол
4) омепразол
5) глибенкламид

14. КАКАЯ ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ЭТИОЛОГИЙ ОПчН ЯВЛЯЕТСЯ ПОКАЗАНИЕМ К ЭКСТРЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ?

1) ишемический гепатит на фоне сердечной недостаточности
2) метастатическое поражение печени
3) аутоиммунный гепатит
4) отравление желтым фосфором
5) алкогольный цирроз печени

15. ЧТО ТАКОЕ АСТЕРИКСИС?

1) патологический разгибательный рефлекс
2) "хлопающий" тремор при вытянутых руках
3) нистагм
4) ригидность затылочных мышц
5) судорожный припадок

16. КАКОВА ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА СМЕРТИ ПРИ ФУЛЬМИНАНТНОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ?

1) желудочно-кишечное кровотечение
2) отек головного мозга с вклинением
3) острая сердечная недостаточность
4) пневмония
5) гипогликемическая кома

17. КАКОЙ ИЗ ПАРАМЕТРОВ ШКАЛЫ CHILD-TURCOTTE-PUGH НЕ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ?

1) уровень билирубина
2) уровень альбумина
3) наличие асцита
4) уровень креатинина
5) наличие и степень энцефалопатии

18. ПРИ КАКОМ УРОВНЕ МНО РЕКОМЕНДУЕТСЯ ТРАНСФУЗИЯ СВЕЖЕЗАМОРОЖЕННОЙ ПЛАЗМЫ У ПАЦИЕНТА с ОПчН?

1) >1.5
2) >2
3) >3
4) >5
5) плазма не показана независимо от МНО

19. КАКОЙ ИЗ МЕТОДОВ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ ИСПОЛЬЗУЕТ АЛЬБУМИНОВЫЙ ДИАЛИЗ?

1) гемодиализ
2) плазмаферез
3) MARS (молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система)
4) лимфосорбция
5) УФО крови

20. ЧТО ЯВЛЯЕТСЯ ПЕРВООЧЕРЕДНЫМ ЛЕЧЕБНЫМ МЕРОПРИЯТИЕМ ПРИ ОПчН, ВЫЗВАННОЙ ОСТРОЙ ЖИРОВОЙ ДИСТРОФИЕЙ ПЕЧЕНИ БЕРЕМЕННЫХ?

1) введение гепатопротекторов
2) немедленное родоразрешение
3) назначение глюкокортикостероидов
4) плазмаферез
5) антибиотикотерапия

Эталоны ответов к тестовым заданиям

1-3; 2-1; 3-3; 4-3; 5-3; 6-2; 7-2; 8-3; 9-3; 10-3; 11-3; 12-1; 13-2; 14-3; 15-2; 16-2; 17-4; 18-2; 19-3; 20-3

Ситуационные задачи

Задача 1

Пациент К, 25 лет. Поступил в инфекционный стационар на 3-й день болезни с жалобами на резкую слабость, тошноту, потемнение мочи. Заболевание началось остро с повышения температуры до 39°С. На момент осмотра: состояние тяжелое, сознание спутано, дезориентирован во времени. Кожные покровы и склеры интенсивно желтушны. Печень при пальпации болезненна, размеры по Курлову 8*6*6 см. Изо рта ощущается сладковатый «печеночный» запах. На коже в местах инъекций – мелкие гематомы.

Анамнез: 6 мес назад перенес курс химиотерапии по поводу лимфомы Ходжкина (получал ритуксимаб). Вакцинирован от гепатита В в детстве. При лабораторном обследовании выявлены: HBsAg (+), анти-HBcor IgM (+), ДНК

HBV 5,5×10⁶ МЕ/мл, анти-ВГД IgM (-). АЛТ – 4200 Ед/л, АСТ – 3800 Ед/л, билирубин общий – 150 мкмоль/л, МНО – 3.5.

Вопросы:

Выбрать один правильный ответ

1. Какой наиболее вероятный диагноз у пациентки?

1) Острый вирусный гепатит А, тяжелое течение.
2) Острая печеночная недостаточность на фоне реактивации хронической ВГВ-инфекции.
3) Лекарственное поражение печени (ЛПП) ритуксимабом.
4) Острый вирусный гепатит Е.
5) Обострение аутоиммунного гепатита.

2. Какой тип течения ОПчН по временному интервалу наиболее характерен для данной ситуации?

1) Сверхострое (интервал желтуха-ПЭ ≤ 7 дней).
2) Острое (интервал 8-28 дней).
3) Подострое (интервал >21 дня и < 26 недель).
4) Хроническое (развитие энцефалопатии более чем через 28 нед).
5) Нельзя определить по имеющимся данным.

3. Какой ведущий патофизиологический механизм повреждения печени в данном случае?

1) Образование гепатотоксичных метаболитов парацетамола.
2) Иммунноопосредованная гибель гепатоцитов цитотоксическими Т-лимфоцитами.
3) Прямое дозозависимое цитотоксическое действие токсина.
4) Митохондриальная дисфункция.
5) Ишемическое повреждение (шоковая печень).

4. Какой первый и основной метод этиотропной терапии необходимо начать немедленно?

1) Глюкокортикостероиды (преднизолон).
2) N-ацетилцистеин (NAC).

3) Противовирусные препараты (например, энтекавир или тенофовир).

4) Рибавирин.

5) Ацикловир внутривенно.

5. Какое осложнение представляет наибольшую непосредственную угрозу для жизни пациентки в данный момент?

1) Желудочно-кишечное кровотечение.

2) Бактериальная пневмония.

3) Отек головного мозга и внутричерепная гипертензия.

4) Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС).

5) Гепаторенальный синдром.

Задача 2

Пациент, 32 года, художник. Госпитализирован в токсикологическое отделение через 24 часа после употребления в пищу грибов, собранных самостоятельно. Жалуется на неукротимую рвоту, водянистую диарею, схваткообразные боли в животе. Состояние прогрессивно ухудшается, нарастает слабость. На 3-и сутки болезни появилась желтуха, уровень сознания снизился до сопора.

Объективно: Период мнимого благополучия прошел, состояние крайне тяжелое. АД 85/50 мм рт.ст., тахикардия 120 уд/мин. Кожа иктеричная. Печень не пальпируется, перкуторно размеры печеночной тупости уменьшены.

Лабораторно: АЛТ – 6500 Ед/л, АСТ – 7200 Ед/л, билирубин общий – 85 мкмоль/л, МНО – 4.8, креатинин – 450 мкмоль/л, олигурия. В моче методом хроматографии обнаружены аматоксины.

Вопросы:

Выбрать один правильный ответ

1. Какая наиболее вероятная причина ОПчН в данном случае?

1) Передозировка парацетамола.

2) Отравление ядовитыми грибами (бледной поганкой).

3) Острый ишемический гепатит на фоне гиповолемического шока.

4) Тепловой удар.

5) Вирусный гепатит.

2. Каков основной механизм гепатотоксичности яда грибов?

1) Дозозависимое прямое повреждение мембран гепатоцитов.

2) Ингибирование РНК-полимеразы-II, блокирование синтеза белка и разрушение клеток.

3) Идиосинкразическая (иммуноаллергическая) реакция.

4) Вызывание внутрипеченочного холестаза.

5) Развитие микровезикулярного стеатоза.

3. Какой неврологический симптом, характерный для ПЭ, следует активно искать при осмотре этого пациента?

1) Ригидность затылочных мышц.

2) Астериксис («хлопающий» тремор).

3) Гемипарез.

4) Анизокория.

5) Нистагм.

4. Какой из перечисленных методов терапии НЕ имеет доказанной эффективности и НЕ является стандартом лечения при данном отравлении?

1) Массивная инфузионная терапия для коррекции гиповолемии.

2) Специфическая антидотная терапия (в/в введение силибинина, NAC).

3) Раннее начало экстракорпоральных методов детоксикации (MARS, гемосорбция).

4) Применение пенициллина в высоких дозах в качестве антидота.

5) Срочное проведение трансплантации печени при неэффективности консервативного лечения.

5. Какой прогностический признак при отравлении грибами указывает на крайне высокий риск летального исхода и необходимость срочного рассмотрения вопроса о трансплантации печени?

1) Высокий уровень билирубина (>300 мкмоль/л).

2) Короткий интервал между употреблением грибов и появлением диареи (менее 6 часов).

3) Развитие коагулопатии с МНО > 2.0 на 3-и сутки.

4) Быстрое нарастание уровня аминотрансфераз (АЛТ/АСТ > 5000).

5) Сочетание тяжелой ОПчН (МНО >6, ПЭ III-IV ст.) с ранним развитием олигурической почечной недостаточности.

Задача 3

Пациентка, 30 лет, беременность 36 недель. Поступила в роддом с жалобами на резкую слабость, тошноту, многократную рвоту, боль в эпигастрии и правом подреберье. Считает себя больной 2 дня. На фоне умеренно повышенного АД (140/90 мм рт.ст.) в анализе мочи обнаружена протеинурия 1 г/л.

Объективно: Состояние тяжелое. Сознание ясное, но отмечается эмоциональная лабильность. Легкая иктеричность склер. Печень пальпируется на 2 см ниже реберной дуги, болезненная.

Лабораторно при поступлении: Гемоглобин – 100 г/л, тромбоциты – 85×10^9/л, признаки микрогемолиза в мазке. АЛТ – 380 Ед/л, АСТ – 320 Ед/л, билирубин общий – 45 мкмоль/л (непрямой – 30), ЛДГ – 1200 Ед/л. МНО – 1.8, фибриноген – 2.0 г/л. Мочевина – 12 ммоль/л, креатинин – 180 мкмоль/л.

Вопросы:

Выбрать один правильный ответ

1. Какой синдром/состояние наиболее вероятен у пациентки?

1) Острый вирусный гепатит.

2) HELLP-синдром.

3) Острая жировая дистрофия печени беременных (ОЖГБ).

4) Преэклампсия без поражения печени.

5) Синдром Бадда-Киари.

2. Какой ключевой диагностический признак отличает HELLP-синдром от ОЖГБ?

1) Наличие артериальной гипертензии.

2) Срок беременности (III триместр).

3) Выраженность печеночно-клеточной недостаточности (уровень МНО и ПЭ).

4) Ведущий лабораторный синдром: для HELLP — гемолиз + тромбоцитопения + умеренное повышение АСТ/АЛТ; для ОЖГБ — тяжелая коагулопатия и энцефалопатия при относительно низком уровне трансаминаз.

5) Наличие болевого синдрома в животе.

3. Какое первоочередное лечебное мероприятие является основным и этиопатогенетическим при данной патологии?

1) Назначение глюкокортикостероидов.

2) Немедленное родоразрешение.

3) Инфузия свежезамороженной плазмы.

4) Плазмаферез.

5) Антигипертензивная терапия.

4. Какое из перечисленных осложнений наиболее вероятно разовьется в ближайшие часы, если состояние пациентки будет прогрессировать?

1) Гипергликемическая кома.

2) Печеночная энцефалопатия и глубокая коагулопатия.

3) Тромбоэмболия легочной артерии.

4) Кровоизлияние в надпочечники.

5) Острый панкреатит.

5. Показана ли экстренная трансплантация печени как метод выбора при развитии ОПчН на фоне HELLP-синдрома?

1) Да, это первый и основной метод лечения.

2) Нет, не показана, так как после родоразрешения возможно восстановление функции печени.

3) Показана только при наличии донора.

4) Показана только при развитии комы IV степени.

5) Показана только в сочетании с плазмаферезом.

Эталоны ответов к ситуационным задачам

Задача 1: 1-2; 2-1; 3-2; 4-3; 5-3.

Задача 2: 1-2; 2-2; 3-2; 4-4; 5-5.

Задача 3: 1-2; 2-4; 3-2; 4-2; 5-2.

ГЛАВА 4. ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

Актуальность

Хронические вирусные гепатиты (ХВГ) сегодня относятся к широко распространенным социально-значимым и опасным инфекционным заболеваниям, которые поражают, в первую очередь, трудоспособное население и наряду с ВИЧ-инфекцией являются причиной инвалидности и преждевременной смерти миллионов людей. Несмотря на значительные успехи в профилактике и лечении, в 2022 году около 304 миллионов человек в мире были инфицированы вирусами гепатитов В и С, не менее 20 млн страдают вирусными циррозами, на фоне которых нередко развивается первичный рак печени. **Ежедневно** от вирусных гепатитов умирает **3500** человек. Пациенты погибают в результате декомпенсации вирусного цирроза и первичного рака печени, а также от внепеченочных проявлений (злокачественные гематологические и негематологические заболевания, сахарный диабет, хронические болезни почек и другие). На сегодняшний день циррозы печени вирусной этиологии остаются в глобальном масштабе основной причиной ортотопической трансплантации печени.

Определение

Ранее ХВГ рассматривались исключительно как группа хронических воспалительных заболеваний печени, вызванных вирусами парентеральных гепатитов B, C и D, которые продолжаются более 6 месяцев. По мере накопления данных об их естественном течении традиционные представления существенно изменились. Сегодня ХВГ рассматриваются как **хронические системные инфекции**, для которых характерен широкий спектр **внепеченочных проявлений.**

Таким образом, ХВГ - это хронические заболевания, вызванные гепатотропными вирусами (B, C, D, иногда - генотип 3 вируса гепатита E), которые длятся **более 6 месяцев** с **преимущественным** поражением ткани

печени, которые могут привести к формированию цирроза печени и его декомпенсации, развитию гепатоцеллюлярного рака (ГЦР), серьезных **внепеченочных** проявлений, смерти.

Внепеченочные проявления нередко могут выступать на первый план в клинической картине заболеваний, значительно опережая симптомы поражения печени, и определять качество жизни и прогноз пациентов. Таким образом, врач любой специальности должен быть готов к диагностике ХВГ, выявляя замаскированные вирусные причины разнообразной далекой от печени симптоматики.

Хронические вирусные гепатиты имеют много общего (см. рис.9): длительное зачастую бессимптомное, «молчаливое» течение болезни, которое продолжается, как правило, десятилетиями и выявляется чаще случайно или в связи с развитием осложнений ЦП или внепеченочными проявлениями. Пути передачи инфекций, группы высокого риска заражения также имеют много общего. Печень служит основным органом-мишенью, в которой вирусы обусловливают развитие хронического воспаления, которое в свою очередь запускает каскад процессов: **фиброз → цирроз → гепатоцеллюлярный рак (ГЦР).**

Однако существуют и фундаментальные различия, определяющие тактику ведения пациента. Так, хронический гепатит В (ХГВ) характеризуется более вариабельным течением: от многолетней малосимптомной персистенции вируса до агрессивного хронического гепатита с высоким риском быстрого прогрессирования. Ключевой особенностью является интеграция вирусной ДНК в геном гепатоцита, что создает риск развития первичного рака печени на любой стадии хронической HBV-инфекции. Частота хронизации принципиально зависит от возраста и состояния иммунной системы: у новорожденных она составляет примерно 90%, а у взрослых - не более 6%. Признаком хронической HBV-инфекции является наличие в крови поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg). Излечение гепатита Вна сегод няшний день невозможно. ХГВ – вакционоуправляемая инфекция.

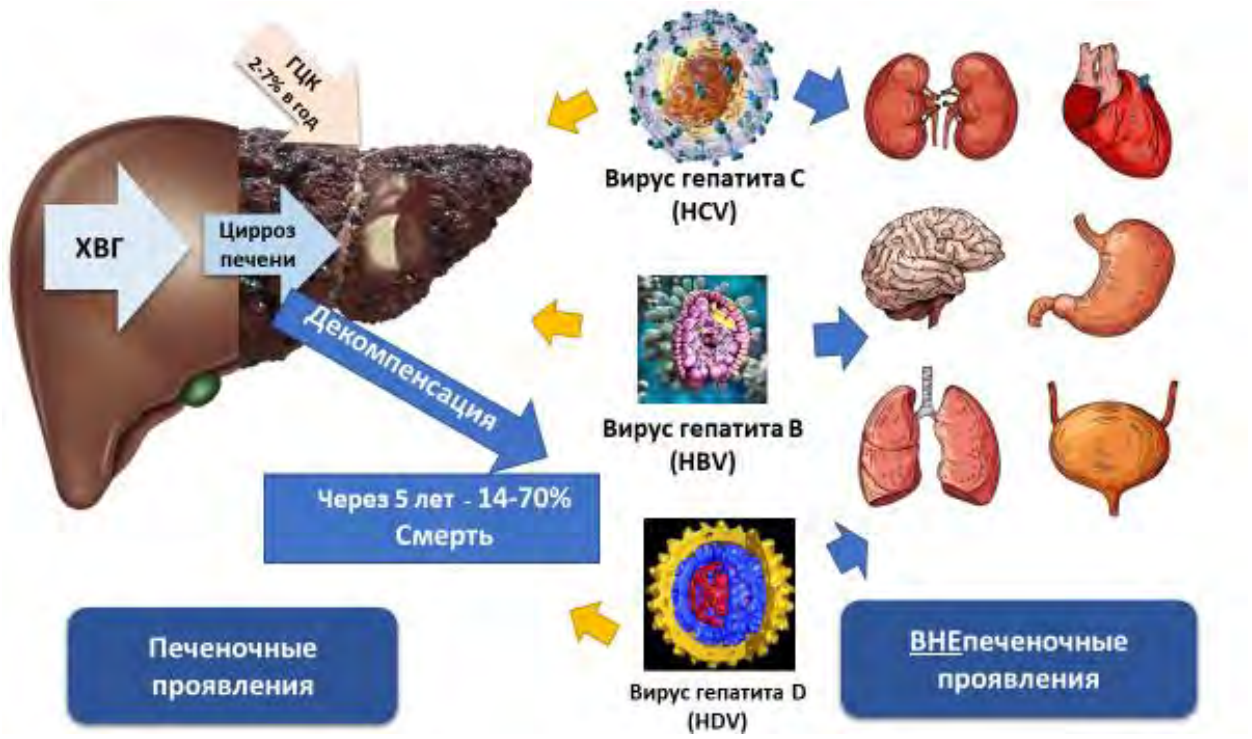


Рис. 9. Хронические вирусные гепатиты– медленные системные инфекции с преимущественным поражением печени. Сгенерировано нейросетью Nano Banana 2

Суперинфекция пациента с ХГВ вирусом гепатита D (ВГD) драматическим образом меняет прогноз заболевания: заболевание становится гораздо более агрессивным с высокой активностью воспалительного процесса в печени, и в короткие сроки (в среднем от 5 до 10 лет, а иногда и быстрее) может привести к формированию ЦП.ВГD не встраивается в геном гепатоцита, поэтому эрадикация его и полное излечение возможны. Существующее на сегодняшний день противовирусное лечение на основе ингибитора NTCP-рецептора гепатоцитов (Булевиртид) позволяет добиться элиминации вируса примерно у 30-40% больных.

ХВГС, напротив, в 55-85% случаев изначально принимает хроническое течение и прогрессирует, как правило, медленно. Нередко у пациентов на протяжении многих лет сохраняются нормальные значения АЛТ, что может вводить врачей в заблуждение, создавая впечатление мнимого благополучия. Однако, коварство вируса состоит в непредсказуемости течения болезни у конкретного пациента – невозможно заранее предположить, как быстро и у кого из больных разовьется цирроз печени. В отличие от ХГВ, гепатоцеллюлярный

рак развивается только на фоне продвинутого фиброза печени (фиброз третьей и четвертой стадии). И самое главное: хронический гепатит С сегодня полностью излечим. Современные противовирусные препараты позволяют добиться эрадикации вируса практически во всех случаях, что приводит к прекращению прогрессирования и регрессу фиброза печени, значительному снижению риска ГЦР, а также исчезновению или значительному уменьшению внепеченочных проявлений. Вакцины против гепатита С не существует.

Влияние коморбидных факторов - современная реальность ведения пациента с хроническим вирусным гепатитом. Сегодня моноинфекционный процесс в чистом виде — скорее редкость. Существует множество **коморбидных состояний**, которые являются мощными драйверами прогрессирования фиброза печени:

- **Ко-инфекция другими гепатотропными вирусами и вирусом иммунодефицита человека:** одновременное инфицирование разными гепатотропными вирусами (например, вирусы B+C или вирусы B+C+D), коинфицирование ВИЧ, резко ускоряет прогрессирование ХГС до цирроза печени, что требует приоритетного назначения противовирусной терапииу данной категории пациентов.
- **Метаболическая дисфункция:** МАЖБП (метаболически ассоциированная жироваяболезнь печени) и сахарный диабет 2-го типа значительно ускоряют фиброгенез и повышают риск ГЦР, создавая синергичныйс вирусом повреждающий эффект.
- **Токсические воздействия:** Употребление алкоголя и лекарственные поражения печени на фоне ХВГ многократно усиливают гепатотоксичность.

Таким образом, современный подход к пациенту с ХВГ должен быть **комплексным, персонализированным и мультидисциплинарным,** что требует от врачей не только знаний в области инфекционных болезней, но и компетенций в диагностике и лечении фиброза, понимания системных иммуновоспалительных реакций и межлекарственных взаимодействий, онкологической настороженности, оценки коморбидной патологии.

Хронический вирусый гепатит В без дельта-агента

Диагноз хронического гепатита В устанавливается при выявлении в крови HBsAg более 6 месяцев.

Понимание хронической инфекции вирусом гепатита В за последние два десятилетия существенно изменилось. Сегодня в естественном течении хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита В, выделяют несколько фаз инфекционного процесса, которые последовательно сменяют друг друга: две из них - с развитием воспаления в ткани печени (гепатит), две - без признаков воспалительных изменений (HBV-инфекция). В международной и отечественной классификациях используются оба термина: хроническая HBV-инфекция - при отсутствии клинико-лабораторных признаков воспаления печени, и хронический вирусный гепатит В (ХВГВ) - при их наличии. Поскольку речь идет о едином патологическом процессе, в МКБ-10 для заболевания используют единый код – В18.1. Термин «Носительство HBsAg» в настоящее время не применяется, соответствует одной из фаз заболевания.

Актуальность проблемы

Хронический гепатит В (ХГВ) несмотря на наличие эффективной вакцины остается самым распространенным парентеральным гепатитом. По данным ВОЗ, около 254 миллионов человек на Земле инфицированы вирусом гепатита В (ВГВ, HBV), ежегодно происходит около **1.5 млн новых случаев** заражения и **820 000 смертей** (в основном от осложнений цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака). Самая высокая распространенность хронической HBV-инфекции, по данным ВОЗ, наблюдается в Африке:19 из 47 африканских государств являются высоко эндемичными по гепатиту В. В этих странах HBsAg обнаруживается у 8 - 19% взрослых; даже у детей в отдельных странах (Республика Чад, Южный Судан) частота выявления HBsAg составляет 11 – 13%. Около 40% всех случаев хронической HBV-инфекции приходится на долю Китая и некоторых стран Юго-Восточной Азии (Индия, Вьетнам, Таиланд). Так, в Китае 6,3% населения инфицировано вирусом гепатита В, во Вьетнаме до 10,5% взрослых.

Россия относится к странам с умеренной эндемичностью. По оценкам отечественных экспертов, распространенность хронической HBV-инфекции в среднем составляет около 1% и разнится в зависимости от региона: в восточных субъектах РФ может быть значительно выше. За последние 25 лет благодаря успешной вакцинации заболеваемость ХГВ снизилась в 1,7 раза и в 2025году составляла 10,15 сл. на 100 тыс. населения, тем не менее в сравнении с 2024 г. наблюдался рост числа новых случаев на 6% - с 13770 до 14850.В Челябинской области заболеваемость ХГВ соответствует среднероссийскому показателю и в 2025 году составила 9,26 сл. на 100 тыс. населения. Так же, как и при ХВГС, наибольшая пораженность приходится на трудоспособный репродуктивный возраст - 30-39 лет.

Отсутствие дальнейшего снижения заболеваемости ХГВ связано с ключевыми проблемами. К ним относятся:

- **поздняя диагностика** в связи с бессимтомным течением (нередко на стадии цирроза и рака печени);

- **наличие генетического материала вируса в ядре гепатоцита в виде кзк-ДНК** (ковалентно-замкнутая кольцевая ДНК; в англоязычной литературе - covalentlyclosedcircular DNA, cccDNA) обеспечивает возможность реактивации инфекции и невозможность **излечения**(полной эрадикации вируса) современными противовирусными препаратами;

- **риск развития ГЦР -** сохраняется даже при авиремии на фоне противовирусной терапии, что требует регулярного наблюдения.

Этиология

Строение вируса гепатита В подробно описано в разделе «Острый вирусный гепатит В».

Эпидемиология

Вопросы эпидемиологии HBV-инфекции детально освещены в разделе «Острый вирусный гепатит В». Следует подчеркнуть единство групп повышенного риска заражения для всех парентеральных гепатитов (раздел «Хронический вирусный гепатит С»).

Патогенез

Причина хронизации HBV-инфекции заключается в неполноценномТ-клеточном иммунном ответе в острую фазу заболевания, который не приводит к эрадикации вируса.Важным механизмом хронизации HBV-инфекции является способность возбудителя интегрироваться в геном хозяина, а также образовывать в ядрах гепатоцитов ковалентно-замкнутую кольцевидную HBV ДНК (кзк-ДНК).После проникновения вируса в гепатоцит геном HBV в форме **релаксированной кольцевой частично-двухцепочечной ДНК** (рк-ДНК) транспортируется в ядро, где при участии клеточных факторов хозяина транскрипционно неактивная rcDNA преобразуется в полностью двухцепочечную ковалентно замкнутую кольцевую ДНК (кзк-ДНК). Присутствие этой стабильной микрохромосомы в ядре имеет критическое значение для персистенции HBV, поскольку служит матрицей для транскрипции вирусных РНК, необходимых для производства белков и генетического материала для репликации новых вирусных частиц.

При длительном инфицировании в организме больного образуются несколько квазивидов вируса в связи с ошибками вирусной полимеразы, нередко возникают мутации, что может играть роль в развитии лекарственной резистентности к противовирусным препаратам. К механизмам хронизации также относятся формирование иммунологической толерантности (отсутствие реакции иммунной системы на вирус), особенно при перинатальном заражении, и высокая скорость репликации вируса.

Хроническое воспаление является причиной активации звездчатых клеток печени и фиброгенеза - от слабого фиброза до цирроза печени. Важнейшим фактором, определяющим прогрессирование фиброза и развитие первичного рака печени, является концентрация вируса гепатита В в крови. Исследование REVEAL-HBV (2006 г.) впервые продемонстрировало связь между уровнем вирусной нагрузки и скоростью развития цирроза печени и ГЦР независимо от уровня АЛТ и статуса по HBeAg. Его результаты легли в основу современной стратегии лечения хронической HBV-инфекции. Если значение ВН HBV больше

2000 МЕ/мл (=10000 копий/мл), риск прогрессирования фиброза печени возрастает пропорционально концентрации ДНК HBV в крови. Поэтому исследование вирусной нагрузки HBVнаряду с исследованием активности воспаления в печени является определяющим для принятия решений о тактике ведения больного. На скорость прогрессирования ХГВ, наряду с другими факторами, влияет генотип вируса: пациенты с генотипами С и D в отличие от других имеют большую вероятность развития продвинутого фиброза. В Челябинской области, так же, как и во многих регионах РФ, преобладает генотип D (до 99% всех случаев ХВГВ).

В отличие от хронического гепатита С интеграция вирусной ДНК в геном гепатоцитов обеспечивает возможность развития первичного рака печени на любой стадии HBV-инфекции за счет индукции хромосомной нестабильности, активации генов, ассоциированных с канцерогенезом, и/или образования постоянного источника экспрессии вирусных белков. Так, в процессе интеграции сохраняется экспрессия Х-гена, которая обеспечивает продукцию белка HBx, многофункционального регуляторного белка, который участвует во всех канцерогенных механизмах HBV: нарушает процессы репарации ДНК, может приводить к хромосомным аберрациям, модулирует экспрессию и активность многих генов. Продолжительность интегративной инфекции и экспрессии вирусных белков является значимым фактором риска HBV-ассоциированного рака печени: как правило, опухоль развивается спустя несколько десятилетий после инфицирования. Наличие сформированного цирроза печени многократно увеличивает риск развития ГЦР.

Фазы хронической HBV-инфекции

В естественном течении хронической HBV-инфекции выделяют 5 фаз инфекционного процесса, которые последовательно сменяют друг друга (рис. 10 и таблица 12). Длительность их весьма вариабельна. Первые две - HBe-позитивные, далее после сероконверсии по HBeAg - две HBe-негативные фазы. В случае активного воспаления в печени – диагностируют HBe-позитивный или HBe-негативный гепатит, при его отсутствии – HBe-позитивную или HBe-негативную

HBV-инфекцию. Очень редко (<1% в год) при благоприятном иммунном ответе может произойти сероконверсия по HBsAg и заболевание перейдет в пятую фазу так называемой скрытой HBsAg-негативной HBV-инфекции. Это наиболее благоприятный исход - так называемое «функциональное излечение». Однако повышенный риск развития ГЦР сохраняется даже на этой стадии, особенно при наличии у пациента цирроза печени. Динамика серологических маркеров на фоне естественного течения хронической HBV-инфекции представлена на рис. 10.

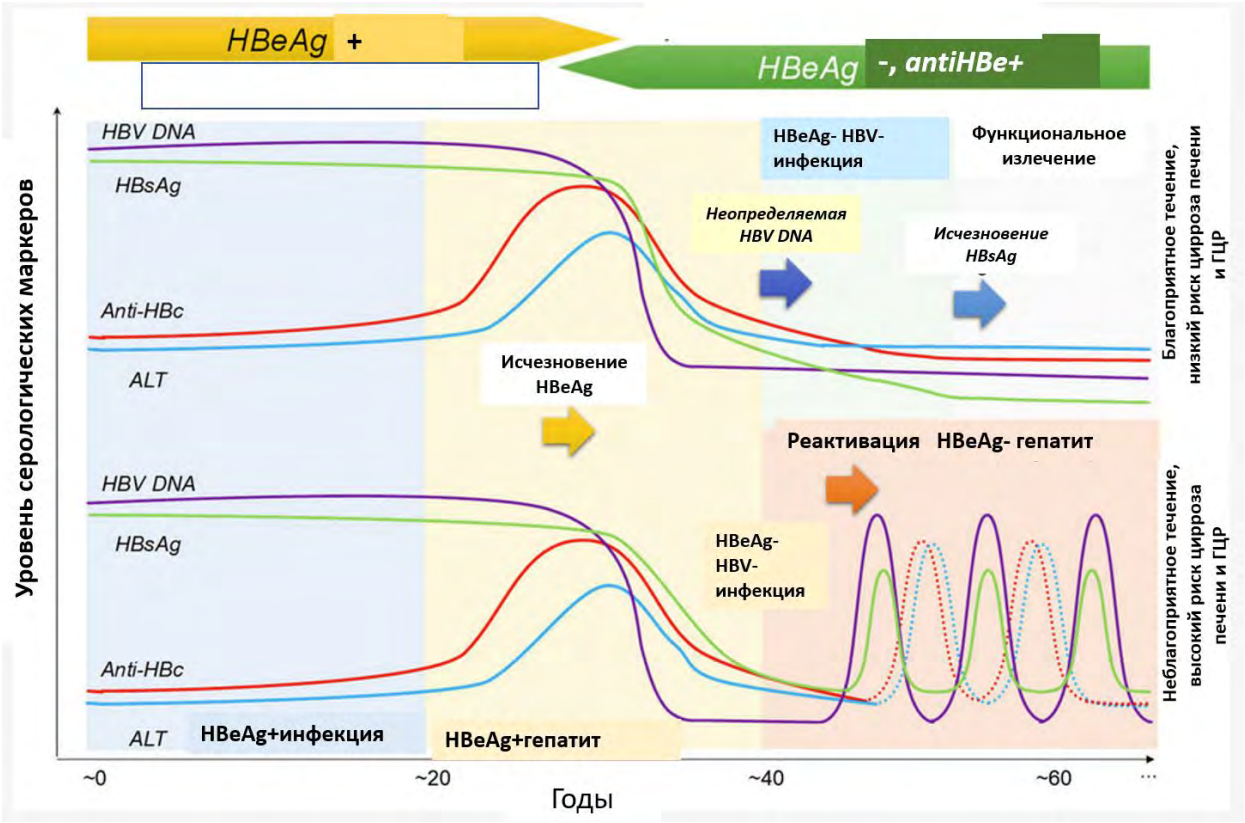


Рис. 10. Естественное течение хронической HBV-инфекции и динамика серологических маркеров: HBV DNA (сиреневый), HBsAg (зеленый), anti-HBc (красный), ALT (голубой). Адаптировано из https://www.mdpi.com/1999-4915/15/5/1111/xml

В I фазе (HBeAg-позитивной HBV-инфекции) вследствие иммунной толерантности вирус не распознается иммунной системой: возбудитель и организм хозяина существуют каждый сам по себе, не взаимодействуя. Происходит активная вирусная репликация (уровень ДНК ВГВ в крови очень высок, обнаруживается HBeAg), в то же время, в связи с отсутствием у вируса цитопатического эффекта воспаление в печени отсутствует или минимально (АЛТ – в пределах нормы) (Табл. 6). Признаки заболевания при этом

отсутствуют. Однако, пациенты из-за высокой концентрации HBV в биологических средах крайне заразны. Данная фаза заболевания может продолжаться от нескольких месяцев до многих лет в зависимости от времени инфицирования – при перинатальном заражении до 20 лет и более.

Таблица 12. Характеристика фаз хронической HBV-инфекции

Основные характеристики	HBeAg+		HBeAg-		HBsAg-негативная HBV-инфекция (скрытая HBV-инфекция)
	HBeAg-позитивная HBV-инфекция	HBeAg-позитивный хронический гепатит В	HBeAg-негативная HBV-инфекция	HBeAg-негативный хронический гепатит В	
Вирусная нагрузка HBV ДНК	Очень высокая ($>10^7$ МЕ/мл)	Высокая (10^4-10^7 МЕ/мл)	Менее 2000 МЕ/мл	Более 2000 МЕ/мл	Не обнаруживается
HBsAg	+	+	+	+	-
HBeAg	+	+	-	-	-
Уровень АЛТ	В пределах нормы	Повышен	В пределах нормы	Повышен	В пределах нормы
Фиброз	Отсутствует	Различной степени	Различной степени	Различной степени	Зависит от стадии, на которой произошел клиренс HBsAg

II фаза (HBeAg-положительный ХВГВ) наступает, когда иммунная система начинает реагировать на вирус. Иммуноопосредованное повреждение гепатоцитов приводит к развитию воспаления и фиброза печени. Основным признаком наступления данной фазы заболевания является повышение уровня АЛТ в крови. Сохраняется активная репликация HBV, соответственно в крови продолжает обнаруживаться HBeAg и все еще высокая вирусная нагрузка. Продолжительность данной фазы зависит от способности организма хозяина взять под контроль вирусную репликацию. При отсутствии контроля наблюдается прогрессирование фиброза, развитие цирроза печени и ГЦР. В

случае сероконверсии по HBeAg активность воспаления в печени снижается, а затем оно полностью купируется.

Наступает III фаза HBeAg-негативной HBV-инфекции, которую ранее называли «Носительством HBsAg». Данная фаза может продолжаться длительно, часто пожизненно, и является благоприятной для пациента поскольку организм осуществляет контрольнад инфекцией. Однако, возбудитель продолжает персистировать в интегрированном в геном виде, в ядрах гепатоцитов сохраняется кзкДНК вируса. Характеристики данной фазы: минимальная или отсутствие вирусной нагрузки, нормальные значения АЛТ в крови, наличие HBsAg, отсутствие HBeAg, наличие антиHBe. Степень фиброза вариабельна, зависит от активности воспаления в предыдущей фазе. С частотой от 1 до 3% в год может происходить элиминация из крови HBsAg с появлением антител (анти-HBs) или без них. Появление анти-HBs называется сероконверсией по HBsAg.

IV фаза (HBeAg-негативный хронический гепатит В) может наступить в результате реактивации инфекции с повторным развитием гепатита или в результате неполного иммунного контроля во II фазе, когда полностью подавить репликацию вируса организму не удается, однако происходит снижение вирусной нагрузки и сероконверсия по HBeAg. Часто обусловлен мутантными штаммами вируса. В этой ситуации III фаза может отсутствовать.

V фаза - HBsAg-негативная HBV-инфекция (скрытая HBV-инфекция) характеризуется потерей HBsAg и появлением или отсутствием anti-HBs Серологические характеристики данной фазы:

- ✓ HBsAg в крови не обнаруживается
- ✓ anti-HBs +/-
- ✓ HBVДНК в крови отсутствует/иногда может быть обнаружен в очень низкой концентрации
- ✓ суммарные антитела anti-HBc+
- ✓ в биоптате печени кзкДНКHBV +

То есть речь идет не об излечении, а об **очень хорошем** иммунном контроле. На сегодняшний день данная фаза является очень мягкой формой

хронического гепатита В, при котором несмотря на отсутствие в крови HBsAg возможна репликация вируса на очень низком уровне (ниже порога определения тест-системами, использующимися в здравоохранении). То есть в отдельных случаях ДНК HBV может определяться при использовании ультрачувствительных тест-систем. В связи с остаточной репликацией HBV в печени пациентов со скрытой инфекцией сохраняется риск ГЦР, особенно при наличии цирроза. Также сохраняется риск передачи вируса реципиентам органов или продуктов крови и реактивации HBV-инфекции на фоне иммуносупрессии с появлением в крови HBsAg и HBV ДНК.

Важно! Правильное определение фазы инфекционного процесса играет ключевую роль в определении тактики ведения пациента: частота и объем обследования при диспансерном наблюдении, необходимость назначения противовирусной терапии.

Клиника

Клинические проявления зависят от фазы инфекционного процесса. В первую и третью фазу (фазы HBV-инфекции) клинические проявления отсутствуют.

Во второй и четвертой фазах (хронического вирусного гепатита В) могут наблюдаться астеновегетативный синдром и другие внепеченочные проявления, тяжесть в правом подреберье, редко – желтуха. Однако чаще заболевание протекает бессимптомно или с незначительной клинической симптоматикой. Лабораторно – периодическое или постоянное повышение АЛТ. Важно помнить, что при хронической HBV-инфекции на любой стадии фиброза (в том числе у больных с HBe-позитивной или HBe-негативной инфекцией) может развиться первичный рак печени. Однако на стадии цирроза печени частота формирования ГЦР увеличивается в 10 и более раз. Таким образом, цирроз печени наряду с высокой вирусной нагрузкой является независимым фактором риска рака печени.

Постепенно по мере прогрессирования фиброза могут возникать те или иные внепеченочные проявления, которые встречаются реже, чем при ХГС, примерно у 20% пациентов. К основным внепеченочным проявлениям хронической HBV-инфекции, которые влияют на заболеваемость, качество

жизни и смертность пациентов, относятся: узелковый полиартериит, неревматоидный артрит, неходжкинская лимфома, криоглобулинемический васкулит, гломерулопатии и гломерулонефрит.

Системные поражения сосудов при хронической HBV-инфекции

Узелковый полиартериит (узелковый панартериит). Обусловленный вирусом гепатита В васкулит чаще всего протекает по типу узелкового полиартериита (HBV-УП), который характеризуется воспалительными и некротическими изменениями средних и мелких мышечных артерий, чаще всего в области бифуркации сосудов, вследствие осаждения циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), содержащих избыток антигенов вируса гепатита В. В результате образуются микроаневризмы, происходят кровоизлияния из разорвавшихся аневризм, тромбозы и, как следствие - ишемия или инфаркт органов. HBV-УП может возникнуть в любое время во время острой или хронической стадии инфекции, однако чаще первые его проявления наблюдаются в течение полугода после инфицирования. Активность HBV-УП связана с концентрацией в крови ЦИК. Активность HBV-УП не коррелирует с активностью гепатита и клинически он не отличается от идиопатической формы.

Характерные клинические проявления узелкового полиартериита, ассоциированного с HBV:

- полиартралгии, полиартрит,
- лихорадка,
- сыпь,
- сетчатое ливедо,
- боль в животе,
- диарея,
- потеря веса,
- поражение периферической нервной системы,
- артериальная гипертензия,
- почечное повреждение,
- поражение коронарных сосудов.

Тем не менее, при HBV-ассоциированном узелковом полиартериитев сравнении с идиопатическим заболеванием чаще наблюдаются поражение желудочно-кишечного тракта (постпрандиальные боли в животе вследствие ишемии, которая в отдельных случаях может привести к некрозу и перфорации кишечника);поражение яичек (орхоэпидидимит), злокачественная гипертензия, заболевания сердца и полиневропатии.

Криоглобулинемический васкулит (КВ). Этиология, патологические механизмы и клинические проявления синдрома смешанной криоглобулинемии подробно описаны в разделе «Хронический гепатит С». При ХВГВ криоглобулинемический васкулит встречается существенно реже. Роль HBV в качестве этиологического агента криоглобулинемического васкулита (КВ) была впервые показана более 40 лет назад. Вклад вируса в этиологию ССК – от 0.5 до 5.5%. Однако, истинная распространенность КВ у больных с HBV-инфекцией до сих пор неизвестна. Клинические проявления аналогичны КВ, ассоциированному с ВГС.

Классификация

По фазам инфекционного процесса:

- Хроническая HBeAg-позитивная инфекция
- Хронический HBeAg-позитивный гепатит
- Хроническая HBeAg-негативная инфекция
- Хронический HBeAg-негативный гепатит
- HBsAg-негативная фаза (скрытая HBV-инфекция)

По степени выраженности клинических проявлений:

- Клинико-лабораторная реактивация на доцирротических стадиях
- Обострение на фоне цирроза печени

По стадиям фиброза:

0 – без фиброза;

1 – слабовыраженный фиброз;

2 – умеренный фиброз;

3 – выраженный фиброз;

4 – цирроз печени.

По степени активности воспаления в ткани печени:

- минимальная;
- слабовыраженная;
- умеренная;
- выраженная.

По наличию осложнений (на стадии цирроза печени):

- без осложнений;
- с наличием осложнений.

Примеры формулировки диагноза

1. Хронический HBe-негативный гепатит В (HBsAg от 14.07.2014 года, HBV ДНК обнаружена от 21.01.2026, ВН –12000 МЕ/мл), F2 по METAVIR (7,8 kPa по данным УТЭ от 15.01.2026), минимальной степени активности (АЛТ – 56 ед/л).

2. Хроническая HBeAg-негативная HBV-инфекция (HBsAg обнаружен 25.09.2001 и 20.02.2026, HBV ДНК не обнаружена от 20.02.2026), F1 по METAVIR (6,1 kPa по данным УТЭ от 20.02.2026).

Диагностика

Первичная диагностика хронической HBV-инфекции основана на выявлении в крови HBsAg. Обнаружение у пациента HBsAg (чаще случайное) **всегда** свидетельствует о наличии текущей HBV-инфекции, требуется лишь уточнить фазу заболевания (рис. 11).

Поставить диагноз хронического заболевания можно только после **6 месяцев обнаружения HBsAg**. Избыточная продукция HBsAg является особенностью репликации ВГВ. Часть его используется для формирования новых вирионов вируса, а немалая часть в виде агрегатов молекул HBsAg выделяется в кровь.

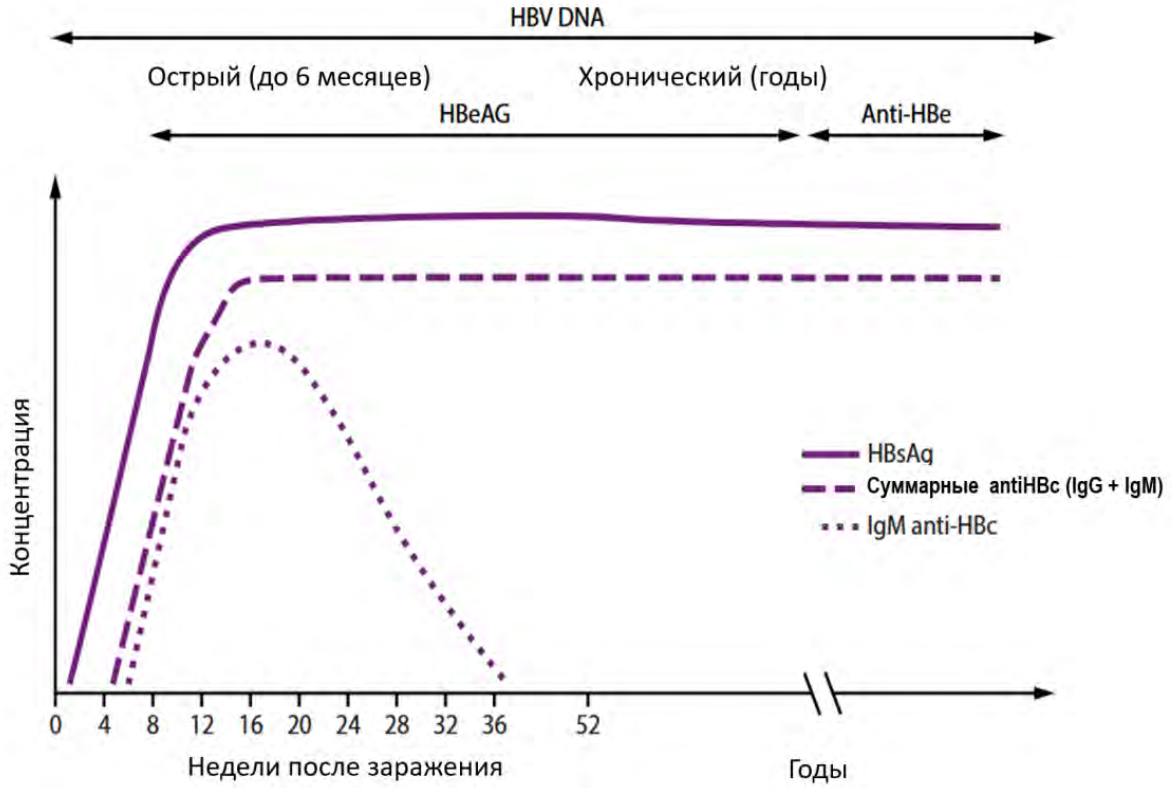


Рис. 11. Серологические маркеры при хронизации HBV-инфекции. Адаптировано из https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9997714/

Наряду с HBsAg при хроническом течении заболевания всегда обнаруживаются суммарные антитела к сердцевинному антигену (anti-HBc суммарные) - маркер контакта с вирусом, а также в первые годы/десятилетия после хронизации обнаруживается HBeAg, затем происходит сероконверсия: HBeAg исчезает и на смену ему в крови появляются антитела – antiHBe. В России большинство пациентов с хронической HBV-инфекцией – HBe-негативные (III - IV фазы).

Количество HBV ДНК в крови (вирусная нагрузка) зависит от фазы инфекции (см. таблицу 8 в разделе «Патогенез»).

Таким образом, основные методы диагностики хронической HBV-инфекции – серологические (ИФА) и молекулярные (ПЦР)

Алгоритм обследования при выявлении HBsAg

1. Серологические маркеры (ИФА):

- HBeAg, anti-HBe (для определения фазы инфекционного процесса);
- anti-HDV (для исключения ко-инфекции вирусом гепатита D)

- anti-HCV суммарные (для исключения ко-инфекции вирусом гепатита С)
- антитела к ВИЧ (для исключения ко-инфекции вирусом иммунодефицита человека)
- anti-HAV IgG (для исключения перенесенного гепатита А). При отсутствии антител пациент подлежит вакцинации против гепатита А.

2. Молекулярная диагностика (ПЦР):

Количественное определение ДНК HBV(вирусная нагрузка) - показатель активности репликации вируса; необходим для принятия решения о назначении ПВТ, мониторинга эффективности противовирусного лечения.

Референсный уровень для начала терапии – >2000 МЕ/мл (в сочетании с повышением АЛТ и/или фиброзом ≥F2). В фазу HBe-негативной HBV-инфекции вирусная нагрузка очень низкая или ДНК HBV не определяется.

3. Неспецифическая лабораторная диагностика

- В общем анализе крови может наблюдаться тромбоцитопения при наличии цирроза печени, реже – анемия.
- В биохимическом анализе крови (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубин общий и прямой, альбумин)–повышение АЛТ, АСТ, ГГТП в фазе гепатита, иногда – гипербилирубинемия, при наличии холестаза – повышение ЩФ, при циррозе печени – возможно снижение уровня альбумина.
- Коагулограмма назначается при наличии геморрагических проявлений – при циррозе печени может наблюдаться снижение уровня протромбина, повышение МНО.
- Повышение уровня АФП более 100 нг/мл у больных с тяжелым фиброзом и циррозом печени (F3-4) при наличии ГЦР.

4. Оценка степени фиброза:

- Неинвазивные методы диагностики фиброза:

- ультразвуковая транзиентная эластометрия - метод выбора;
- сывороточные тесты (Фибро-Акти Тест, ФиброМакс);

- расчетные калькуляторы (APRI, FIB-4).

- Биопсия печени: только в качестве референтного метода в случае неясного диагноза.

5. Другие инструментальные методы

- УЗИ органов брюшной полости (для выявления признаков портальной гипертензии, очаговых образований в печени);

- МРТ брюшной полости с контрастированием в случае выявления очагового образования по данным УЗИ органов брюшной полости для исключения ГЦР;

- ФГДС у больных с тяжелым фиброзом и циррозом печени (выявление варикозно расширенных вен пищевода, желудка, портальной гастропатии).

Лечение

Лечение, в основном, осуществляется амбулаторно. В редких случаях при выраженном обострении воспаления в печени и наличии клинических показаний осуществляется госпитализация в инфекционный стационар.

Этиотропная (противовирусная) терапия - основной метод лечения.

В связи с невозможностью эрадикации вируса гепатита В существующими противовирусными препаратами целью терапии являются: улучшение прогноза, качества и продолжительности жизни. Для этого необходимы пожизненное подавление репликации HBV (неопределяемый уровень ДНК HBV в крови), нормализация уровня АЛТ; крайне желательны элиминация HBeAg и HBsAg. Достижение даже первых двух суррогатных целей (неопределяемый уровень ДНК HBV в крови и нормализация уровня АЛТ) приводит к регрессу фиброза/цирроза, предотвращению прогрессирования в цирроз и его декомпенсации, снижению риска развития ГЦР, а также обеспечивают клинический ответ у большинства пациентов с легкими и среднетяжелыми внепеченочными проявлениями.

С учетом особенностей течения заболевания и невозможностью эрадикации возбудителя необходимо правильно определить показания к началу

противовирусной терапии, которая в настоящее время является длительной, в ряде случаев – пожизненной.

Показания к назначению противовирусной терапии ХВГВ

1. Пациенты без цирроза печени: присутствуют как минимум два из трех показателей:

- вирусная нагрузка HBV ДНК более 2000 МЕ/мл;
- АЛТ более верхней границы нормы (степень повышения не имеет значения)*;
- фиброз ≥F2 (по шкале METAVIR).

2. Пациенты с циррозом печени:

- любая определяемая вирусная нагрузка.

3. Пациенты без цирроза с нормальным уровнем АЛТ:

- высокий риск развития ГЦР (семейный анамнез по ГЦР и циррозу печени);
- внепеченочные проявления;
- HBeAg-положительная HBV-инфекция у лиц старше 30 лет.

**При оценке уровня АЛТ следует помнить, что согласно современным международным и российским клиническим рекомендациям нормальная активность АЛТ в крови менее 30 ед/л для мужчин и менее 19 ед/л для женщин.*

При наличии показаний к началу ПВТ назначаются в виде **монотерапии** ингибиторы вирусной полимеразы - аналоги нуклеотидов/нуклеозидов (нуклеот(з)идов) с высоким порогом к развитию вирусной резистентности:

- **Энтекавир (ETV)**– при компенсированном заболевании печени в дозе 0.5 мг/сутки (1 таблетка 1 раз в сутки) натощак; при декомпенсированном циррозе печени – 1 мг/сутки.
- **Тенофовир дизопроксил фумарат (TDF)** 300 мг/сутки (1 таблетка 1 раз в сутки во время еды)при компенсированном заболевании печени (не назначается больным с декомпенсированным циррозом). Препарат высоко эффективен, однако при длительном приеме требует контроля функции почек и минеральной плотности костей.

- **Тенофовира алафенамид (TAF)** 25 мг/сутки (1таблетка 1 раз в сутки во время еды). Препарат имеет не менее высокую, чем TDF, эффективность, но при этом более благоприятный профиль безопасности и может назначаться пациентам с хронической болезнью почек при СКФ более 15 мл/мин, а также у лиц на заместительной почечной терапии. Может назначаться больным как с компенсированным, так и декомпенсированным циррозом печени.

Тенофовир является препаратом выбора для профилактики вертикальной передачи HBV во время беременности (назначается с 24-28-й недели при вирусной нагрузке более 200.000 МЕ/мл и проводится до выполнения «стоп-правил», обозначенных Клиническими рекомендациями «Хронический вирусный гепатит В»).

Терапия нуклеоз(т)идными аналогами проводится на протяжении многих лет до появления показаний для ее отмены (Алгоритм 2, Клинические рекомендации «Хронический вирусный гепатит В», 2024). У больных с циррозом печени и больных с HBV-инфекцией после трансплантации солидных органов проводится пожизненная терапия. Во время лечения осуществляется мониторинг эффективности противовирусного лечения – определение вирусной нагрузки 1 раз в 3-6 месяцев, контроль АЛТ. В случае повышения количества ДНК HBV на фоне лечения (вероятная причина у приверженных больных – развитие вирусной резистентности) производится смена противовирусного препарата на другой аналог нуклеоз(т)идов: к примеру, энтекавир необходимо заменить тенофовиром или назначить комбинацию этих препаратов.

Новые препараты и стратегии лечения

Основной целью любой противовирусной терапии является эрадикация возбудителя. Как было упомянуто выше, современные препараты нуклеоз(т)идных аналогов способны лишь подавить репликацию вируса, однако не позволяют решить проблему излечения. Для достижения поставленной цели разрабатывается множество новых лекарственных средств против гепатита В. Разработка новых противовирусных препаратов находится

на разных стадиях доклинических и клинических исследований. В настоящее время выделяют два перспективных направления: противовирусные препараты прямого действия (антисмысловые олигонуклеотиды (бепировирсен), модуляторы сборки капсида и другие) и иммунотерапевтические подходы (действие препаратов направлено на восстановление собственного иммунного ответа организма против вируса).

Целесообразными, как и при гепатите С, являются комбинированные подходы к терапии.

Патогенетическая терапия

1. При высокоактивном гепатите назначают базовую патогенетическую терапию (режим, щадящая диета с полным исключением алкоголя).

2. При наличии синдрома холестаза - гепатопротекторы (адеметионин, урсодезоксихолевая кислота).

3. При обострении ХВГВ, требующего госпитализации пациента, с целью дезинтоксикации назначают инфузионную терапию, объем и длительность которой зависят от степени тяжести пациента. Показаны 5% раствор декстрозы, меглюмина натрия сукцинат (средняя суточная доза -10 мл/кг, курс лечения – от 4 до 11 дней).

Диспансерное наблюдение

Пациенты с ХВГВ должны находиться под наблюдением врача-инфекциониста. Хроническая HBV-инфекция относится к заболеваниям, которые предшествуют развитию злокачественных новообразований, при наличии которых, согласно Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 марта 2022 г. N 168н, «устанавливается диспансерное наблюдение за взрослым населением врачами-специалистами».

Частота приема врача и перечень лабораторных исследований зависят от фазы хронической HBV-инфекции и наличия противовирусной терапии. В таблице 13 представлен рекомендуемый график диспансерного наблюдения пациентов с HBV-инфекцией, которым в данный момент не показана терапия.

Таблица 13. Рекомендуемый график диспансерного наблюдения пациентов с HBV-инфекцией, которым не показана противовирусная терапия

Группа пациентов	Кратность приема врача-инфекциониста	АЛТ	Вирусная нагрузка	Фиброз печени	УЗИ ОБП	АФП
HBeAg+HBV-инфекция	2-4 раза в год	2-4 раза в год	1-2 раза в год	1 раз в год	F0-F2 – 1 раз в год F3-F4 – 2 раза в год	F0-F2 – 1 раз в год F3-F4 – 2 раза в год
HBeAg-HBV-инфекция, ВН ≥2000МЕ/мл	2-4 раза в год	2-4 раза в год	1 раз в год	1 раз в год		
HBeAg-HBV-инфекция, ВН <2000МЕ/мл	1-2 раза в год	1-2 раза в год	1 раз в 2-3 года	1 раз в 2-3 года		

У пациентов, получающих противовирусную терапию, проводится регулярный клинико-лабораторный мониторинг:

- осмотр врача-инфекциониста с оценкой приверженности пациента к лечению и безопасности ПВТ;
- общий и биохимический анализ крови;
- HBV ДНК количественным методом (ВН) с кратностью на первом году ПВТ через 3-6-12 месяцев от начала приема препаратов, затем 1 раз в 12 месяцев;
- оценка фиброза 1 раз в год (транзиентная эластометрия)
- скрининг ГЦР (УЗИ ОБП, АФП) в зависимости от степени фиброза так же, как и у пациентов не получающих лечения (табл. 9)

Профилактика

Профилактика гепатита В направлена на все три звена эпидемического процесса. Основой является **специфическая профилактика.** Плановая вакцинация против вирусного гепатита В проводится в рамках Национального календаря профилактических прививок.

Стандартная схема вакцинации от гепатита В - 0-1-6 месяцев, начиная с в первых 12 часов жизни ребенка. В случае отсутствия вакцинации ранее эта же схема используется у других возрастных категорий (дети старшего возраста, взрослые). Необходимо строго придерживаться установленного интервала между прививками.

Дети из группы риска (у матери - HBV-инфекция, острый гепатит В у матери в третьем триместре беременности, отсутствие обследования матери во время беременности, больной ХВГВ в семье, ребенок из неблагополучной семьи) вакцинируются по схеме: 0-1-2-12 месяцев. В случае плановых хирургических вмешательств не привитым пациентам рекомендована экстренная схема - 0-7-21 день.

Для вакцинации используют рекомбинантные вакцины, содержащие очищенный поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg). Разовая доза для новорожденных детей и пациентов в возрасте до 19 лет - 0.5 мл (10 мкг HBsAg), взрослых старше 19 лет - 1 мл (20 мкг HBsAg). Вакцина вводится внутримышечно: новорожденным и детям младшего возраста в верхненаружную поверхность средней части бедра, взрослым и детям старшего возраста - в область дельтовидной мышцы. Эффективность вакцинации (образование специфических антител к вирусу гепатита В в защитном титре) – более 90%. Защитным считается титр не менее 10 МЕ/л. Обнаружение в крови только антител к HBsAg является свидетельством поствакцинального иммунитета.

Неспецифическая профилактика

- активное выявление источников инфекции (лица из групп риска);
- лечение пациентов с хронической HBV-инфекцией, направленное на подавление репликации вируса;
- профилактика искусственного механизма передачи (профилактика заражений, связанные с оказанием медицинской помощи);
- барьерная контрацепция;
- профилактика перинатальной передачи;
- профилактика реактивации HBV-инфекции: перед началом иммуно-супрессивной, цитостатической терапии, а также перед проведением противовирусной терапии хронического гепатита С необходимо обследовать всех пациентов на HBsAg и anti-HBc (с учетом пожизненной персистенции вируса в виде скрытой инфекции после перенесенного острого гепатита В).

Клинический пример течения хронического гепатита В с развитием гепатоцеллюлярного рака (из личного архива Сагаловой О.И., 2026 год).

Пациент: М., 53 лет.

Анамнез заболевания: HBsAg впервые был обнаружен в 2013 году. Жалоб не предъявлял, клинических симптомов заболевания не было. После обследования был установлен диагноз хронического гепатита В, минимальной степени активности. Регулярно наблюдался в кабинете инфекционных заболеваний по месту жительства, трансаминазы оставались в пределах нормальных значений. Первое углубленное обследование в областном гепатоцентре (ОГЦ) г. Челябинска в январе 2020 года: АЛТ 15 Ед/л, АСТ 24 Ед/л, билирубин, глюкоза, креатинин в пределах нормы. Маркеры гепатитов С и D отрицательные. Серологические маркеры HBV-инфекции: HBeAg не обнаружен, anti-HBe обнаружены, anti-HBcor суммарные обнаружены, anti-HDV не обнаружены. ДНК ВГВ методом ПЦР обнаружена, вирусная нагрузка 52 549 МЕ/мл. УЗИ органов брюшной полости — диффузные изменения печени по типу фиброза, липоматоз поджелудочной железы. Ультразвуковая эластометрия (ФиброСкан) - F0 (3,1 кПа). Диагноз: В18.1 Хронический HBeAg-негативный гепатит В (HBsAg+, ДНК ВГВ +, вирусная нагрузка - 52 549 МЕ/мл), минимальной степени активности, стадия фиброза - F0 (3,1 кПа). Показаний для лечения не найдено.

В динамике через 2 года (март 2022 г.) у больного при очередном обследовании жалобы на умеренную слабость, лабораторно обнаружено резкое повышение трансаминаз - АЛТ 263,3 Ед/л, АСТ 202,3 Ед/л); а также ГГТП до 139,6 Ед/л; общий билирубин - 19,5 мкмоль/л, прямой - 5,6 мкмоль/л. Вирусная нагрузка ВГВ - 4 654 466 МЕ/мл. УТЭ от июня 2022года - F2 (8,3 кПа умеренный фиброз). В связи с появлением показаний к противовирусной терапии (F2 + высокая вирусная нагрузка + АЛТ> верхней границы нормы) было назначено лечение с 25.08.2022 года начата противовирусная терапия тенофовиром 300 мг/сут. На фоне лечения - нормализация трансаминаз и авиремия с февраля 2023 года (ДНК ВГВ методом ПЦР не определяется).

В ноябре 2023 года у пациента на фоне подавленной репликации ВГВ выявлено значительное повышение альфа-фетопротеина (до 305,58 нг/мл) при отсутствии явных очаговых образований в печени на УЗИ органов брюшной полости (по данным УЗИ - липоматоз, диффузные изменения печени по типу цирроза, гепатомегалия). КТ органов брюшной полости с болюсным контрастированием выявило гиперваскулярное образование печени. Предварительно был установлен диагноз «Гепатоцеллюлярный рак», выполнена пункционная биопсия печени, заключение: морфологическая картина хронического портального, перипортального, лобулярного гепатита с начальными признаками цирроза. Признаков ЗНО в материале не было обнаружено. Проведен телемедицинский консилиум с Национальным медицинским исследовательским центром онкологии имени Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург). На основании данных инструментальных методов исследования, повышенного уровня альфафетопротеина, наличия хронического гепатита В консилиумом был установлен диагноз: Гепатоцеллюлярный рак T1bN0M0, I стадия, BCLC A. 28.12.2023 была выполнена трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) опухоли печени с последующей радиочастотной абляцией (РЧА).

Последующее наблюдение у онколога и инфекциониста. Контроль опухоли (2024-2025 гг.): по данным КТ и МРТ с контрастированием через 2-4 месяца после ТАХЭ/РЧА — некроз опухоли в 8 сегменте 100%, без отрицательной динамики. КТ от 25.11.2025 и 20.03.2026 — без прогрессирования, снижение уровня АФП до 167 нг/мл.

Из-за повышения креатинина (нефротоксичность) пациент с 30.08.2024 переведен с тенофовира на энтекавир 0,5 мг/сутки Креатинин нормализовался в декабре 2024 года. Остальные результаты биохимических исследований и общего анализа крови - без отклонений от нормы. Сохраняется авиремия на фоне продолжающейся противовирусной терапии.

Анамнез жизни: перенес COVID-19 в 2020 году. Из хронических заболеваний - геморрой 3 ст., гипертоническая болезнь II ст., хронический гастрит.

Объективный статус (на момент последнего осмотра в марте 2026 года): состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Кожные покровы и слизистые чистые, обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 16/мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные, пульс 75/мин, АД 120/80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Симптом Пастернацкого отрицательный. Стул оформленный обычного цвета. Мочеиспускание не нарушено.

Заключительный диагноз: Хронический HBe-негативный гепатит В (HBsAg обнаружен 15.01.2020 г., HBV ДНК от 13 марта 2022 года - 4 654 466 МЕ/мл) с исходом в цирроз печени (по данным пункционной биопсии печени), класс А по Чайльд-Пью. ПВТ: тенофовир 300 мг/сутки с 25.08.2022 года по 30.08.2024 года, энтекавир с 31.08.2024 по настоящее время. Осложнение: С22.0 Гепатоцеллюлярный рак T1bN0M0, I стадия, BCLC A. Состояние после трансартериальной химиоэмболизации опухоли печени (28.12.2023) и РЧА.

Клиническая значимость данного примера. Данный случай демонстрирует естественное течение хронической HBV инфекции с развитием гепатоцеллюлярного рака на стадии формирования цирроза печени у пациента с хроническим гепатитом В, что подчеркивает необходимость регулярного скрининга (включая АФП и визуализацию методом УЗИ органов брюшной полости) у всех пациентов с HBV-инфекцией, независимо от стадии фиброза. Данное наблюдение является примером успешного лечения гепатоцеллюлярного рака, выявленного на ранней стадии (BCLC A) – к настоящему времени выживаемость составила 25 месяцев. Также показана эффективность противовирусной терапии нуклеоз(т)идными аналогами (полное подавление вирусной репликации) и необходимость контроля функции почек при лечении тенофовиром.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выбрать один или несколько правильных ответов

1. ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА:

1) тенофовир

2) гразопревир

3) булевиртид

4) ламивудин

5) велпатасвир

2. СЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ, ХАРАКТЕРНЫЙ ДЛЯ ФАЗЫ ХРОНИЧЕСКОЙ HBe-НЕГАТИВНОЙ HBV-ИНФЕКЦИИ:

1) HBsAg+, HBeAg+, anti-HBcIgM+, ДНК ВГВ >10^5 МЕ/мл

2) HBsAg+, anti-HBe+, anti-HBcIgG+, ДНК ВГВ <200 МЕ/мл, нормальные значения АЛТ

3) HBsAg-, anti-HBs+, anti-HBcIgG+, anti-HBe+, нормальные значения АЛТ

4) HBsAg-, anti-HBcIgM+, повышение АЛТ

5) только anti-HDV IgG+ при отрицательном HBsAg

3. ИНТЕРПРЕТАЦИЯ СЕРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ: HBsAG-, ANTI-HBc IgG-, ANTI-HBs+, HBeAG-, ANTI-HBe-, ДНК ВГВ НЕ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ (<10-15 МЕ/МЛ), АЛТ – 12 ЕД/Л

1) острый гепатит В, инкубационный период

2) хронический гепатит В, фаза скрытой инфекции

3) перенесенная инфекция ВГВ с формированием иммунитета

4) поствакцинальный иммунитет против гепатита В

5) хроническая HBe-негативная HBV-инфекция

4. КОМБИНАЦИЯ МАРКЕРОВ HBeAG-НЕГАТИВНОГО ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В (БЕЗ ДЕЛЬТА-АГЕНТА):

1) HBsAg+, HBeAg+, anti-HBcIgM+, ДНК HBV >2000 МЕ/мл

2) HBsAg+, anti-HBe+, ДНК HBV >2000 МЕ/мл, АЛТ> верхней границы нормы

3) HBsAg+, anti-HBe+, ДНК HBV <2000 МЕ/мл, АЛТ в пределах нормальных значений
4) HBsAg-, anti-HBs+, ДНК HBV не определяется
5) HBsAg+, HBeAg-, anti-HDV+, РНК HDV+

5. МАРКЕР АКТИВНОЙ РЕПЛИКАЦИИ ВИРУСА ГЕПАТИТА В И ВЫСОКОЙ ЗАРАЗНОСТИ ПАЦИЕНТА

1) Анти-HBs
2) Анти-HBc IgG
3) HBeAg
4) Анти-HBe
5) HBsAg

6. ХРОНИЧЕСКОЙ HBV-ИНФЕКЦИЕЙ СЧИТАЕТСЯ ПЕРСИСТЕНЦИЯ HBSAG В ТЕЧЕНИЕ

1) более 1 месяца
2) более 3 месяцев
3) более 6 месяцев
4) более 12 месяцев
5) более 24 месяцев

7. ОПТИМАЛЬНАЯ ЦЕЛЬ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В СОГЛАСНО СОВРЕМЕННЫМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ

1) элиминация HBsAg +/- antiHBs
2) нормализация АЛТ
3) снижение вирусной нагрузки HBV ДНК до неопределяемого уровня
4) снижение HBeAg
5) уменьшение показателей жесткости печени по данным транзиентной эластометрии

8. ВИРУСНАЯ НАГРУЗКА ДНК HBV, ТРЕБУЮЩАЯ НАЗНАЧЕНИЯ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТА С HBeAG-НЕГАТИВНЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В

1) >200 МЕ/мл

2) >2000 МЕ/мл

3) >20 000 МЕ/мл

4) >200 000 МЕ/мл

5) >1000 МЕ/мл

9. РИСК РАЗВИТИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ В НАИБОЛЕЕ ВЫСОК У

1) женщин молодого возраста

2) пациентов в фазе HBV-инфекции

3) мужчин старше 40 лет с циррозом и высокой вирусной нагрузкой

4) детей, инфицированных перинатально

5) пациентов после сероконверсии по HBeAg

10. НАИБОЛЕЕ ХАРАКТЕРНОЕ И КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМОЕ ВНЕПЕЧЁНОЧНОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ HBV-ИНФЕКЦИИ

1) криоглобулинемический васкулит

2) узелковый полиартериит

3) синдром Шегрена

4) апластическая анемия

5) синдром Ганотти-Крости

Эталоны ответов к тестовым заданиям

1-1; 2-2; 3-4; 4-2; 5-3; 6-3; 7-1; 8-2; 9-3; 10-2

Ситуационные задачи

Задача 1

У пациента 35 лет при проведении диспансеризации впервые выявлен HBsAg. Жалоб не предъявляет. При физикальном обследовании патологических изменений не выявлено. ОАК – Hb – 151 г/л, лейкоциты – 5,6 х 10^9/л, тромбоциты – 176 х 10^9/л; б/х: билирубин общий 15,4 мкмоль/л, билирубин прямой 3,3 мкмоль/л, АЛТ – 39 Ед/л (N<40), АСТ – 34 Ед/л, альбумин – 39 г/л, МНО – 1,01. Серологические маркеры: HBeAg (-), anti-HBe (+), ДНК HBV – 1.9*10^2 МЕ/мл, anti-HCV не обнаружены, антитела к ВИЧ не обнаружены. УЗИ органов брюшной полости - без патологических изменений. Ультразвуковая

транзиентная эластометрия печени (FibroScan): 6.5 кПа (F1 по METAVIR, минимальный фиброз).

Вопросы:

1. Сформулируйте диагноз с указанием фазы хронической HBV-инфекции.
2. Есть ли показания к назначению противовирусной терапии в данный момент? Дайте развернутый ответ с объяснением.
3. Какова дальнейшая тактика ведения данного пациента?

Задача 2

Пациент С., 31 года, направлен инфекционистом для решения вопроса о начале противовирусной терапии. Жалоб не предъявляет. В анамнезе: HBsAg выявлен 5 лет назад при обследовании в станции переливания крови.

Лабораторные данные:

- АЛТ 68 Ед/л, АСТ 52 Ед/л
- HBsAg (+), HBeAg (+), анти-HBe (–), ДНК ВГВ 8.5×10^7 МЕ/мл
- ФиброСкан (УТЭ): 7.8 кПа (F1–F2)
- УЗИ: печень не увеличена, структура однородная

Вопросы:

Выбрать один правильный ответ

1. НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТНАЯ ФАЗА ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В

1) Неактивное носительство
2) Хроническая HBeAg-позитивная HBV-инфекция
3) Хронический HBeAg-позитивный вирусный гепатит В
4) Хроническая HBeAg-негативная HBV-инфекция
5) Скрытая HBV-инфекция

2. НЕОБХОДИМОСТЬ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

1) Нет, так как пациент не предъявляет жалоб
2) Нет, так как фиброз ≤F2
3) Да, так как ДНК ВГВ >20 000 МЕ/мл + АЛТ > верхней границы нормы + фиброз 1-2 стадии
4) Только при появлении желтухи

5) Только после биопсии печени

3. КАКАЯ СТАРТОВАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЕЕ?

1) Пегинтерферон альфа-2а

2) Энтекавир или тенофовир

3) Ламивудин

4) Булевиртид

5) Комбинация нуклеоз(т)идных аналогов

Эталоны ответов к ситуационным задачам

Задача 1

1. Диагноз**:** Хроническая HBeAg-негативная HBV-инфекция. Характеризуется низкой виремией, нормальными уровнем трансаминаз (воспаление в печени отсутствует), отсутствием или минимальным фиброзом.

2. Показания к терапии отсутствуют: ДНК HBV < 2000 МЕ/мл; уровень АЛТ в пределах нормы, фиброз минимальный (F1).

3. Дальнейшая тактика: динамическое наблюдение. Контроль уровня АЛТ каждые 6-12 месяцев. Контроль ДНК HBV (1 раз в 2-3 года) для исключения реактивации и стадии фиброза (эластометрия) 1 раз в 2-3 года. Обучение пациента, обследование членов семьи, вакцинация контактов при необходимости. Терапия назначается по показаниям.

Задача 2

1-3, 2-3, 3 - 2

Хронический вирусный гепатит В с дельта-агентом (хронический гепатит D)

Актуальность

Хронический гепатит D (ХГD) - наиболее тяжелая форма хронического вирусного гепатита. Его отличают:

- высокая частота хронизации при суперинфекции вирусом гепатита D (HDV) HBsAg-позитивных лиц (70-90%);
- более агрессивное течение;

- быстрое прогрессирование фиброза – у значительной части пациентов цирроз печени развивается в течение 5-10 лет от момента инфицирования;
- высокий риск гепатоцеллюлярного рака (в 2-3 раза выше, чем при моноинфекции вирусом гепатита В), может наблюдаться в более молодом возрасте. В июне 2025 года Международным агентством по изучению рака (IARC), ВОЗ, вирус гепатита D был признан канцерогенным вирусом I группы (безусловные канцерогены), учитывая достаточный уровень доказательств.

Этиология

Вирус гепатита дельта (HDV) - уникальный дефектный вирус, репликация и передача которого полностью зависят от вируса гепатита В: HDV формирует оболочку из HBsAg для образования инфекционных вирионов. Это самый маленький из всех известных патогенных вирусов человека, относится к отдельному роду Deltavirus, семейство Kolmioviridae. Вирус представляет собой рибонуклеопротеиновый комплекс (одноцепочечная кольцевая РНК из 1700 нуклеотидов, связанная с дельта-антигеном (HDAg)), покрытый оболочкой из HBsAg (в составе оболочки присутствуют все три субтипа HBsAg – большой L, средний M и малый S). Оболочка HDV, тем не менее, не имеет структуры нуклеокапсида. Вирусный геном кодирует всего два белка - большой и малый дельта антигены (соответственно L-DAg, состоящий из 214 аминокислот, и S-DAg; 195 аминокислот). Строение вируса гепатита D представлено на рисунке 12.

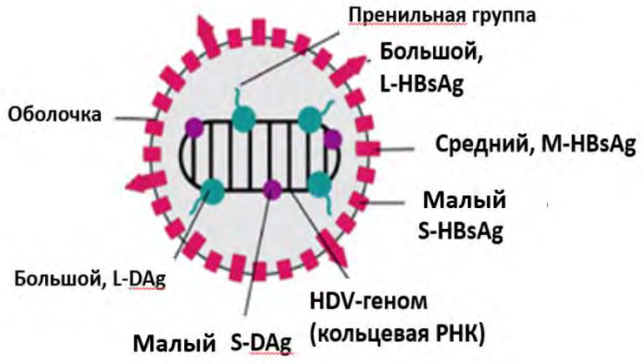


Рис. 12. Строение вируса гепатита D. Источник: B. Pearlman Hepatitis Delta Infection: A Clinical Review. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10620035/pdf/10-1055-a-2133-8614.pdf

На сегодняшний день известны 8 генотипов ВГD: 1 – 8. В РФ в большинстве регионов циркулирует 1 генотип, ассоциированный с более тяжелым течением заболевания, в Якутии до 45% случаев вызвано генотипом 2.

Жизненный цикл вируса гепатита D. Вирус размножается только в гепатоцитах, проникает в клетку через связь L-HBsAg (pre-S1 домена, связанного с миристиновой кислотой) с рецептором гепатоцита NTCP (натрий-таурохолаткотранспортный полипептид), расположенном на базолатеральной мембране гепатоцита. NTCP - белок-переносчик, который обеспечивает захват конъюгированных желчных кислот из портальной крови, а также участвует в транспорте стероидных гормонов, гормонов щитовидной железы и некоторых лекарственных препаратов. Он же является рецептором для входа в гепатоцит вирусов гепатита В и D. Репликация осуществляется в ядре гепатоцита. Поскольку вирус не имеет собственных ферментных систем, для репликации используются полимеразы гепатоцита. Отсутствие собственных ферментных систем у HDV делает невозможным разработку препаратов прямого противовирусного действия. В процессе репликации HDV, как правило, подавляет активность ДНК-полимеразы вируса гепатита В, что является причиной низкой концентрации или отсутствия ДНК ВГВ в крови большинства больных с ХГD. В отличие от ВГВ вирус гепатита D не образует в ядре устойчивых генетических структур («архивов»), поэтому эрадикация возбудителя возможна.

Помимо рецепторного механизма инфицирования гепатоцитов, показана возможность дальнейшего нерецепторного распространения вируса в печени при делении инфицированных гепатоцитов. HDV не только переживает процесс клеточного деления, но и эффективно продолжает размножаться обеих дочерних клетках. Интерфероны эффективно подавляют распространение HDV, опосредованное клеточным делением, и амплификацию РНК.

Оба механизма инфицирования представлены на рисунке 13.

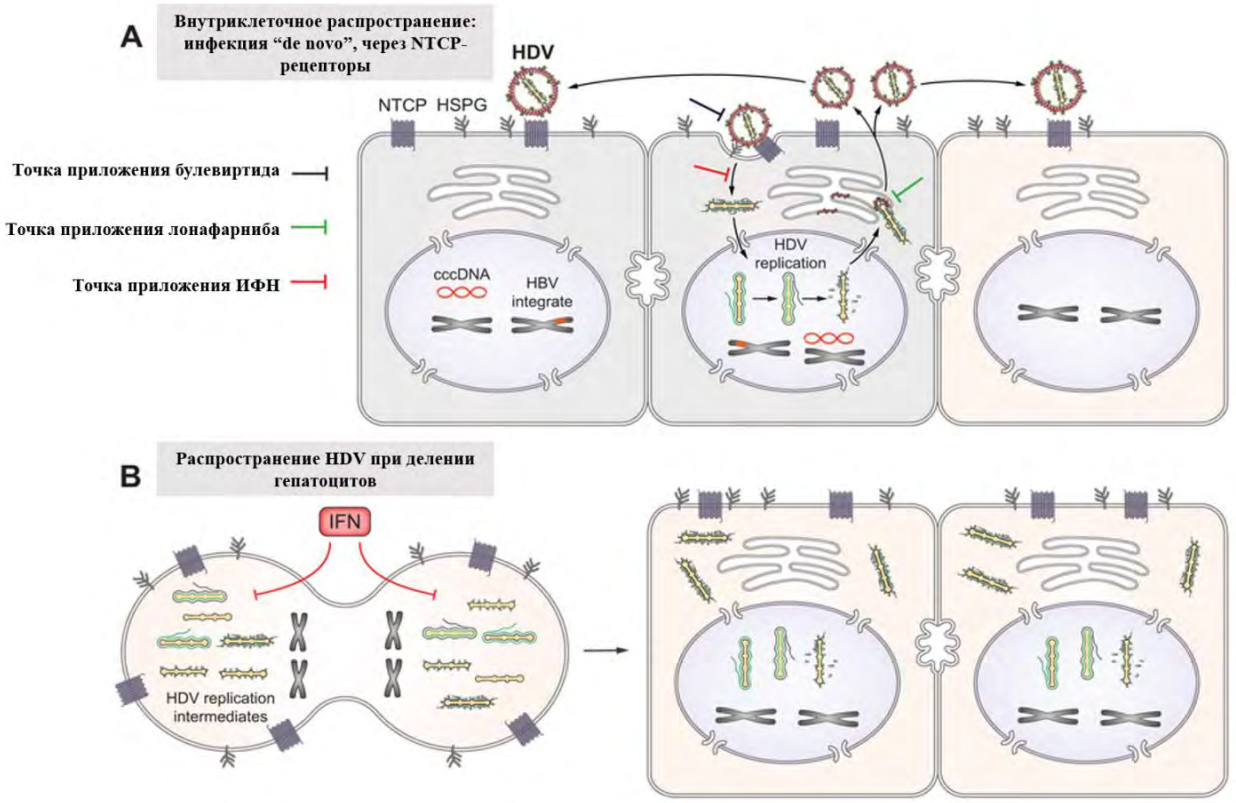


Рис. 13. Механизмы распространения вируса гепатита D в печени и точки приложения современных противовирусных препаратов. А. Путь внеклеточного распространения, опосредованный инфицированием новых гепатоцитов через NTCP-рецепторы. Вирионы HDV (в центре) инфицируют как соседние интактные гепатоциты (справа), так и суперинфицируют гепатоциты, в которых присутствует HBV (слева). В. Распространение HDV, опосредованное клеточным делением. Из https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(20)33819-8/fulltext

Учитывая средний срок жизни гепатоцитов (от 2,7 лет в молодом возрасте до 2,9 лет – в пожилом) и нерецепторный вариант распространения HDV в печени, противовирусная терапия одобренными препаратами должна быть длительной.

Эпидемиология

Глобальная распространенность инфекции оценивается в пределах от 0,1% до 1% в зависимости от географического региона. Распространенность инфекции HDV среди пациентов с хронической HBV-инфекцией составляет от 1% до 10% в большинстве регионов мира, а в некоторых странах она может быть существенно выше. К эндемичным регионам относятся страны Центральной (26%) и Западной Африки (до 7%), Центральной и Северной Азии (Монголия – 45 – 60%, Китай, Пакистан – 18%, Афганистан – 29%, Таджикистан), Бразилия (бассейн реки Амазонка - до 29%), некоторые страны Восточной Европы (Румыния – 23%,

Молдова), Средиземноморья (Турция – до 15% в восточных регионах страны, Албания), Ближнего Востока и острова Тихого океана. Распространенность напрямую коррелирует с распространенностью HBV-инфекции. Число пациентов с ХГD в мире, по данным большинства публикаций, может составлять от 10 до 12 млн человек, однако отдельные авторы указывают на гораздо большее число инфицированных вирусом гепатита D лиц - до 48 – 70 млн. Столь большая разница в оценках связана с тем, что во многих странах ХГD не является заболеванием, подлежащим обязательной регистрации. Бремя заболеваний печени, связанных с HDV, высоко: по оценкам исследователей, на его долю приходится 18% случаев цирроза и 20% случаев ГЦР среди лиц с HBV-инфекцией.

В России HDV-инфекция выявляется у 1-5% HBsAg-позитивных пациентов. В отдельных регионах отмечаются гораздо более высокие показатели заболеваемости: Республика Тыва - до 47%, Республика Саха (Якутия) - до 35%, Республика Дагестан - до 15%. Точное число пациентов неизвестно, поскольку до 2023 года заболевание в РФ не подлежало обязательной регистрации, соответственно во многих случаях обследование пациентов с ХГВ на антитела к вирусу гепатита D и учет ХГD не проводились. С 2021 года обследование на маркеры гепатита D лиц, инфицированных вирусом гепатита В было регламентировано СанПиН 3.3686-21 и КР ХГD (2021), а с 2023 года ХГD подлежит обязательной регистрации с подачей карт экстренного извещения (Форма 058/у). По данным Формы 65, на диспансерном учете на начало 2025 года в РФ состояло **9344** пациента. В 2025 году было выявлено 686 новых случаев ХГD (показатель заболеваемости – 0,47 на 100 тысяч населения), что на 32% выше показателя предыдущего года. Рост числа выявленных случаев свидетельствует об улучшении диагностики заболевания, которая, тем не менее, является недостаточной.

Пути передачи аналогичны другим хроническим вирусным гепатитам. Основной путь инфицирования - парентеральный (искусственный), связанный с различными медицинскими и немедицинскими манипуляциями, нарушающими целостность кожных покровов и слизистых. Заражение половым и вертикальным

путем происходит гораздо реже, чем при ХГВ. На эндемичных территориях нередко наблюдается внутрисемейное распространение инфекции при тесном бытовом контакте с формированием семейных очагов хронической инфекции. Помимо традиционных групп риска парентеральных вирусных гепатитов следует обращать внимание на мигрантов из эндемичных регионов, в первую очередь из стран Средней Азии (бывшие республики СССР) – Таджикистан, Узбекистан.

Патогенез

Как и при других ХВГ повреждение печени, вызванное вирусом гепатита D, является, в основном, иммуноопосредованным. После распознавания образ-распознающими рецепторами, такими как MDA5, HDV индуцирует мощный врожденный и адаптивный иммунный ответ (активирует цитотоксические Т-лимфоциты, направленные против инфицированных гепатоцитов), что приводит к массивному некровоспалению. Вирус обладает способностью модулировать иммунный ответ, что способствует хронизации. Постоянная репликация HDV и более высокая степень активности воспаления в печени способствуют ускоренному фиброзу у этих пациентов. Тем не менее, механизм, с помощью которого HDV изменяет иммунную систему, отличается от такового при моноинфекции вирусами гепатита В и С именно из-за постоянного наличия ко-инфекции. Наиболее высокая среди ХВГ частота развития первичного рака печени связана не только с выраженным воспалением и высокой скоростью прогрессирования фиброза, но и с особенностями самого вируса. L-HDAg вируса гепатита D обладает онкогенными свойствами, усиливая через определенные сигнальные пути рост клеток, пролиферацию и апоптоз. Кроме того, L-HDAg является синергистом белка HBx вируса гепатита В, усиливая онкогенное действие последнего. Этот синергизм отчасти объясняет, почему ко-инфекция HDV-HBV связана с более высокой частотой развития ГЦР, чем моноинфекция HBV.

Помимо сильного иммуноопосредованного действия описано прямое цитопатическое действие HDV. Белки вируса S-HDAg и L-HDAg могут непосредственно нарушать жизненный цикл гепатоцита, индуцируя стресс эндоплазматического ретикулума и запуская апоптоз, что объясняет быстрое

развитие фиброза даже при отсутствии выраженного иммунного ответа. Вирусная нагрузка HDV-РНК прямо коррелирует со скоростью прогрессирования фиброза печени, следовательно, главной целью лечения является снижение вирусной нагрузки (в идеале – до неопределяемого уровня).

Системные проявления ХГD (васкулиты, аутоиммунные заболевания) объясняют индукцией синтеза провоспалительных цитокинов и образованием иммунных комплексов.

Клиника, классификация

Классификация хронического гепатита D, 2024

B18.0 – Хронический вирусный гепатит B с дельта-агентом

По стадиям фиброза:

0 – без фиброза;

1 – слабовыраженный фиброз;

2 – умеренный фиброз;

3 – выраженный фиброз;

4 – цирроз.

При наличии цирроза печени необходимо указать класс по шкале Чайльд-Пью, наличие осложнений.

Пример формулировки диагноза: B18.0 – Хронический HBe-негативный вирусный гепатит B с дельта-агентом (HBsAg от … года, HBVДНК обнаружена/не обнаружена от… указать дату, ВН HBV ДНК (в случае обнаружения) – … МЕ/мл; antiHDV обнаружены от… указать дату, HDV РНК обнаружена* от… указать дату), F4 по METAVIR (… kPa (указать значение) по данным УТЭ от …- указать дату). Цирроз печени класс А по Чайльд-Пью (5 баллов). Портальная гипертензия: спленомегалия.

**В случае определения вирусной нагрузки РНК HDV указать ее значение.*

Клиническое течение ХГD

Частота хронизации инфекции, вызванной HDV, зависит от того, как происходит заражение. При одновременном заражении вирусами гепатитов B и D (ко-инфекцияHBV-HDV) хронический гепатит развивается с той же частотой,

что и ХГВ (у взрослых – менее 5%). При заражении пациентов с хронической HBV-инфекцией (суперинфекция)хронизация происходит в 70 – 90% случаев. В этой ситуации острая стадия инфекции часто выглядит как обострение хронического гепатита В с резким подъемом уровня трансаминаз. В дальнейшем, при ХГD редко наблюдаются нормальные значения АЛТ. Как правило, отмечается активность некровоспаления в печени от минимальной до высокой степени. В ряде случаев может наблюдаться выраженный астеновегетативный синдром (слабость, утомляемость, снижение работоспособности).

Хронический гепатит D отличает более тяжелое и быстро прогрессирующее течение в сравнении с моноинфекцией HBV: в течение 5–10 лет от момента инфицирования у 70–80% больных развиваются цирроз с декомпенсацией, а у 15% - всего лишь в течение 1–2 лет. По данным исследования в Италии, за 28 лет наблюдения за пациентами с ХГD печеночная недостаточность стала причиной смерти 59% пациентов. Для цирроза печени при HDV-HBV ко-инфекции характерна быстрая декомпенсации с развитием печеночно-клеточной недостаточности (желтуха, гипоальбуминемия, нарушение коагуляции и др.), синдрома портальной гипертензии (асцит, спленомегалия, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка), печеночной энцефалопатии. Следует отметить, что примерно у половины больных заболевание впервые диагностируется на стадии цирроза печени.

На фоне быстрого прогрессирования фиброза возрастает риск развития гепатоцеллюлярного рака в сравнении с другими ХВГ. Установлено, что при ХГD первичный рак печени наблюдается в 2 – 3,2 раза чаще в сравнении с пациентами с моноинфекцией вирусом гепатита В. В целом смертность в сравнении с моноинфекцией HBV возрастает в 2,0 - 7,88 раз.

Диагностика

Диагноз ХГD устанавливается только у лиц, инфицированных вирусом гепатита В (HBsAg-позитивных лиц).

Алгоритм диагностики:

1. Скрининг: определение anti-HDV (антител суммарных или IgG) в крови методом ИФА у всех пациентов с хроническим гепатитом В.

2. Подтверждение диагноза: в случае обнаружения anti-HDV - определение РНК вируса гепатита D методом ПЦР (РНК ВГD, качественное исследование).

3. Определение вирусной нагрузки РНК ВГD (ПЦР, количественное исследование) у пациентов с положительным результатом качественного определения РНК ВГD. Это ключевое исследование перед началом противовирусной терапии и в процессе лечения для вирусологического мониторинга и оценки эффективности.

4. Определение ДНК HBV (ПЦР, количественный метод) – для решения вопроса о назначении ПВТ гепатита В. Обычно вирусная нагрузка HBV низкая из-за супрессивного действия HDV. Однако, при наличии цирроза печени нуклеозид(т)ные аналоги назначаются при любой определяемой концентрации ДНК ВГВ.

5. Неспецифическая лабораторная диагностика

- В общем анализе крови может наблюдаться тромбоцитопения при наличии цирроза печени, реже – анемия.

- В биохимическом анализе крови (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубин общий и прямой, альбумин, креатинин, глюкоза) – повышение АЛТ, АСТ, ГГТП,возможнагипербилирубинемия, при наличии холестаза – повышение ЩФ, при циррозе печени – возможно снижение уровня альбумина.

- Коагулограмма назначается при циррозе печени. Может наблюдаться снижение уровня протромбина, повышение МНО. Определение ПТИ, МНО необходимо для оценки степени тяжести цирроза печени по шкале Чайльд-Таркотт-Пью.

- Повышение уровня АФП у больных с тяжелым фиброзом и циррозом печени (F3-4) требует дополнительных исследований для исключения ГЦР.

6. Оценка степени фиброза:

- Неинвазивные методы диагностики фиброза:

- ультразвуковая транзиентная эластометрия - метод выбора;
- сывороточные тесты (Фибро-АктиТест, ФиброМакс);
- расчетные калькуляторы (APRI, FIB-4).

- Биопсия печени: только в качестве референтного метода в случае неясного диагноза.

7. Другие инструментальные методы:

- УЗИ органов брюшной полости (для выявления признаков портальной гипертензии, очаговых образований в печени);
- МРТ брюшной полости с контрастированием или компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием в случае выявления очагового образования по данным УЗИ органов брюшной полости для исключения ГЦР (у больных с циррозом печени в ряде случаев проведения данных исследований достаточно для подтверждения диагноза без биопсии печени);
- ФГДС у больных с тяжелым фиброзом и циррозом печени (выявление варикозно расширенных вен пищевода, желудка, портальной гастропатии).

Критерии установления диагноза ХГD:

- HBsAg+;
- anti-ВГD+;
- РНК ВГD+
- клинические и лабораторные признаки поражения печени в течение более 6 месяцев.

Обнаружение только антител к вирусу гепатита D без подтверждения активной виремии (неоднократные отрицательные результаты ПЦР на РНК ВГD в динамике) у больного с хронической HBV-инфекцией свидетельствуют о самопроизвольной (спонтанной) элиминации вируса гепатита D. В таком случае устанавливается диагноз В18.1 Хронический гепатит В без дельта-агента с указанием фазы заболевания.

Лечение

Этиотропная терапия

Единственный вид лечения, который может оказать влияние на течение заболевания и прогноз в связи с возможной элиминацией вируса гепатита D – этиотропная терапия. Учитывая отсутствие интеграции вируса в человеческий геном и создания стабильных структур в ядре гепатоцита, можно добиться эрадикации возбудителя. Однако в связи со строением вируса и невозможностью создания препаратов прямого противовирусного действия стратегия этиотропной терапии отличается от других хронических вирусных гепатитов.

Долгое время для противовирусной терапии использовался пегилированный интерферон альфа (ПегИФН-α) в виде монотерапии с длительностью лечения до 1,5 лет, низкой частотой ответа и высокой частотой рецидивов. В 2020 году был зарегистрирован новый класс препаратов – ингибиторы проникновения (блокаторы NTCP-рецепторов) и его единственный в настоящее время представитель – булевиртид (Мирклудекс Б®, Myrcludex B). Блокада NTCP-рецепторов предотвращает проникновение HDV в клетку, лишая его доступа к полимеразам человека и возможности репликации. Таким образом препарат предупреждает инфицирование новых интактных клеток печени, приводит к снижению вирусной нагрузки HDV и уменьшению воспалительных изменений в печени. Однако ингибитор проникновения не способен действовать на вирус, который уже находится внутри гепатоцита и может использовать нерецепторный механизм распространения в печени при делении инфицированных гепатоцитов в дочерние клетки. Поэтому, с одной стороны, требуется длительное лечение, чтобы добиться отмирания инфицированных гепатоцитов с учетом срока их жизни и замещения их интактными, заблокированными булевиртидом для вируса, а с другой – включения в схему терапии препаратов, которые активируют противовирусные внутриклеточные механизмы и препятствуют передаче HDV при делении (см. рис. 13). Таким препаратом остается ПегИФН-α.

В настоящее время, согласно современным российским и международным рекомендациям, для лечения ХГD применяются две схемы лечения:

- булевиртид 2 мг/сутки п/к ежедневно в виде длительной монотерапии (от 48 до 144 недель, в отдельных случаях по решению врачебной комиссии монотерапия булевиртидом может быть продолжена после 144 недель. Сроки определяет врачебная комиссия в зависимости от ответа на ПВТ);
- булевиртид 2 мг/сутки п/к ежедневно + ПегИФН-α1 раз в неделюв дозе от 1,0 до 1,5 мкг/кг(при отсутствии противопоказаний к его назначению). Комбинированная терапия назначается на 48 - 96 недель, а затем лечение продолжается в виде монотерапии булевиртидом до 96 - 144 недель (общая продолжительность лечения).

Продолжительность лечения определяется стадией фиброза и ответом на лечение (см. ниже).

Если у пациента есть показания к лечению гепатита В (см. раздел «Хронический гепатит В»), дополнительно назначаются аналоги нуклеоз(т)идов (тенофовир или энтекавир).

Показания к началу этиотропного (противовирусного) лечения ХГD

- Наличие РНК ВГD в крови
- Отрицательный тест на беременность
- Отсутствие противопоказаний к препаратам.

То есть, ПВТ показана всем пациентам старше 18 лет с компенсированным заболеванием печени (в том числе с компенсированным циррозом) при наличии определяемой в крови РНК ВГD. Ко-инфицированным ВИЧ лечение назначается по тем же схемам, что и пациентам без ВИЧ-инфекции с учетом потенциальных межлекарственных взаимодействий с антиретровирусными препаратами, которые необходимо проверить на сайте https://www.hep-druginteractions.org. В случае потенциальных МЛВ для сохранения эффективности лечения обеих инфекций необходимо заменить антиретровирусный препарат для лечения ВИЧ на другой, с более благоприятным профилем.

Отдельные пациенты с декомпенсированным циррозом печени также могут получать длительную монотерапию булевиртидом в соответствии с российскими клиническими рекомендациями «Хронический вирусный гепатит D» (2024) и рекомендациями EASL 2023 года. Несмотря на отсутствие регистрационных клинических исследований, булевиртид в виде монотерапии успешно применяется в рутинной практике при декомпенсированном циррозе печени класса В по Чайлду-Пью как «терапия спасения» (off-label, на индивидуальной основе с учетом соотношения риск-польза, по заключению врачебной комиссии медицинской организации). На фоне длительного лечения исчезновение вируса происходит с той же частотой, что и при компенсированном циррозе печени, при этом у части из них происходит рекомпенсация ЦП, улучшение клинических и лабораторных показателей, снижаются показатели портальной гипертензии (в частности, происходит снижение градиента давления в печеночных венах. У данной категории пациентов во время лечения требуется постоянный контроль показателей функции печени.

Критерии эффективности ПВТ ХГD

Критерии эффективности ПВТ ХГD кардинально отличаются от ХГС, где однократно оценивается отсутствие или наличие РНК ВГС в крови через 12 недель после окончания лечения (УВО12). При ХГD мониторинг эффективности сложный и включает оценку нескольких видов ответа на лечение, что связано с длительностью ПВТ и тем фактом, что ни булевиртид, ни ПегИФН-α не являются препаратами прямого противовирусного действия. Кроме того, ПегИФН-α обладает гораздо менее благоприятным профилем безопасности, нежели ПППД и булевиртид.

Виды ответа при оценке эффективности этиотропного лечения ХГD

1. Вирусологический ответ (ВО) – снижение уровня РНК ВГD на 2 и более log10 (то есть в 100 раз и более) по сравнению с исходным уровнем во время лечения. Требуется указать временную точку оценки ответа в неделях (например, через 24 недели от начала лечения – ВО-24);

2. Полный вирусологический ответ (пВО) – снижение уровня РНК ВГD до неопределяемого (авиремия) во время лечения с указанием срока оценки ответа в неделях (например, через 24 недели от начала лечения – пВО-24);

3. Частичный вирусологический ответ (чВО) – снижение уровня РНК ВГD на 1 log10 и более, но менее чем на 2 log10 (то есть более, чем в 10 раз, но менее чем в 100 раз) по сравнению с исходным уровнем с указанием срока оценки ответа в неделях (например, через 24 недели от начала лечения – чВО-24);

4. Биохимический ответ (БХО) – нормализация или снижение активности АЛТв крови по сравнению с исходным уровнем с указанием временной точки оценки ответа в неделях (например, через 24 недели от начала лечения – БХО-24);

5. Улучшение неинвазивных показателей оценки фиброза печени: снижение плотности печени при УТЭ, индексов фиброза (APRI, FIB-4).

Самым важным ответом на проводимую терапию является исчезновение вируса из крови - полный вирусологический ответ (пВО). Чем раньше на фоне лечения исчезает вирус гепатита D и чем дольше сохраняется авиремия, тем больше вероятность достижения эрадикации вируса и полного излечения (Lampertico P и соавт., 2026). При монотерапии лечение булевиртидом должно продолжаться не менее 96 недель от момента исчезновения вируса, при комбинированной - не менее 72 недель. В настоящее время эффективность ПВТ ХГD через 2 года после окончания лечения, по данным регистрационных исследований, составляет – от 22 до 26%. С учетом необходимости поддержания длительной авиремии на фоне ПВТ (не менее 96 недель) для элиминации вируса, исследователи рассматривают увеличение сроков ПВТ более 144 недель (в ситуациях, когда вирус исчез из крови после 48-й недели лечения).

Вирусологический мониторинг методом ПЦР у больных с фиброзом 0 – 2 стадии и F3-F4 осуществляется с разной кратностью и в разные сроки согласно актуальным клиническим рекомендациям.

В случае отсутствия пВО оценивают другие виды ответа. Наличие любого из них является показанием к продолжению лечения, поскольку снижение

вирусной нагрузки приводит к уменьшению воспаления, а следовательно– замедлению темпа прогрессирования фиброза и цирроза печени.

Клинические исследования продемонстрировали важную особенность булевиртида - отсутствие резистентности к препарату при длительном лечении, благодаря его механизму действия, а, следовательно, возможность перелечивания после рецидива заболевания или возобновления лечения в случае перерыва. Препарат обладает хорошим профилем безопасности – нежелательные явления наблюдаются редко.

Привожу клинический пример успешного лечения пациентки с хроническим гепатитом D препаратом булевиртид.

Клинический пример естественного течения хронического гепатита D и успешной ПВТ (из личного архива Сагаловой О.И., 2026 г.).

Пациентка П., 60 лет.

Анамнез заболевания. HBsAg был впервые обнаружен случайно – обследована в качестве донора крови в 1988 году. Поскольку самочувствие не страдало, и заболевание оставалось компенсированным, пациентка до 2018 года наблюдалась нерегулярно. В 2018 году в Областном гепатологическом центре Клиники ЮУГМУ были впервые обнаружены антитела к вирусу гепатита D, диагностирован хронический гепатит D, а затем в процессе уточнения диагноза был установлен диагноз цирроза печени в исходе хронического гепатита В с дельта-агентом, класс А по Чайльд-Пью. Спектр серологических маркеров на момент обследования 23.04.2018 года - HBsAg обнаружен, HBeAg не обнаружен, antiHBe – обнаружены, antiHBc IgM не обнаружены, antiHBcIgG обнаружены; antiHDV суммарные – обнаружены; вирусная нагрузка HBV ДНК - 7738517 МЕ/мл, РНК ВГD – 47000 МЕ/мл. Результаты других лабораторных исследований, отличавшиеся от нормальных значений: АЛТ – 192 ед/л, АСТ – 198 ед/л, тромбоциты – 104 х 10^9/л, гемоглобин -111 г/л. УЗИ органов брюшной полости – признаки диффузных изменений печени, спленомегалия. УТЭ (ФиброСкан) 25.04.2018 - F4 по METAVIR (28,1kPa).

С 10.06.19 по 14.03.2022 года пациентка в течение 144 недель получала противовируснцю терапию (булевиртид 10 мг п/к ежедневно) в клиническом исследовании MYR-301 «Многоцентровое, открытое, рандомизированное клиническое исследование 3 фазы по изучению эффективности и безопасности препарата булевиртид у пациентов с хроническим гепатитом В с дельта агентом» (данная доза препарата исследовалась наряду с зарегистрированной в РФ дозой 2 мг/сутки) с последующим наблюдением в течение 96 недель. Перед началом лечения, через 48 недель лечения и на 72-й неделе наблюдения после окончания ПВТ (16.08.2023 года) по протоколу исследования выполненаПБП. Результаты контрольной ПБП через 72 недели после окончания лечения продемонстрировали значительное снижение уровня фиброза печенис F4 до F2 по Metavir, активность воспаления – 0. После завершения исследования с начала 2024 года пациентка продолжила наблюдение в КИЗе по месту жительства.

По показанию хронического гепатита В (наличие цирроза печени, определяемая вирусная нагрузка HBV) пациентка с 2019 года по настоящее время принимает тенофовир 300 мг в сутки.HBV ДНК с 2020 года в крови не определяется.

В марте 2025 года у пациентки был диагностирован рак левой молочной железы, по поводу которого была выполнена левосторонняя мастэктомия по Маддену с биопсией сторожевого лимфоузла. После оперативного лечения с 03.04.25г. была назначена гормонотерапия (тамоксифен). На фоне химиотерапии наблюдалось кратковременное повышение уровня трансаминаз: АсАТ: 47ед/л, АлАТ: 54 ед/л, которое не было связанос вирусным заболеванием печени.

Динамика заболевания после завершения противовирусной терапии. У пациентки сохраняется авиремия: последние исследования методом ПЦР - 08.06.2025 и 01.03.26 года - РНК ВГD не обнаружена. То есть к настоящему времени полный вирусологический ответ__по гепатиту D после ПВТ булевиртидом сохраняется в течение четырех лет, что свидетельствует об эрадикации возбудителя. В марте 2026 года, у пациентки отмечено удовлетворительное самочувствие; отсутствие гепатомегалии при объективном

исследовании, отсутствие признаков активного воспаления в печени (АЛТ-34 ед/л, АСТ-29 ед/л от 01.03.2026 года), компенсация функции печени (общий билирубин – 8,94 мкмоль/л, общий белок – 67 г/л, альбумин - 44г/л, МНО-1.05, ПТИ-92%),отсутствие признаков ГЦР по данным УЗИ органов брюшной полости и результата АФП - 3.89 Ме/мл. В гемограмме – умеренная тромбоцитопения (тромбоциты – 110 х 10^9/л), гемоглобин – 145 г/ллейкоциты - 6.39 х 10^9/л. УТЭ печени 06.06.2025 года - жесткость печени - 17,6 кПа, что соответствует F4 по METAVIR, тем не менее ниже исходных показателей 2018 года. По данным УЗИ органов брюшной полости от 10.02.2026 года - диффузные изменения паренхимы печени по типу жирового гепатоза, поджелудочной железы по типу липоматоза, спленомегалия. ФГДС – признаков ВРВП нет.

Дальнейшая предполагаемая тактика ведения пациентки

1. Пожизненное динамическое наблюдение с контролем:

1.1. биохимических показателей (в том числе уровня креатинина, для оценки безопасности тенофовира), коагулограммы, общего анализа крови, АФП 1 раз в 6 месяцев;

1.2. вирусной нагрузки вируса гепатита В (HBV ДНК, количественное исследование методом ПЦР); качественное определение HDV РНК в крови 1 раз в 6 месяцев (контроль полного вирусологического ответа)

1.3. УЗИ органов брюшной полости1 раз в 6 месяцев;

1.4. УТЭ печени 1 раз в год;

1.5. ФГДС 1 раз в год.

2. Пожизненная противовирусная терапия ХГВ аналогами нуклеоз(т)идов – тенофовир 300 мг/сутки.

В заключение следует отметить, что элиминация вируса гепатита D оказалась возможной у немолодой пациентки с тяжелым фиброзом печени и не только предотвратила декомпенсацию цирроза печени в течение 7 лет с момента начала лечения, но и привела к улучшению ее функции, а также способствовала улучшению качества жизни.

Перспективы лечения ХГD. Несколько препаратов находятся на разных стадиях клинических исследований:

- Ингибиторы секреции HBsAg (могут блокировать высвобождение HBsAg). Препарат REP 2139 (полимер нуклеиновых кислот), находится во второй фазе клинических исследований;
- Препараты на основе малых интерферирующих РНК (миРНК). Предотвращают синтез вирусных антигенов (несколько соединений в исследованиях фазы 1 или 2);
- Антисмысловые олигонуклеотиды. Три препарата находятся в исследованиях второй фазы.

Их комбинации с использующимися или новыми препаратами составляют будущее противовирусной терапии ХГD.

Диспансерное наблюдение

Все пациенты с хроническим гепатитом D подлежат пожизненному диспансерному наблюдению врача-инфекциониста в поликлинике по месту жительства с частотой обследования не реже 1 раза в 6 месяцев, по показаниям (высокая активность воспаления в печени, наличие жалоб) обследование проводится чаще – 1 раз в 1 – 3 месяца.

Профилактика

Специфической вакцины против HDV не существует. С учетом строения и жизненного цикла вируса в основе профилактики HDV-инфекции лежит предупреждение инфицирования населения вирусом гепатита В путем всеобщей вакцинации. Вакцинация против HBV защищает и от возможной будущей инфекции HDV.

К мерам неспецифической профилактики относятся: активное выявление источников инфекции, то есть активный скрининг на HBsAg и обязательное обследование HBsAg-позитивных лиц на антитела к ВГD; противовирусная терапия больных с ХГD, направленная на элиминацию вируса (уменьшение числа источников инфекции).

Для HBsAg-позитивных лиц, то есть лиц с хронической HBV-инфекцией, профилактика HDV заключается в строгом соблюдении мер, предотвращающих инфицирование парентеральным и половым путем (обязательное использование барьерной контрацепции).

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выбрать один правильный ответ

1. ОСНОВНАЯ И НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНАЯ МЕРА ПРОФИЛАКТИКИ ИНФИЦИРОВАНИЯ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА D

1) вакцинация против вируса гепатита D
2) вакцинация против вируса гепатита B
3) скрининг донорской крови на РНК HDV методом ПЦР
4) скрининг донорской крови на anti-HDV
5) активное выявление источников инфекции

2. МАРКЕР АКТИВНОЙ РЕПЛИКАЦИИ ВИРУСА ГЕПАТИТА D

1) Anti-HDV суммарные
2) HDAg
3) РНК HDV
4) анти-HBcIgM
5) HBeAg

3. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА БУЛЕВИРТИД

1) ингибирование обратной транскриптазы вируса гепатита B
2) блокирование проникновения вируса в гепатоциты путем ингибирования рецептора NTCP
3) прямая деградация вирусной геномной РНК
4) стимуляция продукции эндогенного интерферона
5) ингибирование вирусной протеазы

4. ОПТИМАЛЬНАЯ ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТА С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ D И ФИБРОЗОМ 3 СТАДИИ

1) монотерапия энтекавиром
2) булевиртид + пегинтерферон-альфа2

3) булевиртид в комбинации с тенофовиром или энтекавиром

4) софосбувир + даклатасвир

5) урсодезоксихолевая кислота+адеметионин

5. НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТНЫЙ ИСХОД СУПЕРИНФЕКЦИИ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА D У ПАЦИЕНТА С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В

1) элиминация HBsAg через 6 месяцев

2) хронический гепатит D с быстрым прогрессированием фиброза

3) транзиторное повышение АЛТ без последствий

4) развитие HBeAg-позитивного хронического гепатита В

5) самопроизвольная элиминация обоих вирусов и полное выздоровление

6. ПРИ СУПЕРИНФЕКЦИИ HDV У ПАЦИЕНТА С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В В СЫВОРОТКЕ КРОВИ НАБЛЮДАЕТСЯ

1) исчезновение HBsAg

2) появление anti-HDV IgM и РНК HDV при сохранении HBsAg

3) сероконверсия HBeAg в anti-HBe

4) появление anti-HBs

5) повышение АЛТ без изменения спектра маркеров

7. ВИРУС ГЕПАТИТА D

1) ДНК-содержащий вирус семейства Hepadnaviridae

2) самостоятельный вирус, способный к автономной репликации в гепатоцитах

3) РНК-содержащий дефектный вирус рода Deltavirus

4) передается человеку от животных

5) способен к интеграции в человеческий геном

8. СЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА D

1) HBsAg(-), анти-HBs(+), анти-HDV IgG(+)

2) HBsAg(+), анти-HBc IgM(+), РНК ВГД(-)

3) HBsAg(+), анти-HDV IgG(+), РНК ВГД(+)

4) HBsAg(-), анти-HBc IgG(+), анти-HDV IgM(+)

5) HBsAg(+), HBeAg(-), анти-HBe(+), РНК ВГД(-)

9. ОСНОВНОЙ ПУТЬ ПЕРЕДАЧИ ВИРУСА ГЕПАТИТА D:

1) фекально-оральный
2) парентеральный
3) воздушно-капельный
4) вертикальный
5) трансмиссивный

10. ПРОГНОЗ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ D ПО СРАВНЕНИЮ С МОНОИНФЕКЦИЕЙ ВГВ:

1) Более благоприятный, с медленным прогрессированием
2) Сопоставимый при адекватной терапии
3) Значительно хуже: быстрое прогрессирование до цирроза и ГЦР
4) Не отличается, так как ВГД не влияет на течение ВГВ
5) Лучше, так как ВГД подавляет репликацию ВГВ

Эталоны ответов к тестовым заданиям

1-2; 2-3; 3-2; 4-2; 5-2; 6-2; 7-3; 8-3; 9-2; 10-3

Ситуационные задачи

Задача 1

Пациент К., 33 лет, обратился с жалобами на выраженную слабость, снижение работоспособности, периодические боли в правом подреберье, тошноту. Из анамнеза: 10 лет назад выявлен HBsAg-положительный статус, лечение не получал. Употреблял инъекционные наркотики в прошлом (последний раз - 5 лет назад, в настоящее время -ремиссия).

Объективно: кожные покровы физиологической окраски, субиктеричность склер, единичные телеангиэктазии на коже верхней половины грудной клетки. Печень на три см выступает из-под края реберной дуги, плотной консистенции, край закруглён. Селезенка не пальпируется.

Лабораторные данные:

АЛТ 192 Ед/л, АСТ 187 Ед/л, билирубин общий 39,4 мкмоль/л, альбумин – 35 г/л, МНО – 1,1

HBsAg (+), HBeAg (–), анти-HBe (+), ДНК ВГВ 1.4×10^2 МЕ/мл, Анти-HDV IgG (+), РНК ВГД 4.7×10^7 МЕ/мл

Ультразвуковая транзиентная эластометрия (ФиброСкан): 14.2 кПа

Вопросы:

Выбрать один правильный ответ

1. Наиболее вероятный диагноз

1) Острый гепатит В
2) Хроническая HBeAg-негативная HBV-инфекция
3) Хронический гепатит В
4) Хронический гепатит D
5) Аутоиммунный гепатит

2. Прогностический признак, указывающий на высокий риск быстрого прогрессирования заболевания

1) наличие анти-HBe
2) уровень ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл
3) высокая вирусная нагрузка РНК ВГД и фиброз F3–F4
4) наличие телеангиэктазий
5) возраст пациента

3. Наиболее обоснованное лечение на данном этапе

1) наблюдение без терапии
2) монотерапия тенофовиром
3) пегинтерферон альфа-2а
4) комбинация булевиртид + энтекавир
5) симптоматическая терапия гепатопротекторами

4. Наиболее важный ожидаемый вид ответа на терапию ХВГD:

1) Нормализация уровня АЛТ через 12 недель
2) Снижение ДНК ВГВ <15 МЕ/мл через 24 недели
3) Исчезновение РНК ВГД через 48 недель
4) Уменьшение жесткости печени по данным эластометрии
5) Снижение уровня общих желчных кислот в сыворотке через 4 недели

Задача 2

Пациентка М., 27 лет, госпитализирована в инфекционное отделение с жалобами на желтуху, темный цвет мочи, выраженную слабость, отсутствие аппетита в течение трех дней. За 10 дней до госпитализации отмечала лихорадку до 38 - 38.5°С в течение 6 дней, слабость, головную боль, отсутствие катаральных симптомов. Лечилась амбулаторно с диагнозом ОРВИ. После нормализации температуры самочувствие не улучшилось: нарастали слабость, снижение работоспособности, исчез аппетит, появился дискомфорт в правом подреберье. Из анамнеза: три года назад во время беременности был выявлен HBsAg. К инфекционисту не обращалась, не лечилась.

Объективно: состояние средней степени тяжести. Умеренно вялая, адинамичная. Сознание ясное. Выраженная желтуха склер и кожи, единичные следы расчесов. Печень у края реберной дуги, болезненна при пальпации. Селезенка не пальпируется.

Лабораторные данные при поступлении: АЛТ - 1760 Ед/л, АСТ - 1180 Ед/л, билирубин общий – 198 мкмоль/л, билирубин прямой – 127 мкмоль/л, протромбиновый индекс - 58%, HBsAg (+), HBc IgG (+), анти-HBc IgM (–), HBeAg (–), ДНК ВГВ - 155 МЕ/мл, анти-HDV IgM (+), РНК ВГД - 3.8×10^7 МЕ/мл (высокая ВН).

Вопросы:

Выбрать один правильный ответ

1. Наиболее вероятный вариант инфицирования вирусом гепатита Д

1) Ко-инфекция ВГВ/ВГД
2) суперинфекция ВГД на фоне хронического ВГВ
3) реактивация латентной инфекции ВГД
4) ошибочная диагностика, ложноположительный анти-HDV
5) острый гепатит А на фоне носительства ВГВ

2. Серологический феномен, объясняющий низкий уровень ДНК ВГВ при высокой вирусной нагрузке ВГД

1) сероконверсия по HBeAg

2) прямое цитопатическое действие ВГД на репликацию ВГВ

3) формирование резистентности ВГВ к эндогенному интерферону

4) интеграция ДНК ВГВ в геном гепатоцита

5) активация клеточного иммунитета против ВГВ

3. Приоритетная тактика ведения пациентки

1) амбулаторное наблюдение с контролем алт

2) госпитализация в ОРИТ/инфекционный стационар, мониторинг коагулограммы, симптоматическая терапия; после стабилизации — рассмотрение булевиртида в качестве противовирусной терапии

3) немедленное начало терапии тенофовиром в монорежиме

4) назначение кортикостероидов для подавления иммунного ответа

5) средства экстракорпоральной детоксикации

Задача 3

Пациент П., 42 лет, мужчина. Жалобы: на умеренную слабость, снижение работоспособности, периодический дискомфорт в правом подреберье, тошноту после приёма жирной пищи.

Анамнез: считает себя больным около 7 лет, когда при обследовании перед оперативным лечением впервые был выявлен HBsAg. Не наблюдался, так как в связи с хорошим самочувствием не считал необходимым. Лечение не получал. В анамнезе — внутривенное употребление наркотиков около 20 лет назад, татуировки. Женат; жена и сын здоровы. Половые контакты без барьерной контрацепции. Алкоголь употребляет эпизодически.

Объективно: Состояние удовлетворительное. Кожные покровы чистые, иктеричности нет. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2,5 см, край плотный, умеренно болезненный. Селезёнка не пальпируется. Асцита, периферических отёков нет.

Результаты обследования: АЛТ - 78 Ед/л, АСТ - 65 Ед/л, Билирубин общий - 18 мкмоль/л, альбумин - 42 г/л, МНО - 1,1, Hb – 141 г/л, лейкоциты – $6{,}1\times10^9$/л, тромбоциты - 165×10^9/л. HBsAg - обнаружен, HBeAg - не обнаружен, anti-HBe - обнаружены, anti-HDV (суммарные) - обнаружены, РНК ВГД (ПЦР, колич.) -

$3{,}2\times10^9$ МЕ/мл, ДНК ВГВ (ПЦР, количественное исследование) - $1{,}8\times10^3$ МЕ/мл. УЗИ органов брюшной полости: печень: размеры в пределах нормы, контуры ровные, эхогенность паренхимы умеренно повышена, сосудистый рисунок обеднён, признаки умеренного фиброза. Селезёнка: не увеличена (10×4 см), структура однородная. Портальная вена: 11 мм (норма <13 мм). Желчный пузырь: без конкрементов, стенка не утолщена. Транзиентная эластометрия печени (ФиброСкан): жёсткость печени - 10,2 кПа - стадия фиброза F3 по шкале METAVIR (выраженный фиброз).

Вопросы:

1. Сформулируйте клинический диагноз.
2. Составьте план дополнительных диагностических мероприятий.
3. Разработайте план ведения пациента (лечение, мониторинг).

Эталоны ответов к ситуационным задачам

Задача 1: 1-4, 2-3, 3-4, 4-3

Задача 2: 1-2, 2-2, 3-2.

Задача 3

1. B18.0 Хронический HBeAg-негативный вирусный гепатит В с дельта-агентом, минимальной степени активности, фиброз печени - F3 по METAVIR (по данным УТЭ - 10,2 кПа).

2. План диагностики:

- Исключить ко-инфекции вирусами гепатита С и ВИЧ: анти-ВГС, анти-ВИЧ;
- Маркеры перенесенного гепатита А (anti-HAV IgG) – оценить необходимость вакцинации;
- Оценка функции почек (креатинин, СКФ) перед назначением противовирусной терапии аналогами нуклеоз(т)идов;
- Альфа-фетопротеин (с целью раннего выявления ГЦР);
- ТТГ, анти-ТПО (для оценки рисков при терапии интерфероном)
- ЭГДС - для исключения варикозного расширения вен пищевода при фиброзе ≥F3

- Повторная эластометрия через 12 месяцев для оценки динамики фиброза печени.

3. План ведения:

Противовирусная терапия:

- Комбинированная противовирусная терапия - булевиртид 2 мг п/к 1 раз в сутки + Пегинтерферон альфа-2 п/к 1 раз в неделю ≥48 недель (при отсутствии противопоказаний) (длительность - 48 недель), затем при наличии полного вирусологического ответа (наиболее желательный) или любого другого ответа продолжить лечение в режиме монотерапии булевиртидом до 144 недель (общая продолжительность курса ПВТ).

- Нуклеоз(т)идные аналоги (тенофовир, энтекавир) — для подавления репликации ВГВ (неэффективны против ВГД)

Мониторинг:

- АЛТ, АСТ, билирубин, ОАК — каждые 4 недели в начале терапии;

- РНК ВГД (ПЦР) - через 48 недель лечения для оценки вирусологического ответа, затем 1 раз в 48 недель;

- Эластометрия — каждые 48 недель.

Общие рекомендации: отказ от алкоголя, приема гепатотоксичных препаратов, вакцинация против гепатита А (при отсутствии иммунитета).

Диспансерное наблюдение: пожизненное, с контролем онкомаркеров (АФП) и УЗИ печени каждые 6 месяцев при фиброзе ≥F3 для раннего выявления ГЦР.

Хронический вирусный гепатит С

Актуальность

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) остается одним из наиболее распространённых хронических заболеваний печени, несмотря на революционные изменения в лечении с 2014 года. По оценке ВОЗ, в настоящее время глобальная распространенность ХВГС составляет около 0,7%. И хотя благодаря современной ПВТ число больных за прошедшее десятилетие

уменьшилось более, чем на четверть, в мире все еще насчитывается около 57 млн человек с ХГС, ежегодно регистрируется более 1,5 млн новых случаев, каждый год от последствий ХГС умирает около 290 тыс. человек. В России достоверное число инфицированных вирусом гепатита С неизвестно, однако по расчетным данным, основанным на результатах серо-эпидемиологических исследований условно здоровых лиц в 2018 – 2022 годах, число анти-ВГС-позитивных лиц может достигать 3.23 млн (Manuylov VA, 2025). Однако, только у одной трети в крови обнаруживается РНК ВГС. То есть, противовирусная терапия потребуется ~ 1,1 млн пациентов. Заболеваемость ХВГС в России, начиная с 2022 года, снова растет: по данным Роспотребнадзора, в 2025 году по сравнению с 2019 «доковидным» годом она увеличилась на 29% и составила 39,75 на 100 тысяч населения (в 2025 году было выявлено 58158 тысяч новых случаев). В первую очередь данный рост связан с расширением скрининга населения на антитела к ВГС.

Ежегодное экономическое бремя гепатита С в России, по оценкам Роспотребнадзора, составляет более 60 млрд рублей, причем на долю прямых медицинских затрат (противовирусные препараты, расходы на лечение последствий – циррозов, ГЦР, трансплантацию печени и др.) приходится только 23%, остальные расходы – немедицинские (прямые и косвенные – инвалидизация, преждевременная смерть и прочие).

Как гепатит С влияет на российские демографические показатели? По данным НИФИ Минфина РФ, социальное бремя гепатита С проявляется в снижении показателя общей продолжительности жизни при рождении на 0,17 лет (то есть каждый житель нашей страны теряет два месяца жизни!), увеличении смертности в трудоспособном возрасте на 11 случаев на 100 тыс. населения, ежегодно от последствий ХВГС в РФ умирает не менее 17 тысяч человек.

Этиология

Возбудитель - вирус гепатита С (ВГС; Hepatitis C Virus, HCV), оболочечный вирус с геномом в виде одноцепочечной РНК положительной полярности,

размерами 50–80 нм, принадлежит к семейству Flaviviridae, роду Hepacivirus. На основе разнообразия последовательностей вирусы гепатита С классифицируют на восемь генотипов (Гт1–8). Внутри генотипов выделяют субтипы вируса, которых сегодня насчитывают более 90. Генотипы и субтипы могут иметь значение при выборе схемы противовирусной терапии. В разных регионах мира преобладают те или иные генотипы и субтипы ВГС. В России и в Челябинской области наиболее распространен 1b субтип (47 и 50% соответственно), за ним следует генотип 3 (от 30 до 45% в разных регионах).

В организме человека ВГС образует уникальные плеоморфные гибридные частицы, которые по-английски называются lipoviroparticles (LVP) - русский термин «липовиропастинки» или липопротеин-вирусные частицы). По сути, это вирус, одетый в липидную оболочку хозяина. Эту оболочку ВГС приобретает благодаря взаимодействию с липопротеинами низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) человека (Рис. 14), что помогает ему маскироваться и более эффективно заражать клетки печени.

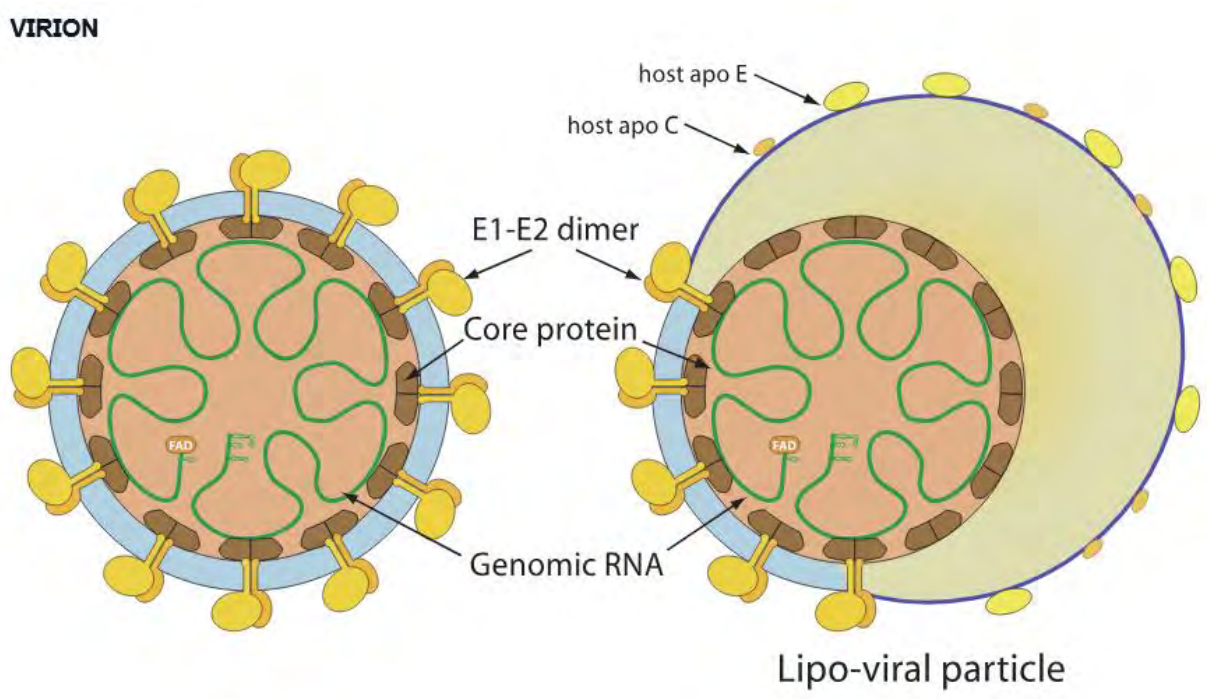


Рис. 14. Строение вируса гепатита С и липопротеин-вирусной частицы (LPV), в состав которой входят однонитчатая РНК генома, гликопротеины оболочки Е1 и Е2, сердцевинные белки вируса (core proteins) и липопротеины низкой и очень низкой плотности человека в том числе апопротеины С и Е (apoC и apoE). Источник: https://viralzone.expasy.org/37

В последние годы была показана тесная связь морфогенеза ВГС с путем сборки ЛПОНП (вирус использует инфраструктуру клетки для производства липопротеинов) и участие различных клеточных белков, необходимых для транспорта, в том числе диацилглицерол ацилтрансферазы-1 (DGAT1) и белков комплексов ESCRT (endosomal sorting complex required for transport, эндосомальные сортирующие комплексы, необходимые для транспорта), в сборке вируса.

Геном вируса гепатита С кодирует 10 белков, каждый из которых играет свою роль в жизненном цикле вируса (Рис. 15).

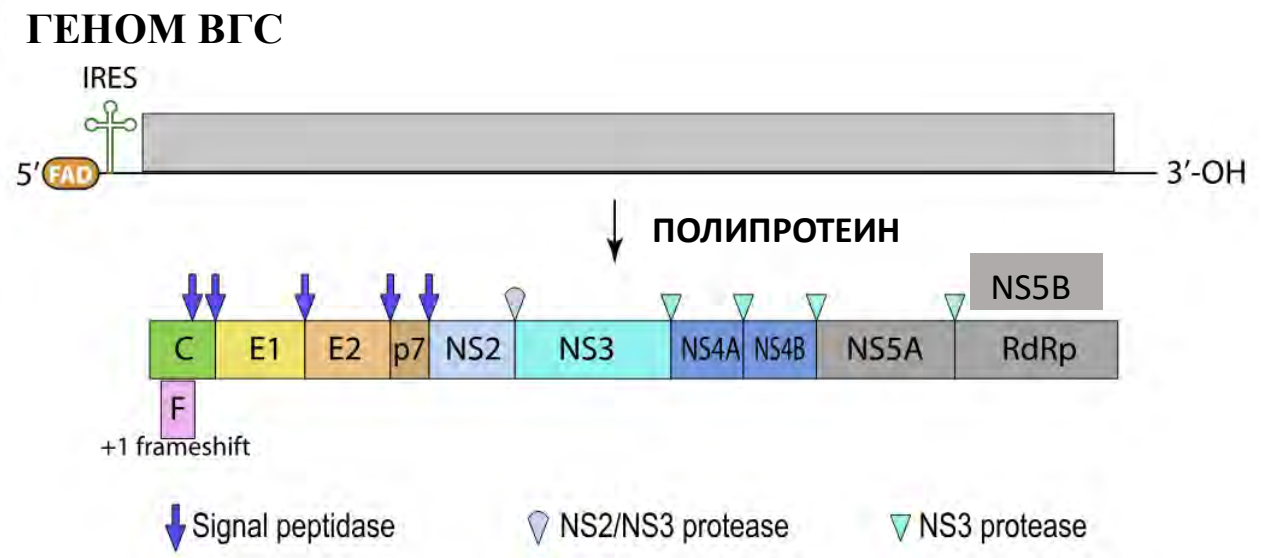


Рис. 15. Организация генома вируса гепатита С. Источник: https://viralzone.expasy.org/37

Из них три белка являются структурными, семь — неструктурными. Структурные белки С (сердцевинный белок, core protein), Е1 и Е2 отвечают за связывание с рецепторами, проникновение вируса в клетку, слияние мембран и формирование вирусного капсида; белок Е2 также играет дополнительную роль в уклонении от иммунного ответа хозяина. Полипептид p7, считается, обладает ион-канальной активностью. Неструктурные белки NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B отвечают за различные этапы репликации вируса: стабильность и функционирование репликационного комплекса, сборку вирусных частиц и выход вируса из инфицированных клеток, а также контроль врожденного иммунного ответа хозяина. После проникновения ВГС в клетку кодирующая

область генома транслируется в предшественник-полипротеин, состоящий примерно из 3100 аминокислот, и в дальнейшем расщепляется вирусными клеточными протеазами на отдельные структурные и неструктурные белки. Именно неструктурные белки NS3/NS4A (сериновая протеаза вируса), NS5A (белок, необходимый для репликации и сборки вирусных частиц) и NS5B (РНК-зависимая РНК-полимераза) являются мишенями современных противовирусных препаратов, о которых более подробно будет рассказано в разделе «Лечение».

Важно подчеркнуть, что репликация вируса происходит только в цитоплазме, вирус не проникает в ядро клетки и не создает «архивов», то есть не встраивается в геном хозяина. Именно поэтому эрадикация при использовании эффективных схем лечения может быть достигнута практически у всех больных.

Ключевыми особенностями вируса являются:

1. высокая генетическая изменчивость, обусловленная в первую очередь высокой скоростью репликации вируса, постоянными ошибками РНК-зависимой РНК-полимеразы – NS5B (ее нередко называют «ошибающейся РНК-зависимой РНК-полимеразой») и отсутствием у нее способности к исправлению ошибок. В организме одновременно присутствует множество так называемых квазивидов ВГС, каждый из которых отличается от своего предшественника;

2. наличие двух гипервариабельных участков в структурном белке оболочки Е2.

Эти свойства вместе с другими механизмами позволяют вирусу быстро адаптироваться в организме и уклоняться от иммунного ответа хозяина.

Эпидемиология

Источником инфекции является больной человек. Механизм передачи – гемоконтактный, реализуется естественными и искусственными путями передачи. При ХВГС искусственный парентеральный путь заражения является наиболее значимым – более 90 – 95% всех случаев заражения (при употреблении внутривенных наркотиков, различных, в том числе малоинвазивных, медицинских манипуляциях, травмирующих косметических процедурах,

включая маникюр и педикюр, нанесение татуировок и установку пирсинга, совместном использовании в быту колюще-режущих предметов и прочее). Намного реже реализуются половой (0,5 – 1,8%) и вертикальный (1 - 5%) пути передачи.

Патогенез

Печень при ХВГС является органом-мишенью в связи с преимущественной экспрессией гепатоцитами специфических рецепторов - CD81, рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-Р) и скавенджер-рецепторов класса В типа I (SR-BI) – необходимых для проникновения вируса в клетку. Кроме того, в гепатоцитах содержится специфичная для печени микроРНК miR-122, жизненно необходимая для репликации ВГС, а также уникальные пути синтеза липопротеинов в печени, поддерживающие продукцию вирионов. Помимо клеток печени вирус также инфицирует ряд клеток других органов и систем, в том числе иммунной системы (макрофаги, лимфоциты). Предполагается, что именно инфицирование внепеченочных типов клеток и взаимодействие между ВГС и иммунной системой человека имеет принципиальное значение для поддержания хронического характера инфекции и развития заболевания.

Вирус гепатита С нарушает гомеостаз печени, вызывая иммунное воспаление. Вирус не обладает цитопатическим действием. Исход инфекции зависит от сложного взаимодействия вируса и иммунного ответа хозяина, окончательные механизмы которого в настоящее время не до конца ясны. Ключевыми клетками иммунного ответа при ХГС являются NK-клетки (естественные киллеры) и Т-лимфоциты, которые накапливаются в печени. NK-клетки играют двойную роль: уничтожают инфицированные гепатоциты, усиливая воспаление, и участвуют в регуляции фиброза. Цитотоксические Т-лимфоциты (CTL, CD8+), убивают зараженные клетки, запуская апоптоз, и подавляют репликацию вируса через IFN-γ и TNF-α. Спонтанное выздоровление при остром гепатите С происходит при сильном и устойчивом Т-клеточном ответе, обусловленном в первую очередь цитотоксическими и CD4

лимфоцитами. Меньшее разнообразие квазивидов ВГС в организме способствует усилению иммунного ответа.

При более слабом ответе и большем разнообразии квазивидов вируса структурные и неструктурные белки ВГС модулируют различные функции врожденного иммунитета для поддержания и прогрессирования вирусной инфекции и связанной с ней патологии печени. Так, они изменяют сигнализацию через Toll-подобные рецепторы (TLR-опосредованную сигнализацию), усиливают выработку цитокинов IL-8, IL-10, IL-1β, IL-6,TNF-α и белка PD-L1 (лиганд программированной клеточной смерти 1), подавляют врожденный иммунитет, в частности секрецию интерферонов, возможно, оказывают профибротическое действие. Взаимодействуя с цитотоксическими Т-лимфоцитами, белки вируса снижают их цитотоксичность. Одновременно происходит изменение активности субпопуляций CD4+ клеток (Т-хелперов, Th). Баланс между субпопуляциями провоспалительных Th17 и регуляторных Treg Т-клеток, подавляющих иммунный ответ и воспаление (их дифференцировка контролируется одним и тем же цитокином (TGF-β), но в разных концентрациях) нарушается в пользу провоспалительных Th17, что способствует повреждению печени и развитию хронического заболевания.

Такое многогранное воздействие на иммунный ответ в сочетании с выдающейся способностью вируса уклоняться от обнаружения иммунной системой (очень высокая изменчивость, темп репликации, существование в виде липопротеин-вирусных частиц, механизмы мимикрии)является причиной высокой частоты хронизации и постепенно приводит к развитию иммунной толерантности - нарушается адекватное распознавание и элиминация иммунной системой ВГС.

Гуморальный ответ при ВГС-инфекции отличается от типичного иммунного ответа при других инфекциях. Ответ нейтрализующих антител при ВГС-инфекции часто бывает отсроченным и слишком слабым для обеспечения защиты и элиминации вируса. Скорость образования новых квазивидов вируса намного опережает выработку антител.

Важно! Антитела класса М могут присутствовать не только при остром, но и при хроническом гепатите. Поэтому их обнаружение не имеет значения в дифференциальной диагностике острого и хронического гепатита С. При хронической инфекции вирусом гепатита С наблюдается дисрегуляция В-клеточного звена иммунитета, лимфопролиферация в связи с постоянной репликацией и большим разнообразием вируса в организме, а также продукция аутоантител, что приводит к развитию ряда внепеченочных проявлений.

На частоту хронизации могут влиять следующие факторы: возраст, пол, раса, вариант течения острой стадии ВГС-инфекции, генетические особенности организма (полиморфизм гена IL-28B), ко-инфекции вирусами гепатита В и ВИЧ:

1. Увеличивают риск развития хронического гепатита: возраст старше 45 лет на момент заражения, мужской пол, раса (у мужчин афроамериканцев хронизация происходит с максимальной частотой), ко-инфекция ВИЧ и вирусом гепатита В (в случае репликации и виремии HBV), а также генотип TT IL-28B.

2. Снижают вероятность перехода заболевания в хроническую форму: острая стадия в виде желтушной формы вирусного гепатита, при которой иммунный ответ максимально выражен, а также генотип CC IL-28B.

В ответ на воспаление в печени формируется и постепенно прогрессирует фиброз. Для определения стадии фиброза в настоящее время используется шкала METAVIR, применение которой будет подробно освещено в разделе «Диагностика ХГС»**.** Наряду с фиброзом более чем у половины пациентов наблюдается стеатоз печени. В среднем у 20-30% лиц с хронической ВГС-инфекцией в течение 20 – 30 лет от момента заражения развивается ЦП (Рис. 16).

Течение ХГС весьма вариабельно и на ранних стадиях заболевания в каждом конкретном случае непредсказуемо. Начиная с третьей стадии фиброза F3 у пациентов возникает риск развития первичного гепатоцеллюлярного рака– ГЦР (Рис. 17). Но если при F3 ежегодный риск ГЦР - 0.3%, то при сформированном ЦП вероятность его развития резко возрастает – до 4 - 7%.

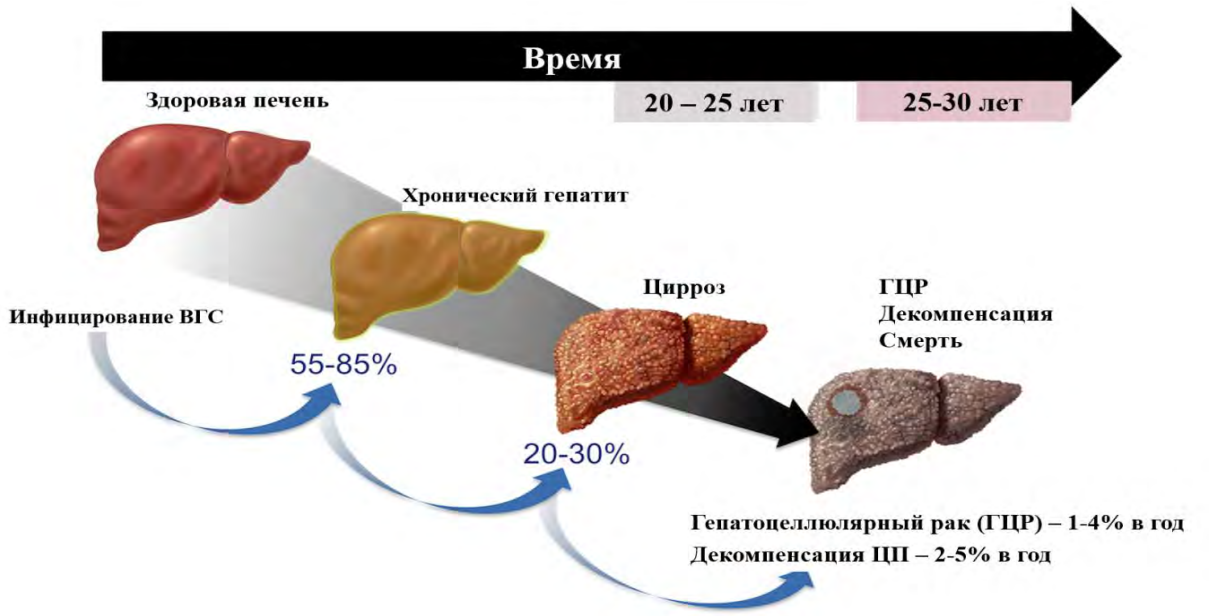


Рис. 16 Типичное течение хронического гепатита С. Источник: https://www.hepatitisc.uw.edu/pdf/evaluation-staging-monitoring/natural-history/core-concept/all

Трансформация цирроза в ГЦР происходит через некроз гепатоцитов и последующую регенерацию, также показана роль в канцерогенезе некоторых вирусных белков (рис.17).

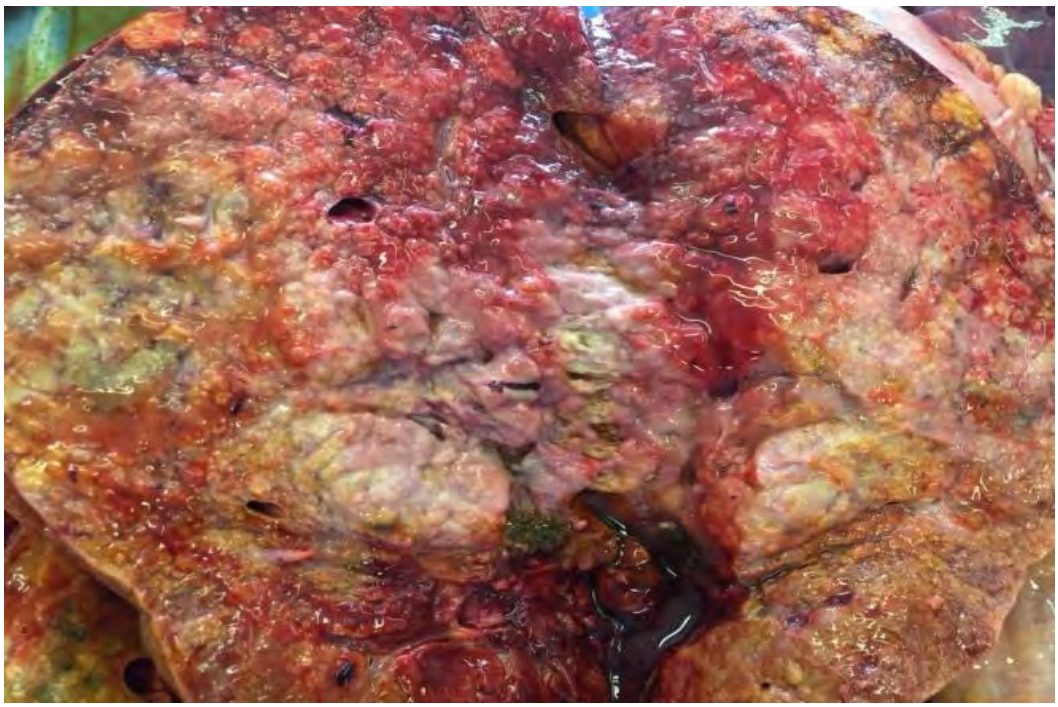


Рис. 17. Гепатоцеллюлярный рак у пациента 57 лет на фоне ХВГС с исходом в цирроз печени (из личного архива Сагаловой О.И., 2026).

Декомпенсация цирроза печени и ГЦР в исходе ХВГС являются сегодня одной из основных причин ортотопической трансплантации печени (ОТП) в глобальном масштабе. Если пациент не получил ПВТ до пересадки печени, трансплантат инфицируется немедленно, в процессе операции, поскольку вирус у не пролеченных пациентов присутствует в плазме и клетках иммунной системы. У таких пациентов без ПВТ фиброз трансплантата прогрессирует очень быстро - в течение 4-6 лет развивается цирроз печени. Поэтому ПВТ необходимо назначать в ближайшие месяцы после трансплантации.

Факторы, влияющие на скорость прогрессирования заболевания, общие для всех ХВГ, обсуждались ранее.

Наряду с поражением печени у многих пациентов наблюдаются те или иные внепеченочные проявления (ВПП), чаще - на более продвинутых стадиях фиброза (F3-F4). Патогенез внепеченочных проявлений ВГС-инфекции продолжает активно изучаться. Установлено, что причиной ВПП является не только способность ВГС инфицировать целый ряд клеток вне печени (макрофаги, лимфоциты, кардиомиоциты, эндотелий сосудов, астроциты и другие), но и свойства самого вируса, эндокринные эффекты, нарушения иммунного ответа при хронической ВГС-инфекции, приводящие к развитию различных аутоиммунных реакций, поликлональной активации В-клеточного звена иммунитета, нарушению различных сигнальных путей.

Клиника, классификация

В настоящее время, согласно клиническим рекомендациям, ХВГС классифицируют в зависимости от генотипа вируса, стадии фиброза (от 0 до 4 по METAVIR), наличия цирроза печени и внепеченочных проявлений.

По стадиям:

0 – без фиброза;

1 – слабовыраженный фиброз;

2 – умеренный фиброз;

3 – выраженный фиброз;

4 – тяжелый фиброз.

По генотипу ВГС:

от генотипа 1 до генотипа 8.

Примеры формулировки диагноза:

1. В18.2 Хронический вирусный гепатит С (генотип 1b, РНК ВГС обнаружена 21.02.2024 года), фиброз 2 стадии по METAVIR (8,5 kPa по данным УТЭ от 15.01.2026 года). Внепеченочные проявления – синдром смешанной криоглобулинемии: артралгии, кожные проявления – пальпируемая геморрагическая пурпура; слабость.

2. В18.2 Хронический вирусный гепатит С (генотип 3, РНК ВГС обнаружена 12.04.2004 года), с исходом в цирроз печени, класс А по Чайльд-Пью (фиброз 4 стадии по METAVIR (22,1 kPa по данным УТЭ от 11.03.2025 года). Синдром портальной гипертензии (спленомегалия, ВРВП I степени). ПКН 0. ПЭП 0 ст.

Клинические проявления хронического вирусного гепатита С

В большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно. В крови наряду с антителами к ВГС обнаруживается генетический материал вируса – РНК ВГС, а также ~ у 80% пациентов периодически или постоянно повышенный уровень аланиновой аминотрансферазы (АЛТ). АЛТ до настоящего времени остается простым, доступным и чувствительным биохимическим маркером повреждения гепатоцитов, а значит, является весьма эффективным инструментом для выявления бессимптомных заболеваний печени, в том числе хронических вирусных гепатитов. Следует иметь в виду, что принятые в настоящее время верхние границы нормы (ВГН) АЛТ - 40-45 ед/л -являются устаревшими и завышенными, поскольку были установлены в восьмидесятые годы XX века, когда в популяции «здоровых» доноров, служивших материалом для исследования, была высока доля не выявленных гепатита С и МАЖБП. В настоящее время на основании результатов многочисленных проспективных когортных исследований лиц без известных факторов риска заболеваний печени предложено считать верхней границей нормальных значений АЛТ для мужчин от 29 до 33 ед/л, для женщин – от 19 до 25 ед/л. Применение современных

значений ВГН АЛТ позволит дополнительно выявлять пациентов с хроническими вирусными гепатитами и более аккуратно оценивать активность воспаления в печени. Косвенным подтверждением необходимости пересмотра нормальных значений АЛТ является и тот факт, что после успешной противовирусной терапии ХВГС (в отсутствие воспаления) наблюдаемые значения АЛТ у пациентов не превышают 7 – 19 ед/л.

Примерно у каждого пятого пациента АЛТ может годами оставаться в пределах нормальных значений, что не отражает истинной морфологической картины в печени. Еще в начале XXI века гистологические исследования биоптатов печени показали, что примерно каждый шестой пациент с ХГС и стойко нормальным уровнем АЛТ имеет выраженный фиброз печени, который диагностируется только морфологически (Shiffman M.L., 2000).

Часть пациентов может жаловаться на повышенную утомляемость и недомогание, слабость, ухудшение когнитивных функций, снижение настроения и аппетита, дискомфорт или боли в животе, эпизодические боли в суставах и мышцах, субфебрилитет. Очевидно, что большая часть этих жалоб относится к внепеченочным проявлениям ХГС. Со временем у пациентов могут возникать новые клинико-лабораторные симптомы и синдромы, не связанные с печенью, свидетельствующие о вовлечении в патологический процесс других органов и систем. Пациенты в связи с появлением внепеченочных жалоб, обращаются к врачам соответствующих специальностей и, как правило, годами получают симптоматическое лечение по поводу разнообразных диагнозов, далеких от истинного – хронической ВГС-инфекции.

Внепеченочные проявления хронической инфекции вирусом гепатита С

Причинно-следственная связь между ВГС-инфекцией и широким спектром внепеченочных проявлений (ВПП) в настоящее время научно доказана и подтверждена многочисленными эпидемиологическими исследованиями. Более 36 заболеваний имеют связь с ВГС, в том числе разнообразные проявления синдрома смешанной криоглобулинемии (ССК), сахарный диабет (СД),

нарушение толерантности к глюкозе, В-клеточные неходжкинские лимфомы (НХЛ), сердечно-сосудистые, почечные, неврологические и другие заболевания.

ВПП ВГС-инфекции можно классифицировать по патологическому механизму или пораженному органу и системе, однако единой классификации на сегодняшний день не существует. Патофизиологические механизмы активно изучаются и не до конца ясны. Поражение других органов и систем могут быть одновременно обусловлены разными механизмами - прямым действием вируса и вирусных белков, иммуноопосредованными, метаболическими, воспалительными.

Клиническая картина может варьировать от субклинических до тяжелых случаев, когда именно внепеченочные проявления, связанные с ВГС-инфекцией, приводят к ее диагностике. На рисунке 18 указаны основные заболевания, ассоциированные в настоящее время с вирусом гепатита С.

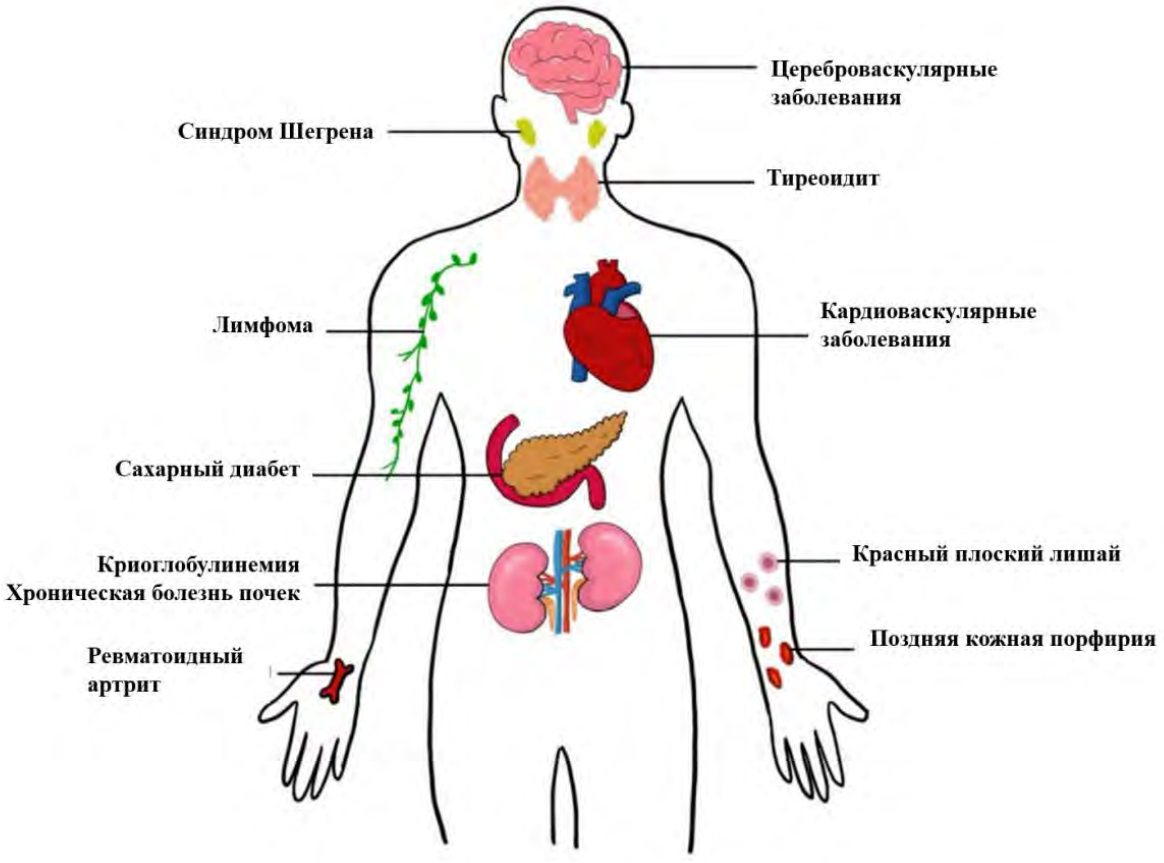


Рис. 18. Спектр внепеченочных проявлений хронической ВГС-инфекции. Адаптировано из https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9855523/figure/biology-12-00023-f001/

Вирус гепатита С и синдром смешанной криоглобулинемии

Среди внепеченочных проявлений ВГС-инфекции наиболее частым является синдром смешанной криоглобулинемии (ССК), который существенно ухудшает прогноз пациентов с хронической ВГС-инфекцией: 5-летняя выживаемость при наличии криоглобулинемического васкулита составляет 75%. Показатели смертности зависят от пораженных органов и систем. Самой частой причиной неблагоприятных исходов является тяжелое поражение почек. К наиболее значимыми неблагоприятным прогностическими факторам относят пожилой возраст, большую продолжительность заболевания, наличие криоглобулинов II типа, более высокий уровень криоглобулинов в сыворотке крови и клональную экспансию В-клеток.

Криоглобулинемия (КГ) — это наличие в сыворотке крови циркулирующих иммуноглобулинов, которые выпадают в осадок при температуре ниже 37°С и растворяются при нагревании (Рис.19).

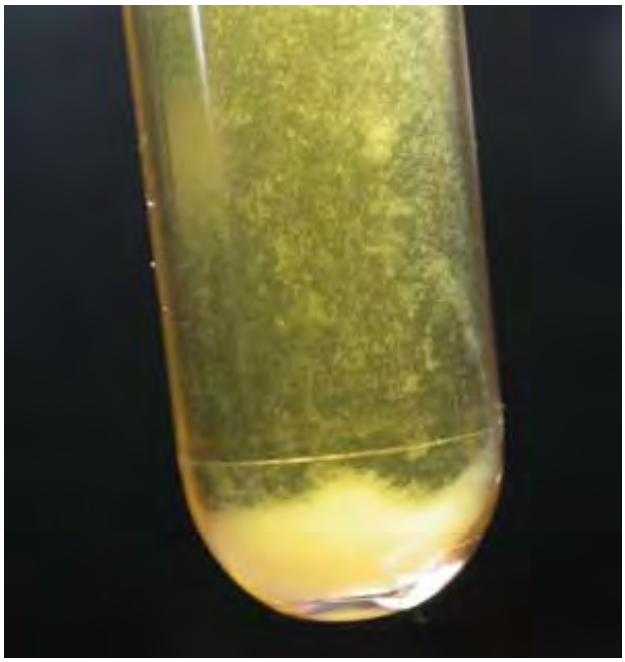


Рис. 19. Тест на криоглобулины. Криоглобулиновые частицы находятся в сыворотке во взвешенном состоянии и осаждаются на дно пробирки при температуре 4°С. При повторном нагревании сыворотки до температуры тела частицы растворяются. Источник: https://www.mja.com.au/journal/2005/182/1/hepatitis-c-associated-cryoglobulinaemia-presenting-refractory-hypertensive

По классификации J. Brouet и соавт., 1974, криоглобулинемия подразделяется на три типа в зависимости от состава иммуноглобулинов. Классификация криоглобулинемии и характеристика отдельных ее типов представлены в таблице 14.

Таблица 14. Классификация криоглобулинемии (J. Brouet и соавт., 1974)

Характеристики	Тип криоглобулинемии		
	I тип	II тип	III тип
Состав	Моноклональные иммуноглобулины **одного вида** - IgM или IgG, редко – IgA	**Смешанная:** моноклональные IgM с активностью ревматоидного фактора (РФ) +поликлональные IgG	**Смешанная:** только поликлональные IgM с активностью РФ и IgG
Распространенность, %	5–10	50–65	30–40
Основные ассоциации	В-клеточные пролиферативные заболевания (моноклональные гаммапатии, хронический лимфолейкоз, лимфомы, другие)	Хронические вирусные инфекции: - преимущественно ВГС-инфекция (80 - 90%) - ХГВ, ВИЧ, реже ЦМВ и другие вирусы – ~ 5% Аутоиммунные заболевания Идиопатическая (1 – 13%)	
РФ в крови	Отрицательно	Обнаруживается	

Таким образом, к смешанной криоглобулинемии (СК) относятся только II и III тип из-за присутствия в криоглобулинах нескольких видов иммуноглобулинов. Хроническая ВГС-инфекция - основная причина ССК. При наличии клинических признаков ССК в обязательном порядке требуется обследование на маркеры гепатита С.

Криоглобулины обнаруживаются в крови 60 - 74% больных ХВГС, однако, клинические симптомы обнаруживаются только у каждого третьего. В остальных случаях криоглобулинемия - исключительно лабораторный симптом. **Синдром смешанной криоглобулинемии (ССК)** устанавливается только в случае клинических проявлений у больного с криоглобулинемией**.** В основе **ССК** лежит **криоглобулинемический васкулит (КВ) -** иммунокомплексное воспаление мелких кровеносных сосудов (чаще – артериол, реже - капилляров и венул) и окружающих тканей в результате образования комплексов из

криоглобулинов, сердцевинного белка ВГС и компонентов системы комплемента С3, С4 на поверхности эндотелия (Рис. 20).Нарушение кровотока в мелких сосудах приводит к ишемии и поражению кожи, суставов, мышц и внутренних органов.

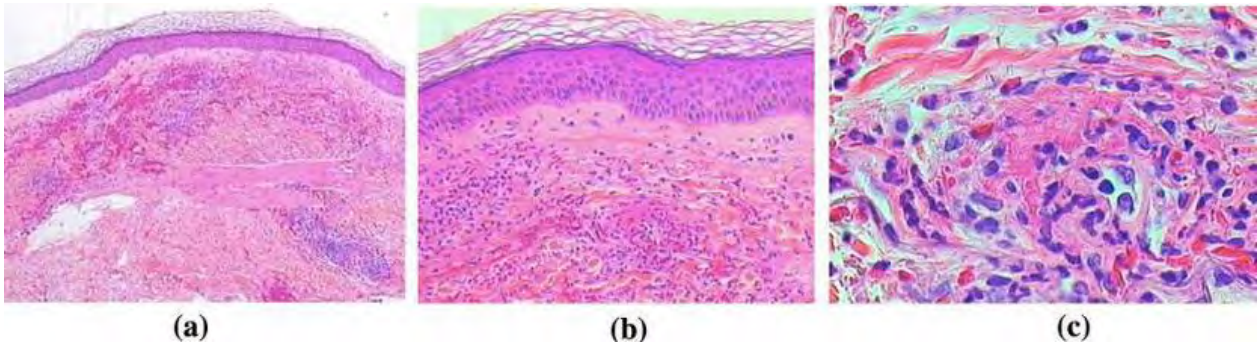


Рис.20. Биопсия геморрагического элемента кожи при ХВГС с проявлениями криоглобулинемического васкулита: демонстрирует (a) выраженный выход эритроцитов за пределы сосудистого русла (экстравазацию), (b) плотную периваскулярную инфильтрацию нейтрофилами и лимфоцитами, и (c) утолщение стенки кровеносного сосуда с отложением фибрина; в периваскулярном инфильтрате с нейтрофилами отмечается лейкоцитоклазия. Фотографии профессора Университета Аль-Азхар Хуссейна Хассаб-Эль Наби. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/img/tileshop_pmc.1/loading_bg.gif

Впервые характерные проявления ССК (кожная пурпура, слабость и артралгии) были описаны М. Мельтцером в 1966 году (триада Мельтцера), задолго до открытия вируса гепатита С и считались ревматологическим заболеванием неуточненной этиологии. После открытия ВГС была установлена его причинная связь с большинством случаев ССК. В дальнейшем было установлено, что клинические проявления синдрома смешанной криоглобулинемии весьма разнообразны, в патологический процесс с различной частотой могут вовлекаться практически все органы и системы. Наиболее часто поражаются кожа, костно-мышечная и периферическая нервная системы, почки. Варианты возможных кожных проявлений ССК представлены на рисунке 21 и в таблице 15.

Количество и выраженность клинических проявлений нарастает с увеличением уровня **криокрита** (относительного содержания криоглобулинов в цельной сыворотке). По степени тяжести выделяют легкие, среднетяжелые, тяжелые и жизнеугрожающие проявления ССК. К легким и среднетяжелым

проявлениям относят кожную пурпуру, суставные симптомы, нетяжелую невропатию, гломерулонефрит без признаков хронической почечной недостаточности; к тяжелым - кожные язвы, тяжелую невропатию, гломерулонефрит с почечной недостаточностью/нефротический синдром, поражение ЖКТ. Жизнеугрожающими состояниями при ССК являются быстро прогрессирующий гломерулонефрит, тяжелое поражение ЦНС, ишемия кишечника, внутриальвеолярные кровоизлияния.



Рис. 21. Три случая ХВГС с кожными проявлениями криоглобулинемического васкулита: a) гиперпигментированные высыпания на коже, b) гангрена пальцев и c) сетчатое ливедо (Livedoreticularis). Источник: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5272950/pdf/main.pdf

Таблица 15. Основные клинические проявления синдрома смешанной криоглобулинемии

Локализация	Клинические проявления	Частота у больных с манифестной СК, %	Примечания
Костно-мышечная система	- Артралгии - Артриты - Миалгии	58–70 <10 ~ 15	Частая локализация: проксимальные межфаланговые и пястно-фаланговые суставы
Кожа	- Пальпируемая пурпура - Сетчатое ливедо - Подкожные узелки - Буллезные высыпания, везикулы - Холодовая крапивница - Синдром Рейно - Кожные язвы	21–72 3–11	Зачастую кожные проявления провоцируются физической или статической нагрузкой
Центральная и периферическая нервная система	- Периферическая невропатия - Слабость, астения - Редко - поражение ЦНС по типу церебрального васкулита (ишемический инсульт, преходящее нарушение кровообращения, когнитивные нарушения) - Острый/подострый неврологический дефицит	21–60	Наиболее частые жалобы - онемение кистей и стоп. Симптомы сенсорной невропатии намного (месяцы и годы) опережают моторный дефицит, который является непостоянным и в основном затрагивает нижние конечности.
Почки	- Различные варианты гломерулопатий: от мембранозной нефропатии и фокального сегментарного гломерулосклероза до различных вариантов гломерулонефрита	38–58	Основная форма - диффузный мембранопролиферативный гломерулонефрит (80%). Клинические проявления - от изолированной протеинурии до тяжелой болезни почек.
Сердечно-сосудистая система	- Васкулит коронарных артерий - повреждение митрального клапана - кардиомиопатия - сердечно-сосудистая недостаточность	Достоверно не установлена	Коронарит может стать причиной инфаркта миокарда
Печень	- Хронический активный гепатит	70	Характерен высокий уровень АЛТ у пациентов чаще с продвинутым фиброзом печени

Локализация	Клинические проявления	Частота у больных с манифестной СК, %	Примечания
Желудочно-кишечный тракт	- Ишемия кишечника (абдоминальные боли)	2–6	Болевой синдром нередко напоминает картину острого холецистита или панкреатита
Легкие	- Интерстициальный легочный фиброз - Легочный васкулит	Неизвестна, возможно, не более 5	У пациентов с идиопатическим легочным фиброзом наблюдается чаще

Основным диагностическим биомаркером ССК является обнаружение в крови криоглобулинов, однако **у части пациентов с типичными клиническими симптомами криоглобулины могут не обнаруживаться. Основные причины** - несоблюдение преаналитических условий (транспортировка и обработка образца должны осуществляться при температуре +37°С), что может привести к ложноотрицательным результатам, а также временная вариабельность: уровень криоглобулинов может колебаться, опускаясь ниже порога обнаружения на момент обследования.

Внедрение в клиническую практику современных противовирусных препаратов с высокой эффективностью привело к высокой частоте клинической ремиссии (до 91%) у больных с ССК. В целом, благодаря глобальной программе элиминации за последние 10 лет частота криоглобулинемии снизилась практически вдвое. Полный клинический ответ (исчезновение наряду с вирусом гепатита С криоглобулинов и клинических проявлений) наблюдается примерно у 70% пациентов, достигших УВО, в то же время у 20% - сохраняются циркулирующие криоглобулины и отмечается возобновление сосудистых событий, в основном у пациентов с тяжелым или жизнеугрожающим течением васкулита. Рецидивы в отсутствие вируса позволяют предполагать, что иммунный ответ в этих случаях приобретает антиген-независимый характер.

Случай хронического вирусного гепатита С с синдромом смешанной криоглобулинемии (из личного архива Сагаловой О.И., 2018 г.).

Пациентка Т., 58 лет. Впервые антитела к ВГС были обнаружены в 2014 году при обследовании перед плановым оперативным лечением. Диагноз хронического гепатита С был верифицирован обнаружением в крови РНК ВГС генотип 1. Жалоб на момент установления диагноза не было. Наблюдалась в кабинете инфекционных заболеваний поликлиники по месту жительства. АЛТ в пределах 1,5 - 2,5 ВГН. В 2017 году стали беспокоить слабость, периодически мелкоточечная сыпь на коже голеней, непостоянные боли в коленных суставах. При обследовании в Областном гепатологическом центре Клиники ЮУГМУ в 2018 году объективно - ожирение 1 степени, сливная геморрагическая сыпь на коже голеней, бедер, живота (Рис. 22), увеличение печени (край печени пальпировался на 1 см ниже края реберной дуги).

Результаты лабораторных исследований: Hb - 131 г/л, тромбоциты - 144 х 10^9/л, лейкоциты - 6,3 х 10^9/л, билирубин общий - 19,0 мкмоль/л, прямой - 4,1 мкмоль/л, АЛТ - 58 ед/л, АСТ - 48 ед/л, альбумин - 38 г/л, МНО - 1,01, в крови обнаружены криоглобулины, коэффициент позитивности –2,1. УЗИ органов брюшной полости - умеренная гепатомегалия, диффузные изменения печени, признаки стеатоза печени, диффузные изменения поджелудочной железы. По данным УТЭ - фиброз 3 степени по METAVIR (10,8 кПа).

Диагноз: хронический вирусный гепатит С (генотип 1), минимальной степени активности, фиброз 3 степени по METAVIR (10,8 кПа по данным УТЭ). Внепеченочные проявления: синдром смешанной криоглобулинемии - геморрагический васкулит, артралгии (криоглобулины обн., к.п. 2,1).

В связи с клинически выраженными внепеченочными проявлениями и выраженным фиброзом печени F3 пациентке была показана неотложная противовирусная терапия. В рамках Государственной программы "Развитие здравоохранения Челябинской области" ей был назначен 12-недельный курс генотип-специфической противовирусной терапии Паритапревир/ритонавир + омбитасвир + дасабувир (Викейра-Пак) (данная комбинация ПППД успешно

применялась в РФ с 2016 по 2024 гг. для лечения пациентов с первым генотипом, в настоящее ее производство прекращено компанией-производителем).



Рис. 22. Проявления синдрома смешанной криоглобулинемии (геморрагическая пурпура) у пациентки Т., 58 лет с ХВГС (генотип 1b), F3 перед началом противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия (из личного архива Сагаловой О.И., 2018 г.).

Лечение перенесла удовлетворительно, нежелательных явлений не было. Трансаминазы нормализовались после двух недель ПВТ (АЛТ – 25 ед/л). Был достигнут УВО12 (РНК ВГС в крови через 12 недель после окончания ПВТ не обнаружена). Через 12 недель после окончания лечения кожные проявления практически исчезли, на месте геморрагических элементов сыпи– пигментации. Боли в суставах не беспокоили. При последующем диспансерном наблюдении в течение четырех лет эпизодов геморрагического васкулита и других внепеченочных симптомов не наблюдалось, АЛТ - стойко в пределах нормальных значений, показатели фиброза печени в 2021 году – 9,2 кПа. Дальнейшее наблюдение – у терапевта по месту жительства.

Вирус гепатита С, атеросклероз, сердечно-сосудистые и цереброваскулярные проявления

ХВГС на сегодняшний день является доказанным независимым фактором риска развития атеросклеротической болезни сердца, атеросклероза сонных

артерий, сердечной недостаточности и инсульта. При ВГС-инфекции наблюдается более высокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в сравнении с общей популяцией, а эрадикация вируса приводит к существенному снижению летальных исходов от инфаркта миокарда и инсульта.

Как правило, сердечно-сосудистые и церебро-васкулярные проявления возникают не на ранней стадии ХВГС, а в результате длительного хронического системного воспаления, метаболических нарушений, свойственных данному заболеванию, и прямого повреждения эндотелия сосудов. Причиной более частого развития атеросклероза у пациентов с хронической ВГС-инфекцией является синергизм непосредственного воздействия вируса (эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, повышение проницаемости поврежденного эндотелия для липопротеинов, которые проникают в стенку сосуда), хронического иммунного воспаления (дисбаланс цитокинов, активация молекул адгезии) и системных эффектов (прокоагулянтный дисбаланс, характеризующийся повышенным уровнем фактора VIII (FVIII), более высоким соотношением FVIII/протеин С (PC) и увеличенным тромбиновым потенциалом). В результате возникает идеальная среда для инициации, прогрессирования и дестабилизации атеросклеротических бляшек, объясняя повышенный сердечно-сосудистый риск у данной категории больных. Было установлено, что у пациентов с хронической ВГС-инфекцией атеросклероз сонных артерий встречается чаще и в более молодом возрасте (младше 50 лет). Одно из исследований типа «случай-контроль» с проведением биопсии обнаружило статистически значимо более высокую распространенность каротидных бляшек у пациентов с ХВГС в сравнении с контрольной группой (41,9% против 22,9%); также у пациентов с ХВГС были выявлены большие показатели толщины комплекса интима-медиа.

К значимым факторам риска атеросклероза у больных хронической ВГС-инфекцией относят выраженный фиброз печени (особенно в молодом возрасте), свидетельствующий о длительности заболевания, и стеатоз печени. Стеатоз, связанный с вирусом гепатита С, является даже более значимым фактором риска

атеросклероза, нежели стеатоз при МАЖБП. Риск сердечно-сосудистых осложнений увеличивается с возрастом, при наличии виремии и коморбидных заболеваний, в первую очередь СД и артериальной гипертензии.

Очевидно, что своевременная диагностика атеросклероза у пациентов с ХВГС крайне важна ввиду повышенного сердечно-сосудистого риска, а неотложное назначение противовирусной терапии пациентам с продвинутым фиброзом печени и атеросклерозом позволяет не только предотвратить декомпенсацию ЦП и снизить риск развития гепатоцеллюлярного рака, но и уменьшить системную воспалительную нагрузку, которая способствует прогрессированию атеросклероза. В то же время своевременное назначение противовирусной терапии на ранних стадиях заболевания в отсутствие значимого фиброза и вовсе позволяет предотвратить влияние ВГС на частоту сердечно-сосудистых событий в будущем.

Вирус гепатита С может также стать причиной кардиомиопатии. Распространенность антител к ВГС у пациентов с кардиомиопатией статистически значимо выше, чем в общей популяции: при гипертрофической — 10,6%, дилатационной — 6,3%. При ХВГС чаще наблюдается дилатационная кардиомиопатия (ДКМП). ВГС способен размножаться в тканях сердца. Исследования показали, что примерно у 19,4% пациентов с ДКМП в ткани сердца обнаруживаются определяемые уровни РНК ВГС. Присутствие вируса коррелирует с тяжестью сердечных симптомов, таких как сердечная недостаточность и аритмии. Репликация вируса в кардиомиоцитах приводит к их повреждению (некроз и апоптоз); сердцевинные белки вируса (core proteins) оказывают цитотоксическое действие на миоциты, нарушая работу важных клеточных структур и вмешиваясь в обработку кальция, необходимого для мышечного сокращения, что может приводить к развитию дилатационной кардиомиопатии и других связанных с ней сердечных нарушений. Запуск иммуноопосредованного повреждения, повышенный уровень провоспалительных цитокинов усугубляют апоптоз кардиомиоцитов и фиброз. А молекулярная мимикрия, характерная для вируса гепатита С, проявляющаяся

в структурном сходстве вирусных белков и белков миокарда хозяина, запускает аутоиммунный ответ, приводя к дальнейшему повреждению сердечной мышцы. Таким образом хроническое воспаление сердечной мышцы, вызванное длительной вирусной репликацией, является причиной фиброза и ремоделирования миокарда – ключевых факторов прогрессирования сердечной недостаточности у больных ХВГС. Следует отметить бессимптомное течение

Вирус гепатита С и злокачественные новообразования внепеченочной локализации

Лимфомы являются наиболее частым ЗНО, связанным с вирусом гепатита С. Хроническая ВГС-инфекция повышает риск развития нескольких типов лимфом: неходжкинской лимфомы (НХЛ), фолликулярной и диффузной В-крупноклеточной лимфомы. В целом риск развития лимфом у больных с хронической ВГС-инфекцией в 2,0–2,5 раза выше в сравнении с общей популяцией, но при наличии криоглобулинемии вероятность В-клеточной НХЛ возрастает в 35 раз. Возможные патогенетические механизмы: хроническая антигенная стимуляция, повышенная регуляция стимулятора В-лимфоцитов BAFF - важного фактора, поддерживающего пролиферацию В-клеток, который обнаруживается у инфицированных ВГС пациентов, прямое инфицирование В-лимфоцитов вирусом ВГС, что приводит к онкогенной трансформации, опосредованной внутриклеточными вирусными белками, повреждение ДНК и мутации в лимфоцитах реактивными формами кислорода и синтазой оксида азота, активируемыми ВГС.

Связь ВГС с развитием лимфом подтверждают не только многочисленные эпидемиологические исследования, но и доказанное влияние успешной противовирусной терапии на регрессию опухолей и выживаемость пациентов. Успешная ПВТ ХВГС в комбинации с химиотерапией является независимым предиктором выживаемости без признаков заболевания за счет увеличения частоты ремиссии лимфом. В настоящее время EASL рекомендует лечить пациентов с ВГС и лимфомой пангенотипными схемами ПППД в комбинации со

специфической химиотерапией, тщательно мониторируя межлекарственные взаимодействия.

Помимо лимфом, согласно данным эпидемиологических исследований, вирус гепатита С повышает риск развития более 10 видов различных новообразований в 1,8 – 3 раза, в том числе рака различных локализаций ЖКТ, легких, головы и шеи, почек, предстательной железы. Повышенный риск новообразований внепеченочной локализации может быть связан как с инфицированием вирусом гепатита С внепеченочных клеток, так и хроническими иммунными нарушениями в сочетании с изменениями локального микроокружения.

Вирус гепатита С и метаболические нарушения

Сахарный диабет 2 типа (СД2) – одно из наиболее частых внепеченочных проявлений хронической ВГС-инфекции. Крупные мета-анализы, изучавшие ретро- и проспективные исследования, показали, что риск СД2 среди пациентов с ХВГС по сравнению с неинфицированными лицами в 1,15 - 1,5 раза выше. Основным патогенетическим механизмом, посредством которого ВГС индуцирует возникновение СД2 является развитие инсулинорезистентности (ИР). ВГС размножается в β-клетках поджелудочной железы, вызывая их повреждение и снижая их резерв. Структурные и неструктурные белки вируса, в первую очередь сердцевинный белок (core protein), напрямую влияют на пути передачи инсулинового сигнала - IRS-1 и IRS-2. Косвенные механизмы ИР включают индуцируемые вирусом оксидативный стресс; стеатоз печени; высвобождение провоспалительных цитокинов, в том числе TNF-α; фосфорилирование субстрата инсулинового рецептора 1; усиление экспрессии генов глюконеогенеза. СД2 у пациентов с ХВГС является фактором риска быстрого прогрессирования фиброза и декомпенсации цирроза печени, а также развития гепатоцеллюлярного рака. Эрадикация ВГС в результате ПВТ приводит к регрессу ИР вплоть до 90%, улучшает контроль гомеостаза глюкозы у пациентов с СД2 и вызывает значительное снижение частоты развития СД2.

ВГС также нарушает синтез липидов. Поскольку ЛПОНП используются для сборки липопротеин-вирусных частиц вирус стимулирует *denovo* липогенез в гепатоцитах, способствует синтезу фосфолипидов и липотоксичных церамидов, а также ингибирует митохондриальное β-окисление жирных кислот. В результате сборка вирусных частиц нарушает нормальную сборку и экспорт ЛПОНП, способствует накоплению липидов, что приводит к стеатозу печени, который наблюдается у 40–80% пациентов с хроническим гепатитом С. После эрадикации вируса стеатоз печени остается фактором риска первичного рака печени.

Таким образом, своевременное лечение ХВГС не только способствует обратному развитию ИР, но и предотвращает развитие СД2 и стеатоза печени.

Вирус гепатита С, нейропсихиатрические проявления и качество жизни

У пациентов с хронической ВГС-инфекцией, как уже упоминалось ранее, нередко отмечаются внепеченочные жалобы, связанные со снижением качества жизни, связанного со здоровьем: усталость, слабость, снижение работоспособности и памяти, раздражительность, общее недомогание, мышечно-скелетная и суставная боль, реже - головные боли, снижение аппетита, боль в животе, ангедония (неспособность человека чувствовать или испытывать радость и удовольствие), бессонница, а также тревожность и повышенная чувствительность к боли.

Результаты нескольких исследований свидетельствуют о том, что инфицирование ВГС приводит к изменениям рабочей памяти, скорости обработки информации, внимания, концентрации, вербального воспроизведения, мелкой моторики, исполнительных функций, обучения, когнитивной деятельности в целом. По данным исследований, легкая когнитивная дисфункция, особенно затрагивающая внимание и рабочую память, наблюдается примерно у 50% пациентов без цирроза печени. Физическая и умственная усталость наблюдается еще чаще – в 50–80% случаев. Нередко пациенты их не замечают и осознают вышеуказанные проблемы только после

успешного лечения, когда значительно улучшаются работоспособность и повседневная активность. По словам пациентов, излечившихся от гепатита С, они «как будто мешок с плеч сбросили», «стало легче жить» и пр.

Депрессия при хронической ВГС-инфекции встречается в пять раз чаще, чем в общей популяции, и часто не диагностируется. Национальное исследование NHANES 2005–2010, включившее более 10 тысяч лиц, страдающих различными заболеваниями печени, обнаружило независимую ассоциацию с депрессией только у пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С, что свидетельствует о его возможной патогенетической роли в развитии данного состояния. Немаловажно, что депрессия у части пациентов служит мотивом увеличения потребления алкоголя, а это, в свою очередь, способствует прогрессированию фиброза печени.

Снижение качества жизни, связанного со здоровьем у пациентов с ВГС-инфекцией связано не только с более частым возникновением психических расстройств, но и с определенными ограничениями из-за страха заражения других людей, социальной стигмой. Элиминация вируса гепатита С в результате лечения ПППД значительно улучшает качество жизни, а также снижает уровень тревожности, дискомфорта, депрессии.

Патогенез нейропсихиатрических проявлений, связанных с ВГС, сложен и мало изучен, определенную роль играют репликация ВГС в клетках головного мозга - астроцитах и клетках микроглии с ее активацией, синтез провоспалительных цитокинов, местное и системное воспаление, метаболические изменения и васкулит. Внутрь ЦНС вирус может проникать различными путями - используя механизм «троянского коня», в мононуклеарах периферической крови, а также через эндотелиальные клетки, составляющие гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Считается, что репликация ВГС в эндотелиальных клетках может нарушать целостность ГЭБ, изменять гомеостаз ЦНС и усиливать локальное воспаление. Клетки мозга не экспрессируют рецепторы для входа ВГС. Поэтому предполагается, что внутри ЦНС вирус распространяется иначе, возможно, путем клеточно-клеточной трансфекции.

Вирус гепатита С – влияние на половое и репродуктивное здоровье

Современные данные свидетельствуют о том, что влияние вируса гепатита С на половое и репродуктивное здоровье недооценивается. Сексуальная дисфункция является нередкой проблемой пациентов с ХВГС. Систематический обзор и мета-анализ 18 исследований (n = 2898 пациентов с ХГВ и/или ХГС) показал: ВГС-инфекция является независимым фактором риска сексуальной дисфункции у пациентов обоего пола. К потенциальным механизмам развития сексуальной дисфункции относят прогрессирование внепечёночных проявлений заболевания, психологический дискомфорт, нарушения одного или нескольких компонентов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, депрессию, повышение уровня АЛТ и вирусной нагрузки РНК ВГС в плазме крови. Было установлено, что успешная противовирусная терапия ПППД приводит к значительному улучшению половой функции у пациентов обоих полов.

Также известно негативное влияние хронической ВГС-инфекции на мужское репродуктивное здоровье, в частности на концентрацию, подвижность и морфологию сперматозоидов, что может значительно снижать шансы на успешное зачатие у мужчин. ВГС-инфекция негативно влияет на половые гормоны у мужчин, приводя к снижению уровня свободного и общего тестостерона, а также к повышению уровня пролактина, ГСПГ (глобулина, связывающего половые гормоны) и эстрадиола. Напротив, излечение от гепатита С сопровождается повышением уровня биодоступного тестостерона, улучшению показателей спермограммы.

ХВГС негативно влияет на фертильность у женщин в связи с более частым развитием в сравнении с общей популяцией ранней менопаузы и первичной недостаточности яичников. Также имеются данные о возможности репликации ВГС в эндометрии, его участии в развитии гиперпластических процессов эндометрия.

Таким образом, ранняя диагностика и лечение ХВГСу лиц фертильного возраста способствуют сохранению репродуктивного потенциала нации.

Скрининг и лечение ХВГС должны стать стандартом подготовки к беременности у обоих половых партнеров.

ВГС и другие иммуноопосредованные внепеченочные проявления, не связанные со смешанной криоглобулинемией

Среди иммуноопосредованных внепеченочных проявлений хронической ВГС-инфекции, не связанных с ССК, в первую очередь необходимо упомянуть узелковый полиартериит (УП), который после криоглобулинемического васкулита является наиболее частым системным васкулитом, ассоциированным с вирусом гепатита С. Связь других ревматологических заболеваний с вирусом слаба или противоречива.

В последние годы у пациентов с ХВГС без криоглобулинемии были описаны аутоиммунные невропатии с сосудистым и периваскулярным воспалением. В этих случаях биопсия периферических нервов выявляла фрагменты РНК ВГС внутри эпиневральных клеток рядом с воспалительными инфильтратами. Наиболее частым вариантом периферических невропатий является сенсорная полиневропатия, которая характеризуется симметричным началом и хроническим течением с прогрессирующим вовлечением от волокон малого к большому калибру, реже встречаются мононевропатия, мультиплексная мононевропатия, еще реже - демиелинизирующие полиневропатии. Недавнее исследование, изучавшее влияние эрадикации ВГС на периферическую невропатию, которую оценивали с помощью неврологического осмотра и электронейрографии до и в среднем через 10 месяцев после лечения ПППД, продемонстрировало улучшения как при клинической, так и субклинической периферической сенсомоторной невропатии.

Для ХВГС характерна высокая распространенность различных циркулирующих аутоантител. Антитела могут обнаруживаться изолированно без каких-либо признаков аутоиммунного заболевания. Наиболее частым является РФ (~у 70% пациентов); с достаточно высокой частотой обнаруживаются антинуклеарные антитела (у 20–40%), реже –

антикардиолипиновые (у 15%), антитиреоидные антитела (у 12%) и антитела к гладкой мускулатуре (у 7%).

К числу иммуноопосредованных внепеченочных проявлений, не связанных с ССК, относятся аутоиммунные цитопении: аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная нейтропения и аутоиммунная тромбоцитопения, которые наблюдаются с разной частотой у больных с циррозом печени и без него. Чаще встречается тромбоцитопения. У больных без цирроза печени (нет гиперспленизма и снижения продукции тромбопоэтина) основным механизмом тромбоцитопении является аутоиммунный. В основе аутоиммунной тромбоцитопении может быть молекулярная мимикрия белков вируса гепатита С (core envelope 1) иинтегрина на поверхности тромбоцитов –гликопротеина GPIIIa. Из-за сходства иммунная система пациента, атакуя вирус, по ошибке начинает вырабатывать антитела против собственных тромбоцитов, что приводит к их разрушению и развитию тромбоцитопении, напоминающей иммунную тромбоцитопению. В единичных описанных клинических случаях эрадикация вируса гепатита С приводила к стойкому восстановлению уровня тромбоцитов у пациентов с тяжелой аутоиммунной тромбоцитопенией, при которой стандартная терапия (кортикостероиды, иммуноглобулины, переливания тромбоцитарной массы) была абсолютно неэффективна.

Приводим клинический пример успешного лечения ВГС-ассоциированной аутоиммунной тромбоцитопении у пациента с ХВГС (представлен на II Международном инфекционном форуме (г. Москва, 2023 год) в виде устной презентации).

Клинический пример успешного лечения ВГС-ассоциированной аутоиммунной тромбоцитопении.

Пациент К., 57 лет, житель Ханты-Мансийского автономного округа.

Анамнез заболевания. С сентября 2022 г. отмечал повышение температуры до 38 - 39°С, которая плохо купировалась антипиретиками. 08.11.2022 госпитализирован в ЦРБ одного из городов ХМАО с лихорадкой неясного генеза. При обследовании были выявлены признаки бактериальной инфекции

верхних дыхательных путей, острый гнойный верхнечелюстной синусит справа, афтозный стоматит. В ОАК: лейкопения (L -3.9 х 10^9/л), анемия - Нв 110г/л, тромбоцитопения - до 7,0 х 10^9/л. Лечение: антибактериальная терапия (цефтриаксон 4 г/сутки в/венно 14 дней, ципрофлоксацин 1000 мг/сутки 8 дней) инфузионная терапия солевыми растворами). На фоне проводимой терапии отсутствовала динамика клинических и лабораторных показателей. Напротив, отмечалось усугубление панцитопении: лейкоциты - 2,3 х 10^9/л, Нв - 90г/л, тромбоциты– 3,0 х 10^9/л. Был переведен для дальнейшего обследования и лечения в терапевтическое отделение Окружной больницы ХМАО-ЮГРЫ, где находился по 30.01.2023 г. Диагноз при поступлении: панцитопения: тромбоцитопения тяжелой степени, анемия легкой степени, нейтропения умеренной степени. Дифференциальный диагноз с апластической анемией, острым лейкозом, миелодиспластическим синдромом. Сопутствующий диагноз: острый правосторонний гнойный верхнечелюстной синусит, афтозный стоматит.

При уточнении анамнеза жизни и заболевания было выяснено, что в 1999 году у пациента были обнаружены антитела к ВГС, был установлен диагноз ХВГС, однако с 2015 года самостоятельно прекратил диспансерное наблюдение в связи с хорошим самочувствием. ПВТ не получал. Инфекционист был приглашен на консультацию только месяц спустя от момента госпитализации в окружную больницу.

За время госпитализации у больного сохранялась выраженная тромбоцитопения (от 4 до 17 х 10^9/л), периодически – геморрагические проявления в виде носовых и десневых кровотечений. Пациент был детально обследован, в том числе были проведены:

- ОАК 22.11.2022 -Hb - 103 г/л; лейкоциты - 2.13 х10^9/л; эритроциты - 3.43 х 10^12/л; тромбоциты (аппарат) - 6 х 10^9/л; тромбоциты (микроскопия) - 17 х 10^9/л;

- Биохимический анализ крови - АЛТ 188 Ед\л, АСТ 112 Ед\л, билирубин общий – 18.2 мкмоль/л, прямой – 4,8 мкмоль/л.

- HBSAg, антитела к ВИЧ от 23.11.2022 г. не обнаружены

- Суммарные а\т кHCVот 25.11.2022 - обнаружены

- РНК HCV от 09.11.2022 г. - обнаружена, генотип 3, ВН - 891513 МЕ/Мл.

- УЗИ органов брюшной полости – гепатоспленомегалия (площадь селезенки – 57 см^2). Диффузные изменения печени. Асцита нет.

- ФГДС - признаков ВРВП нет.

- УТЭ печени - F 3 по METAVIR

- Стернальная пункция от 25.11.2022 г.: Абсолютное количество мегакариоцитов 15х10^9/л. Пунктатмалоклеточный. Тип кроветворения-нормобластический, представлен всеми ростками кроветворения. Мегакариоциты единичные со сниженной отшнуровкой тромбоцитов.

Результаты трепанбиопсии: неравномерная клеточная плотность (в соотношении с возрастной нормой) в виде очаговой гиперплазии гранулоцитарного ростка (преобладание промежуточных и зрелых эозинофильных форм). MF0. Морфологических признаков апластической анемии, МДС в данном материале нет.

- Консультация онкогематолога 30.11.2022 г. - данных за острые и хронические гемобластозы нет.

- Консультация гематолога 15.12.2022 г.: Дебют идиопатической тромбоцитопенической пурпуры подтвердить не представляется возможным. Необходимо дообследование в рамках вирусных инфекций, онкологии, аутоимунных заболеваний.

- Консультация инфекциониста 16.12.22: требуется дообследование в рамках идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, лимфопролиферативного заболевания (в рамках внепеченочных проявлений активной ВГС-инфекции?).

Антитела к тромбоцитам не определялись.

Проводимое стандартное лечение ИТП (многочисленные трансфузии тромбоконцентрата, гемостатическая терапия, пульс-терапия глюкокортикостероидами (Метипред) было неэффективным. После телемедицинской консультации с инфекционным отделением Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ было решено провести курс противовирусной терапии по

схеме Глекапревир+пибрентасвир 300мг+120 мг 8 недель. ПВТ с 17.01.2023 по 13.03.2023 года. Во время проведения ПВТ сопутствующего лечения тромбоцитопении пациент не получал. С учетом геморрагического синдрома лечение было начато в условиях круглосуточного стационара с дальнейшим переводом на дневной стационар с регулярным контролем ОАК. Был достигнут УВО12 (РНК ВГС не обнаружена от 27.06.2023). На фоне ПВТ наблюдалась постепенная положительная динамика уровня тромбоцитов (Рис. 23) с 4 х 10^9/л перед началом лечения до 85 х 10^9/л на момент окончания терапии, в дальнейшем уровень тромбоцитов нормализовался и через полгода составил 214 х 10^9/л. Геморрагических проявлений во время и после ПВТ не наблюдалось. Последний известный результат гемограммы пациента от октября 2023 года – тромбоциты 226 х 10^9/л.

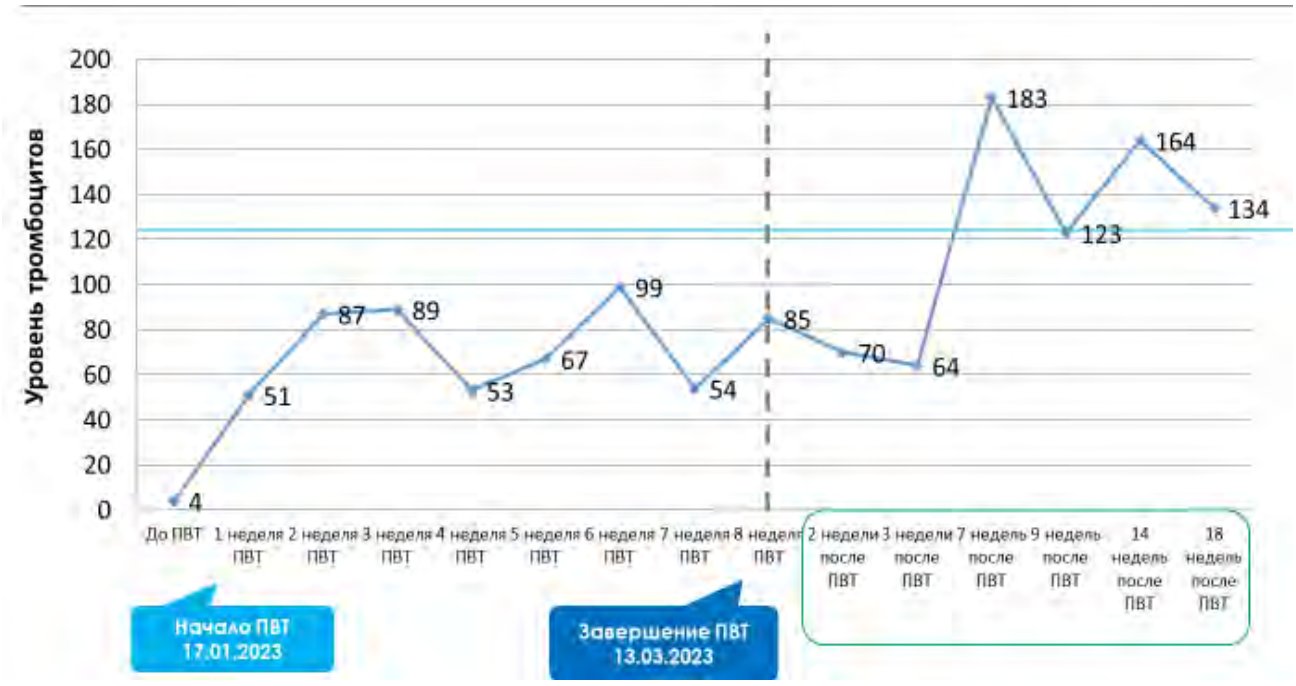


Рис. 23**.** Динамика уровня тромбоцитов на фоне и после ПВТ ХВГС у пациента К., 57 лет *(из личного архива Сивкова Е.В., Сагалова О.И., 2023 г).*

Успешное лечение тяжелой тромбоцитопении только препаратами противовирусной терапии и отсутствие эффекта от предыдущей стандартной терапии идиопатической тромбоцитопенической пурпуры подтверждают ее связь с вирусом гепатита С у больного без цирроза печени.

Заключительный диагноз на момент окончания наблюдения: Перенесенная инфекция вирусом гепатита С (до проведения ПВТ - РНК ВГС генотип 3 обнаружена 09.11.22), умеренной степени активности, F3 по Metavir по данным УТЭ, УВО12 (РНК ВГС не обнаружена от 27.06.2023). Внепеченочные проявления: ВГС-индуцированная тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура от ноября 2022г.

Диагностика

Алгоритм обследования при подозрении на хронический гепатит С:

- определение антител к вирусу гепатита С (анти-ВГС, antiHCV) методом ИФА в сыворотке крови - скрининг;

- РНК ВГС в плазме крови (ПЦР, качественное исследование) – подтверждающий тест (в течение 14 календарных дней от момента обнаружения антител к ВГС) *.

** При невозможности определения РНК ВГС, с целью подтверждения диагноза следует провести определение ядерного антигена ВГС (HCVcAg). Анализ на HCVcAg менее чувствителен, чем РНК ВГС (нижний предел обнаружения эквивалентен приблизительно 500–3000 МЕ/мл РНК ВГС в зависимости от генотипа вируса).*

Обнаружение генетического материала вируса (РНК ВГС) в крови (виремии) или HCVcAg в течение > 6 месяцев является подтверждением диагноза хронического вирусного гепатита С.

В России доля положительных результатов на РНК ВГС у лиц с впервые выявленными антителами составляет, по последним данным, от 20% до 62% в зависимости от географического региона, в среднем - 32.6% (Мануйлов В.А., 2025). Большое количество анти-ВГС-позитивных лиц с отрицательными результатами ПЦР объясняется спонтанной сероконверсией в результате выздоровления после перенесенного острого гепатита С.

Кому рекомендовано обследование на гепатит С?

Из-за бессимптомного или малосимптомного течения антитела к ВГС обнаруживаются, как правило, случайно при обследованиях, регламентированных СанПин 3.3686-21, клиническими рекомендациями,

приказом Минздрава Российской Федерации от 19 июля 2024 г N 378н. Обязательным является обследование лиц из групп повышенного риска инфицирования, принадлежность к которой в большинстве случаев устанавливается со слов пациента. Необходимо обращать внимание на профессиональный анамнез, наличие тяжелых коморбидных заболеваний, хронических болезней печени, эпидемиологические данные (потребление инъекционных наркотиков, переливания крови и ее компонентов, особенно в период до 1993 года, трансплантация солидных органов; сведения о хирургических, стоматологических вмешательствах и малоинвазивных методах обследования, косметологических процедурах, в том числе вне медицинских организаций, сведения о половых партнерах и методах контрацепции, прочее).

В соответствии с основными регламентирующими документами к группам повышенного риска инфицирования относятся:

- беременные;
- реципиенты крови и ее компонентов, органов и тканей;
- персонал медицинских организаций;
- пациенты центров и отделений гемодиализа, пересадки почки, сердечно-сосудистой и лёгочной хирургии, гематологии;
- пациенты наркологических и кожно-венерологических диспансеров
- кабинетов;
- опекаемые и персонал учреждений с круглосуточным пребыванием детей или взрослых;
- контактные лица в очагах острого и хронического гепатита С;
- потребители инъекционных наркотиков и их половые партнеры;
- лица, оказывающие услуги сексуального характера, и их половые партнеры;
- мужчины, практикующие секс с мужчинами;
- лица с большим количеством случайных половых партнеров;
- лица, сделавшие татуаж;
- лица, находящиеся в местах лишения свободы;

- доноры крови (ее компонентов), органов и тканей, спермы;
- пациенты с иммунодефицитом (пациенты с онкологическими заболеваниями, пациенты на гемодиализе, пациенты на лечении иммунодепрессантами и другие);
- пациенты с заболеваниями печени неясной этиологии (в процессе первичного клинико-лабораторного обследования).

Следует иметь в виду, что чаще анти-ВГС обнаруживаются у мужчин в возрасте старше 30 лет (пик приходится на возрастную когорту 30 – 39 лет). Постепенно возраст, в котором антитела к ВГС выявляются с максимальной частотой, смещается в более старшие возрастные категории в связи с тем, что пик инфицирования пришелся у многих больных на 90-е годы (время эпидемии потребления инъекционных наркотиков в стране и в нашем регионе), а у многих пациентов старшего возраста (более 50 лет) заражение было связано с переливаниями крови, медицинскими инвазивными вмешательствами и манипуляциями до открытия вируса и внедрения скрининга на гепатит С (первые тест-системы для обнаружения антител к ВГС стали широко применяться в России с 1993 – 1994 гг.).

Как поступить, если антитела к ВГС при скрининге обнаружены, а РНК ВГС в крови не определяется?

Согласно КР ХВГС (2025), всем пациентам с положительным результатом теста на антитела к ВГС и отрицательной РНК ВГС, следует провести повторное тестирование методом ПЦР (качественное исследование РНК ВГС) через 12 и 24 недели с целью подтверждения или исключения ХВГС. В случае трех отрицательных результатов можно сделать заключение об отсутствии у пациента хронического гепатита С.

После подтверждения диагноза для уточнения стадии заболевания и показаний к неотложному назначению ПВТ необходимо выполнить перечень лабораторно-инструментальных исследований, представленных в таблице 16.

Таблица 16**.** Алгоритм обследования на этапе постановки диагноза ХВГС

Наименование исследования	Кому показано проведение исследования
Генотип ВГС	Всем, если планируется назначение генотип-специфических схем противовирусной терапии
Общий анализ крови	Всем пациентам с исходом в ЦП и/или признаками внепеченочных проявлений (лимфопролиферативные заболевания)
Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, общий билирубин, креатинин)	Всем пациентам
Протромбиновое (тромбопластиновое) время, альбумин	Всем пациентам с исходом в ЦП
Альфа-фетопротеин (АФП)	При наличии фиброза печени F3-F4 по METAVIR для скрининга ГЦР
Ревматоидный фактор в крови (РФ)	Всем пациентам с целью исключения синдрома смешанной криоглобулинемии (суррогатный маркер ССК)
УЗИ органов брюшной полости	Всем пациентам для выявления признаков цирроза печени и ГЦР
Неинвазивная диагностика фиброза	Всемпациентам (эластометрия печени или сывороточные тесты (Fibrotest и другие) илинекоммерческие расчетные показатели, основанные на результатах лабораторного обследования (индексы APRI, FIB-4)
Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС)	Всем пациентам с исходом в ЦП (оценка наличия и степени выраженности ВРВП)
Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием или магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием	1. При обнаружении в печени образования по результатам УЗИ органов брюшной полости (комплексное) для уточнения его природы или повышенного уровня или 2. При положительном результате АФП в отсутствии изменений на УЗИ у больных с F3-F4*

* Примечание. Результат анализа на АФП считается положительным, если уровень АФП >100 нг/мл или если он увеличивался на 7 нг/мл в месяц по результатам 3 последовательных измерений

Диагностика фиброза

Впервые выявленный ХВГС может находиться на разных, в том числе декомпенсированных, стадиях. Фиброз печени - высоко достоверный индикатор прогрессирования заболевания печени и один из главных факторов, прогнозирующих его неблагоприятный исход. Поэтому определение стадии фиброза является ключевым и во многом определяет дальнейшую тактику

ведения пациента. Для оценки стадии фиброза печени в настоящее время используют, в основном, полуколичественную шкалу METAVIR, согласно которой выделяют четыре стадии фиброза:

F0 – отсутствие фиброза,

F1 – фиброз портальных трактов без образования септ (минимальный фиброз),

F2 – фиброз портальных трактов с единичными септами (умеренный фиброз),

F3 – многочисленные портоцентральные септы без цирроза (выраженный фиброз),

F4 – цирроз печени.

В настоящее время для диагностики фиброза используют неинвазивные методы, такие как эластометрия печени, сывороточные тесты (FibroMax, Fibrotest и другие), некоммерческие расчетные показатели, основанные на результатах стандартного лабораторного обследования (индексы APRI, FIB-4) Пункционная биопсия печени (ПБП) в настоящее время используется крайне редко из-за большей сложности выполнения и потенциальных осложнений. Показанием к ПБП служат сложные случаи (подозрение на сопутствующее заболевание печени) или дискордантные результаты обследования: к примеру, у пациента выявлено варикозное расширение вен пищевода и при этом по данным эластометрии – фиброз 1 степени. В этой ситуации ПБП является референтным методом.

«Золотым стандартом» неинвазивной диагностики фиброза печени при всех хронических вирусных гепатитах, в том числе у ко-инфицированных ВИЧ, остается ультразвуковая транзиентная эластометрия (УТЭ) с использованием аппарата Fibroscan (Echosens, Франция). Датчик аппарата излучает ультразвук и упругую волну, которая проходит через паренхиму печени и измеряет ее жесткость (в среднем от 6 до 10 измерений на одно исследование).Средний результат определения показателя жесткости печени выражается в килопаскалях (кПа, kPa). Диапазон определений - от 2,5 до 75 кПа:

F0 – менее 5,8 кПа (фиброз отсутствует)

F1 – 5,9 кПа – 7,2 кПа (минимальный фиброз)

F2 – 7,3 кПа – 9,5 кПа (умеренный фиброз)

F3 – 9,6 кПа – 12,4 кПа (выраженный фиброз)

F4 – более 12,5 кПа (цирроз печени)

Максимально эффективно метод позволяет выявить отсутствие фиброза, выраженный фиброз и цирроз печени. УТЭ позволяет мониторировать динамику фиброза печени в амбулаторных условиях. Эластичность печени более 24 kPa является независимым фактором риска ГЦР, следовательно, мониторинг фиброза позволяет выделить группу высокого риска развития рака печени у больных вирусным циррозом. Исследование осуществляется натощак (требуется голодание в течение 5-6 часов). Для получения достоверных результатов необходимо использовать соответствующий датчик: при индексе массы тела менее 30 – M, при ИМТ более 30 или при расстоянии от кожи до капсулы печени более 25 мм – XL. Для детей существует отдельный детский датчик. Результаты исследования могут оказаться недостоверными при наличии асцита, ожирения, длительной алкоголизации, внепеченочного холестаза, венозного застоя в печени, повышении АЛТ более 5 ВГН. Поэтому, прежде чем направить пациента на УТЭ следует оценить факторы, которые могут негативно повлиять на его результат.

В настоящее время EASL не рекомендует рутинное использование неинвазивных методов диагностики для выявления и оценки регресса фиброза после достижения устойчивого вирусологического ответа у пациентов с гепатитом С.

Сывороточные тесты FibroMax, Fibrotest и другие обладают высокой точностью, однако не входят в стандарты оказания специализированной медицинской помощи (за счет средств обязательного медицинского страхования).

При недоступности валидированных методов, таких, как эластометрия, для ориентировочного определения стадии фиброза необходимо использовать простые некоммерческие расчетные показатели, основанные на результатах рутинного лабораторного обследования (индексы APRI, FIB-4). Их может рассчитать любой врач, имея результаты общего и биохимического анализов

крови, с помощью онлайн-калькулятора инфекциониста и гепатолога на сайте https://mdcalc.ru/ или используя иные интернет-ресурсы. Для расчета каждого индекса используется специальная математическая формула, в которую вносятся значения необходимых показателей: для APRI – АСТ, верхняя граница нормы для АСТ и уровень тромбоцитов; для FIB-4 – АСТ, АЛТ, уровень тромбоцитов и возраст. Указанные индексы менее точны нежели УТЭ, однако позволяют разделить пациентов на группу без фиброза или с минимальным фиброзом (F0-F2), а также группу пациентов с продвинутым фиброзом и циррозом печени, которые подлежат неотложному лечению..Ниже приведены расчетные формулы индексов:

APRI = (АСТ/(Верхняя граница нормы АСТ)) * 100 / тромбоциты (109/л)

FIB-4 = Возраст (лет) * АСТ / тромбоциты (10^9/л) * √АЛТ

Выявление ГЦР небольшого размера на фоне цирроза печени при ультразвуковом исследовании представляет собой непростую задачу. Поэтому при малейшем подозрении на очаговое образование или положительном результате анализа на АФП больным с F3 – F4 необходимо назначить компьютерную томографию органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием или магнитно-резонансную томографию органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. Исследование без контраста является малоинформативным.

Лабораторная диагностика внепеченочных проявлений основана на обнаружении в крови циркулирующих криоглобулинов - основного биомаркера ССК. Однако в связи с отсутствием их стандартизованного определения в настоящее время рекомендовано использовать косвенные методы диагностики, в частности у всех больных с впервые выявленным хроническим гепатитом С определять ревматоидный фактор, который является суррогатным маркером ССК, его повышенный уровень может свидетельствовать о наличии внепеченочных проявлений. Дополнительно можно исследовать содержание в крови компонентов комплемента С3 и С4: у пациентов с ССК наблюдаются

низкие концентрации С4 (в 65-100% случаев), в меньшей степени - С3-компонента комплемента (в 20-70% случаев).

Лечение

Этиотропная терапия

Появление в 2014 году современных схем противовирусной терапии (ПВТ), не содержащих интерферонов, произвело настоящую революцию в гепатологии. Называемый ранее «ласковым убийцей» гепатит С превратился в первое абсолютно излечимое хроническое заболевание. Добиться эрадикации ВГС с помощью препаратов прямого противовирусного действия (ППРД) можно практически во всех случаях, поскольку вирус не образует высокостабильных форм генетического материала в клетках.

Таким образом, целью лечения является элиминация вируса гепатита С для профилактики печеночных и внепеченочных осложнений, улучшения качества жизни и прекращения дальнейшей передачи вируса в популяции. Показателем излечения является неопределяемый уровень РНК ВГС в крови через 12 недель после завершения ПВТ, который называется устойчивым вирусологическим ответом (УВО12). То есть, отрицательный результат РНК ВГС в крови через 12 недель после окончания противовирусной терапии = излечение от ХВГС. Дальнейшее исследование на РНК ВГС не требуется, за исключением редких случаев подозрения на повторное заражение.

Противовирусную терапию, согласно современным рекомендациям, следует проводить всем пациентам с ХВГС, в том числе с декомпенсированным ЦП и тяжелыми коморбидными заболеваниями с целью излечения от инфекции. Исключением являются дети в возрасте до трех лет (детские лекарственные формы зарегистрированы с трех-шести лет) и беременные женщины, у которых исследования не проводились. ПВТ лучше провести во время планирования беременности для исключения риска передачи вируса будущему ребенку. Приоритет в лечении в случае недостаточного финансирования имеют пациенты с более тяжелым заболеванием – больные с фиброзом 3 и 4-й стадий, клинически значимыми внепеченочными проявлениями, в случае рецидива после

трансплантации печени, с риском быстрого прогрессирования в связи с такими сопутствующими заболеваниями, как хронический вирусный гепатит В, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, МАЖБП и другие. Также с целью снижения риска передачи вируса рекомендовано первоочередное лечение женщин детородного возраста, желающих забеременеть и лиц из групп риска.

Для лечения используют комбинации препаратов прямого противовирусного действия (ППВД). Их мишенями являются основные белки, участвующие в репликации вируса гепатита С, а именно: сериновая протеаза NS3/4A, ключевой регулятор репликации вируса – белок NS5A и РНК-зависимая РНК-полимераза NS5B. За счет связывания с тем или иным белком вируса препараты-ингибиторы блокируют его размножение. Соответственно выделяют три группы ППВД: ингибиторы протеазы, ингибиторы NS5A, ингибитор полимеразы NS5B (Рис. 24). В то время как группы ингибиторов протеазы и NS5A довольно многочисленны, группа ингибиторов полимеразы представлена единственным препаратом - нуклеотидным ингибитором софосбувиром.

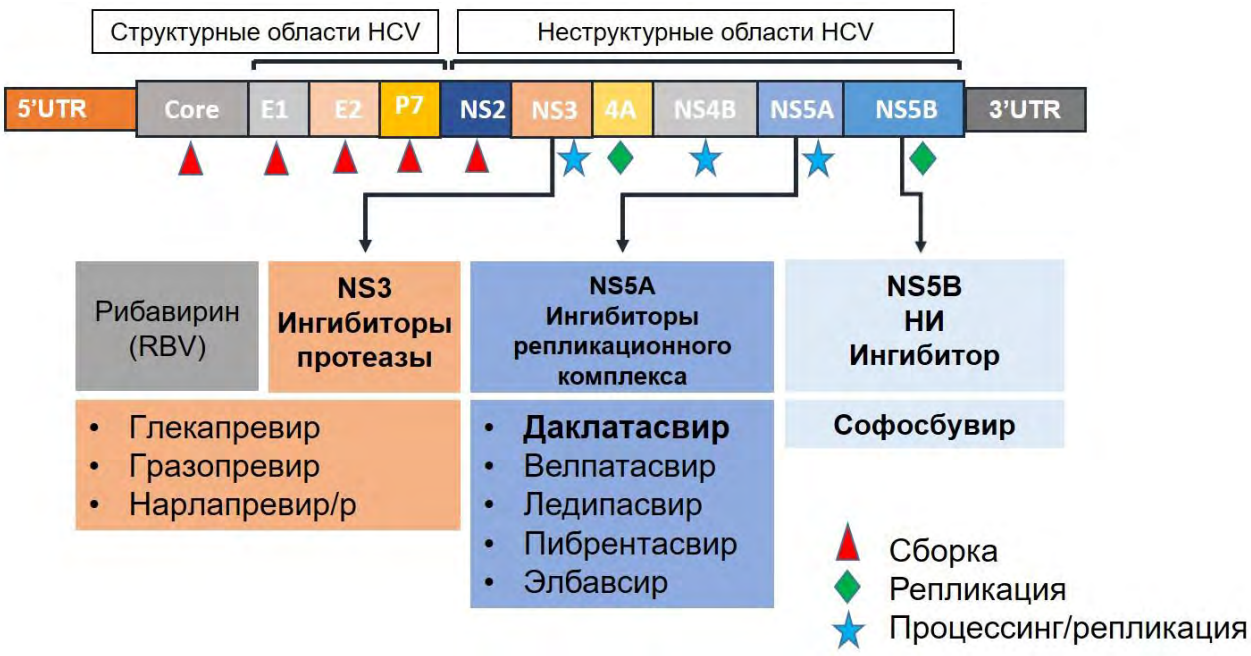


Рис. 24. Классы препаратов прямого противовирусного действия для лечения ВГС-инфекции, зарегистрированные в РФ. Адаптировано из Клинических рекомендаций "Хронический вирусный гепатит С", 2025. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/516_3.

В 2024 году в РФ был зарегистрирован еще один отечественный пангенотипный ингибитор NS5A – Равидасвир (Конеско), препарат с высоким барьером к вирусной резистентности. В соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата может назначаться в комбинации с софосбувиром.

Большинство ПППД входят в состав фиксированных комбинаций (препараты объединены в одной таблетке) для удобства приема и повышения приверженности пациентов к лечению:

- Велпатасвир + софосбувир (ВЕЛ+СОФ) - Эпклюза
- Глекапревир + пибрентасвир (ГЛЕ+ПИБ) - Мавирет
- Гразопревир + элбасвир (ГРА+ЭЛБ) – Зепатир, Грозавир
- Ледипасвир + софосбувир (ЛЕД+СОФ) - Харвони

Почему ПППД назначают только в комбинации из двух – трех препаратов разных классов? Хорошо известно, что к отдельным ПППД вирус гепатита С может развивать мутации резистентности, что может привести к неудаче терапии. Наиболее длительная резистентность наблюдается по отношению к ингибиторам NS5A - истинная ее продолжительность в настоящее время неизвестна, поскольку вся история современной терапии насчитывает чуть более 10 лет. Но предполагается, что она может быть пожизненной. Сочетание препаратов разных групп позволяет преодолевать вирусную резистентность и достигать высокой эффективности. В отдельных ситуациях к софосбувир-содержащим схемам ПВТ может быть добавлен рибавирин (с целью повышения эффективности).

Все современные препараты делятся на пангенотипные (действуют на все генотипы ВГС- с первого по восьмой; могут назначаться больным без определения генотипа) и генотип-специфические (действуют только на первый и четвертый генотипы ВГС, определение генотипа перед назначением лечения обязательно). Классификация схем ПВТ, зарегистрированных в настоящее время в России представлена в таблице 17.

Таблица 17. Классификация схем противовирусной терапии, зарегистрированных в России

Пангенотипные схемы ППД	Генотип-специфические схемы
Глекапревир/пибрентасвир ГЛЕ/ПИБ 100/40 мг 3 таб. одновременно 1р/д	Гразопревир /элбасвир ГРА/ЭЛБ 100/50 мг 1 таб. 1р/д
Велпатасвир/Софосбувир ВЕЛ/ СОФ 100/400 мг 1 таб. 1р/д	Нарлапревир/ритонавир[a]+ даклатасвир НРВ 200 мг 1 р/д (2 таб. одновременно, по 100 мг каждая) + РТВ 100 мг 1р/д + ДАК 60 мг 1р/д
Даклатасвир + Софосбувир ДАК 60 мг 1 таб. 1р/д + СОФ 400 мг 1 таб. 1р/д	Нарлапревир/ритонавир[a] + софосбувирНРВ 200 мг 1 р/д (2 таб. одновременно, по 100 мг каждая) + РТВ 100 мг 1р/д + СОФ 400 мг 1 таб. 1р/д.
Равидасвир+ Софосбувир РАВ 200 мг 1 таб. 1 р/д + СОФ 400 мг 1 таб. 1р/д	Ледипасвир/Софосбувир ЛЕД/СОФ 90/400 мг 1 таб. 1р/д

Примечание. а - ритонавир (РТВ) – фармакокинетический усилитель, не обладает противовирусной активностью, используется с НРВ** для увеличения его концентрации в крови.

Особенности современной противовирусной терапии хронического гепатита С

- высокоэффективна (**УВО в результате первого курса ПВТ достигается у 95 - 100% пациентов**),

- удобна для пациентов (только таблетированные формы, однократный прием, для ряда препаратов - независимо от приема пищи),

- высоко безопасна (крайне низкий удельный вес нежелательных явлений),

- фиксированный короткий курс лечения (от 8 до12 недель),

- благоприятный профиль межлекарственных взаимодействий с другими лекарственными препаратами.

Длительность курса лечения зависит от генотипа, назначенной схемы, наличия компенсированного цирроза печени, а также от опыта противовирусной терапии в анамнезе и ее состава (интерферон-содержащая (до 2020 года) или современная безинтерфероновая. Основные данные о длительности различных схем, за исключением перелечивания после неудачи терапии, содержащей ингибиторы протеазы и NS5A, представлены в таблице 18.

Таблица 18. Длительность терапии ХВГС пангенотипными и генотип-специфическими схемами в зависимости от генотипа ВГС, наличия цирроза печени, опыта предшествующей противовирусной терапии

Пангенотипные схемы								
Схема ПВТ	Пациенты без предшествующего опыта ПВТ и без цирроза печени		Пациенты с компенсированным циррозом печени без предшествующего опыта		Пациенты, не ответившие на предшествующую терапиюПегИФН /РБВ ± СОФ или СОФ/РБВ, без цирроза печени		Пациенты, не ответившие на предшествующую терапию ПегИФН /РБВ ± СОФ или СОФ/РБВ, с компенсированным циррозом печени	
	ГТ 1,2,4	Гт 3	ГТ 1,2,4	Гт 3	ГТ 1,2,4	Гт 3	ГТ 1,2,4	Гт 3
Глекапревир/ Пибрентасвир	8 нед.	8 нед.	8 нед.	8 нед.	8 нед.	16 нед.	12 нед.	16 нед.
Велпатасвир/ Софосбувир	12 нед.	12 нед.	12 нед.	12 нед.	12 нед.	12 нед.	12 нед.	12 нед.
Даклатасвир/ софосбувир	12 нед.	12 нед.	12 нед.	24 нед.+/- РБВ	12 нед.	12 нед.	12 нед.	24 нед.+/- РБВ
Генотип-специфичные схемы лечения								
Схема ПВТ	Пациенты без предшествующего опыта ПВТ и без цирроза печени		Пациенты с компенсированным циррозом печени без предшествующего опыта		Пациенты, не ответившие на предшествующую терапию ПегИФН /РБВ ± СОФ или СОФ/РБВ, без цирроза печени		Пациенты, не ответившие на предшествующую терапию ПегИФН /РБВ ± СОФ или СОФ/РБВ, с компенсированным циррозом печени	
	ГТ 1,4	Гт 3	ГТ 1,4	Гт 3	ГТ 1,4		ГТ 1,4	
Гразопревир/ элбасвир	Гт 1a-12/16 нед Гт 1b – 8-12 нед Гт 4 - 12/16 нед[а]	12 нед + СОФ	12/16 нед [а] Гт 1b –12 нед Гт 4 - 12/16 нед[а]	12 нед + СОФ[г]				
Нарлапревир/ ритонавир + даклатасвир	Гт 1b - 12 нед.							
Нарлапревир/ ритонавира + софосбувир	12 нед. -8 нед.[в]							
Ледипасвир/Софосбувир	8 нед.		12/16 нед[а]					

Примечание. Комментарии ко всем схемам:

а - при ВН не более 800 000 МЕ/мл срок лечения 12 недель; при ВН ВГС >800 000 МЕ/мл и/или при наличии полиморфизмов NS5A следует рассмотреть 16-недельный курс совместно с #РБВ**(в дозе 1000 мг для пациентов весом <75 кг и 1200 мг для пациентов весом ≥75 кг)

б - у пациентов со слабовыраженным фиброзом (F0-2) #8 недель, с фиброзом F3-F4 по METAVIR – 12 недель.

в - у пациентов со слабовыраженным фиброзом (F0-2) и ВН менее 1 000 000 МЕ/мл можно рассмотреть длительность 8 недель по решению врачебной комиссии.

г - для ГТ 3 можно рассмотреть добавление #РБВ

Как видно из таблицы, современные пангенотипные режимы (велпатасвир/софосбувир и глекапревир/пибрентасвир) гораздо более удобны в назначении, поскольку длительность лечения (12 и 8 недель соответственно) не зависит от стадии фиброза и вирусной нагрузки. Для режима глекапревир/пибрентасвир существует исключение для больных с предшествующим опытом лечения ИФН-содержащими схемами – курс в таком случае должен быть увеличен до 12-16 недель. Следует отметить, что для современных схем лечения третий генотип вируса оказался самым «трудным» – у больных с циррозом печени и Гт 3 рецидивы наблюдаются несколько чаще, нежели при других генотипах. Также к факторам риска недостижения УВО относится сахарный диабет 2 типа.

Межлекарственные взаимодействия (МЛВ) могут стать серьезной проблемой и даже непреодолимой преградой в ситуации, когда пациент одновременно получает несколько лекарственных препаратов. Поэтому благоприятный профиль межлекарственных взаимодействий ППД особенно важен в лечении пациентов с полиморбидностью, у которых число препаратов сопутствующей терапии может достигать 10 и более. Перед началом курса противовирусной терапии у таких пациентов необходимо проверить совместимость ППД с препаратами, которые пациент получает по поводу других заболеваний, на любом специальном ресурсе. Наиболее удобным и постоянно обновляемым является сайт https://www.hep-druginteractions.org.

Для чего нужно проверять МЛВ? Если при одновременном назначении препаратов МЛВ приведет к снижению концентрации противовирусных препаратов, результатом может стать отсутствие ответа на лечение, то есть

эрадикация вируса не будет достигнута. И наоборот, ПППД, действуя на определенные рецепторы, через которые осуществляется метаболизм сопутствующих препаратов, могут увеличить или снизить их содержание в крови и вызвать осложнения или привести к неэффективности лечения. То есть, необходимо предварительно убедиться в отсутствии значимых взаимодействий, при которых ПВТ не должна назначаться («красный сигнал светофора»). При одновременном назначении ПВТ и других препаратов чаще могут наблюдаться потенциально значимые МЛВ («желтый сигнал светофора»), информация о которых предоставлена на сайте, или их отсутствие («зеленый сигнал светофора»). Поскольку ХВГС является потенциально жизнеугрожающим и при этом излечимым заболеванием, рекомендуется при выявлении значимых взаимодействий заменить схему или препарат, который пациент принимает для лечения сопутствующего заболевания, на время лечения гепатита С. Для коррекции сопутствующей терапии необходимо направить пациента к профильному специалисту. Если замена препарата невозможна, решение принимается в индивидуальном порядке с оценкой соотношения риск/польза от предполагаемой комбинации ПППД и возможных последствий от ее применения.

Лечение особых групп пациентов

К ним относятся пациенты с:

- декомпенсированным циррозом печени;
- клинически значимыми внепеченочными проявлениями;
- ко-инфицированные вирусами гепатита С и ВИЧ;
- пациенты с тяжелой хронической болезнью почек, в том числе на гемодиализе.

За исключением декомпенсированного цирроза печени все пациенты получают те же схемы ПВТ с той же эффективностью, что и у самых легких категорий больных.

Пациентам с декомпенсированным циррозом печени категорически противопоказано назначение препаратов, содержащих ингибиторы протеазы

(название которых заканчивается на -превир: глекапревир, гразопревир, нарлапревир и др.), поскольку они могут вызвать значительное ухудшение функции печени и привести к дальнейшей декомпенсации и даже летальному исходу. То есть, назначаются схемы софосбувир + NS5A, к примеру велпатасвир/софосбувир или даклатасвир + софосбувир. Дополнительно при отсутствии анемии у таких пациентов назначается рибавирин из расчета 1000 мг при массе тела менее 75 кг или 1200 мг при массе тела не менее 75 кг. В случае нетяжелой анемии начальная доза рибавирина может быть снижена до 600 мг в сутки. При выраженной анемии рибавирин не назначается, курс лечения в этом случае может быть удлинен до 24 недель. Роль рибавирина до сих пор остается не вполне ясной, однако он существенно повышает эффективность софосбувир-содержащих режимов у больных с декомпенсированным циррозом.

Лабораторный мониторинг во время проведения ПВТ

Исследование на РНК ВГС (качественное исследование) выполняется дважды – перед началом ПВТ (необходимо убедиться в наличии виремии) и через 12 недель после окончания лечения (установить, достигнут ли устойчивый вирусологический ответ – УВО12). Вирусологический мониторинг во время ПВТ не проводится.

В связи с высокой безопасностью современных ПППД мониторинг лабораторных показателей (ОАК, биохимический анализ крови) во время лечения не требуется, за исключением необходимости контроля сопутствующей патологии (к примеру – контроль креатинина у больных ХБП).

Только в случае назначения в схемах ПВТ рибавирина рекомендуется 1-2 раза в месяц контролировать общий анализ крови с тромбоцитами, с тем чтобы исключить развитие цитопений, особенно анемии (рибавирин может вызывать гемолиз эритроцитов).

Патогенетическое и симптоматическое лечение отсутствуют.

В заключение приводим краткий алгоритм действий при первичном выявлении антител к вирусу гепатита С

Анти-ВГС (anti-HCV) + впервые
│
├─► Шаг 1: РНК ВГС методом ПЦР (качественное исследование)
│ │
│ ├─► РНК не обнаружена → повторить анализ на РНК ВГС (качественно) через 12 и 24 месяца → оба результата отрицательны → разрешившаяся инфекция (спонтанная элиминация вируса)
│ │
│ └─► РНК обнаружена (+) → активная инфекция
│ │
│ ├─► Обследован ранее на ат к ВГС (срок исследования - последние 3-6 месяцев)? → Да: анти-ВГС не обнаружены → Острый гепатит С
│ │
│ ├─► Ранее на ат к ВГС не обследован + нет явных эпидемиологических данных → ХВГС (наиболее вероятно)
│ │
│ └─► Есть эпидемиологические данные, указывающие на возможное заражение в течение <6 месяцев + повышение АЛТ→ возможно острый гепатит С
│
├─► Шаг 2: Оценка функции и фиброза печени (динамика АЛТ, ФиброСкан, УЗИ ОБП)
│
├─► Шаг 3: Лечебная тактика
│
├─► Острый гепатит С: ПВТ может быть отсрочена на 12–16 недель (с учетом спонтанной элиминации вируса у 15–40%) или немедленное начало лечения ОГС после установления диагноза препаратами прямого противовирусного действия 8 – 12 недель
│
└─► ХВГС: начать противовирусную терапию зпрегистрированными в РФ схемами

Диспансерное наблюдение

Поскольку все пациенты с хроническим гепатитом С подлежат этиотропному лечению диспансерное наблюдение осуществляется только в отношении пациентов с ХВГС, которым проведение противовирусной терапии

отложено. В этой ситуации осмотр врача-инфекциониста (при его отсутствии – терапевта, гастроэнтеролога) с лабораторно-инструментальным обследованием проводится 1 раз в год.

Алгоритм обследования в процессе диспансерного наблюдения:

- Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин общий, креатинин);

- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства;

- Эластометрия печени (для оценки прогрессирования фиброза печени), при ее недоступности - некоммерческие расчетные показатели, APRI, FIB-4;

При наличии цирроза печени дополнительно к вышеперечисленному:

- общий анализ крови с тромбоцитами;

- определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме,

- альбумин (определения класса цирроза по Чайльд-Пью)

- ЭГДС

Пациенты с показаниями к безотлагательному назначению ПВТ диспансерному наблюдению не подлежат!

Излеченные в результате ПВТ пациенты с отсутствием фиброза и начальными его стадиями (F0 – F2) снимаются с диспансерного наблюдения. Врачом-инфекционистом делается заключение об отсутствии у них хронического гепатита С.

Пример заключения: Перенесенный вирусный гепатит С: реконвалесценция в результате противовирусной терапии (указать схему и даты проведения ПВТ), достигнут устойчивый вирусологический ответ (РНК ВГС отрицательная от – указать дату исследования), anti-ВГС положительные от – указать дату исследования). Снят с учёта – указать дату.

Пациенту следует объяснить, что антитела к ВГС после выздоровления могут циркулировать пожизненно, повторное их определение не требуется.

Пациенты с продвинутым фиброзом и циррозом печени (F3 – F4) после эрадикации вируса в результате ПВТ снимаются с учета у инфекциониста и передаются для пожизненного диспансерного наблюдения врачам-специалистам,

занимающихся лечением хронических заболеваний печени не вирусной этиологии: терапевтам, врачам общей практики, гастроэнтерологам в связи с сохраняющимся риском ГЦР для ранней его диагностики. После элиминации ВГС риск развития гепатоцеллюлярного рака существенно снижается, однако полностью не исчезает. К факторам риска развития рака печени после достижения УВО12 относятся декомпенсация цирроза печени, сахарный диабет, МАЖБП. Код МКБ-10 при дальнейшем наблюдении – К74.0 – для больных с F3, К74.6 – для больных с циррозом печени.

Программа диспансерного наблюдения пациентов с F3 – F4 после достижения УВО12:

- исследование уровня АФП крови 1 раз в шесть месяцев;

- УЗИ органов брюшной полости 1 раз в шесть месяцев;

- КТ и/или МРТ с контрастированием (по показаниям, при подозрении на очаговое образование печени).

Профилактика

Специфическая профилактика ХВГС в настоящее время отсутствует.

В связи с высокой изменчивостью вируса попытки разработать вакцину не увенчались успехом.

Неспецифическая профилактика:

Согласно стратегии ВОЗ выделяют

1. первичную профилактику (предотвращение новых случаев):

- профилактика вирусного гепатита С как инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи (скрининг донорской крови, органов и тканей; обеспечение безопасности медицинских манипуляций и пр.)

- постоянное эффективное информирование населения о проблеме гепатита С, возможных путях и рисках заражения, современных возможностях ПВТ;

- обучение медицинских работников всех специальностей проблеме гепатита С;

- противовирусная терапия как мера по снижению числа источников инфекции.

2. вторичную профилактику (предотвращение исходов):

- активное выявление пациентов с хронической ВГС-инфекцией (лица из групп риска; скрининг на антитела к ВГС один раз в 10 лет во время диспансеризации; определенные возрастные когорты) для своевременного лечения;

- быстрое направление выявленных пациентов на лечение;

- контроль излеченности (для своевременного перелечивания больных, не достигших УВО12) и наблюдение пациентов, достигших УВО12 с продвинутыми стадиями фиброза печени (F3-F4) для раннего выявления первичного рака печени.

Клинический пример естественного течения хронического гепатита С с развитием внепеченочных осложнений и трудностями в эрадикации вируса (из личного архива Сагаловой О.И., 2026).

Пациент**:** К., 59 лет, мужчина. Профессия**:** врач-хирург в центральной районной больнице одного из муниципальных образований Челябинской области.

Анамнез заболевания: в 2003 году в возрасте 38 лет после аварийной ситуации во время проведения операции (порез перчатки иглой от ВИЧ-негативного, но HCV-позитивного пациента) перенес острый вирусный гепатит С (генотип 1b). После инкубационного периода, который составил 46 дней в крови было выявлено повышение АЛТ до 456 Ед/л (при норме - до 40), АСТ – 421 ед/л, билирубин – 19,5 мкмоль/л. Клинически: примерно в это же время отмечал субфебрилитет, умеренную слабость, снижение аппетита. Желтухи не было. Был диагностирован острый безжелтушный гепатит С, генотип 1b (РНК ВГС генотип 1b обнаружена). Через 6 месяцев в связи с сохраняющейся виремией установлен диагноз «Хронический вирусный гепатит С». В дальнейшем установлено профессиональное заболевание. Пациент регулярно наблюдался в поликлинике по месту жительства и Областном гепатоцентре. В 2006 году был проведен первый курс противовирусной терапии - Пегинтерферон-альфа-2b 120 мкг 1 раз в неделю подкожно + рибавирин 1200

мг/сутки внутрь 48 недель. Через 3 месяца после окончания ПВТ — рецидив (РНК HCV+). В дальнейшем заболевание протекало преимущественно с минимальной биохимической активностью (АЛТ от 60 до 90 Ед/л). Временами беспокоили умеренная астения, снижение работоспособности. В 2010 году был впервые выявлен сахарный диабет 2 типа (глюкоза натощак 8,2 ммоль/л, HbA1c 7,5%). Назначен метформин, затем инсулин п/к. Фиброз постепенно прогрессировал до цирроза печени (в 2016 году по данным эластометрии печени - F4 (19,9 кПа)), появились признаки портальной гипертензии (ВРВП 1 ст. по данным ФГДС; спленомегалия по данным УЗИ ОБП); криоглобулины не обнаружены. В 2016 году в России были впервые зарегистрированы безинтерфероновые схемы ПВТ, и пациент был пролечен препаратом Викейра-Пак (омбитасвир/паритапревир/ритонавир + дасабувир) 12 недель. По окончании — РНК HCV (-), но через 12 недель - рецидив (в крови была обнаружена РНК ВГС, вирусная нагрузка - $3,2\times10^5$ МЕ/мл).

С учетом быстрого прогрессирования заболевания, стадии фиброза в 2018 году врачебной комиссией областного гепатоцентра было принято решение о перелечивании. На основании актуальных на тот момент рекомендаций EASL 2018 года была назначена схема Омбитасвир/паритапревир/ритоновир + дасабувир (Викейра-Пак) + софосбувир + рибавирин 24 недели. Через 12 недель после окончания терапии (УВО12) - РНК HCV не обнаружена. При дальнейших обследованиях и по настоящее время у пациента сохраняется авиремия. Информация о динамике фиброза и некоторых лабораторных показателей на протяжении заболевания представлена в таблице 19.

После достижения УВО астения регрессировала, работоспособность значительно улучшилась. Значительно улучшился углеводный обмен. Через 6 месяцев после УВО12 суточная доза инсулина снижена на 50%. HbA1c стабильно ≤6,2%. Отмечается медленная положительная динамика фиброза печени — снижение жесткости печени с 21,3 до 19,5 кПа.

Таблица 19. Динамика фиброза и некоторых лабораторных показателей пациента К.

Показатель	2004 (ОГС)	2014 (ХГС, F2)	2016 (до ПВТ)	2018 (перед началом повторного курса ПВТ)	2019 (УВО12)	2026 (через 5 лет)
АЛТ, Ед/л (N <40)	456	75	82	68	28	24
АСТ, Ед/л (N <40)	421	58	64	52	31	28
ГГТП, Ед/л (N <45)	110	85	120	95	45	38
РНК HCV, МЕ/мл	$1{,}2\times10^6$	$3{,}5\times10^5$	$4{,}1\times10^5$	$2{,}8\times10^5$	не обн.	не обн.
Фиброскан, кПа*	—	9,5 (F2)	19,9 (F4)	21,3	20,9	19,5
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,2	8,2	8,0	7,8	6,1	5,6
HbA1c, %	5,4	7,5	7,4	7,3	6,5	6,0
Суточная доза инсулина	нет	24 ед	26 ед	24 ед	12 ед	12 ед

Статус на момент наблюдения в 2026 году:

- Жалобы: практически отсутствуют. Сохраняется легкая утомляемость к концу рабочего дня, иногда – тяжесть в правом подреберье.
- Продолжает работать организатором здравоохранения (заместитель главного врача).
- Лечение: метформин 1000 мг/сут, урсодезоксихолевая кислота 500 мг/сут (для гепатопротекции), ежегодный контроль фиброза (УТЭ)

Данный клинический случай демонстрирует:

1. Естественное течение хронической ВГС-инфекции от момента инфицирования с быстрым прогрессированием фиброза печени до цирроза (F4) и развитие сахарного диабета 2 типа как внепеченочного проявления HCV-инфекции.

2. Связь скорости прогрессирования фиброза печени с возрастом пациента на момент инфицирования.

3. Возможность излечения ХВГС современными ППД, несмотря на неблагоприятный профиль пациента (цирроз печени, сахарный диабет, отсутствие ответа на 2 курса предшествующей противовирусной терапии).

4. Клинически значимое улучшение течения СД 2 типа после эрадикации вируса (уменьшение потребности в инсулине), что подтверждает концепцию ВГС-индуцированной инсулинорезистентности.

5. Возможность сохранения профессиональной активности даже при компенсированном циррозе печени после успешной ПВТ.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выбрать один правильный ответ

1. ДЛЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С НАИБОЛЕЕ ХАРАКТЕРНО

1) высокий риск хронизации после острой инфекции

2) быстрое развитие цирроза печени

3) наличие профилактической вакцины

4) основной путь передачи – фекально-оральный

5) развитие рака печени возможно на любой стадии фиброза печени

2. НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННОЕ ВНЕПЕЧЕНОЧНОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ХВГС

1) тромбоцитопения

2) сахарный диабет

3) хроническая болезнь почек

4) синдром смешанной криоглобулинемии

5) красный плоский лишай

3. «ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ» НЕИНВАЗИВНОЙ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С:

1) уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ)

2) ультразвуковое исследование (УЗИ) печени

3) транзиентная эластометрия печени (ФиброСкан)

4) расчет индексов фиброза - APRI, FIB-4

5) пункционная биопсия печени

4. ПРИ ПЕРВИЧНОМ ВЫЯВЛЕНИИ АНТИТЕЛ К ВИРУСУ ГЕПАТИТА С (ANTI-HCV) ДЛЯ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ НЕОБХОДИМО ВЫПОЛНИТЬ

1) Повторное определение anti-HCV через 3 месяца
2) Ультразвуковую транзиентную эластометрию печени
3) Качественное определение РНК ВГС методом ПЦР
4) Определение генотипа ВГС
5) УЗИ органов брюшной полости

5. ОБНАРУЖЕНИЕ АНТИТЕЛ К ВИРУСУ ГЕПАТИТА С МОЖЕТ СВИДЕТЕЛЬСТВОВАТЬ О

1) наличии только острого гепатита С
2) наличии текущей инфекции (острой или хронической) или о перенесенном гепатите С в прошлом
3) наличии стойкого пожизненного иммунитета к повторному заражению гепатитом С
4) наличии вируса гепатита В в организме
5) наличии ложноположительного результата у пациента с высоким уровнем аутоантител

6. У ПАЦИЕНТА С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С И КОМПЕНСИРОВАННЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ДОСТИГНУТ УСТОЙЧИВЫЙ ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЙ ОТВЕТ (УВО12). ДАЛЬНЕЙШИЕ ДЕЙСТВИЯ ВРАЧА

1) считать пациента излечившимся и прекратить диспансерное наблюдение
2) продолжить диспансерное наблюдение у врача-гастроэнтеролога или терапевта с явкой пациента каждые 6 месяцев для проведения УЗИ и определения АФП
3) осуществлять контроль лабораторных показателей каждые три месяца

4) продолжить диспансерное наблюдение у врача-инфекциониста с регулярным назначением курсов гепатопротекторов

5) повторить исследование методом ПЦР на РНК ВГС через год и после этого прекратить диспансерное наблюдение

7. ОСНОВНАЯ ЦЕЛЬ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

1) сероконверсия по HBsAg

2) исчезновение клинических симптомов

3) достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО 12)

4) нормализация уровня АЛТ

5) исчезновение из крови антител к вирусу гепатита С

8. ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ СОВРЕМЕННЫХ СХЕМ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ГЕПАТИТА С

1) 48 недель

2) 36 недель

3) 4 - 6 недель

4) 8-12 недель

5) 72 недели

9. ПОСЛЕ ЭРАДИКАЦИИ ВИРУСА ГЕПАТИТА С В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ АНТИТЕЛА

1) циркулируют пока в крови есть РНК ВГС

2) циркулируют, как правило, пожизненно

3) исчезают через 12 недель после окончания ПВТ999

4) исчезают через 1-2 года после окончания ПВТ

5) исчезают на момент окончания ПВТ

10. УКАЖИТЕ ПРЕПАРАТ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ, КОТОРЫЙ ВХОДИТ В СХЕМЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА С

1) балоксавира марбоксил

2) глекапревир

3) осельтамивир

4) тенофовир

5) долутегравир

Эталоны ответов к тестовым заданиям

1-1; 2-4; 3-3; 4-3; 5-2; 6-2; 7-3; 8-4; 9-2; 10-2

Ситуационные задачи

Задача 1

Пациент 53 лет, служащий, обратился к семейному врачу в связи с обнаружением антител к вирусу гепатита С (anti-HCV суммарные). Антитела были обнаружены во время госпитализации в инфекционное отделение по поводу новой коронавирусной инфекции COVID-19 за полтора месяца до настоящего обращения в поликлинику. HBsAg, антитела к ВИЧ не обнаружены. Больным себя не считает, жалоб нет. Ранее желтухи не было. В анамнезе – хронических заболеваний нет, аппендэктомия в возрасте 7 лет. Алкоголь употребляет редко. Из парентеральных вмешательств – регулярные посещения стоматолога. Потребление инъекционных наркотиков отрицает.

При осмотре: общее состояние удовлетворительное. ИМТ – 26.3. Температура тела 36.5С. Кожа и склеры обычной окраски, сыпи нет. Изменений со стороны костно-мышечной системы не выявлено. Со стороны легких и сердца - без патологических изменений. ЧД – 16 в 1 минуту. ЧСС – 72 в 1 минуту. АД – 110/75 мм рт.ст. Живот обычной формы и размеров, безболезненный. Печень пальпируется на 2 см ниже края реберной дуги. При пальпации край печени заострен, плотной консистенции, поверхность гладкая, болезненности при пальпации печени нет. Селезенка не пальпируется. Моча и кал физиологической окраски.

Вопросы:

1.Укажите предварительный диагноз и его обоснование.

2. План обследования.

3. План лечения и его обоснование.

Задача 2.

Пациентка, 56 лет, обратилась к ревматологу с жалобами на слабость, артралгии, сыпь на голенях в течение последних месяцев. Повышения температуры не отмечала. При обследовании выявлены: мелкая обильная (до 2-4 мм) местами сливная пальпируемая геморрагическая сыпь на коже голеней и нижней части бедер, гепатомегалия (печень выступает из-под края реберной дуги на 1,5 см), отсутствие изменений со стороны костно-мышечной системы, повышение АЛТ до 48 ед/л, АСТ – 44 ед/л, в сыворотке обнаружены криоглобулины - коэффициент позитивности - 1,8 (норма – до 1.0), РФ – 128 Ме/мл (норма - 0–15 Ме/мл). Пациентка отрицает употребление инъекционных наркотиков. В 1989 году во время операции кесарева сечения - гемотрансфузия.

Вопросы:

1. Укажите основной клинический синдром у пациентки.

2. Какое инфекционное заболевание необходимо исключить в первую очередь?

3. Какой диагностический алгоритм следует использовать?

Эталоны ответов к ситуационным задачам

Задача 1

1. Вероятно, хронический вирусный гепатит С.

Антитела к вирусу гепатита С (ВГС) могут обнаруживаться при остром бессимптомном гепатите С, хроническом гепатите С или свидетельствовать о перенесенной инфекции вирусом гепатита С. Против острого гепатита С на момент обследования и перенесенного ранее острого гепатита С - увеличение и плотная консистенция печени, которые могут свидетельствовать в пользу хронического гепатита или цирроза печени (в отсутствие у пациента других факторов риска). Гепатиты В и D можно исключить, т.к. HBsAg не обнаружен.

2. Определение РНК вируса гепатита С, качественный тест, при положительном результате - определение генотипа ВГС (при планировании лечения генотип-специфическими схемами ПВТ); общий анализ крови (наличие тромбоцитопении), биохимический анализ крови (билирубин общий и прямой,

АЛТ, АСТ, креатинин). Ревматоидный фактор. УЗИ органов брюшной полости. Неинвазивные методы диагностики фиброза печени (ультразвуковая транзиентнаяэластометрия печени, расчетные некоммерческие калькуляторы APRI, FIB-4). В случае выявления продвинутого фиброза (F3-4) дополнительно - альфа-фетопротеин для исключения гепатоцеллюлярного рака, определение МНО, альбумина.

3. Назначение препаратов прямого противовирусного действия при подтверждении диагноза хронического гепатита С. Лечение хронического гепатита С показано всем пациентам при наличии виремии.

Могут быть использованы пангенотипные схемы лечения (велпатасвир/софосбувир 12 недель, глекапревир/пибрентасвир 8 недель) без определения генотипа. В случае генотипирования и обнаружения 1 генотипа вируса гепатита С, может быть назначена генотип-специфическая схема гразопревир/элбасвир 12 недель.

Задача 2

1. Синдром смешанной криоглобулинемии (кожный васкулит, артралгии, слабость, повышенный уровень криоглобулинов и ревматоидного фактора).

2. Необходимо исключить хронический гепатит С, который является основной причиной смешанной криоглобулинемии. Обоснование: наличие гепатомегалии, гипертрансфераземии, указание на гемотрансфузию в 1989 г.

3. Диагностический алгоритм:

3.1. Скрининг: определение антител к вирусу гепатита С (anti-HCV).

3.2. При положительном результате – качественное определение РНК ВГС методом ПЦР (подтверждение виремии).

3.3. При обнаружении РНК ВГС – оценка стадии фиброза печени неинвазивными методами (УТЭ, расчетные индексы фиброза).

ГЛАВА 5. ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Актуальность

Цирроз печени (ЦП) – хроническое полиэтиологическое прогрессирующее заболевание. В отличие от хронического гепатита цирроз необратим. Морфологически цирроз печени характеризуется фиброзом печени, перестройкой сосудистого русла внутри печени и образованием узлов-регенератов.

В последние годы в мире и в РФ отмечается рост заболеваемости вирусными циррозами печени. По данным ВОЗ, цирроз печени является одной из основных причин летальности. Однако, статистические данные являются неполными из-за отсутствия обязательной регистрации вирусных циррозов. По данным Роспотребнадзора РФ, в стране сохраняется высокий уровень регистрации впервые выявленных хронических вирусных гепатитов, что может косвенно отражать динамику роста вирусных циррозов печени в ближайшие годы.

По оценкам ВОЗ, в 2022 г. от гепатита С умерло примерно 242 000 человек, смерть которых наступила главным образом в результате цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (первичного рака печени). При хронической инфекции ВГС риск развития цирроза печени в течение следующих 20 лет составляет от 15% до 30%. В 2022 году в мире от гепатита В умерли 1,1 миллиона человек, главным образом вследствие цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Хронические вирусные гепатиты и циррозы относятся к социально-значимым заболеваниям, так как их распространение в наносит существенный урон демографическому, социальному и экономическому развитию страны. Социальная значимость хронических вирусных гепатитов и циррозов определяется не только их распространенностью среди населения, но и социально-экономическими последствиями, к которым относятся рост

смертности и инвалидизации среди населения трудоспособного возраста, ухудшение качества жизни и снижение ее продолжительности. В РФ цирроз печени занимает шестое место по частоте причин смертности.

Этиология

Причинами ЦП могут быть инфекционные и неинфекционные факторы. К инфекционным относятся ВГВ, ВГД и ВГС. К неинфекционным- алкогольная болезнь печени, хронические метаболические нарушения, билиарная болезнь печени, аутоиммунный гепатит, другие болезни. Более 40% случаев ЦП связано с развитием хронического вирусного гепатита В (В+Д) или С.

Эпидемиология

По данным мировой статистики более половины всех случаев цирроза возникают вследствие хронического вирусного гепатита. По данным ВОЗ, в мире зараженных вирусами гепатитов В и С более 20% жителей планеты, и летальность от цирроза и рака печени вследствие этих инфекций будет лишь возрастать в ближайшие двадцать лет. Хроническим вирусным гепатитом В или С страдают примерно 304 миллиона человек в мире. Каждый день от инфекционных гепатитов В и С умирают 3500 человек. Это в среднем соответствует одной смерти от гепатита каждые 30 секунд. Каждый день вирусным гепатитом заражаются более 6000 человек. Часто симптомы хронического поражения печени проявляются слишком поздно, и большинство людей узнают о наличии гепатита В или С только после развития цирроза или рака печени. В России вирусные гепатиты составляют 73,3% случаев цирроза, не связанного с алкоголем, при этом на гепатит С приходится 58,2%. В целом, цирроз входит в число ведущих причин смерти в возрасте 35-60 лет, а по данным исследований, в РФ вирусные гепатиты вне алкоголя составляют до 73,3% случаев цирроза.

Патогенез

В результате острой вирусной инфекции некротизированные или подвергшиеся апоптозу гепатоциты регенерируют (замещаются новыми гепатоцитами). При хроническом воспалительном ответе регенерация

замедляется, так как имеется постоянно действующий повреждающий фактор. В норме в пространстве Диссе гепатоцитов находятся звездчатые клетки (клетки Ито), которые депонируют витамин А. При хроническом повреждении гепатоцитов звездчатые активируются или превращаются в миофибробласты, которые приобретают сократительную способность. Активированные звездчатые клетки перемещаются в очаг поражения, вырабатывая большое количество коллагена. Так формируется фиброз. Это еще не цирроз. Далее, из-за активного сокращения миофибробластов и заполнения пространства Диссе коллагеном, нарушается кровоснабжение печени. Из-за сужения синусоидов развивается динамическая портальная гипертензия. Это тоже еще пока не цирроз. Нарушение печеночного кровоснабжения способствует образованию новых сосудов (шунтов), что приводит к обкрадыванию паренхимы печени. В условиях гипоксии вместо регенерации гепатоциты замещаются соединительной тканью, фиброз прогрессирует. Гепатоциты начинают образовывать сферические узлы, морфологически идентифицируемые как ложные дольки.

Вот это и есть цирроз: массивный фиброз, образование ложных долек, узлы-регенераты, портальная гипертензия и порто-кавальные шунты (рис.25).

Вот это и есть цирроз: массивный фиброз, образование ложных долек, узлы-регенераты, портальная гипертензия и порто-кавальные шунты.

Ложные дольки – это дольки с неправильным расположением сосудов, иногда с отсутствием центральной вены и портальной триады.

Узлы-регенераты – это участки активного образования новых гепатоцитов с прослойками соединительной ткани.

Портальная гипертензия – это когда кровь из воротной вены не может поступать в резко суженные синусоиды, повышается сопротивление в системе воротной (портальной) вены, образуются коллатерали между портальной и верхней и нижней полыми венами. Кровь из системы печеночной артерии и воротной вены по анастомозам «сбрасывается» в систему печеночных вен.

Портальная гипертензия, в свою очередь, приводит к появлению портокавального шунтирования крови, спленомегалии и асцита. Увеличение

селезенки при циррозе печени сопровождается извращенным усилением ее функций по удалению форменных элементов крови, что приводит к тромбоцитопении (геморрагический синдром), лейкопении с нейтропенией (сепсис), анемии.

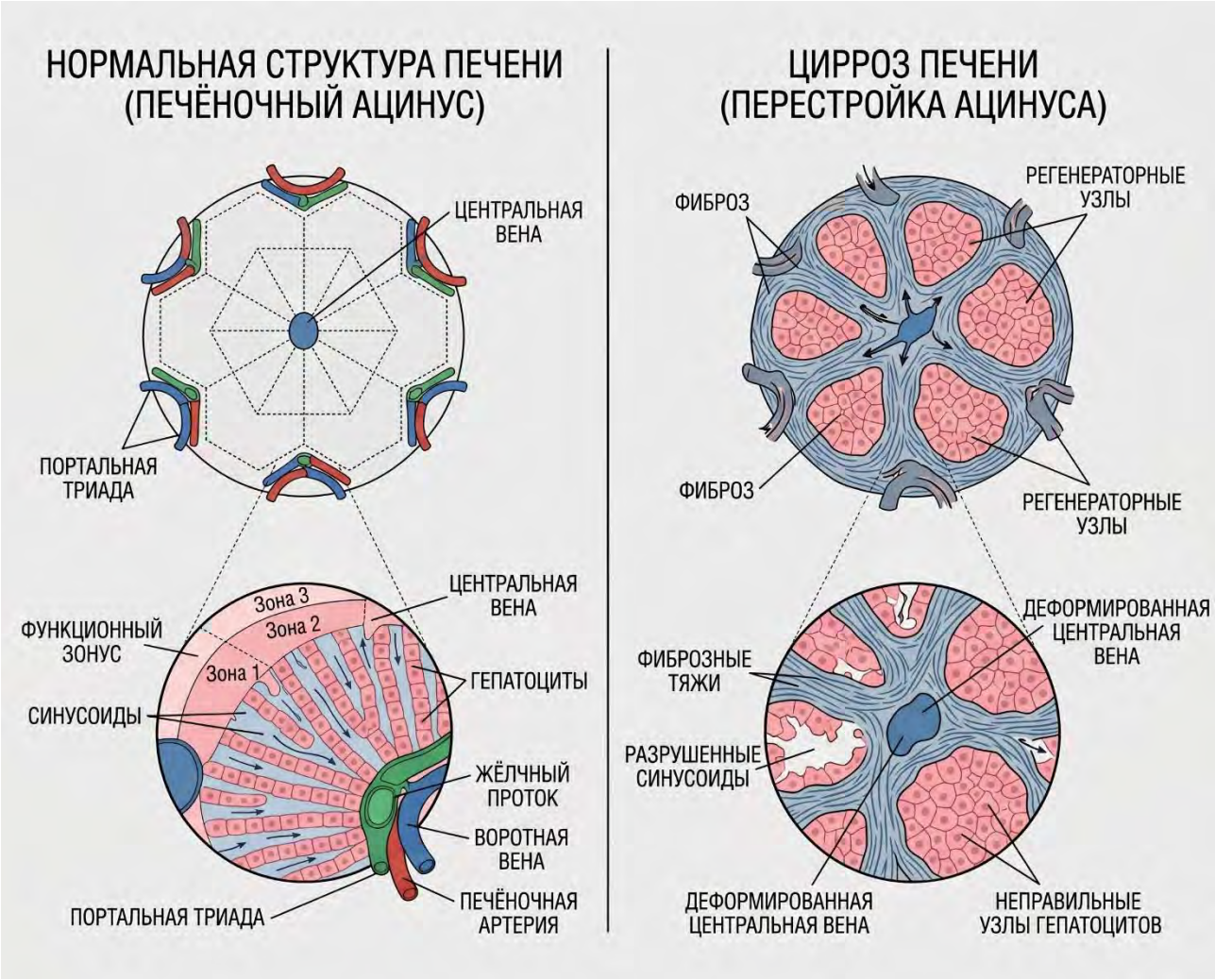


Рис. 25. Нормальная структура печени (слева) и цирроз печени (справа). Сгенерировано нейросетью Nano Banana 2

Клиника, классификация

1. Этиологическая классификация ЦП:

- вирусный, алкогольный, лекарственный, первичный билиарный, вторичный билиарный;
- врожденный, наблюдающийся при следующих заболеваниях: гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона–Коновалова), гемохроматоз, дефицит α1-антитрипсина, тирозиноз, галактоземия, гликогенозы;

- застойный (недостаточность кровообращения), болезнь и синдром Бадда–Киари;
- обменно-алиментарный, возникающий при следующих состояниях: ожирение/метаболический синдром, наложение обходного тонкокишечного анастомоза, тяжелые формы сахарного диабета;
- цирроз печени неясной этиологии (криптогенный)

2. Степень тяжести – класс ЦП по Чайльд-Пью-Таркетт (A, B, C) отражен в таблице 20.

Таблица 20. Степень тяжести – класс ЦП по Чайльд-Пью-Таркетт (A, B, C).

Параметр	1 балл	2 балла	3 балла
Билирубин, мкмоль/л (мг%)	менее 34 (2,0)	34—51 (2,0—3,0)	более 51 (3,0)
Альбумины, г/л	более 35	28—35	менее 28
ПТВ, (сек) или ПТИ (%)	1—4 (более 60)	4—6 (40—60)	более 6 (менее 40)
Асцит	Нет	Мягкий, легко поддаётся лечению	Напряжённый, плохо поддаётся лечению
Печеночная энцефалопатия	Нет	Лёгкая (I—II)	Тяжёлая (III—IV) (рефрактерная)

Класс цирроза выставляется в зависимости от суммы баллов по всем параметрам. Сумма баллов 5-6 соответствует классу А, при сумме 7-9 – класс В, а при общей сумме в 10-15 баллов выставляется класс С.

3. Осложнения: отечно-асцитический синдром; портально-гипертензивное кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, желудка, геморроидальных вен; печеночная энцефалопатия и кома; спонтанный бактериальный перитонит; гепатопульмональный синдром, гепаторенальный синдром и др.

4. Оценка прогноза ЦП и стратификация риска осложнений и летальности (по шкалам MELD, Gahs, Lille и др.).

Клиническая картина

Клиническое течение цирроза печени может быть бессимптомным в течении длительного времени или малосимптомным. Биохимические показатели (АЛТ, АСТ, общий билирубин) могут быть нормальными или слегка измененными. При тщательном сборе жалоб и анамнеза можно выяснить, что больных беспокоят периодические боли в правом подреберье, носовые кровотечения. При осмотре пальпируется увеличенная плотная печень. Нет корреляции между активностью цирроза и выраженностью портальной гипертензии, поэтому первым проявлением цирроза может быть кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода. При прогрессировании заболевания появляются вначале малые печеночные знаки: телеангиэктазии на плечевом поясе и на коже груди, пальмарная эритема, гинекомастия у мужчин. Позднее присоединяются симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (поносы или запоры, вздутие живота), нарастает слабость, периодически повышается температура. В стадии декомпенсации у больных выражен отечно-асцитический синдром, стойкая желтуха, геморрагический синдром, снижение массы тела, нарастает печеночная энцефалопатия.

Общие принципы диагностики цирроза печени

1. Анамнез: указание на перенесенный острый гепатит (очень редко), гемотрансфузии, полостные операции, введение наркотиков, несколько сексуальных партнеров, нахождение в местах лишения свободы и др.

2. Лабораторные данные: маркеры вирусных гепатитов В, С, Д; определение МНО (повышение) или протромбина (снижение); выявление диспротеинемии, изменения в ОАК (тромбоцитопения);

4. Биопсия печени в настоящее время не является обязательной, и может быть опасной (риск кровотечения). Для определения плотности печени используются неинвазивные методы, в частности, эластометрия (при циррозе печени 12.5–13.0 кПа и выше)

5. Признаки портальной гипертензии на УЗИ органов брюшной полости: расширение диаметра воротной и селезеночной вен, спленомегалия, диффузно

неравномерное повышение эхогенности печени. Свободная жидкость в брюшной полости (асцит)

6. Признаки портальной гипертензии на ФГДС (варикозно расширенные вены в нижней трети пищевода)

7. КТ или МРТ позволяет выявить изменение размеров печени, спленомегалию, асцит, выявить признаки гепатоцеллюлярной карциномы.

Стадии цирроза печени

Стадия компенсации (класс А по Чайлд-Пью): 1) Клинически латентное течение. 2) Сосудистые «звездочки» или телеангиэктазии (паутинные невусы/ангиома), эритема ладоней и подошв, контрактура Дюпюитрена (склероз ладонного апоневроза, стягивание ладони начинается на безымянном пальце, при сочетании с алкогольным поражением печени), тремор рук (признак энцефалопатии), гинекомастия у мужчин, атрофия яичек. Астериксис отсутствует.

Стадия субкомпенсации (класс В по Чайлд-Пью): асцит, периодически желтуха и субфебриллитет, резкое снижение трудоспособности. Астериксис (редкий хлопающий тремор). Лечение дает эффект.

Стадия декомпенсации (класс С по Чайлд-Пью): асцит выражен, плохо поддается коррекции, кровотечения из ВРВП, выражена энцефалопатия. Астериксис (тремор рук,языка, век). 5-летняя выживаемость на этой стадии не более 9-12%.

Прогноз при циррозе печени

В настоящее время разработаны полуколичественные шкалы, которые позволяют оценить тяжесть и прогноз при циррозе печени. Основной шкалой являются критерии Чайлда–Тюркотта–Пью (CTP), точно предсказывающие прогноз. Показатели оценивают в баллах, при сумме баллов менее 5 средняя продолжительность жизни пациентов составляет 6,4 года, при сумме 12 и более – 2 мес.

Шкала прогноза MELD (Model for End-stage Liver Disease) – это математическаая модель оценки конечной стадии заболевания для определения

риска летального исхода в 90-дневный срок. Прогноз считают плохим при значении индекса ≥32. Шкала MELD также используется для прогноза выживаемости: у пациента с результатом по этой шкале ≤15 баллов прогнозируемая 3-месячная выживаемость составляет 95%, при ≥30 баллах – всего 65%. Рекомендуется рассчитывать показатель шкалы MELD при каждой госпитализации, и затем регулярно в процессе лечения. При его значениях ≥15 баллов пациент подлежит включению в лист ожидания трансплантации печени.

Диагностика

ОАК, ОАМ. Коагулограмма. Биохимия, электролиты. Кал на токсины А и В Cl. Difficille (по показаниям). Бак посев крови (по показаниям).

Маркеры ВГ: В, С, Д, А, Е.

УЗИ ОБП. ЭКГ. ФЭГДС. Рентгенография ОГК.

КТ или МРТ с контрастированием ОБП для исключения онкологии (ГЦР).

Альфафетопротеин как онкомаркер ГЦР.

PIVKA-II (Protein Induced by Vitamin K Absence or antagonist II – белок, индуцированный отсутствием витамина К или его антагонистом II), известный также как дез-γ-карбоксипротромбин (des-gamma-carboxy prothrombin, DCP) – аномальная форма протромбина, которая накапливается при отсутствии витамина К или действии антагонистов витамина К. Зависимая от витамина К карбоксилаза, ответственная за этап карбоксилирования, отсутствует во многих клетках гепатоцеллюлярной карциномы, что ведет к секреции аномальной формы протромбина. Уровень PIVKA-II в сыворотке крови у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой выше, чем у пациентов с доброкачественными болезнями печени или здоровых людей.

Психометрические тесты (например, тест связи чисел).

Калькуляторы: Шкала оценки тяжести ЦП Чайлда–Тюркотта–Пью (CTP), Шкала прогноза MELD.

Лечение

Общие принципы лечения цирроза печени

Показания к госпитализации в круглосуточный стационар: класс С по Чайлд-Пью, риск развития декомпенсации у больных в стадии В по Чайлд-Пью; любые осложнения цирроза печени (кровотечения, острая печеночная энцефалопатия на фоне хронической ПЭ, резистентный к лечению асцит и др.); необходимость проведения сложных диагностических и лечебных мероприятий.

1. Устранение этиологического фактора – противовирусная терапия (и отказ от алкоголя при сочетанном поражении печени). Очень важно выбирать лекарственные препараты для лечения коморбидных состояний с учетом гепатотоксичности.

2. Устранение триггернных и отягощающих факторов риска осложнений: остановка кровотечения (хирургический стационар), коррекция гиповолемии, поддержание кислотно-щелочного и электролитного баланса, санация кишечника (рифаксимин), ликвидация запоров (лактулоза), лечение септических осложнений (атибактериальные препараты внутрь и внутривенно) и т.д.

3. Лечение портальной гипертензии. Консервативное лечение: спиронолактон, неселективные β-блокаторы. Хирургическое лечение-лигирование варикозных узлов пищевода.

4. Базовая диета – стол № 5 по Певзнеру с полным отказом от алкоголя, ограничением соли.

5. Симптоматическая терапия: полиферментные препараты без компонентов желчи, санация кишечника при каждой госпитализации, лечение энцефалопатии (лактулоза + орнитин), лечение асцита (сочетание К-сберегающих и петлевых диуретиков), лечение спонтанного бактериального перитонита, гепаторенального синдрома, кровотечений.

6. Радикальное лечение ЦП – ортотопическая трансплантация печени.

Пациенты с ЦП, которые перенесли пищеводное или желудочное кровотечение как следствие ПГ и/или хотя бы один эпизод СБП, соответствуют минимальным критериям включения в лист ожидания трансплантации печени независимо от класса по CTP.

К основным противопоказаниям для проведения операции относятся внепеченочные злокачественные заболевания, метастатические поражения, активная ВИЧ-инфекция, активный алкоголизм, наркомания, сепсис, сопутствующие хронические заболевания в стадии декомпенсации**,** отсутствие приверженности.

Профилактика заболевания

Вакцинация против ВГВ - профилактика заболевания печени, вызванного ВГВ и ВГД. Профилактика цирроза печени, вызванного ВГС - своевременное противовирусное лечение острого или ХВГС препаратами ПППД.

Профилактика осложнений цирроза печени

Диспансеризация пожизненная. Противовирусная терапия. Выявление и устранение провоцирующих осложнения факторов (алкоголь, лекарственные препараты, неблагоприятные производственные факторы, инфекционные заболевания), медикаментозная профилактика (лактулоза, неселективные в-блокаторы)

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выбрать один или несколько правильных ответов

1. КАКИЕ ПРИЗНАКИ УКАЗЫВАЮТ НА ФОРМИРОВАНИЕ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНОГО С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ

1) увеличение объема живота
2) появление внепеченочных проявлений в виде синдрома Шегрена
3) снижение уровня альбуминов к крови
4) высокий уровень альфа-фетопротеина
5) выявление варикозно расширенных вен пищевода при ФГДС

2. ПОКАЗАНИЕ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

1) Плановое лечение гепатопротекторами
2) Проведение транзиентной эластографии
3) Определение вирусной нагрузки
4) Признаки декомпенсации цирроза
5) Желудочное кровотечение

3. КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ В ЛИСТ ОЖИДАНИЯ НА ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ПЕЧЕНИ ПО ШКАЛЕ MELD?

1) 1-5 баллов
2) 16 и более баллов
3) Менее 10 баллов
4) 0 баллов
5) 10-15 баллов

4. ПРЕДИКТОРЫ УСПЕХА ТЕРАПИИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

1) 2 генотип вируса
2) 1 генотип
3) Класс С по Чайлд-Пью
4) класс А по Чайлд-Пью
5) 3 генотип вируса

5. ОСНОВНОЙ ПРИНЦИП РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

1) лечебное питание
2) физиотерапия
3) этиотропная терапия
4) трансплантация печени
5) назначение гепатопротекторов

6. НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

1) пневмония
2) печеночная энцефалопатия
3) спонтанный бактериальный перитонит
4) кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода
5) гидроторакс

7. НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТНОЙ ПРИЧИНОЙ ХРОНИЗАЦИИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С ЯВЛЯЕТСЯ

1) инфицирование в детском возрасте

2) инфицирование 1 генотипом вируса

3) прямое цитопатическое действие вируса на гепатоцит

4) сильный поликлональный Т-клеточный иммунный ответ

5) высокая мутационная изменчивость вирусов

8. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

1) быстропрогрессирующее течение с частыми рецидивами

2) ладонная эритема, асцит, признаки печеночной энцефалопатии

3) постоянно повышен уровень непрямого билирубина

4) длительное бессимптомное течение

5) у большинства больных тяжелый геморрагический синдром

9. ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОМАРКЕРОВ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИМЕНЯЮТ

1) ПЦР-диагностику

2) ИФА-диагностику

3) фиброскан

4) фибротест

5) биопсию печени

10. К ОСЛОЖНЕНИЯМ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ ОТНОСИТСЯ

1) пиелонефрит

2) плеврит

3) желудочное кровотечение

4) спонтанный бактериальный перитонит

5) аутоиммунный тиреоидит

Эталоны ответов к тестовым заданиям

1-1, 3, 5; 2-4, 5; 3-2; 4-1, 4; 5-3, 4; 6-2,3,4,5; 7-5; 8-2, 4; 9-3, 4, 5; 10-3, 4

Ситуационные задачи

Задача 1

Больной С, 45 лет, направлен к гастроэнтерологу на консультацию. Болен в течение 5 лет, когда впервые стал отмечать слабость, повышенную утомляемость, снижение аппетита, вздутие живота, сыпь на коже. Обращался к

дерматологу, но патологии не было найдено. В течение последнего месяца несколько раз были носовые кровотечения, затем пожелтели склеры и кожа. При осмотре желтуха умеренная. На коже груди множественные сосудистые «звездочки». Живот увеличен в объеме за счет асцита. Отеки голеней. Печень плотная, выступает острым краем на 3 см из-под реберной дуги. Пальпируется большая плотная селезенка. Результаты ИФА: HBsAg обнаружен, антиHBcor IgG обнаружены.

Вопросы:

1. Предварительный диагноз.

2. Какие дополнительные лабораторные и инструментальные обследования необходимо провести?

3.Что необходимо уточнить в эпиданамнезе?

4. Показана ли этому больному госпитализация?

5. Какой прогноз у данного пациента?3

Задача 2

Больной Н., 26 лет, неработающий. Направлен в инфекционное отделение 18.08.2025 с диагнозом «Острый гепатит».

Заболел остро, 05.08.: повысилась Т -37,5, появились слабость, боли в животе, онемение нижних конечностей. 06.08 – потемнела моча. В последующие дни сохранялись все вышеперечисленные жалобы. 15.08. появилась желтуха, вызвал СМП, доставлен в инфекционное отделение.

Эпиданамнез. В 18-летнем возрасте гемотрансфузия по поводу желудочного кровотечения, в 20-летнем возрасте, повторное кровотечение с гемотрансфузией. В 25- летнем возрасте ножевое ранение живота.

Анамнез жизни. Злоупотребляет алкоголем с 16 лет. Из перенесенных заболеваний: хронический гепатит С (выявлен в 2023 году), не лечился; очаговый туберкулез правого легкого в 2021 году; язвенная болезнь желудка.

Объективно: Состояние средней тяжести. Т 37,6. Пониженного питания. В сознании, ориентирован. Эмоционально лабилен. Ночью не спал. Снижены сухожильные рефлексы на нижних конечностях. Желтушность кожи и склер –

умеренная. В легких хрипов не слышно. Язык сухой, сосочки сглажены. Ангулярный хейлит. Живот при пальпации чувствительный в эпигастрии. Печень плотная, выступает на 5 см, по Курлову 17х12х11 см. Стул жидкий.

Результаты обследования. ОАК: лейкоциты- $2,8x10^9$, эритроциты- $3,0x10^{12}$, тромбоциты- $107x10^9$, НВ=85г/л. ОАМ: белок 0,165%. Биохимия: общий билирубин 146 мкм/л (прямой 104), АЛТ=46 ед/л, АСТ=149ед/л, щелочная фосфатаза – 900 ед/л. , альбумин крови- 23 г/л., МНО=1,5.

УЗИ: Гепатоспленомегалия. Расширение портальной вены до 20 мм, селезеночной до 13 мм.

ФГДС: Эрозивный гастрит.

ИФА: антиHCV-IgM и G- обнаружены. ПЦР: RNA HCV обнаружена, 3 генотип.

Вопросы:

1. Сформулируйте диагноз.
2. Какие дополнительные исследования надо провести?
3. Назначьте лечение в соответствии с диагнозом.
4. Какова дальнейшая тактика?

Эталоны ответов к ситуационным задачам

Задача 1

1) Цирроз печени вирусной этиологии (HBV), декомпенсация.

2) БАК, ОАК, общий белок, альбумин крови, коагулограмма, электролиты крови, ПЦР крови (ДНК HBV), УЗИ ОБП, ФЭГДС, альфафетопротеин крови, психометрические тесты.

3) Наличие татуировок, незащищенные сексуальные контакты, гемотрансфузии, употребление психоактивных веществ внутривенно, вакцинация от ВГВ.

4) Госпитализация в инфекционное отделение показана.

5) Прогноз неблагоприятный. Для уточнения прогноза следует использовать шкалу MELD.

Задача 2

1) Цирроз печени вирусной этиологии (HCV, 3 генотип), класс С по Чайлд–Тюркотт–Пью (10 баллов). Портальная гипертензия. Печеночная энцефалопатия 1-2ст. СБП?

2) Диета с ограничением соли, лактулоза внутрь, антибактериальная терапия, ремаксол внутривенно. Противовирусная терапия может быть назначена при наличии приверженности пациента.

3) Определение прогноза по шкале MELD для включения в лист ожидания при наличии приверженности пациента и отказе от введения ПАВ, а также при исключении ВИЧ-инфекции.

ГЛАВА 6. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЖЕЛТУХ

Желтуха - один из самых ярких клинических синдромов, который врачи в большинстве случаев ассоциируются с вирусными гепатитами, что, в общем, то совершенно оправдано. Синдром желтухи представляет собой серьезную проблему в практической работе врача. Сам по себе синдром желтухи всегда очень тревожен, что бы за этим не стояло. Таким образом, в связи с тем, что желтуха может являться симптомом серьезных процессов, то разобраться в причинах развивающейся желтухи, т.е. заболеваниях, которые ее вызывают, исключительно важно. Желтухой мы называем окрашивание в желтый цвет кожи склер слизистых оболочек, вызванная отложением билирубина вследствие накопления его в сыворотке крови. Синдром желтухи проявляется изменением цвета кожи, слизистых оболочек и физиологических отправлений. В дневном освещении желтушная окрашивание больного можно выявить при уровне билирубина в сыворотке крови, превышающем норму в 2 и более раза. Сравнительно легко выявить у больного синдром желтухи, но гораздо сложнее выяснить причину этого синдрома. Данной проблеме посвящена эта глава пособия.

В первую очередь необходимо отметить, что различают желтухи истинные и ложные. Истинная желтуха связана с патологией пигментного обмена. Ложная желтуха (псевдожелтуха) может иметь разные причины. Ложная желтуха может развиваться при избыточном употреблении пациентом каротинсодержащих продуктов (морковь, цитрусовые). Другая причина ложной желтухи нарушения - обмена каротина. При поражении печени при ложных желтухах окрашивание кожи в желто оранжевый цвет происходит постепенно. При этом более интенсивное желтовато-оранжевая ее окрашивание наблюдается в области стоп, подбородка, ладоней и вокруг суставов. Цвет стула и мочи при этом не меняется. Общее состояние не страдает, физикальных находок нет, а лабораторные и инструментальные исследования в пределах физиологической нормы.

Другой причиной нарушения обмена каротина является гипотериоз. Помимо желтушности кожных покровов, у этой категории пациентов выявляются другие синдромы данного заболевании

- “персиковый” цвет кожи;
- одутловатость лица;
- тусклость, ломкость, выпадение и медленный рост волос;
- сонливость, заторможенность;
- гипотония;
- полисерозит;
- гипотермия, зябкость,
- дискинезия кишечника, склонность к запорам, снижение аппетита,
- анемия.

Опорными признаками ложной желтухи и являются:

- отсутствие эпидемиологического анамнеза;

- отсутствие признаков инфекционного заболевания;

- отсутствие желтушности слизистых оболочек;

- отсутствие билирубина в моче (при встряхивании баночки с мочой, образующаяся пена имеет белый, а не желтый цвет).

При дифференциальной диагностике истинных желтух необходимо принимать во внимание этапы пигментного обмена. Традиционно желтухи с точки зрения патофизиологии разделяются на надпеченочные, печеночные и подпеченочные. Однако в практическом плане врачу приходится ориентироваться не столько на уровень повышения общего билирубина, сколько на преобладание той или иной его фракции.

Так, повышение билирубина за счет прямой фракции связано с двумя группами причин:

1. Снижение экскрекции билирубина с желчью;

2. Билиарная обструкция.

В тоже время повышение билирубина за счет его непрямой фракции связано с 3 причинами:

1. Избыточная продукция непрямого билирубина, которая может быть связана:

- с резорбцией гематомы, инфарктами различных органов;

- неэффективным костномозговым эритропоэзом;

- внутрисосудистым гемолизом при наследственных или приобретенных гемолитических анемиях.

2.Нарушения поглощения непрямого билирубина гепатоцита:

- сепсис;

- длительное голодание;

- правожелудочковая сердечная недостаточность.

3. Нарушения конъюгации непрямого билирубина глюкуроновой кислотой:

- тяжелые поражения паренхимы печени (гепатит, цирроз);

- желтуха новорожденных;

- энзимопатии (синдром Жильбера).

Печеночная желтухи. Обусловленное повышением сыворотки крови, преимущественно прямой фракции билирубина, является самым сложным дифференциально диагностическим плане. Этиология этих желтух представлена большим количеством нозологических форм.

Основные причины синдрома желтухи

Рассмотрим основные причины синдрома желтухи и их диагностические критерии.

Острый вирусный гепатит (A, B, C, E)

Острый вирусный гепатит (A, B, C, E) - в большинстве случаев самая частая причина появления синдрома желтухи у соматически здоровых людей трудоспособного возраста

- Эпидемиологические факторы: контакт с инфицированными, употребление загрязненной воды/пищи (HAV, HEV), парентеральное воздействие, незащищенные половые контакты (HBV, HCV).

- Клиника: наличие преджелтушного периода и его продолжительность (варианты течения: гриппоподобный, астеновегетативный, диспепсический,

артралгический), вслед за которым появляется желтуха. С появлением желтухи температура тела нормализуется.

- Лабораторные данные: значительное повышение аминотрансфераз АЛТ и АСТ (обычно >400 МЕ/л), соотношение АСТ/АЛТ обычно <1.

Окончательная диагностика вирусных гепатитов основана на поиске их серологических маркеров: anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBc IgM, anti-HCV, anti-HEV IgM.

Алкогольный гепатит

- Анамнез: употребление >40 г алкоголя в день для женщин или >50-60 г для мужчин в течение ≥6 месяцев, с <60 днями воздержания до появления желтухи

- Клиника: желтуха в течение последних 8 недель, болезненная гепатомегалия, асцит, возможна энцефалопатия

- Лабораторные критерии: АСТ >50 МЕ/л, соотношение АСТ/АЛТ >1,5 (обычно >2), оба показателя <400 МЕ/л, билирубин >50 мкмоль/л . Нейтрофилия, повышенный МНО.

Лекарственное поражение печени

Диагноз основывается на тщательном сборе анамнеза и исключении других причин появления желтухи.

Основные лекарственные средства по классам поражения печени:

1. Холестатическое поражение с желтухой:

- Амоксициллин-клавуланат — вызывает холестатический или смешанный гепатит;
- Цефазолин — холестатический гепатит;
- Азатиоприн — холестатический гепатит;
- Тербинафин, азольные противогрибковые препараты — часто вызывают холестатическое поражение;
- Эстрогены и пероральные контрацептивы (у женщин);
- Анаболические стероиды (у мужчин).

2. Гепатоцеллюлярное поражение с желтухой:

- Изониазид — острый паренхиматозный гепатит;
- Нитрофурантоин — острый или хронический паренхиматозный гепатит;
- Миноциклин — острый или хронический паренхиматозный гепатит;
- Диклофенак — острый или хронический паренхиматозный гепатит.

3. Смешанное поражение:

- Триметоприм-сульфаметоксазол;
- Фторхинолоны;
- Макролиды;
- Фенитоин;
- Биологически-активные добавки.

Анамнез: прием гепатотоксичных препаратов в течение 30 дней до появления желтухи.

Синдромы: цитолитический (высокие трансаминазы), холестатический или смешанный.

Важно выделить поражение печени при приеме парацетамола в связи с крайне тяжелым течением гепатита и частым развитием на его фоне острой печеночной недостаточности.

Холедохолитиаз с обструктивной желтухой

Клиника: боль (колика) в правом верхнем квадранте, желтуха, возможна лихорадка (триада Шарко при холангите), симптомы острого холецистита;

Лабораторные данные: повышение прямого билирубина, ЩФ, ГГТ, умеренное повышение трансаминаз;

УЗИ: расширение желчных протоков, возможна визуализация конкрементов.

Неалкогольный стеатогепатит

- Факторы риска: ожирение, сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром

- Обычно умеренное повышение трансаминаз, соотношение АСТ/АЛТ <1

Синдром Жильбера

- Доброкачественная неконъюгированная гипербилирубинемия;

- Провоцируется голоданием, стрессом, интеркуррентными заболеваниями;

- Нормальные трансаминазы и ЩФ.

Подпеченочная механическая желтуха

- Этиология: холангиокарцинома, рак головки поджелудочной железы, периампулярный рак;

- Клиника: желтуха без болевого синдрома в области живота (наиболее частое проявление), кожный зуд, потеря веса, возраст >60 лет;

- Визуализация: УЗД органов брюшной полости.

Рассмотрим общие рекомендации по обследованию пациента с синдромом желтухи

Первоначальная оценка анамнестических, клинических и лабораторных данных должна в себя включать:

- Детальный анамнез: алкогольный анамнез, лекарственный анамнез (включая безрецептурные и растительные препараты), а также эпидемиологические факторы риска вирусных гепатитов, симптомы заболевания (боль, лихорадка, потеря веса);

- Физикальное обследование: признаки хронического заболевания печени, гепатомегалия, асцит, энцефалопатия;

- Лабораторные исследования: общий и фракционированный билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, альбумин, МНО, общий анализ крови.

Целенаправленное обследование:

- При подозрении на вирусный гепатит: серологические маркеры (anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBc IgM, anti-HCV, anti-HEV IgM);

- При подозрении на алкогольный гепатит: исключить другие причины (вирусные гепатиты, аутоиммунные заболевания, болезнь Вильсона);

- При холестатическом синдроме УЗИ брюшной полости как первичное исследование как наиболее доступный и неинвазивный метод для выявления расширения желчных протоков и исключения холедохолитиаза и других причин механической желтухи.

Далее будут приведены клинические ситуации с разбором дифференциальной диагностики.

Клинические ситуации с разбором дифференциальной диагностики

Задача 1: Вирусный гепатит А

Мужчина 32 лет обратился к врачу с жалобами на выраженную слабость, тошноту, потерю аппетита, тяжесть в правом подреберье и потемнение мочи в течение последних 5 дней. Также отмечает повышение температуры тела до 38,2°С. Сегодня утром жена заметила желтушность склер. Из анамнеза: 3 недели назад вернулся из туристической поездки в Юго-Восточную Азию, где употреблял уличную еду и морепродукты. Прививки против гепатита А не получал. Ранее гепатитом не болел. Алкоголь употребляет редко. Хронических заболеваний печени нет. При осмотре: состояние средней тяжести, температура 36,8°С, иктеричность склер и кожных покровов, печень выступает на 2 см из-под края реберной дуги, умеренно болезненная при пальпации.

Вопросы:

1. Какой наиболее вероятный диагноз?
2. Какие лабораторные исследования необходимы для подтверждения диагноза?

Разбор задачи 1

1. Наиболее вероятный диагноз: Острый вирусный гепатит А. Альтернативный диагноз острый вирусный гепатит Е

Диагноз основан на характерной клинической картине и эпидемиологическом анамнезе. У пациента наблюдается **классическая триада симптомов**: короткий (5 дней) преджелтушный период с лихорадкой, общей слабостью, тошнотой и дискомфортом в животе, за которым следует желтушный период с потемнением мочи и иктеричностью склер. Инкубационный период составляет в среднем 28 дней (диапазон 15-50 дней), что соответствует временному интервалу в 3 недели после возвращения из эндемичного региона.

Эпидемиологический анамнез крайне показателен: недавнее путешествие в Юго-Восточную Азию с употреблением потенциально контаминированной пищи и воды, отсутствие вакцинации против гепатита А.

2. Лабораторная диагностика

Для подтверждения диагноза необходимы следующие исследования:

Биохимические показатели функции печени, свидетельствующие об остром паренхиматозном гепатите, но не расшифровывающие этиологию повреждения:

- АЛТ и АСТ (обычно АЛТ > АСТ) — значительное повышение
- Общий и прямой билирубин — повышение

Специфические тесты:

- IgM антитела к вирусу гепатита А — основной диагностический маркер острой инфекции. IgM anti-HAV становятся определяемыми за 5-10 дней до появления симптомов, достигают пика в течение месяца и могут сохраняться до 6 месяцев.
- При необходимости (сомнительные результаты) — определение РНК HAV методом ПЦР в сыворотке крови или кале.

Клинические проявления острого гепатита А и Е часто неразличимы друг от друга, поэтому диагностика основывается на серологических и молекулярных тестах.

Лабораторная диагностика:

Для дифференциальной диагностики необходимо одновременное тестирование на оба вируса:

- Гепатит А: определение IgM антител к HAV в сыворотке или плазме крови.
- Гепатит Е: определение IgM антител к HEV в сыворотке или плазме крови

Клинические и эпидемиологические различия

Хотя клинические проявления схожи, существуют важные различия, которые помогают в дифференциальной диагностике:

Возраст пациентов:

Пациенты с гепатитом Е значительно старше (средний возраст 53-56 лет) по сравнению с пациентами с гепатитом А (средний возраст 27-31 год).

Клинические проявления:

- Лихорадка и желтуха: более выражены при гепатите А (98% и 96% соответственно) по сравнению с гепатитом Е
- Продромальные симптомы: оба заболевания проявляются слабостью, тошнотой, болями в животе, но при гепатите А они более выражены.

Практический подход к дифференциальной диагностике:

При обследовании пациента с острым вирусным гепатитом после путешествия в эндемичный регион необходимо одновременно тестировать на оба вируса, так как клинически их различить невозможно. Обратите внимание на:

- Возраст пациента — более старший возраст предполагает гепатит Е
- Характер лихорадки и желтухи — более выраженные при гепатите А
- Уровень трансаминаз — очень высокий при гепатите А
- Уровень билирубина — более высокий при гепатите Е
- Наличие сопутствующих заболеваний — чаще при гепатите Е
- Эпидемиологический анамнез — употребление моллюсков при гепатите А и недоваренного мяса при гепатите Е.

Задача 2: Синдром Жильбера

Юноша 19 лет обратился к терапевту для прохождения медицинского осмотра перед поступлением в университет. Жалоб активно не предъявляет, но отмечает, что иногда замечает легкую желтушность склер, особенно когда мало спит или готовится к экзаменам. Также упоминает периодическую усталость и дискомфорт в правом подреберье, но не придает этому значения. Из анамнеза: впервые желтушность склер заметили родители в возрасте 15 лет во время ОРВИ с высокой температурой. Тогда обследовался у педиатра, но конкретного диагноза установлено не было. Отец пациента также отмечает у себя периодическую желтушность склер с молодости. Хронических заболеваний нет, алкоголь не употребляет, лекарства не принимает. При осмотре: общее состояние

удовлетворительное, кожные покровы обычной окраски, склеры субиктеричны. Печень и селезенка не увеличены, безболезненны при пальпации. Других патологических изменений не выявлено.

Результаты лабораторных исследований:

- Общий билирубин: 50 мкмоль/л
- Прямой билирубин: 15 мкмоль/л
- Непрямой билирубин: 35 мкмоль/л
- АЛТ: 22 Ед/л
- АСТ: 25 Ед/л
- Щелочная фосфатаза: 68 Ед/л
- Общий анализ крови: гемоглобин 145 г/л, эритроциты $4,8\times10^{12}$/л, ретикулоциты 1,2% (норма 0,5-2,0%)
- Гаптоглобин: в норме
- ЛДГ: в норме

Вопросы:

1. Какой наиболее вероятный диагноз?
2. Какой патофизиологический механизм лежит в основе данного состояния?
3. Какие дополнительные тесты могут подтвердить диагноз?
4. Проведите дифференциальный диагноз с другими причинами неконъюгированной гипербилирубинемии

Разбор задачи 2

1. Наиболее вероятный диагноз: Синдром Жильбера

Диагноз основан на характерной клинико-лабораторной картине. У пациента наблюдается изолированная неконъюгированная (непрямая) гипербилирубинемия при нормальных показателях печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза) и отсутствии признаков гемолиза. Синдром Жильбера является наиболее частой причиной изолированной неконъюгированной гипербилирубинемии, встречаясь у 3-7% населения.

Ключевые диагностические признаки:

- Легкая неконъюгированная гипербилирубинемия (обычно <40 мкмоль/л, редко превышает 60 мкмоль/л);
- Билирубин составляет ≥90% неконъюгированной фракции;
- Нормальные печеночные ферменты;
- Отсутствие признаков гемолиза или заболеваний печени;
- Флюктуирующий характер гипербилирубинемии с обострениями при стрессе, голодании, физических нагрузках, инфекциях;
- Манифестация обычно в подростковом возрасте;
- Семейный анамнез (у отца аналогичные симптомы).

2. Патофизиологический механизм

Синдром Жильбера обусловлен генетическим дефектом фермента UDP-глюкуронилтрансферазы 1A1 (UGT1A1), что приводит к снижению его активности до 30% от нормы. Это нарушает конъюгацию (связывание) билирубина в печени, в результате чего неконъюгированный билирубин накапливается в крови.

Провоцирующие факторы обострения синдрома Жильбера:

- Голодание или низкокалорийная диета (может увеличить билирубин в 2-3 раза);
- Дегидратация;
- Физические нагрузки;
- Стресс, недосыпание;
- Интеркуррентные заболевания;
- Менструация.

3. Дополнительные тесты для подтверждения диагноза

У асимптомных здоровых лиц с легкой неконъюгированной гипербилирубинемией (<4 мг/дл) при исключении медикаментов, гемолиза и подтверждении нормальных трансаминаз и щелочной фосфатазы можно установить диагноз синдрома Жильбера без дополнительного обследования. Однако при необходимости подтверждения диагноза доступны следующие тесты:

Провокационные тесты (в настоящее время используются редко):

- Тест с голоданием: диета 400 ккал/сутки в течение 24 часов удваивает уровень билирубина у пациентов с синдромом Жильбера
- Тест с фенобарбиталом: прием фенобарбитала снижает уровень билирубина, так как индуцирует активность UGT1A1

Молекулярно-генетическое тестирование:

- Генотипирование UGT1A1 — определение мутации UGT1A128 (наиболее распространенная в европейской популяции) или других вариантов (UGT1A16 чаще встречается в азиатской популяции)
- Генетическое тестирование особенно полезно при диагностических затруднениях или для дифференциальной диагностики с синдромом Криглера-Найяра II типа

4. Дифференциальный диагноз

Основные причины неконъюгированной гипербилирубинемии можно разделить на три категории:

Практический подход к дифференциальной диагностике:

1. Фракционирование билирубина — первый шаг: определить преобладающую фракцию билирубина
2. Исключить гемолиз: проверить гемоглобин, гаптоглобин, ЛДГ, ретикулоциты, мазок крови
3. Исключить медикаменты: собрать подробный лекарственный анамнез
4. Оценить печеночные ферменты: АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза должны быть нормальными
5. Оценить уровень билирубина: при синдроме Жильбера почти никогда не превышает 60 мкмоль/л и обычно <40 мкмоль/л

Задача 3: Гемолитическая желтуха

Женщина 42 лет обратилась к терапевту с жалобами на нарастающую слабость, одышку при физической нагрузке, головокружение и потемнение мочи в течение последних 2 недель. Также отмечает периодическую желтушность склер, которая усилилась в последние дни. Беспокоят боли в левом подреберье.

Из анамнеза: около месяца назад перенесла ОРВИ. Два года назад лечилась по поводу системной красной волчанки, принимала преднизолон, в настоящее время в ремиссии, препараты не принимает. Хронических заболеваний печени нет, алкоголь не употребляет. Семейный анамнез: у матери ревматоидный артрит. При осмотре: состояние средней тяжести, кожные покровы бледные с иктеричным оттенком, склеры желтушны. ЧСС 98 уд/мин, АД 110/70 мм рт.ст. Печень у края реберной дуги, селезенка пальпируется на 3 см ниже края реберной дуги, умеренно болезненная. Периферических отеков нет.

Результаты лабораторных исследований:

- Гемоглобин: 78 г/л (норма 120-160 г/л)
- Эритроциты: $2,4\times10^{12}$/л (норма $3,9\text{-}5,0\times10^{12}$/л)
- Ретикулоциты: 8,5% (норма 0,5-2,0%)
- Лейкоциты: $9,2\times10^{9}$/л
- Тромбоциты: 245×10^{9}/л
- Общий билирубин: 55 мкмоль/л
- Прямой билирубин: 10 мкмоль/л
- Непрямой билирубин: 45 мкмоль/л
- АЛТ: 28 Ед/л (норма <40 Ед/л)
- АСТ: 32 Ед/л (норма <40 Ед/л)
- ЛДГ: 850 Ед/л (норма 140-280 Ед/л)
- Гаптоглобин: <10 мг/дл (норма 30-200 мг/дл)

Вопросы:

1. Какой наиболее вероятный диагноз?

Разбор задачи 3

1. Наиболее вероятный диагноз: Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА), вероятно теплового типа

Диагноз основан на характерной клинико-лабораторной картине гемолитической анемии с преобладанием неконъюгированной (непрямой) гипербилирубинемии. Ключевые диагностические признаки гемолиза:

- Анемия (гемоглобин 78 г/л)

- Выраженный ретикулоцитоз (8,5% — компенсаторное увеличение продукции эритроцитов)
- Повышение ЛДГ (850 Ед/л — маркер разрушения клеток)
- Снижение гаптоглобина (<10 мг/дл — связывает свободный гемоглобин при гемолизе)
- Повышение непрямого билирубина (45 мкмоль/л — продукт распада гемоглобина)
- Нормальные печеночные ферменты (АЛТ, АСТ) — исключают первичное поражение печени
- Спленомегалия — характерна для экстраваскулярного гемолиза

Аутоиммунная природа наиболее вероятна в связи с:

- Анамнезом системной красной волчанки (вторичная АИГА встречается у ≥50% пациентов с гемолизом)
- Острым началом после вирусной инфекции (провоцирующий фактор)
- Возрастом и полом пациентки (АИГА чаще встречается у женщин среднего возраста)

Задача 4: Острый гепатит В

Пациент М., 28 лет, обратился в приемное отделение с жалобами на выраженную слабость, тошноту, потемнение мочи и желтушность кожи в течение последних 3 дней. Из анамнеза: 4 месяца назад сделал татуировку в салоне. Отрицает употребление алкоголя и наркотиков. Вакцинация против гепатита В не проводилась.

Объективно: Температура 36,8°С, желтушность склер и кожи, печень выступает на 3 см из-под края реберной дуги, умеренно болезненная при пальпации. Селезенка не увеличена.

Лабораторные данные:

- АЛТ: 1850 Ед/л (норма <40)
- АСТ: 1420 Ед/л (норма <40)
- Общий билирубин: 156 мкмоль/л (норма <21)
- Прямой билирубин: 112 мкмоль/л

- ЩФ: 180 Ед/л (норма <120)
- ПТВ (протромбиновое время): 14 сек (норма 11-13,5)
- Альбумин: 38 г/л (норма 35-50)

Серологические маркеры:

- HBsAg: положительный
- Anti-HBc IgM: положительный (высокий титр)
- HBeAg: положительный
- Anti-HAV IgM: отрицательный
- Anti-HCV: отрицательный
- HCV RNA: не обнаружена

УЗИ брюшной полости: Печень увеличена, диффузно гипоэхогенна, желчные протоки не расширены, признаков обструкции нет.

Вопросы:

1. Какой диагноз наиболее вероятен?
2. Какие серологические маркеры подтверждают острую инфекцию?
3. Проведите дифференциальный диагноз
4. Какие дополнительные исследования необходимы?

Разбор задачи 4

1. Диагноз

Острый вирусный гепатит В подтверждается комбинацией клинических проявлений (желтуха, слабость, тошнота), эпидемиологического анамнеза (татуировка 2 месяца назад соответствует инкубационному периоду 1-6 месяцев) и характерной лабораторной картиной.

2. Серологические маркеры острого гепатита В

Диагностические критерии острой HBV-инфекции:

- HBsAg положительный - указывает на текущую инфекцию (острую или хроническую)
- Anti-HBc IgM положительный - ключевой маркер острой инфекции, появляется при начале симптомов и сохраняется около 6 месяцев

- HBeAg положительный - маркер высокой репликативной активности вируса
- Высокий уровень HBV DNA (в данном случае не указан, но типичен для острой фазы)

Комбинация HBsAg + Anti-HBc IgM является диагностической для острого гепатита В. Отсутствие Anti-HBs (антител к поверхностному антигену) подтверждает, что это не разрешившаяся инфекция и не вакцинальный иммунитет.

3. Дифференциальный диагноз

При остром паренхиматозном поражении печени необходимо исключить:

- Острый вирусный гепатит А - исключен отрицательным Anti-HAV IgM. Клинически гепатит А проявляется более выраженными симптомами в преджелтушный период, чем гепатит В.
- Острый вирусный гепатит С - исключен отрицательными Anti-HCV и HCV RNA. Острый гепатит С обычно протекает бессимптомно (без желтухи) с менее выраженным повышением трансаминаз.
- Лекарственное поражение печени - требует тщательного сбора анамнеза о приеме медикаментов, БАДов, растительных препаратов в течение 30 дней до появления желтухи.
- Алкогольный гепатит - маловероятен при отрицании употребления алкоголя. Характерно: АСТ/АЛТ >2, АСТ обычно <300 Ед/л, повышение ГГТ, макроцитоз эритроцитов.
- Острый гепатит Е - следует рассматривать при путешествиях в эндемичные регионы или у пожилых пациентов. Диагностика: Anti-HEV IgM.

Кроме того, следует подумать и о более редких состояниях:

- Аутоиммунный гепатит - требует определения антинуклеарных антител (ANA), антител к гладкой мускулатуре (ASMA), уровня IgG. Некоторые препараты могут вызывать аутоиммунноподобный гепатит.

- Острая билиарная обструкция с холангитом - исключена по данным УЗИ (желчные протоки не расширены). Клинически: лихорадка, желтуха, боль в правом подреберье (триада Шарко).
- Ишемическое поражение печени - возникает при гипотензии, сепсисе, сердечной недостаточности. Характерно: очень высокие трансаминазы с быстрым снижением, нормальный или незначительно повышенный билирубин.
- Болезнь Вильсона - у пациентов <40 лет необходимо определение церулоплазмина.

4. Дополнительные исследования, которые необходимо провести:

- HBV DNA количественно - подтверждает активную репликацию
- Коагулограмма расширенная (МНО, ПТИ) - для оценки синтетической функции печени
- Общий анализ крови - исключение гемолиза, оценка тромбоцитов
- Скрининг на коинфекции:
    - Anti-HDV (гепатит D) - коинфекция HBV+HDV приводит к фульминантной печеночной недостаточности в 20% случаев
    - ИФА ВИЧ
- Аутоантитела (ANA, ASMA) и IgG - исключение аутоиммунного гепатита
- Тщательный сбор лекарственного анамнеза - включая БАДы, растительные препараты

Зададача 5: Хронический гепатит В

Пациент М., 42 года, обратился в приемное отделение с жалобами на желтушность кожи и склер, потемнение мочи, слабость, тошноту и дискомфорт в правом подреберье в течение последних 2 недель. Анамнез заболевания: Диагноз хронического гепатит В установлен 15 лет (инфицирование при медицинских манипуляциях). Последние 8 лет находился в фазе неактивного инфекционного процесса (HBeAg-негативный, HBV DNA 2000 МЕ/мл, АЛТ в пределах нормы). Регулярно наблюдался у инфекциониста, противовирусную терапию не получал. Месяц назад перенес пневмонию, получал амоксициллин-

клавуланат 1000 мг 2 раза в день в течение 10 дней, закончил прием 3 недели назад. Также последние 2 месяца принимает диклофенак 100 мг/сут по поводу остеоартроза коленных суставов. Анамнез жизни: Не курит, алкоголь употребляет редко (1-2 раза в месяц, умеренно). Сахарного диабета, артериальной гипертензии нет. Семейный анамнез: у отца цирроз печени неясной этиологии. Объективный статус: Состояние средней тяжести. Температура тела 37,2°C. Выраженная иктеричность склер и кожных покровов. Печень пальпируется на 2 см ниже края реберной дуги, умеренно болезненная, плотноэластической консистенции. Селезенка не пальпируется. Асцита, периферических отеков нет. Сосудистых звездочек, пальмарной эритемы не выявлено.

Лабораторные данные:

Общий билирубин: 156 мкмоль/л (норма 21)

Прямой билирубин: 112 мкмоль/л (норма 5)

АЛТ: 820 Ед/л (норма 40)

АСТ: 640 Ед/л (норма 40)

ЩФ: 280 Ед/л (норма 120)

ГГТП: 180 Ед/л (норма 50)

Альбумин: 38 г/л (норма 35-50)

МНО: 1,4 (норма 0,8-1,2)

Тромбоциты: 145×10^9/л

HBsAg: положительный

HBeAg: отрицательный

Anti-HBe: положительный

HBV DNA: $4,8 \times 10^6$ МЕ/мл (ранее 2000 МЕ/мл)

Anti-HCV: отрицательный

Anti-HAV IgM: отрицательный

Anti-HEV IgM: отрицательный

УЗИ органов брюшной полости:

Печень увеличена (правая доля 155 мм), повышенной эхогенности, контуры ровные. Признаков цирроза нет. Желчный пузырь без конкрементов. Внутрипеченочные желчные протоки не расширены. Селезенка 110 мм. Свободной жидкости в брюшной полости нет.

Вопросы:

1. Сформулируйте предварительный диагноз
2. Проведите дифференциальную диагностику желтухи у данного пациента
3. Какие дополнительные исследования необходимы?

Разбор задачи 5

1. Предварительный диагноз:

Хронический гепатит В, HBeAg-негативный, с высокой активностью. Не исключается лекарственное поражение печени.

Обоснование:

Известный хронический гепатит В с длительным периодом минимальной активности.

Резкое повышение HBV DNA с 2000 до $4{,}8\times10^6$ МЕ/мл (>2 log увеличение) соответствует критериям реактивации HBV

Выраженное повышение АЛТ >10× ВГН (820 Ед/л) соответствует максимальной активности инфекционного процесса.

Конъюгированная гипербилирубинемия (прямой билирубин 112 мкмоль/л)

2. Дифференциальная диагностика желтухи:

Наиболее вероятные диагнозы:

А. Реактивация хронического гепатита В (наиболее вероятно)

За: резкое повышение HBV DNA (>2 log), переход из неактивной фазы в активную, паренхиматозный гепатит, отсутствие признаков цирроза при длительном анамнезе HBV

Механизм: спонтанная реактивация HBeAg-негативного хронического гепатита В с потерей иммунного контроля, возможно связанная с появлением precore/core promoter мутантов.

Б. Лекарственное поражение печени

Амоксициллин-клавуланат: наиболее частая причина лекарственных поражений печени, обычно вызывает холестатический или смешанный гепатит через 1-6 недель после начала приема; латентный период 3 недели после окончания приема соответствует типичному для данного препарата

Диклофенак: может вызывать острый гепатоцеллюлярный гепатит (частота 1:10000), обычно через 2-12 недель после начала приема

Против лекарственного поражения печени: цитолитический синдром менее типичен для амоксициллина-клавуланата; резкое повышение HBV DNA не объясняется лекарственным поражением печени.

В. Сочетанное поражение (лекарственное поражение печени + реактивация HBV)

Возможен триггерный эффект: лекарственное повреждение печени могло спровоцировать реактивацию HBV или наоборот

Оба процесса могут протекать одновременно

Менее вероятные заболевания, но важные в дифференциальной диагностике:

Г. Острая суперинфекция другими гепатотропными вирусами

Острый гепатит А: исключен (Anti-HAV IgM отрицательный)

Острый гепатит С: исключен (Anti-HCV отрицательный; следует выполнить HCV RNA)

Острый гепатит Е: исключен (Anti-HEV IgM отрицательный)

Гепатит D: требует исключения у HBsAg-позитивных пациентов (Anti-HDV)

Д. Аутоиммунный гепатит

Может проявляться острой желтухой с высокими трансаминазами

Требуется определение ANA, ASMA, IgG

Е. Алкогольный гепатит

Против: анамнез не указывает на злоупотребление алкоголем, соотношение АСТ/АЛТ = 0,78

Ж. Ишемическое поражение печени

Против: нет анамнеза гипотензии, сепсиса, сердечной недостаточности; билирубин значительно повышен (при ишемии обычно нормальный или незначительно повышен)

3. Обструкция желчных путей

Против: УЗИ не выявило расширения желчных протоков, конкрементов; наличие у пациента цитолитического синдрома, а не холестатического

Дополнительные исследования, которые необходимо провести пациенту:

HCV RNA (для исключения острого гепатита С, так как Anti-HCV может быть отрицательным в ранней фазе)

Anti-HDV total и HDV RNA (коинфекция HDV у HBsAg-позитивных пациентов)

Аутоиммунные маркеры: ANA, ASMA, anti-LKM1, IgG (исключение аутоиммунного гепатита)

Повторное определение HBV DNA через 1-2 недели (динамика: снижение указывает на эффективную иммунную элиминацию, рост/стабильно высокий уровень — на неэффективный иммунный ответ)

Оценка фиброза печени: FIB-4 индекс, эластография печени (для исключения ранее не диагностированного цирроза)

Кроме того, желательно провести нижеследующее дообследование

Альфа-фетопротеин (исключение ГЦР)

Церулоплазмин, медь в суточной моче (исключение болезни Вильсона у пациента 45 лет с острым повреждением печени)

Ферритин, насыщение трансферрина (исключение гемохроматоза)

КТ/МРТ брюшной полости (при подозрении на объемное образование или для лучшей оценки структуры печени)

Представленная клиническая задача иллюстрирует сложный случай дифференциальной диагностики желтухи у пациента с хроническим гепатитом В. Исключение лекарственного поражения печени критически важно, так как амоксициллин-клавуланат является наиболее частой причиной медикаментозных

холестазов, а диклофенак может вызывать гепатоцеллюлярное повреждение. Однако резкое повышение HBV DNA делает реактивацию HBV более вероятным основным диагнозом, хотя сочетанное поражение также возможно.

Задача 6: Острая печеночная недостаточность

Пациентка Л., 28 лет, доставлена бригадой скорой помощи в приемное отделение с жалобами на выраженную тошноту, рвоту, боли в правом подреберье, желтушность кожи и склер, общую слабость. Анамнез заболевания: три дня назад (72 часа до поступления) на фоне конфликта с партнером приняла около 30 таблеток парацетамола по 500 мг (общая доза ~15 г) с суицидальной целью. Также приняла около 10 таблеток димедрола. После приема препаратов уснула. Проснувшись через 12 часов, почувствовала тошноту и однократно вырвала, но за медицинской помощью не обратилась. В течение следующих 2 дней состояние прогрессивно ухудшалось: нарастала слабость, появились повторная рвота, боли в правом подреберье, потемнение мочи. Сегодня утром родственники заметили желтушность склер и вызвали скорую помощь. Анамнез жизни: Не курит, алкоголь употребляет редко (1-2 раза в месяц, умеренно). Хронических заболеваний печени не было. Вирусные гепатиты отрицает. Регулярно принимает пероральные контрацептивы. Последние 2 недели соблюдала низкокалорийную диету для снижения веса (800 ккал/сут). Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственность: у бабушки по материнской линии сахарный диабет 2 типа. Объективный статус: Состояние средней тяжести. Сознание ясное, контактна, ориентирована полностью. Температура тела 37,4°C. Выраженная иктеричность склер и кожных покровов. Кожа влажная, следов расчесов нет. Зуд отрицает. ЧДД 18/мин, ЧСС 96/мин, АД 110/70 мм рт.ст. Живот мягкий, болезненный в правом подреберье при пальпации. Печень пальпируется на 3 см ниже края реберной дуги, умеренно болезненная, край закругленный. Селезенка не пальпируется. Асцита нет. Периферических отеков нет. Сосудистых звездочек, пальмарной эритемы нет. Астериксиса (хлопающего тремора) нет.

Лабораторные данные при поступлении (через 72 часа после приема парацетамола):

Общий билирубин: 98 мкмоль/л (норма 21)

Прямой билирубин: 72 мкмоль/л (норма 5)

АЛТ: 8420 Ед/л (норма 40)

АСТ: 6850 Ед/л (норма 40)

ЩФ: 180 Ед/л (норма 120)

ГГТП: 95 Ед/л (норма 50)

Альбумин: 32 г/л (норма 35-50)

МНО: 2,8 (норма 0,8-1,2)

Креатинин: 145 мкмоль/л (норма 44-80)

Глюкоза: 3,2 ммоль/л (норма 3,9-5,5)

Лактат: 4,8 ммоль/л (норма 2,0)

pH артериальной крови: 7,32 (норма 7,35-7,45)

Гемоглобин: 128 г/л

Лейкоциты: $12,8 \times 10^9$/л

Тромбоциты: 165×10^9/л

Уровень парацетамола в крови: неопределяемый (10 мкг/мл)

Серологические маркеры:

HBsAg: отрицательный

Anti-HCV: отрицательный

Anti-HAV IgM: отрицательный

Anti-HEV IgM: отрицательный

УЗИ органов брюшной полости:

Печень нормальных размеров (правая доля 145 мм), диффузно повышенной эхогенности, контуры ровные. Признаков цирроза нет. Желчный пузырь без конкрементов, стенки не утолщены. Внутрипеченочные и внепеченочные желчные протоки не расширены. Селезенка 105 мм. Свободной жидкости в брюшной полости нет. Почки: правая 108 мм, левая 110 мм, без особенностей.

ЭКГ: Синусовая тахикардия 96/мин, нормальное положение электрической оси сердца, без острой патологии.

Вопросы:

1. Сформулируйте предварительный диагноз

2. Проведите дифференциальную диагностику

Разбор задачи 6

1. Предварительный диагноз:

Острая печеночная недостаточность вследствие токсического поражения печени парацетамолом (преднамеренная передозировка ~15 г). Паренхиматозный гепатит. Коагулопатия. Острое почечное повреждение. Метаболический ацидоз.

Обоснование:

Достоверный анамнез приема токсической дозы парацетамола (~15 г, что в 3-4 раза превышает максимальную суточную дозу 4 г)

Временной интервал 72 часа соответствует пику биохимических нарушений при парацетамоловой гепатотоксичности

Характерная лабораторная картина: "башенные" трансаминазы (АЛТ 8420, АСТ 6850 Ед/л), умеренная гипербилирубинемия (98 мкмоль/л), выраженная коагулопатия (МНО 2,8)

Паренхиматозный гепатит

Неопределяемый уровень парацетамола через 72 часа типичен (период полувыведения 2-4 часа)

Факторы риска тяжелой гепатотоксичности: голодание (низкокалорийная диета → истощение запасов глутатиона), прием димедрола (седация, задержка обращения за помощью)

Острое почечное повреждение (креатинин 145 мкмоль/л) — частое осложнение парацетамоловой интоксикации

Метаболический ацидоз (pH 7,32, лактат 4,8 ммоль/л) — неблагоприятный прогностический признак

Классификация по времени развития энцефалопатии:

Гиперострая печеночная недостаточность (энцефалопатия развивается в течение 7 дней от появления желтухи). В данном случае желтуха появилась ~24

часа назад, энцефалопатии пока нет, но пациентка находится в критическом периоде.

2. Дифференциальная диагностика:

Наиболее вероятный диагноз: Парацетамоловая гепатотоксичность

За диагноз:

Достоверный анамнез приема токсической дозы парацетамола (15 г) с суицидальной целью

Типичный временной интервал: прием → латентный период 12-24 ч (тошнота, рвота) → пик повреждения через 72-96 ч

Характерная лабораторная картина: "башенные" трансаминазы (часто >3000 Ед/л, в данном случае >6000 Ед/л), умеренная гипербилирубинемия относительно степени цитолиза

Коагулопатия (МНО 2,8) как признак тяжелого повреждения печени

Острое почечное повреждение (типично для парацетамоловой интоксикации, встречается у 25% пациентов)

Факторы риска: голодание (истощение запасов глутатиона), задержка обращения за помощью (72 часа)

Менее вероятные, но требующие исключения диагнозы:

Б. Острый вирусный гепатит

Против:

Anti-HAV IgM, Anti-HEV IgM, HBsAg, Anti-HCV отрицательные

Необходимо исключить: HCV RNA (острый гепатит С может быть серонегативным в ранней фазе), HSV, EBV, CMV (особенно при иммуносупрессии)

Вирусные гепатиты обычно имеют более постепенное начало и менее выраженные трансаминазы

В. Острый аутоиммунный гепатит

Против:

Может проявляться острой печеночной недостаточностью с высокими трансаминазами

Обычно сопровождается высоким уровнем IgG, положительными аутоантителами (ANA, ASMA, anti-LKM1)

Чаще встречается у молодых женщин (соответствует возрасту пациентки)

Требует исключения: определение ANA, ASMA, anti-LKM1, IgG

Г. Ишемическое поражение печени (гипоксический гепатит)

Против:

Характеризуется резким повышением трансаминаз (часто >3000 Ед/л) с быстрым снижением в течение 24-72 часов

Требует анамнеза гипотензии, сердечной недостаточности, шока, сепсиса

Билирубин обычно нормальный или незначительно повышен

В данном случае: нет анамнеза гипотензии/шока, билирубин значительно повышен, трансаминазы продолжают расти (пик на 72 часа)

Д. Острая жировая дистрофия печени беременных

Против:

Пациентка принимает пероральные контрацептивы (беременность маловероятна)

AFLP развивается в III триместре беременности

Требует исключения: тест на беременность (β-ХГЧ)

Е. Отравление бледной поганкой

Против:

Нет анамнеза употребления грибов

Клиническая картина схожа с парацетамоловой интоксикацией (латентный период, затем тяжелый гепатит)

Обычно сопровождается тяжелой диареей в первые 24 часа

Ж. Синдром Бадда-Киари (острая форма)

Против:

Обычно проявляется болями в животе, асцитом, гепатомегалией

УЗИ не выявило признаков нарушения венозного оттока

Трансаминазы обычно умеренно повышены (1000 Ед/л)

З. Болезнь Вильсона (фульминантная форма)

Против:

Возраст пациентки (28 лет) соответствует возможной манифестации

Фульминантная форма болезни Вильсона характеризуется острой печеночной недостаточностью, гемолитической анемией, низкой ЩФ, высоким соотношением АСТ/АЛТ

В данном случае: нет гемолиза (гемоглобин 128 г/л, нормальный), ЩФ повышена (не снижена), АСТ/АЛТ = 0,81 (2)

Требует исключения у молодых пациентов с ОПН: церулоплазмин, медь в суточной моче, кольцо Кайзера-Флейшера

И. Лекарственное поражение печени другими препаратами

Против:

Пациентка принимает только пероральные контрацептивы (могут вызывать холестаз, но не острую печеночную недостаточность)

Дифенгидрамин редко вызывает гепатотоксичность

Анамнез приема парацетамола в токсической дозе делает его наиболее вероятной причиной

Задача 7: Острый гепатит С с желтухой

Пациент Р., 32 года, обратился к терапевту с жалобами на слабость, снижение аппетита, тошноту и потемнение мочи в течение последних 5 дней. Сегодня утром жена заметила желтушность склер. Пациент отрицает боли в животе, лихорадку, рвоту. Из анамнеза: 8 недель назад перенес операцию по поводу паховой грыжи с переливанием эритроцитарной массы (интраоперационное кровотечение). Употребляет инъекционные наркотики (героин) в течение последних 6 месяцев, последняя инъекция 10 недель назад. Алкоголь употребляет эпизодически (1-2 раза в месяц, до 50 г этанола). Вакцинация против гепатита В не проводилась. Объективно: Состояние удовлетворительное. Температура 36,8°С. Умеренная иктеричность склер и кожных покровов. Сознание ясное, ориентирован полностью, астериксиса нет. Печень пальпируется у края реберной дуги, безболезненная, эластичной

консистенции. Селезенка не пальпируется. Следы от инъекций на предплечьях. Периферических стигм хронических заболеваний печени нет.

Лабораторные данные:

- АЛТ: 1680 Ед/л (норма <40)
- АСТ: 1240 Ед/л (норма <40)
- Общий билирубин: 95 мкмоль/л (норма <21)
- Прямой билирубин: 68 мкмоль/л
- ЩФ: 165 Ед/л (норма <120)
- ГГТ: 85 Ед/л (норма <50)
- Альбумин: 40 г/л (норма 35-50)
- МНО: 1,2 (норма 0,9-1,1)
- Протромбиновое время: 14 сек (норма 11-13,5)
- Тромбоциты: 185×10^9/л (норма 150-400)
- Лейкоциты: $5,8 \times 10^9$/л
- Гемоглобин: 142 г/л
- Креатинин: 88 мкмоль/л (норма 62-106)

Серологические маркеры:

- Anti-HAV IgM: отрицательный
- Anti-HAV total: положительный (вакцинальный иммунитет)
- HBsAg: отрицательный
- Anti-HBc total: отрицательный
- Anti-HBs: отрицательный
- Anti-HCV: отрицательный
- HCV RNA (ПЦР количественно): $2,4 \times 10^6$ МЕ/мл (обнаружена)
- Anti-HIV: отрицательный

Дополнительные тесты:

- IgG: 14,2 г/л (норма 7-16)
- ANA (антинуклеарные антитела): отрицательный
- ASMA (антитела к гладкой мускулатуре): отрицательный

УЗИ брюшной полости: Печень нормальных размеров (правая доля 138 мм), обычной эхогенности, однородная структура, контуры ровные. Желчный пузырь без особенностей, желчные протоки не расширены. Селезенка 95 мм. Свободной жидкости нет.

Вопросы:

1. Какой диагноз наиболее вероятен?
2. Почему Anti-HCV отрицательный при положительной HCV RNA?
3. Проведите дифференциальный диагноз желтухи

Разбор задачи 7

1. Диагноз

Острый вирусный гепатит С, желтушная форма

Диагноз подтверждается комбинацией:

- Клинические проявления: Желтуха, слабость, тошнота, потемнение мочи, снижение аппетита — типичные симптомы острого вирусного гепатита
- Эпидемиологический анамнез: Множественные факторы риска HCV-инфекции в течение последних 2-3 месяцев:
  - Инъекционное употребление наркотиков 10 недель назад (основной фактор риска)
  - Гемотрансфузия 8 недель назад (редкий фактор в развитых странах из-за скрининга донорской крови)
- Лабораторная картина:
  - Очень высокие трансаминазы (АЛТ 1680, АСТ 1240) — характерно для острого паренхиматозного гепатита
  - Конъюгированная гипербилирубинемия (прямой билирубин 68 из 95 мкмоль/л = 72%)
  - HCV RNA положительная ($2,4 \times 10^6$ МЕ/мл) — подтверждает активную репликацию вируса
  - Сохранная синтетическая функция печени (альбумин 40 г/л, МНО 1,2) — нет признаков печеночной недостаточности

2. Почему Anti-HCV отрицательный при положительной HCV RNA?

Отрицательный Anti-HCV при положительной HCV RNA — классическая картина острой HCV-инфекции в период "серологического окна"

Временные рамки сероконверсии:

- HCV RNA становится определяемой через 1-2 недели после инфицирования (самый ранний маркер)
- Anti-HCV антитела появляются через 6-12 недель (в среднем 8-10 недель) после экспозиции
- У 97% пациентов Anti-HCV определяются к 6 месяцам
- У иммунокомпрометированных пациентов (ВИЧ, CD4 <200) сероконверсия может задерживаться до 6 месяцев или не происходить вовсе

У данного пациента:

- Последняя инъекция наркотиков была 10 недель назад — это соответствует периоду, когда HCV RNA уже определяется, но Anti-HCV могут еще отсутствовать
- Гемотрансфузия 8 недель назад — также в пределах серологического окна

Диагностический алгоритм:

Стандартный двухэтапный подход к диагностике HCV:

- Скрининг: Anti-HCV (серология)

- Подтверждение: HCV RNA (ПЦР) при положительном Anti-HCV

Однако при подозрении на острую HCV-инфекцию (недавние факторы риска, симптомы острого гепатита) необходимо сразу определять HCV RNA, даже при отрицательном Anti-HCV, так как:

- HCV RNA определяется раньше антител
- Отрицательный Anti-HCV не исключает острую инфекцию
- Задержка диагностики может привести к упущенной возможности раннего лечения

3. Дифференциальный диагноз желтухи

При остром цитолитическом синдроме с желтухой необходимо дифференцировать:

Наиболее вероятные вирусные причины:

Острый гепатит С — подтвержден положительной HCV RNA. Основной диагноз. Важно: только 10-30% пациентов с острым HCV имеют симптомы (желтуху), большинство протекает бессимптомно.

- Острый гепатит В — исключен отрицательными HBsAg и Anti-HBc total. Клинически острый HBV чаще проявляется желтухой (у 30-50% взрослых), более выраженными симптомами (тошнота, рвота, анорексия) и более высокими трансаминазами, чем острый HCV.
- Острый гепатит А — исключен отрицательным Anti-HAV IgM. Характерно: фекально-оральный путь передачи, продромальный период с лихорадкой.
- Острый гепатит Е — следует рассматривать при путешествиях в эндемичные регионы или употреблении недоваренной свинины/дичи. Требуется Anti-HEV IgM.
- Коинфекция ВИЧ — исключена отрицательным Anti-HIV, но учитывая факторы риска (инъекционные наркотики), требуется повторное тестирование через 3-6 месяцев

Невирусные причины гепатоцеллюлярной желтухи:

- Лекарственное поражение печени — критически важно исключить. Требуется тщательный сбор анамнеза о приеме медикаментов, БАДов, растительных препаратов в течение 5-90 дней до появления желтухи.
- Аутоиммунный гепатит (АИГ) — может проявляться остро с желтухой, имитируя вирусный гепатит. Исключается на основании:
- Отрицательные ANA и ASMA (но у 20% пациентов с АИГ серонегативный вариант)
- Нормальный IgG (при АИГ обычно повышен >16 г/л)
- Типично: молодые женщины, постепенное начало, ассоциация с другими аутоиммунными заболеваниями
- Алкогольный гепатит — маловероятен при умеренном употреблении алкоголя (50 г этанола эпизодически). Характерно:

- АСТ/АЛТ >2 (у пациента 1240/1680 = 0,74 — не характерно)
- АСТ обычно <300 Ед/л (у пациента 1240 — слишком высоко)
- Повышение ГГТ, макроцитоз эритроцитов, лейкоцитоз
- Лихорадка, болезненная гепатомегалия
- Ишемическое поражение печени ("шоковая печень") — возникает при гипотензии, сепсисе, сердечной недостаточности. Характерно:
- Очень высокие трансаминазы (часто >1000, иногда >10 000 Ед/л)
- Быстрое снижение трансаминаз в течение 24-72 часов после восстановления перфузии
- Билирубин нормальный или незначительно повышен
- Анамнез гипотензии, кардиогенного шока
- Болезнь Вильсона — редко манифестирует после 40 лет, но должна исключаться у пациентов <40 лет с неясной этиологией. Требуется определение церулоплазмина, суточной экскреции меди с мочой, осмотр щелевой лампой (кольца Кайзера-Флейшера)

Холестатические причины (менее вероятны при цитолитическом синдроме):

- Острая билиарная обструкция — исключена по УЗИ (желчные протоки не расширены). Важно: обструкция может первоначально проявляться цитолитическим синдромом, который затем эволюционирует в холестатический.

Задача 8: Острый описторхоз

Пациентка М., 45 лет, жительница Западной Сибири (Томская область), обратилась в приемное отделение с жалобами на лихорадку до 39,2°С, озноб, выраженную слабость, боли в правом подреберье, тошноту, желтушность кожи и склер в течение последних 5 дней. Из анамнеза: 3 недели назад вернулась из отпуска на реке Обь, где употребляла в пищу вяленую и слабосоленую речную рыбу (язь, плотва, елец) домашнего приготовления без предварительной заморозки. Около 2 недель назад появились умеренные боли в животе, метеоризм, диарея, которые самостоятельно купировались. Хронических заболеваний не имеет. Алкоголь не употребляет. Медикаменты не принимала.

Объективно: Состояние средней тяжести. Температура 38,8°C. Выраженная иктеричность склер и кожных покровов. Сознание ясное, ориентирована. Печень выступает на 4 см из-под края реберной дуги, умеренно болезненная при пальпации, эластичной консистенции. Селезенка не пальпируется. Положительный симптом Ортнера. Асцита нет. Периферических стигм хронических заболеваний печени нет.

Лабораторные данные:

- Лейкоциты: **18,2×10⁹/л** (норма 4-9)
- **Эозинофилы: 28%** (абсолютное число 5,1×10⁹/л; норма <0,5)
- Нейтрофилы: 62% (палочкоядерные 12%)
- Гемоглобин: 135 г/л
- Тромбоциты: 245×10⁹/л
- СОЭ: 45 мм/ч
- Общий билирубин: **165 мкмоль/л** (норма <21)
- Прямой билирубин: **128 мкмоль/л**
- АЛТ: 285 Ед/л (норма <40)
- АСТ: 195 Ед/л (норма <40)
- ЩФ: **520 Ед/л** (норма <120)
- ГГТ: **380 Ед/л** (норма <50)
- Альбумин: 38 г/л (норма 35-50)
- МНО: 1,1 (норма 0,9-1,1)
- IgG: 18,5 г/л (норма 7-16)
- IgE: **850 МЕ/мл** (норма <100)
- Креатинин: 82 мкмоль/л
- С-реактивный белок: 85 мг/л (норма <5)

Серологические маркеры:

- Anti-HAV IgM: отрицательный
- HBsAg: отрицательный
- Anti-HCV: отрицательный
- Anti-HIV: отрицательный

УЗИ брюшной полости: Печень увеличена (правая доля 155 мм, левая доля 85 мм), повышенной эхогенности. Внутрипеченочные желчные протоки расширены (до 4-5 мм). Общий желчный проток расширен до 10 мм (норма до 6 мм). Множественные мелкие гиперэхогенные включения в просвете желчных протоков без акустической тени. Желчный пузырь увеличен (90×40 мм), стенка утолщена до 4 мм, содержимое неоднородное. Признаки перипортального фиброза (повышенная эхогенность вокруг портальных трактов). Селезенка 115 мм. Свободной жидкости нет.

Анализ кала (трехкратно, методом формалин-эфирной седиментации): В первом образце яйца гельминтов не обнаружены. Во втором и третьем образцах обнаружены яйца Opisthorchis felineus.

Дополнительные данные:

- ANA (антинуклеарные антитела): отрицательный
- ASMA (антитела к гладкой мускулатуре): отрицательный
- Посев крови: роста микрофлоры нет (предварительный результат через 48 часов)

Вопросы:

1. Какой диагноз наиболее вероятен?

2. Какие клинико-лабораторные признаки характерны для острого описторхоза?

3. Проведите дифференциальный диагноз желтухи с лихорадкой и эозинофилией

4. Почему в первом анализе кала яйца не были обнаружены?

Разбор задачи 8

1. Диагноз

Острый описторхоз (Opisthorchis felineus), тяжелое течение с развитием холангита и обструктивной желтухи.

Диагноз подтверждается комбинацией:

Эпидемиологический анамнез:

- Проживание в эндемичном регионе (Западная Сибирь, Томская область — один из наиболее пораженных регионов России с распространенностью до 60-90% в сельских районах)
- Употребление вяленой и слабосоленой речной рыбы семейства карповых (язь, плотва, елец) без предварительной заморозки — основной фактор риска
- Инкубационный период 2-3 недели соответствует острой фазе описторхоза
- Клиническая картина:
- Лихорадка (38,8-39,2°C) — характерна для острого описторхоза, особенно O. felineus (встречается чаще, чем при O. viverrini)
- Обструктивная желтуха — развивается при массивной инвазии с обструкцией желчных протоков паразитами
- Боли в правом подреберье — холангит, холецистит
- Гепатомегалия (печень +4 см) — типичный признак острого описторхоза
- Лабораторная картина:
- Выраженная эозинофилия (28%, абсолютное число 5,1×10⁹/л) — признак острой фазы описторхоза
- Холестатический синдром поражения печени: ЩФ 520, ГГТ 380, билирубин 165 (преимущественно прямой 128 мкмоль/л)
- Цитолитический синдром
- Лейкоцитоз (18,2×10⁹/л)
- Повышение IgE (850 МЕ/мл) — характерно для паразитарных инфекций
- Повышение IgG (18,5 г/л) — иммунный ответ на паразитарную инвазию
- Визуализация:
- Расширение внутри- и внепеченочных желчных протоков (4-5 мм и 10 мм соответственно) — обструкция
- Множественные гиперэхогенные включения в желчных протоках — скопления паразитов
- Утолщение стенки желчного пузыря — холецистит

Паразитологическое подтверждение:

• Обнаружение яиц Opisthorchis felineus в кале — золотой стандарт диагностики

3. Дифференциальный диагноз желтухи с лихорадкой и эозинофилией

При желтухе с лихорадкой и эозинофилией необходимо дифференцировать:

Паразитарные причины (с эозинофилией):

• Острый описторхоз (Opisthorchis felineus/viverrini) — подтвержден обнаружением яиц в кале. Характерно: употребление сырой/вяленой речной рыбы, эндемичный регион (Западная Сибирь, Юго-Восточная Азия), выраженная эозинофилия (20-70%), холестатический синдром, гиперэхогенные включения в желчных протоках.

• Клонорхоз (Clonorchis sinensis) — клинически неотличим от описторхоза. Эндемичен в Восточной Азии (Китай, Корея, Вьетнам). Яйца морфологически очень похожи на Opisthorchis (требуется экспертная микроскопия). Фактор риска: употребление сырой/недоваренной пресноводной рыбы.

• Фасциолез (Fasciola hepatica) — печеночная двуустка. Характерно: употребление загрязненных сырых овощей (кресс-салат, водяной кресс) или воды; острая (паренхиматозная) фаза (3-4 месяца): лихорадка, боли в правом подреберье, гепатомегалия, выраженная эозинофилия (40-80%); множественные гиподенсные очаги в печени на КТ (миграционные треки личинок) — патогномоничный признак; яйца появляются в кале только через 3-4 месяца (в хронической фазе); серология (ELISA для Fasciola) — чувствительность >90% в острой фазе.

• Токсокароз — миграция личинок Toxocara canis/cati. Характерно: контакт с собаками/кошками, употребление загрязненной пищи, выраженная эозинофилия (50-90%), гепатомегалия, легочные симптомы (кашель, бронхоспазм), высокий IgE. Желтуха редка. Диагностика: серология (ELISA для Toxocara).

• Шистосомоз (острая лихорадка Катаямы) — Schistosoma japonicum/mansoni. Характерно: путешествие в эндемичные регионы (Африка,

Юго-Восточная Азия, Южная Америка), контакт с пресной водой, лихорадка, эозинофилия, гепатоспленомегалия, диарея с кровью. Желтуха редка. Диагностика: серология, яйца в кале/моче.

- Эхинококкоз — разрыв эхинококковой кисты печени. Характерно: анафилактическая реакция, острая боль в животе, эозинофилия, кистозные образования в печени на УЗИ/КТ. Желтуха при обструкции желчных протоков.
- Лекарственное поражение печени (DRESS-синдром). Характерно: прием медикаментов (антиконвульсанты, аллопуринол, сульфаниламиды, миноциклин), сыпь, лимфаденопатия, эозинофилия (20-50%), поражение печени, почек. У данной пациентки: отрицает прием медикаментов, отсутствует сыпь — маловероятно.

Задача 9: Лептоспироз

Пациент С., 34 года, работник фермы по разведению свиней в Краснодарском крае, доставлен бригадой скорой помощи в приемное отделение с жалобами на высокую лихорадку до 40°С, сильную головную боль, выраженные боли в икроножных мышцах, желтушность кожи и склер, уменьшение количества мочи в течение последних 3 дней. Из анамнеза: заболел остро 6 дней назад с озноба, лихорадки до 39,5°С, сильной головной боли и миалгий. Самостоятельно принимал парацетамол без эффекта. 2 недели назад участвовал в уборке затопленного после сильных дождей свинарника, работал в резиновых сапогах, но без перчаток, имел контакт с загрязненной водой и почвой. Отмечает наличие крыс на ферме. Хронических заболеваний не имеет. Алкоголь употребляет умеренно. Вакцинация против гепатита В проведена.

Объективно: Состояние тяжелое. Температура 39,8°С. Выраженная иктеричность склер и кожных покровов. Конъюнктивальная инъекция (гиперемия конъюнктив без гнойного отделяемого). Сознание ясное, ориентирован, менингеальных знаков нет. Множественные петехиальные высыпания на коже туловища и конечностей. Печень выступает на 3 см из-под края реберной дуги, умеренно болезненная. Селезенка пальпируется у края реберной дуги. Выраженная болезненность при пальпации икроножных мышц.

Олигурия (диурез за последние 12 часов — 150 мл). АД 95/60 мм рт.ст. ЧСС 110 уд/мин. ЧДД 22/мин.

Лабораторные данные:

- Лейкоциты: 15,8×10⁹/л (норма 4-9)
- Нейтрофилы: 82% (палочкоядерные 15%)
- Лимфоциты: 8% (норма 20-40%)
- Эозинофилы: 1%
- Гемоглобин: 108 г/л (норма 130-160)
- Тромбоциты: 68×10⁹/л (норма 150-400)
- СОЭ: 55 мм/ч
- Общий билирубин: 285 мкмоль/л (норма <21)
- Прямой билирубин: 195 мкмоль/л
- АЛТ: 125 Ед/л (норма <40)
- АСТ: 165 Ед/л (норма <40)
- ЩФ: 185 Ед/л (норма <120)
- ГГТ: 95 Ед/л (норма <50)
- Альбумин: 32 г/л (норма 35-50)
- МНО: 1,3 (норма 0,9-1,1)
- Креатинин: 485 мкмоль/л (норма 62-106)
- Мочевина: 28,5 ммоль/л (норма 2,5-8,3)
- Калий: 5,8 ммоль/л (норма 3,5-5,0)
- Натрий: 132 ммоль/л (норма 136-145)
- С-реактивный белок: 245 мг/л (норма <5)
- Прокальцитонин: 8,5 нг/мл (норма <0,5)
- КФК: 1850 Ед/л (норма <190)
- ЛДГ: 680 Ед/л (норма <250)

Общий анализ мочи:

- Цвет: темно-желтый
- Белок: 2,5 г/л
- Эритроциты: 50-80 в поле зрения

- Лейкоциты: 15-20 в поле зрения
- Цилиндры: зернистые, единичные

Серологические маркеры:

- Anti-HAV IgM: отрицательный
- HBsAg: отрицательный
- Anti-HBs: положительный (поствакцинальный)
- Anti-HCV: отрицательный
- Anti-HIV: отрицательный
- Толстая капля крови на малярию: отрицательная (трехкратно)
- Экспресс-тест на денге (NS1 Ag, IgM/IgG): отрицательный

Специфическая диагностика:

- Anti-Leptospira IgM (ELISA): положительный (титр 1:800)
- ПЦР крови на Leptospira spp.: положительная

УЗИ брюшной полости: Печень увеличена (правая доля 160 мм), повышенной эхогенности. Желчный пузырь без особенностей, желчные протоки не расширены. Селезенка увеличена до 130 мм. Почки: размеры увеличены (правая 125×65 мм, левая 128×68 мм), паренхима повышенной эхогенности, кортико-медуллярная дифференцировка снижена. Свободной жидкости нет.

Рентгенография грудной клетки: Усиление легочного рисунка в нижних отделах с обеих сторон. Очаговых и инфильтративных изменений не выявлено.

Вопросы:

1. Какой диагноз наиболее вероятен?
2. Какие клинико-лабораторные признаки характерны для данного заболевания?
3. Проведите дифференциальный диагноз желтухи с лихорадкой и острым повреждением почек

Разбор задачи 9

1. Диагноз

Лептоспироз, желтушная форма, тяжелое течение, с острым повреждением почек (ОПП) 3-й стадии, тромбоцитопенией и геморрагическим синдромом.

Диагноз подтверждается комбинацией:

Эпидемиологический анамнез:

- Профессиональный контакт с животными (работник свинофермы) — один из основных факторов риска лептоспироза
- Контакт с загрязненной водой после наводнения — классический путь заражения
- Наличие грызунов (крысы) — основной резервуар Leptospira spp.

Инкубационный период 2 недели — соответствует типичному (5-14 дней, до 30 дней)

Клиническая картина (классическая триада болезни Вейля):

- Желтуха (билирубин 285 мкмоль/л) — характерна для тяжелого лептоспироза
- Острое повреждение почек (креатинин 485 мкмоль/л, олигурия) — типичное проявление болезни Вейля
- Геморрагический синдром (петехии, тромбоцитопения 68×10^9/л)

Типичные признаки:

- Конъюнктивальная инъекция — характерный, но не обязательный признак лептоспироза
- Выраженная болезненность икроножных мышц — классический симптом
- Высокая лихорадка с ознобом

Лабораторное подтверждение:

- Положительный Anti-Leptospira IgM (ELISA) — появляется со 2-й недели болезни
- Положительная ПЦР крови — наиболее чувствительный метод в первую неделю болезни

2. Клинико-лабораторные признаки лептоспироза

Клиническое течение лептоспироза характеризуется двумя фазами:

Первая фаза (лептоспиремическая, 5-7 дней):

- Острое начало с высокой лихорадки (38-40°C), озноба

- Сильная головная боль (часто ретроорбитальная, с фотофобией)
- Выраженные миалгии — особенно икроножных мышц и поясницы (типичный признак)
- Конъюнктивальная инъекция — гиперемия конъюнктив без гнойного отделяемого (у 30-40% пациентов)
- Тошнота, рвота, диарея, боли в животе
- Транзиторная сыпь (редко)
- Кашель, боль в горле

Вторая фаза (иммунная, с 7-го дня):

У 5-10% пациентов развивается тяжелая форма с полиорганной дисфункцией:

- Желтуха — характерна для болезни Вейля
- Острое повреждение почек — олигурия, анурия
- Геморрагический синдром — петехии, экхимозы, кровотечения
- Легочное кровотечение — редкое, но жизнеугрожающее осложнение (летальность >50%)
- Серозный менингит — головная боль, ригидность затылочных мышц
- Миокардит, аритмии
- Гемодинамическая нестабильность — гипотензия, шок

Лабораторные признаки:

Гематологические изменения:

- Лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом (10-20×10^9/л)
- Лимфопения — характерный признак (у 85% пациентов)
- Тромбоцитопения — у 75-80% пациентов, коррелирует с тяжестью
- Анемия — у 66% пациентов
- Повышение СОЭ (30-60 мм/ч)

Биохимические изменения:

Печень:

- Выраженная гипербилирубинемия — характерная особенность лептоспироза.

- Билирубин может достигать 300-900 мкмоль/л (за счет конъюгированного (прямого) билирубина)
- Умеренное повышение трансаминаз — обычно <5× ВГН (АЛТ <200 Ед/л) – диспропорция между высоким билирубином и умеренно повышенными трансаминазами — характерный признак лептоспироза
- Умеренное повышение ЩФ, ГГТ

Почки:

- Острое повреждение почек — у 87% пациентов с тяжелым лептоспирозом
- Повышение креатинина, мочевины
- Гиперкалиемия
- Протеинурия, гематурия, цилиндрурия
- Неолигурическое ОПП — характерно для лептоспироза (в отличие от других причин ОПП)

Мышцы:

- Повышение КФК — рабдомиолиз (миалгии)
- Повышение ЛДГ

Воспалительные маркеры:

- Очень высокий С-реактивный белок (>50 мг/л) — важный дифференциально-диагностический признак (отличает от лихорадки Денге)
- Повышение прокальцитонина

Коагуляция:

- Умеренное удлинение МНО, ПТВ
- Тромбоцитопения

Анализ мочи:

- Протеинурия (у 77%)
- Гематурия (у 31-66%)
- Лейкоцитурия
- Цилиндрурия

3. Дифференциальный диагноз желтухи с лихорадкой и острым повреждением почек

При сочетании желтухи, лихорадки и ОПП необходимо дифференцировать:

Инфекционные причины:

- Лептоспироз (болезнь Вейля) — подтвержден положительными Anti-Leptospira IgM и ПЦР. Характерно: контакт с загрязненной водой/животными, конъюнктивальная инъекция, миалгии икроножных мышц, диспропорция между высоким билирубином и умеренно повышенными трансаминазами, высокий СРБ (>50 мг/л), лимфопения
- Тяжелая малярия (Plasmodium falciparum) — критически важно исключить в эндемичных регионах или у путешественников. Характерно:

- Путешествие в эндемичные регионы (Африка, Юго-Восточная Азия)
- Периодическая лихорадка с ознобом
- Желтуха (гемолитическая + гепатоцеллюлярная)
- ОПП, церебральная малярия, ОРДС
- Толстая капля крови — золотой стандарт диагностики.

У данного пациента: толстая капля отрицательная (трехкратно) — малярия исключена

- Геморрагическая лихорадка Денге — характерно:

- Путешествие в эндемичные регионы (Юго-Восточная Азия, Латинская Америка)
- Двухфазная лихорадка ("седловидная")
- Выраженная тромбоцитопения
- Геморрагический синдром, плазмопотеря
- Низкий СРБ (<50 мг/л) — важное отличие от лептоспироза
- Желтуха и ОПП — редко

У данного пациента: экспресс-тест на денге отрицательный, высокий СРБ (245 мг/л) — денге маловероятна

- Желтая лихорадка — характерно:

- Путешествие в эндемичные регионы (Африка, Южная Америка)

- Отсутствие вакцинации
- Двухфазное течение с "периодом ремиссии"
- Желтуха, геморрагический синдром, ОПП
- Брадикардия на фоне лихорадки (симптом Фаже)
- Диагностика: серология, ПЦР

• Острый вирусный гепатит (A, B, C, E) — характерно:

- Цитолитический синдром — АЛТ, АСТ >> билирубина (у данного пациента наоборот)
- Трансаминазы обычно >1000 Ед/л (у пациента 125-165 Ед/л)
- ОПП — редко (только при фульминантном гепатите)
- Миалгии икроножных мышц — не характерны
- Конъюнктивальная инъекция — не характерна
- У данного пациента: серологические маркеры гепатитов отрицательны

• Сепсис с полиорганной дисфункцией — характерно:

- Очаг инфекции (пневмония, инфекция мочевыводящих путей, интраабдоминальная инфекция)
- Гипотензия, тахикардия, тахипноэ
- Желтуха (холестаз сепсиса)
- ОПП (острый тубулярный некроз)
- Положительные посевы крови
- У данного пациента: нет явного очага инфекции, специфический эпидемиологический анамнез

Неинфекционные причины:

• Гемолитико-уремический синдром — характерно:

- Триада: микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения, ОПП
- Предшествующая диарея (типичный ГУС, E. coli O157:H7)
- Шистоциты в мазке крови
- Желтуха — гемолитическая (непрямой билирубин)

У данного пациента: преобладание прямого билирубина — не характерно для ГУС.

- Холемическая нефропатия — ОПП на фоне тяжелой желтухи любой этиологии:
- Прямое токсическое действие билирубина и желчных кислот на почечные канальцы
- Гемодинамическая нестабильность при холестазе
- Может развиваться при любой причине тяжелой желтухи

Задача 10: Инфекционный мононуклеоз

Пациент К., 19 лет, студент университета, проживающий в общежитии, обратился в приемное отделение с жалобами на высокую температуру до 39,5°С, сильную боль в горле, затрудненное глотание, увеличение лимфоузлов на шее, выраженную слабость и желтушность кожи в течение последних 5 дней. Из анамнеза: заболел остро 10 дней назад с появления слабости, недомогания, субфебрильной температуры. Через 3-4 дня присоединились боль в горле, лихорадка до 39°С, увеличение шейных лимфоузлов. 5 дней назад заметил потемнение мочи и желтушность склер. Самостоятельно принимал амоксициллин по рекомендации знакомого в течение 3 дней, после чего появилась распространенная пятнисто-папулезная сыпь на туловище и конечностях. Около 3 недель назад имел близкий контакт (поцелуи) с новой девушкой. Хронических заболеваний не имеет. Алкоголь употребляет эпизодически. Наркотики не употребляет. Объективно: Состояние средней тяжести. Температура 38,6°С. Умеренная иктеричность склер и кожных покровов. Распространенная пятнисто-папулезная сыпь на туловище, спине и конечностях (не зудящая). Сознание ясное, ориентирован, менингеальных знаков нет. Выраженная двусторонняя шейная лимфаденопатия (передние и задние шейные лимфоузлы до 2-2,5 см, эластичные, умеренно болезненные). Пальпируются увеличенные подмышечные лимфоузлы с обеих сторон. Зев гиперемирован, миндалины резко увеличены (III степень), покрыты серовато-белым налетом, не выходящим за пределы миндалин. Петехии на мягком небе.

Печень выступает на 3 см из-под края реберной дуги, умеренно болезненная. Селезенка пальпируется на 4 см ниже реберной дуги, эластичная, безболезненная. Периферических отеков нет.

Лабораторные данные:

- Лейкоциты: 12,8×10⁹/л (норма 4-9)
- Лимфоциты: 68% (норма 20-40%)
- Атипичные мононуклеары: 22% (норма 0%)
- Нейтрофилы: 18%
- Эозинофилы: 2%
- Гемоглобин: 138 г/л
- Тромбоциты: 118×10⁹/л (норма 150-400)
- СОЭ: 28 мм/ч
- Общий билирубин: 85 мкмоль/л (норма <21)
- Прямой билирубин: 52 мкмоль/л
- АЛТ: 285 Ед/л (норма <40)
- АСТ: 195 Ед/л (норма <40)
- ЩФ: 165 Ед/л (норма <120)
- ГГТ: 125 Ед/л (норма <50)
- Альбумин: 38 г/л (норма 35-50)
- МНО: 1,1 (норма 0,9-1,1)
- ЛДГ: 580 Ед/л (норма <250)
- С-реактивный белок: 35 мг/л (норма <5)

Серологические маркеры:

- EBV VCA IgM: положительный
- EBV VCA IgG: положительный
- EBV EBNA IgG: отрицательный
- Anti-HAV IgM: отрицательный
- HBsAg: отрицательный
- Anti-HCV: отрицательный
- Anti-HIV (4-го поколения): отрицательный

- CMV IgM: отрицательный

Мазок из зева: Streptococcus pyogenes — не обнаружен (экспресс-тест и посев)

УЗИ брюшной полости: Печень увеличена (правая доля 158 мм), обычной эхогенности, однородная структура. Желчный пузырь без особенностей, желчные протоки не расширены. Селезенка значительно увеличена — 165 мм (норма до 120 мм), однородной структуры. Свободной жидкости нет.

Вопросы:

1. Какой диагноз наиболее вероятен?
2. Какие клинико-лабораторные признаки характерны для данного заболевания?
3. Проведите дифференциальный диагноз желтухи с лимфаденопатией и атипичными лимфоцитами

Разбор задачи 10

1. Диагноз

Инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна-Барр (EBV), тяжелое течение, желтушная форма, лекарственная экзантема на фоне приема амоксициллина.

Диагноз подтверждается комбинацией:

Эпидемиологический анамнез:

- Возраст 19 лет — пик заболеваемости инфекционным мононуклеозом приходится на 15-24 года (6-8 случаев на 1000 человек в год)
- Проживание в общежитии — коммунальные условия проживания повышают риск
- Близкий контакт (поцелуи) 3 недели назад — типичный путь передачи EBV через слюну ("болезнь поцелуев")
- Инкубационный период 3-4 недели — соответствует типичному для EBV

Клиническая картина (классическая триада):

- Лихорадка (38,6-39,5°C) — у >90% пациентов

- Фарингит/тонзиллит — резко увеличенные миндалины с налетом, боль в горле
- Лимфаденопатия — двусторонняя шейная (передние и задние группы), подмышечная

Дополнительные характерные признаки:

- Петехии на мягком небе — у 25-50% пациентов, патогномоничный признак
- Спленомегалия (165 мм) — у >50% пациентов, развивается практически у всех
- Гепатомегалия (+3 см) — у >10% пациентов
- Желтуха — редкое проявление (у 5-10% госпитализированных пациентов)
- Сыпь после приема амоксициллина — классический признак EBV-инфекции

Лабораторное подтверждение:

- EBV VCA IgM положительный — маркер острой инфекции (появляется рано, сохраняется 4-6 недель)
- EBV VCA IgG положительный — появляется через 2 недели после инфицирования
- EBV EBNA IgG отрицательный — появляется через 6-8 недель, его отсутствие подтверждает первичную (острую) инфекцию
- Лимфоцитоз (68%) с атипичными мононуклеарами (22%) — патогномоничный признак

2. Клинико-лабораторные признаки инфекционного мононуклеоза

Клинические проявления:

Классическая триада (у >50% пациентов):

- Лихорадка — 38-40°C, длительность 1-2 недели
- Фарингит/тонзиллит — выраженная боль в горле, увеличенные миндалины с серовато-белым налетом

- Лимфаденопатия — преимущественно задние шейные лимфоузлы (отличие от стрептококкового фарингита), также передние шейные, подмышечные, паховые

Другие частые симптомы:

- Выраженная слабость, утомляемость — может сохраняться до 6 месяцев
- Головная боль
- Миалгии
- Анорексия, тошнота

Объективные признаки:

- Спленомегалия — у 50-60% пациентов при пальпации, практически у 100% при УЗИ
- Гепатомегалия — у 10-15% пациентов
- Петехии на мягком небе — у 25-50% пациентов (патогномоничный признак)
- Периорбитальный отек — у 10-20% пациентов
- Сыпь — у 5-10% пациентов спонтанно, у 70-100% после приема аминопенициллинов

Лабораторные признаки:

Гематологические изменения:

- Лейкоцитоз (10-20×10^9/л) — у большинства пациентов
- Абсолютный и относительный лимфоцитоз (>50% лимфоцитов) — критерий Хогланда
- Атипичные мононуклеары (лимфоциты) — ≥10% (критерий Хогланда), чувствительность 75%, специфичность 92%. Они представляют собой активированные CD8+ Т-лимфоциты, реагирующие на EBV-инфицированные В-клетки
- Тромбоцитопения — у 25-50% пациентов, обычно легкая (100-150×10^9/л)

- Гемолитическая анемия — редко (у 0,5-3%), обычно холодовая аутоиммунная

Биохимические изменения:

Печеночные показатели:

- Повышение трансаминаз — у 57-62% пациентов
  - Обычно умеренное (2-3× ВГН), редко >5× ВГН
  - Уровни ниже, чем при острых вирусных гепатитах A, B, E
- Повышение ЩФ — у 65% пациентов
- Повышение ГГТ — у 41% пациентов
- Гипербилирубинемия — у 16% пациентов
  - Билирубин 25-51 мкмоль/л — у 15,1%
  - Билирубин >51 мкмоль/л — у 12,0%

Важная особенность желтухи при инфекционном мононуклеозе:

- Пациенты с гипербилирубинемией имеют характерную клиническую картину:
  - Чаще — абдоминальные симптомы (боль в животе, тошнота, рвота)
  - Реже — фарингит, боль в горле
- Гипербилирубинемия ассоциирована с маркерами иммунной активации (высокий лимфоцитоз, повышение IgM, β_2-микроглобулина)
- Билирубин быстро нормализуется
- Другие биохимические изменения:
- Повышение ЛДГ — маркер лимфопролиферации
- Повышение IgM — поликлональная активация B-клеток

Серологическая диагностика:

EBV-специфические антитела:

- VCA IgM — появляется рано, сохраняется 4-6 недель (маркер острой инфекции)
- VCA IgG — появляется через 2 недели, сохраняется пожизненно
- EBNA IgG — появляется через 6-8 недель, сохраняется пожизненно

Интерпретация:

- VCA IgM (+), EBNA IgG (-) = первичная (острая) EBV-инфекция
- VCA IgG (+), EBNA IgG (+) = перенесенная (прошлая) инфекция

3. Дифференциальный диагноз желтухи с лимфаденопатией и атипичными лимфоцитами

При сочетании желтухи, лимфаденопатии и атипичных лимфоцитов необходимо дифференцировать:

Инфекционные причины мононуклеозоподобного синдрома:

- Инфекционный мононуклеоз (EBV) — подтвержден положительными гетерофильными антителами и EBV VCA IgM. Характерно: возраст 15-24 года, фарингит с налетом, задняя шейная лимфаденопатия, петехии на небе, спленомегалия, атипичные мононуклеары ≥10%, умеренное повышение трансаминаз
- Цитомегаловирусный (CMV) мононуклеоз — Характерно:
  - Старший возраст
  - Более длительный продромальный период
  - Менее выраженный фарингит и лимфаденопатия
  - Менее выраженный атипичный лимфоцитоз
  - Гетерофильные антитела отрицательные
  - Диагностика: CMV IgM положительный

У данного пациента: CMV IgM отрицательный — исключен

- Острая ВИЧ-инфекция (острый ретровирусный синдром) — критически важно исключить. Характерно:
  - Мононуклеозоподобный синдром через 2-4 недели после заражения
  - Лихорадка, фарингит, лимфаденопатия, сыпь
  - Гетерофильные антитела отрицательные (редко ложноположительные)
  - Атипичные лимфоциты — менее выражены
  - Диагностика: ВИЧ-тест , ВИЧ RNA

У данного пациента: Anti-HIV отрицательный — исключен (но требуется повторное тестирование через 4-6 недель при сохраняющемся подозрении)

- Токсоплазмоз — Toxoplasma gondii. Характерно:

- Контакт с кошками, употребление сырого мяса
- Генерализованная лимфаденопатия (особенно шейная)
- Фарингит менее выражен
- Гетерофильные антитела отрицательные
- Диагностика: Toxoplasma IgM положительный

• Герпесвирус человека 6 типа (HHV-6) — редкая причина мононуклеозоподобного синдрома у взрослых. Гетерофильные антитела отрицательные.

Острые вирусные гепатиты:

- Острый гепатит A, B, C, E — характерно:
- Цитолитический синдром с очень высокими трансаминазами (>1000 Ед/л, часто >10× ВГН)
- При EBV-мононуклеозе трансаминазы обычно <5× ВГН (у данного пациента 285 Ед/л = 7× ВГН — умеренное повышение)
- Лимфаденопатия и фарингит не характерны
- Атипичные мононуклеары отсутствуют

У данного пациента: серологические маркеры гепатитов отрицательны

Гематологические заболевания:

• Лимфома Ходжкина — может проявляться лимфаденопатией, лихорадкой, ночными потами, потерей веса. Характерно:

- Безболезненная лимфаденопатия
- B-симптомы (лихорадка, ночные поты, потеря веса >10%)
- Желтуха — редко
- Атипичные мононуклеары отсутствуют
- Диагностика: биопсия лимфоузла
- Важно: EBV-инфекция ассоциирована с повышенным риском лимфомы Ходжкина в будущем

• Острый лейкоз — может проявляться лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, лихорадкой. Характерно:

- Бластные клетки в периферической крови

- Панцитопения или лейкоцитоз с бластами
- Диагностика: мазок крови, пункция костного мозга

Другие причины:

- Лекарственная реакция (DRESS-синдром) — характерно:
- Прием медикаментов (антиконвульсанты, аллопуринол, сульфаниламиды)
- Сыпь, лихорадка, лимфаденопатия, эозинофилия
- Поражение печени, почек
- Атипичные лимфоциты могут присутствовать

У данного пациента: сыпь появилась после начала симптомов мононуклеоза и приема амоксициллина — типичная амоксициллиновая экзантема при EBV

Задача 11: Псевдотуберкулез с желтухой

Пациентка Л., 28 лет, работница овощного склада в Приморском крае, обратилась в приемное отделение с жалобами на высокую лихорадку до 39,8°C, озноб, сильную головную боль, боли в животе, тошноту, рвоту, желтушность кожи и склер, а также распространенную ярко-красную сыпь на туловище и конечностях в течение последних 4 дней. Из анамнеза: заболела остро 8 дней назад с появления лихорадки до 38,5°C, головной боли, болей в животе. Через 2 дня присоединились тошнота, рвота, диарея. 4 дня назад появилась желтушность склер и характерная сыпь в виде "перчаток и носков" (ярко-красная эритема на кистях, стопах, периоральной области). В анамнезе: 2 недели назад употребляла немытые овощи (морковь, капусту) прямо на рабочем месте, пила некипяченую воду из колодца. На складе отмечает наличие грызунов. Хронических заболеваний не имеет. Алкоголь не употребляет.

Объективно: Состояние средней тяжести. Температура 39,2°C. Выраженная иктеричность склер и кожных покровов. Характерная сыпь: ярко-красная эритема на кистях рук, стопах, вокруг рта (симптом "перчаток, носков и капюшона"), мелкоточечная сыпь на туловище. Инъекция сосудов склер. Сознание ясное, ориентирована. Увеличенные шейные лимфоузлы с обеих

сторон (до 1,5 см, эластичные, умеренно болезненные). Язык обложен белым налетом, "малиновый" язык с выраженными сосочками. Печень выступает на 2 см из-под края реберной дуги, умеренно болезненная. Селезенка не пальпируется. Болезненность в правой подвздошной области при пальпации. Симптомы раздражения брюшины отрицательные.

Лабораторные данные:

- Лейкоциты: 16,2×10⁹/л (норма 4-9)
- Нейтрофилы: 78% (палочкоядерные 12%)
- Лимфоциты: 15%
- Эозинофилы: 4%
- Гемоглобин: 125 г/л
- Тромбоциты: 95×10⁹/л (норма 150-400)
- СОЭ: 45 мм/ч
- Общий билирубин: 125 мкмоль/л (норма <21)
- Прямой билирубин: 85 мкмоль/л
- АЛТ: 185 Ед/л (норма <40)
- АСТ: 145 Ед/л (норма <40)
- ЩФ: 285 Ед/л (норма <120)
- ГГТ: 195 Ед/л (норма <50)
- Альбумин: 35 г/л (норма 35-50)
- МНО: 1,2 (норма 0,9-1,1)
- Креатинин: 95 мкмоль/л (норма 62-106)
- С-реактивный белок: 125 мг/л (норма <5)
- Прокальцитонин: 2,8 нг/мл (норма <0,5)

Серологические маркеры:

- Anti-Yersinia pseudotuberculosis IgM: положительный (титр 1:320)
- Anti-Yersinia pseudotuberculosis IgG: положительный (титр 1:160)
- Anti-HAV IgM: отрицательный
- HBsAg: отрицательный
- Anti-HCV: отрицательный

- Anti-HIV: отрицательный
- Anti-Leptospira IgM: отрицательный

Бактериологическое исследование:

- Посев кала на Yersinia spp.: положительный (выделена Yersinia pseudotuberculosis серотип O:1a)
- Посев крови: роста микрофлоры нет (предварительный результат через 48 часов)

УЗИ брюшной полости: Печень увеличена (правая доля 155 мм), повышенной эхогенности, однородной структуры. Желчный пузырь без особенностей, желчные протоки не расширены. Селезенка обычных размеров. Увеличенные мезентериальные лимфоузлы до 12-15 мм. Свободной жидкости нет.

Дополнительные данные:

- ПЦР кала на Yersinia pseudotuberculosis: положительная
- Общий анализ мочи: без патологии
- Копрограмма: лейкоциты 15-20 в поле зрения, эритроциты единичные

Вопросы:

1. Какой диагноз наиболее вероятен?
2. Какие клинико-лабораторные признаки характерны для данного заболевания?
3. Проведите дифференциальный диагноз желтухи с лихорадкой, сыпью и лимфаденопатией.

Разбор задачи 11

1. Диагноз

Псевдотуберкулез, вызванный Yersinia pseudotuberculosis серотип O:1a, генерализованная форма с гепатитом, желтухой, экзантемой и мезентериальным лимфаденитом.

Диагноз подтверждается комбинацией:

Эпидемиологический анамнез:

- Работа на овощном складе — профессиональный контакт с потенциально контаминированными овощами

- Употребление немытых овощей (морковь, капуста) — основной путь заражения Y. pseudotuberculosis
- Употребление некипяченой воды из колодца — дополнительный фактор риска
- Наличие грызунов на складе — резервуар инфекции
- Приморский край — эндемичный регион для псевдотуберкулеза в России
- Инкубационный период 1-2 недели — соответствует типичному для псевдотуберкулеза

Клиническая картина (генерализованная форма):

- Характерная экзантема — симптом "перчаток, носков и капюшона" (ярко-красная эритема на кистях, стопах, периоральной области) — патогномоничный признак псевдотуберкулеза
- "Малиновый" язык с выраженными сосочками — характерный признак
- Лимфаденопатия (шейная, мезентериальная)
- Гепатит с желтухой — при генерализованной форме
- Лихорадка, интоксикация

Лабораторное подтверждение:

- Положительная серология — Anti-Yersinia pseudotuberculosis IgM (титр 1:320) и IgG (титр 1:160)
- Выделение возбудителя — посев кала положительный (Y. pseudotuberculosis серотип O:1a)
- ПЦР кала положительная — молекулярное подтверждение

2. Клинико-лабораторные признаки псевдотуберкулеза

Псевдотуберкулез — острое инфекционное заболевание, вызываемое Yersinia pseudotuberculosis, характеризующееся полиморфизмом клинических проявлений.

Характерные клинические признаки псевдотуберкулеза:

- Экзантема (у 15-100% пациентов):

- Симптом "перчаток, носков и капюшона" — характерный признак псевдотуберкулеза
- Ярко-красная эритема на кистях рук, стопах, вокруг рта
- Четкие границы поражения
- Появляется на 2-4 день болезни
- Мелкоточечная сыпь на туловище — напоминает скарлатинозную
- Шелушение кожи в период выздоровления (через 1-2 недели)

• Поражение слизистых:

- "Малиновый" язык — ярко-красный с выраженными сосочками
- Инъекция сосудов склер — гиперемия конъюнктив
- Энантема — точечные высыпания на мягком небе

• Лимфаденопатия:

- Шейная лимфаденопатия — наиболее частая локализация
- Мезентериальная лимфаденопатия — характерна для псевдотуберкулеза
- Лимфоузлы эластичные, умеренно болезненные

• Абдоминальный синдром:

- Боли в животе — чаще в правой подвздошной области
- Тошнота, рвота, диарея — в начальном периоде
- Гепатомегалия — при генерализованной форме

• Лабораторные признаки:

Гематологические изменения:

- Лейкоцитоз (12-20×10^9/л) с нейтрофильным сдвигом
- Тромбоцитопения — у 25-50% пациентов (важный дифференциально-диагностический признак)
- Повышение СОЭ (30-60 мм/ч)

Биохимические изменения при гепатите:

- Умеренное повышение трансаминаз — обычно <5× ВГН (отличие от острых вирусных гепатитов) [7]
- Выраженное повышение холестатических ферментов — ЩФ, ГГТ

- Гипербилирубинемия — преимущественно конъюгированная (прямая)

Воспалительные маркеры:

- Высокий С-реактивный белок (>50 мг/л) — характерен для бактериальной инфекции
- Повышение прокальцитонина — маркер бактериального воспаления

• Диагностика:

Бактериологическая диагностика:

- Посев кала — золотой стандарт, но чувствительность только 25-50%
- Посев крови — редко положительный (только при септической форме)
- Холодовое обогащение — инкубация при +4°С повышает выделение возбудителя

Серологическая диагностика:

- ELISA для определения IgM и IgG к Y. pseudotuberculosis
- Чувствительность серологии: 81,3%
- IgM — появляется рано, сохраняется 2-3 месяца
- IgG — появляется через 1-2 недели, сохраняется до года
- Диагностический титр: IgM ≥1:160, IgG ≥1:200
- Молекулярная диагностика:
- ПЦР кала — высокая чувствительность и специфичность

3. Дифференциальный диагноз желтухи с лихорадкой, сыпью и лимфаденопатией

При сочетании желтухи, лихорадки, характерной сыпи и лимфаденопатии необходимо дифференцировать:

Бактериальные инфекции:

• Псевдотуберкулез (Yersinia pseudotuberculosis) — подтвержден положительной серологией, посевом кала и ПЦР. Характерно: симптом "перчаток, носков и капюшона", "малиновый" язык, мезентериальная лимфаденопатия, употребление немытых овощей, смешанный паттерн гепатита, тромбоцитопения

• Иерсиниоз (Yersinia enterocolitica) — клинически очень похож на псевдотуберкулез. Отличия:

- Менее выраженная экзантема — симптом "перчаток и носков" редок
- Чаще диарея с кровью
- Фактор риска: употребление свинины, молочных продуктов
- Серотипы: O:3, O:9 (vs O:1a при псевдотуберкулезе)
- Диагностика: серология, посев кала

• Лептоспироз — может проявляться желтухой, лихорадкой, сыпью. Характерно:

- Контакт с водой/животными — наводнения, работа в рисовых полях
- Конъюнктивальная инъекция — более выражена
- Миалгии икроножных мышц — патогномоничный признак
- Диспропорция билирубин/трансаминазы — очень высокий билирубин при умеренных трансаминазах
- Острое повреждение почек — характерно для тяжелого лептоспироза
- У данной пациентки: Anti-Leptospira IgM отрицательный — исключен

• Сепсис с холестазом — может проявляться желтухой, лихорадкой. Характерно:

- Очаг инфекции — пневмония, инфекция мочевыводящих путей, интраабдоминальная инфекция
- Гемодинамическая нестабильность — гипотензия, тахикардия
- Холестатический синдром — преобладание ЩФ, ГГТ
- Быстрое разрешение при лечении основной инфекции
- Сыпь и лимфаденопатия не характерны

<u>Вирусные инфекции:</u>

• Инфекционный мононуклеоз (EBV) — может проявляться желтухой, лимфаденопатией, сыпью. Характерно:

- Фарингит с налетом — выраженная боль в горле
- Задняя шейная лимфаденопатия — патогномоничный признак
- Спленомегалия — у >50% пациентов

- Атипичные мононуклеары ≥10% в крови
- Сыпь после аминопенициллинов — у 70-100%

У данной пациентки: нет фарингита, спленомегалии, атипичных лимфоцитов

- Острые вирусные гепатиты (A, B, C, E) — характерно:
- Цитолитический синдром — АЛТ, АСТ >> ЩФ, ГГТ
- Очень высокие трансаминазы (>1000 Ед/л, часто >10× ВГН)
- Сыпь и лимфаденопатия не характерны

У данной пациентки: серологические маркеры гепатитов отрицательны, смешанный паттерн

Другие бактериальные инфекции:

- Скарлатина (Streptococcus pyogenes) — может проявляться лихорадкой, характерной сыпью, "малиновым" языком. Отличия:
- Выраженный фарингит с налетом — основной симптом
- Мелкоточечная сыпь на всем теле, но без симптома "перчаток и носков"
- Бледный носогубный треугольник — характерный признак
- Желтуха не характерна
- Диагностика: экспресс-тест на стрептококк, посев из зева
- Брюшной тиф (Salmonella Typhi) — может проявляться лихорадкой, сыпью, гепатомегалией. Характерно:
- Розеолезная сыпь на туловище (не на конечностях)
- Относительная брадикардия — ЧСС не соответствует температуре
- Лейкопения с лимфоцитозом (у данной пациентки лейкоцитоз)
- Диагностика: посев крови, серология

Задача 12: Аутоиммунный гепатит с желтухой

Женщина 42 лет обратилась в клинику с жалобами на нарастающую слабость, тошноту, потемнение мочи и желтушность кожи и склер в течение последних 3 недель. Также отмечает боли в крупных суставах (коленных, локтевых) и периодический зуд кожи. Из анамнеза: страдает гипотиреозом (принимает левотироксин), других хронических заболеваний не отмечает.

Алкоголь употребляет редко (менее 10 г/день). Недавно завершила 10-дневный курс нитрофурантоина по поводу инфекции мочевыводящих путей (закончила прием 4 недели назад).

Объективный осмотр:

- Состояние средней тяжести
- Желтушность кожи и склер
- Гепатомегалия (печень +3 см из-под края реберной дуги)
- Спленомегалия не определяется
- Асцита нет
- Сосудистых звездочек нет
- Температура 37.2°C

Лабораторные данные:

- АЛТ: 850 МЕ/л (норма <35)
- АСТ: 720 МЕ/л (норма <35)
- Щелочная фосфатаза: 180 МЕ/л (норма <120)
- ГГТ: 95 МЕ/л (норма <40)
- Общий билирубин: 180 мкмоль/л (прямой 140 мкмоль/л)
- Альбумин: 38 г/л
- МНО: 1.4
- IgG: 24 г/л (норма 7-16)
- ANA: 1:320 (положительный)
- SMA: 1:160 (положительный)
- AMA: отрицательный
- Anti-LKM1: отрицательный
- HBsAg, anti-HCV, anti-HAV IgM: отрицательные
- HEV IgM: отрицательный
- Церулоплазмин: в норме
- Альфа-1-антитрипсин: в норме

УЗИ брюшной полости:

- Печень увеличена, диффузно неоднородная

- Желчные протоки не расширены
- Желчный пузырь без конкрементов
- Селезенка нормальных размеров
- Признаков портальной гипертензии нет

Вопросы:

1. Сформулируйте дифференциальный диагноз с обоснованием каждого варианта на основе представленных данных.

Разбор задачи 12

Наиболее вероятные диагнозы:

- Аутоиммунный гепатит 1 типа — наиболее вероятный диагноз на основании выраженного повышения трансаминаз (АЛТ/АСТ >20-кратного превышения нормы), значительного повышения IgG (в 1.5 раза выше нормы), высоких титров ANA (1:320) и SMA (1:160), наличия сопутствующего аутоиммунного заболевания (гипотиреоз), женского пола и отрицательных маркеров вирусных гепатитов.

- Лекарственно-индуцированный аутоиммунноподобный гепатит — важная диагностическая альтернатива, учитывая недавний прием нитрофурантоина, который является одним из наиболее частых препаратов, вызывающих DI-ALH. Латентный период 4 недели соответствует типичному временному интервалу для DI-ALH (1-12 месяцев).

- Вирусный гепатит — хотя стандартные маркеры отрицательны, следует исключить гепатит Е (особенно у женщин), цитомегаловирус и вирус Эпштейна-Барр, которые могут давать схожую клиническую картину.

- Первичный билиарный холангит с перекрестным синдромом — менее вероятен при отрицательном АМА и умеренном повышении щелочной фосфатазы (менее 2-кратного превышения нормы), но требует исключения при биопсии.

Диагнозы, которые нельзя пропустить:

- Болезнь Вильсона — должна быть исключена у всех пациентов моложе 40 лет с острым гепатитом, несмотря на нормальный церулоплазмин (который может быть ложноотрицательным).
- Синдром Бадда-Киари или другая сосудистая патология печени — требует исключения при визуализации.

Задача 13: Малярия.

Мужчина 35 лет обратился в приемное отделение с жалобами на высокую лихорадку с ознобами, сильную головную боль, тошноту, рвоту и желтушность кожи. Симптомы начались 5 дней назад с внезапного озноба и повышения температуры до 40°C. Лихорадка носит интермиттирующий характер с периодами озноба каждые 48 часов. Последние 2 дня заметил потемнение мочи и пожелтение склер.

Эпидемиологический анамнез:

Вернулся из Танзании 10 дней назад, где находился в течение 3 недель по работе (строительный проект в сельской местности). Проживал в палатках, противомалярийную профилактику не принимал. Отмечает множественные укусы насекомых. Ранее малярией не болел. Вакцинация против желтой лихорадки проведена перед поездкой.

Объективный осмотр:

- Состояние средней тяжести, заторможен
- Температура 39.8°C, ЧСС 115/мин, АД 100/65 мм рт.ст., ЧДД 24/мин, SpO_2 94% на комнатном воздухе
- Выраженная желтушность склер и кожи
- Бледность кожных покровов и слизистых
- Конъюнктивальная инъекция без кровоизлияний
- Гепатомегалия (+4 см из-под края реберной дуги, умеренно болезненная)
- Спленомегалия (+3 см из-под края реберной дуги)
- Петехий и геморрагий нет
- Менингеальных знаков нет, ориентирован.

Лабораторные данные:

- Гемоглобин: 8.2 г/дл (норма 13-17)
- Гематокрит: 24%
- Эритроциты: нормохромные, нормоцитарные
- Лейкоциты: 4.2 × 10^9/л (норма 4-10)
- Тромбоциты: 35 × 10^9/л (норма 150-400)
- Ретикулоциты: 8% (повышены)
- Мазок крови: внутриэритроцитарные паразиты, множественные кольцевидные формы, паразитемия 8%
- Общий билирубин: 95 мкмоль/л (прямой 45 мкмоль/л, непрямой 50 мкмоль/л)
- АЛТ: 95 МЕ/л (норма <40)
- АСТ: 145 МЕ/л (норма <40)
- ЩФ: 210 МЕ/л (норма <120)
- Альбумин: 32 г/л
- Креатинин: 180 мкмоль/л (1.5 мг/дл) (норма <115)
- Мочевина: 12 ммоль/л
- Глюкоза: 3.8 ммоль/л
- Лактат: 3.2 ммоль/л (норма <2)
- МНО: 1.3
- Прямая проба Кумбса: отрицательная
- Активность Г6ФД: в норме
- Общий анализ мочи: темная моча, белок ++, эритроциты 10-15 в п/з, гемоглобинурия отсутствует

Экспресс-тест на малярию (RDT):

- HRP2 (P. falciparum): положительный
- pLDH (Pan-Plasmodium): положительный

Вопросы:

1. Сформулируйте дифференциальный диагноз желтухи у данного пациента с учетом эпидемиологического анамнеза и клинико-лабораторных данных.

2. Как отличить малярийную желтуху от вирусного гепатита и других причин гемолитической желтухи у возвращающихся путешественников?

3. Какие дополнительные исследования необходимы для уточнения диагноза и выявления осложнений?

Разбор задачи 13

1. Дифференциальный диагноз

Наиболее вероятный диагноз:

- Тяжелая тропическая малярия с гемолизом и печеночной дисфункцией – наиболее вероятный диагноз на основании недавнего пребывания в эндемичном регионе (Танзания), классической клинической картины (интермиттирующая лихорадка с ознобами каждые 48 часов), выраженной тромбоцитопении (35 × 10^9/л), высокой паразитемии (8%), гепато-спленомегалии, смешанной гипербилирубинемии (как прямой, так и непрямой фракции), анемии с ретикулоцитозом и положительного экспресс-теста на P. falciparum.

Другие важные диагностические возможности:

- Лептоспироз (болезнь Вейля) — должен рассматриваться у путешественников с лихорадкой и желтухой. Характерные признаки включают конъюнктивальную инъекцию (присутствует у пациента), острое почечное повреждение, миалгии и контакт с загрязненной водой. Однако отсутствие субконъюнктивальных кровоизлияний, выраженная спленомегалия и наличие паразитов в мазке крови делают малярию более вероятной.

- Вирусный гепатит (A, B, E) — может вызывать желтуху у путешественников, но обычно характеризуется значительно более высокими трансаминазами (АЛТ/АСТ>1000 МЕ/л), отсутствием выраженной тромбоцитопении и спленомегалии. Соотношение АСТ/АЛТ >2 при малярии помогает дифференцировать от вирусного гепатита.

- Желтая лихорадка — теоретически возможна при поездке в Танзанию, но пациент вакцинирован. Клиника включает более выраженную печеночную недостаточность, геморрагический синдром и отсутствие паразитов в крови.

- Сепсис-ассоциированный холестаз — может развиваться при бактериальной инфекции, но обычно характеризуется более высокой щелочной фосфатазой, преобладанием прямого билирубина, отсутствием гемолиза и выраженным лейкоцитозом (а не лейкопенией).
- Гемолитическая анемия другой этиологии (дефицит Г6ФД, аутоиммунная гемолитическая анемия) — исключается отрицательной пробой Кумбса и нормальной активностью Г6ФД, а также наличием паразитов в крови.
- Лихорадка Денге — может вызывать лихорадку, тромбоцитопению и желтуху у возвращающихся путешественников, но обычно без выраженной спленомегалии и с более низким билирубином.

Рекомендуемое обследование

Предполагается, что собран детальный эпидемиологический анамнез (места пребывания, условия проживания, контакт с водой/животными, профилактика малярии), проведен полный физикальный осмотр и выполнены базовые лабораторные тесты.

Целенаправленный анамнез:

- Уточнить точные даты пребывания в эндемичных регионах и конкретные локации (городские или сельские районы)
- Детализировать все принимаемые медикаменты, включая попытки самолечения
- Выяснить наличие контакта с пресной водой (купание, работа) для оценки риска лептоспироза
- Уточнить характер лихорадки (периодичность, связь с ознобами)

Фокусированное обследование:

- Повторная оценка неврологического статуса каждые 4-6 часов (риск церебральной малярии)
- Оценка признаков дегидратации и перфузии (капиллярное наполнение, диурез)
- Мониторинг дыхательной функции (риск ОРДС)

Первичное обследование:

- Микроскопия толстой и тонкой капли крови — золотой стандарт диагностики малярии для определения вида плазмодия, точной паразитемии и стадий развития паразита (наличие шизонтов указывает на тяжелую малярию). Повторять каждые 12-24 часа для мониторинга ответа на лечение.
- Газы артериальной крови — для оценки ацидоза (дефицит оснований, лактат, бикарбонат), который является важным прогностическим фактором.
- Серологии на лептоспироз (IgM ELISA или MAT) и ПЦР мочи/крови — учитывая клиническую картину и эпидемиологию. Однако лечение не должно откладываться в ожидании результатов.
- Серологии на вирусные гепатиты (HAV IgM, HBsAg, anti-HBc IgM, HEV IgM, HCV) — для исключения вирусного гепатита.
- Рентгенография грудной клетки — для выявления отека легких/ОРДС, который может развиться даже после начала лечения.
- УЗИ брюшной полости — для оценки гепатоспленомегалии, исключения билиарной обструкции и оценки почечной перфузии.
- Посевы крови — бактериальная коинфекция встречается у 5-12% пациентов с тяжелой малярией и ассоциирована с высокой летальностью.

Задача 14: Механическая желтуха

Женщина 68 лет обратилась в приемное отделение с жалобами на прогрессирующую желтушность кожи и склер в течение последних 3 недель, выраженный кожный зуд (особенно ночью), потемнение мочи и обесцвечивание кала. Также отмечает снижение массы тела на 8 кг за последние 2 месяца, периодические тупые боли в эпигастрии и правом подреберье, снижение аппетита. Лихорадки и озноба не было.

Анамнез:

Сахарный диабет 2 типа в течение 15 лет (на метформине и инсулине), артериальная гипертензия. Холецистэктомию не выполняли. Курит 40 лет (1 пачка в день). Алкоголь употребляет редко. Семейный анамнез: отец умер от рака поджелудочной железы в возрасте 72 лет.

Объективный осмотр:

- Состояние средней тяжести, истощена
- Выраженная иктеричность кожи и склер
- Множественные экскориации на коже верхних и нижних конечностей
- Температура 36.8°C, ЧСС 88/мин, АД 135/80 мм рт.ст.
- Живот мягкий, умеренно болезненный в эпигастрии и правом подреберье
- Пальпируемое образование в правом подреберье (увеличенный, безболезненный желчный пузырь) — симптом Курвуазье
- Гепатомегалия (+2 см из-под края реберной дуги, плотная, безболезненная)
- Спленомегалии нет
- Асцита нет
- Периферических отеков нет

Лабораторные данные:

- Гемоглобин: 11.5 г/дл (норма 12-16)
- Лейкоциты: 7.8 × 10^9/л (норма 4-10)
- Тромбоциты: 285 × 10^9/л (норма 150-400)
- Общий билирубин: 285 мкмоль/л (прямой 240 мкмоль/л, непрямой 45 мкмоль/л)
- АЛТ: 185 МЕ/л (норма <35)
- АСТ: 165 МЕ/л (норма <35)
- Щелочная фосфатаза (ЩФ): 680 МЕ/л (норма <120) — 5.7-кратное превышение нормы
- ГГТ: 850 МЕ/л (норма <40) — 21-кратное превышение нормы
- Альбумин: 35 г/л
- МНО: 1.2
- Глюкоза: 9.2 ммоль/л
- СА 19-9: 1850 Ед/мл (норма <37)
- СЕА: 8.5 нг/мл (норма <5)

- Амилаза: 95 МЕ/л (норма <100)
- Липаза: 110 МЕ/л (норма <60, незначительно повышена)
- УЗИ брюшной полости: выраженная дилатация внутрипеченочных желчных протоков (диаметр до 12 мм); расширение общего желчного протока до 18 мм (норма <6 мм); увеличенный, напряженный желчный пузырь без конкрементов; гипоэхогенное образование в области головки поджелудочной железы размером 3.5 × 3.0 см; печень увеличена, структура неоднородная; свободной жидкости нет.

Вопросы:

1. Сформулируйте дифференциальный диагноз механической желтухи у данной пациентки с учетом клинико-лабораторных данных и результатов визуализации.
2. Какие ключевые признаки указывают на механическую (обструктивную) природу желтухи в отличие от паренхиматозной или гемолитической?
3. Какова диагностическая значимость симптома Курвуазье и повышенного СА 19-9 в данном клиническом контексте?

Разбор задачи 14

Дифференциальный диагноз

Наиболее вероятный диагноз:

- Рак головки поджелудочной железы с обструкцией дистального отдела общего желчного протока — наиболее вероятный диагноз на основании безболевой прогрессирующей желтухи, выраженного холестаза (ЩФ в 5.7 раз выше нормы, ГГТ в 21 раз выше нормы), преобладания прямого билирубина (240 из 285 мкмоль/л), положительного симптома Курвуазье (увеличенный безболезненный желчный пузырь), значительного снижения массы тела (8 кг за 2 месяца), образования в головке поджелудочной железы на УЗИ, резко повышенного СА 19-9 (1850 Ед/мл) и факторов риска (курение, сахарный диабет, семейный анамнез рака поджелудочной железы).

Другие злокачественные причины обструкции:

- Холангиокарцинома дистального отдела общего желчного протока — может давать идентичную клиническую картину с безболевой желтухой, расширением желчных протоков и повышением CA 19-9. Дифференцировка от рака поджелудочной железы часто возможна только при КТ/МРТ или биопсии. Холангиокарцинома чаще ассоциирована с первичным склерозирующим холангитом, гепатолитиазом или паразитарными инфекциями.
- Рак ампулы Фатера (ампулярная карцинома) — периампулярная опухоль, которая может вызывать обструкцию как желчного, так и панкреатического протоков. Обычно проявляется желтухой на более ранних стадиях (меньший размер опухоли) и может иметь лучший прогноз, чем рак поджелудочной железы.
- Метастатическое поражение лимфоузлов ворот печени или периампулярной зоны (от рака желудка, толстой кишки, молочной железы, почки, меланомы) — менее вероятно при отсутствии известного первичного очага, но требует исключения.

Доброкачественные причины обструкции:

- Холедохолитиаз (камни общего желчного протока) — наиболее частая доброкачественная причина механической желтухи. Однако против этого диагноза свидетельствуют: отсутствие конкрементов в желчном пузыре на УЗИ, отсутствие лихорадки/болевого синдрома, прогрессирующий характер желтухи без флюктуаций, выраженное снижение массы тела, образование в головке поджелудочной железы и резко повышенный CA 19-9. При холедохолитиазе обычно наблюдается более выраженное повышение АСТ/АЛТ (часто >5-10-кратное), особенно в острой фазе.
- Стриктура общего желчного протока (постоперационная, воспалительная, ятрогенная) — маловероятна при отсутствии холецистэктомии или других операций на желчных путях в анамнезе.

- Хронический панкреатит с компрессией общего желчного протока — может вызывать механическую желтуху, сопровождается рецидивирующими болями в эпигастрии, повышением амилазы/липазы, кальцификацией поджелудочной железы на визуализации и злоупотреблением алкоголем.
- Первичный склерозирующий холангит – хроническое холестатическое заболевание с множественными стриктурами желчных протоков. Обычно ассоциирован с воспалительными заболеваниями кишечника, проявляется в более молодом возрасте, характеризуется чередованием стриктур и дилатаций протоков ("бусы на нитке") на холангиографии. Важно помнить, что ПСХ является фактором риска холангиокарциномы (10-20% пациентов).
- Синдром Мириззи — редкое осложнение холелитиаза, при котором камень в пузырном протоке или шейке желчного пузыря сдавливает общий печеночный проток. Обычно сопровождается болевым синдромом и наличием камней в желчном пузыре.

Ключевые признаки механической желтухи в данном случае:

- Преобладание прямого (конъюгированного) билирубина: 240 из 285 мкмоль/л (84%) указывает на холестатический характер желтухи
- Выраженное повышение холестатических ферментов: ЩФ в 5.7 раз и ГГТ в 21 раз выше нормы, что значительно превышает повышение трансаминаз (АЛТ/АСТ в 4-5 раз)
- Расширение желчных протоков на УЗИ: внутрипеченочные протоки до 12 мм, общий желчный проток 18 мм (норма <6 мм) — прямой признак обструкции
- Обесцвеченный кал и темная моча: классические признаки нарушения поступления билирубина в кишечник
- Кожный зуд: результат накопления желчных кислот в коже при холестазе

Рекомендуемое обследование:

Предполагается, что собран детальный анамнез (включая факторы риска рака поджелудочной железы, предшествующие операции на желчных путях, симптомы воспалительных заболеваний кишечника), проведен полный физикальный осмотр и выполнены базовые лабораторные тесты и УЗИ.

Целенаправленный анамнез:

- Уточнить характер болевого синдрома (постоянный vs колики, связь с приемом пищи)
- Детализировать динамику снижения массы тела и изменения аппетита
- Выяснить наличие симптомов мальабсорбции (стеаторея, диарея)
- Уточнить семейный анамнез онкологических заболеваний (особенно панкреатобилиарной зоны)

Фокусированное обследование:

- Повторная пальпация живота для оценки симптома Курвуазье и исключения асцита
- Оценка нутритивного статуса и признаков мальабсорбции жирорастворимых витаминов
- Поиск признаков метастатического поражения (надключичные лимфоузлы, гепатомегалия)

Первичное обследование:

- КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием (трехфазное сканирование). Позволяет оценить размер и локализацию опухоли, вовлечение сосудов (верхняя брыжеечная артерия/вена, чревный ствол, воротная вена), наличие метастазов в печени, лимфоузлах и брюшине, определить резектабельность.
- Коагулограмма расширенная — оценка дефицита витамина К (удлинение МНО при холестазе), необходима перед инвазивными процедурами.

- Онкомаркеры: повторное определение CA 19-9 после разрешения желтухи (холестаз может ложно повышать CA 19-9), CEA. Рассмотреть определение CA 125 при подозрении на метастазы.
- Молекулярно-генетическое тестирование опухоли (при подтверждении злокачественности) — для выявления клинически значимых мутаций (BRCA1/2, NTRK, MSI-H, KRAS, BRAF), которые могут определять тактику таргетной терапии.

ВМЕСТО ЭПИЛОГА

Вирусные гепатиты в эпоху глобальной элиминации

Завершая изучение этого пособия, важно осознать – врачу любой специальности приходится иметь дело с вирусными гепатитами. Пациенты обследуются на маркеры по разным поводам. Следовательно, не инфекционист, а именно вы – станете первым контактом для пациента, который придет к вам с положительными результатами исследований. И очень важно грамотно объяснить пациенту, с чем именно он столкнулся и как следует поступить. Понимание, верная трактовка результатов и правильная маршрутизация пациента – вот залог его здоровья в будущем. И очень приятно слышать от больных хроническими вирусными гепатитами, что их убедили в возможности и необходимости лечения, направили к инфекционисту врачи-хирурги, урологи, онкологи и другие специалисты.

Сегодня мы являемся свидетелями и участниками одной из самых впечатляющих трансформаций в истории медицины, когда хронические вирусные гепатиты перестали быть неизлечимыми болезнями печени.

Где мы находимся сегодня?

- **Гепатит С**: появление препаратов прямого противовирусного действия произвело революцию и превратило хроническое заболевание в полностью излечимое даже у сложных групп пациентов с циррозом и внепеченочными проявлениями. Терапия стала короткой, безопасной и доступной.
- **Гепатит В** стоит на пороге новой эры. Если раньше мы говорили лишь о долгосрочном подавлении репликации вируса, то сегодня концепция «функционального излечения» (потеря HBsAg) переходит из разряда теоретических в практическую плоскость благодаря новым исследуемым классам препаратов.
- **Гепатит Д**, долгое время считавшийся наиболее тяжелым и трудным для лечения, больше не является приговором. Сегодня благодаря появлению

ингибиторов входа вируса в клетку каждый третий больной имеет шанс на эрадикацию вируса, что радикально меняет прогноз этих пациентов.

Меняется и роль врача. Современный инфекционист или терапевт, занимающийся диагностикой и лечением вирусных гепатитов, может полностью «переписать» судьбу пациента. Ваша задача выходит далеко за рамки достижения устойчивого вирусологического ответа. Вы увеличиваете продолжительность жизни, предотвращаете развитие гепатоцеллюлярного и других раков, управляете метаболическими рисками и возвращаете человека к полноценной жизни.

Данное учебное пособие призвано стать надёжным ориентиром в сложном, но увлекательном мире вирусных гепатитов. Мы надеемся, что изложенные в нём современные представления об этиологии, патогенезе, клинической картине, алгоритмах диагностики и лечения помогут будущим врачам уверенно принимать решения у постели больного и внесут свой вклад в общее дело элиминации этих инфекций. Хочется верить, что за набором серологических маркеров и результатов ПЦР вы научились видеть реального человека, оценивать у него стадию фиброза неинвазивными методами, выявлять внепеченочные проявления, онкологические риски и выбирать персонализированную тактику ведения. Ведь, как справедливо отметил Генеральный директор ВОЗ доктор Тедрос Адханом Гебрейесус 28 июля 2025 года в пресс-релизе по случаю Всемирного дня борьбы с гепатитом: *«Каждые 30 секунд от вызванного гепатитом тяжёлого поражения печени или рака печени умирает один человек. Но у нас имеются инструменты для того, чтобы остановить гепатит».*

В 2026 году Всемирный день борьбы с гепатитом проходил под девизом «Гепатит: давайте разберемся с этим». В своем выступлении Генеральный директор ВОЗ заявил, что барьеры на пути к ликвидации гепатита носят не научный, а политический и финансовый характер. Он призвал мировое сообщество срочно расширить доступ к тестированию и лечению, чтобы преодолеть растущую смертность и выполнить цели по ликвидации вирусного гепатита к 2030 году.

Мы движемся к амбициозной, но достижимой цели Всемирной организации здравоохранения — **элиминации вирусных гепатитов как угрозы общественному здоровью к 2030 году**. Этот глобальный вызов не может быть решен только на уровне министерств или фармацевтических корпораций. Он решается здесь и сейчас: в вашем кабинете при своевременном назначении скрининга, при грамотной расшифровке результатов исследований и при искреннем желании помочь каждому конкретному пациенту, преодолевая стигму и страх перед диагнозом.

Пусть знания, алгоритмы и клинический опыт, представленные в этом пособии, станут вашим надежным компасом в повседневной практике. Помните: за каждым лабораторным показателем, схемой лечения и клиническим случаем стоит живая человеческая жизнь, которую современная медицина уже умеет не просто продлевать, но и качественно сохранять.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богомолов, П. О. Лечение пациентов с хронической HDV-инфекцией – опыт реальной клинической практики в Московской области / П. О. Богомолов, А. О. Буеверов, Н. А. Барсукова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2023. – Т. 21, № 2. – С. 5–14.

2. Вирусные гепатиты : клиника, диагностика, лечение / Н. Д. Ющук, Е. А. Климова, О. О. Знойко [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 304 с. – (Библиотека врача-специалиста). – ISBN 978-5-9704-2128-4.

3. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 11 выпуск / Е. В. Эсауленко, Л. В. Лялина, Г. Ф. Трифонова [и др.]. – Санкт-Петербург : ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2018. – 112 с.

4. Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение / Н. Д. Ющук, Е. А. Климова, О. О. Знойко [и др.]. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 368 с. – (Библиотека врача-специалиста. Инфекционные болезни). – ISBN 978-5-9704-4532-7.

5. Жданов, К. В. Вирусные гепатиты / К. В. Жданов, Ю. В. Лобзин, Д. А. Гусев, К. В. Козлов. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2011. – 304 с. – ISBN 978-5-93929-217-7.

6. Зубкин, М. Л. Смешанная криоглобулинемия при хроническом гепатите С : трансформация представлений в условиях современной противовирусной терапии / М. Л. Зубкин, Т. А. Семененко, В. И. Червинко [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 11, № 3. – С. 138–150.

7. Инфекционные болезни : национальное руководство / под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 1104 с. – (Национальные руководства). – ISBN: 978-5-9704-7481-5.

8. Инфекционные болезни и эпидемиология : учебник / В. И. Покровский, С. Г. Пак, Н. И. Брико, Б.К. Данилкин. – 3-е изд., испр. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 1008 с. – ISBN 978-5-9704-4669-0.

9. Клинические рекомендации. Острый гепатит А (ГА) у взрослых. Год утверждения: 2025 / Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского. – Текст : электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций : [сайт]. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/718_2 (дата обращения: 05.05.2026).

10. Клинические рекомендации. Острый гепатит В (ГВ) у взрослых. Год утверждения: 2024 / Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского. – Текст : электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций : [сайт]. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/672_2 (дата обращения: 05.05.2026).

11. Клинические рекомендации. Острый гепатит С (ОГС) у взрослых. Год утверждения: 2021 / Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского. – Текст : электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций : [сайт]. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/771_1 (дата обращения: 05.05.2026).

12. Клинические рекомендации. Хронический вирусный гепатит D (ХВГD) у взрослых. Год утверждения: 2024 / Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского. – Текст : электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций : [сайт]. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/673_2 (дата обращения: 27.04.2026).

13. Клинические рекомендации. Хронический вирусный гепатит В. Год утверждения: 2024 / Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского. – Текст : электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций : [сайт]. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/900_1 (дата обращения: 28.02.2026).

14. Клинические рекомендации. Хронический вирусный гепатит С. Год утверждения: 2025 / Национальная ассоциация специалистов по инфекционным

болезням имени академика В. И. Покровского. – Текст : электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций : [сайт]. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/516_3 (дата обращения: 16.04.2026).

15. Комплексный алгоритм профилактики печеночной энцефалопатии в послеоперационном периоде трансъюгулярного интрапеченочного портосистемного шунтирования : методические рекомендации / сост. П. А. Дроздов, О. Н. Левина, Ч. С. Павлов [и др.]. – Москва : ММНКЦ им. С. П. Боткина, 2025. – 22 с.

16. Лебединский, К. М. Острая печеночноклеточная недостаточность : патогенез и возможности коррекции / К. М. Лебединский // Практическая онкология. – 2024. – Т. 25, № 2. – С. 102–110.

17. Лукашик, С. П. Острая печеночная недостаточность у взрослых : этиология, клинические проявления, методы коррекции / С. П. Лукашик, И. А. Карпов // Архивъ внутренней медицины. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 171–180.

18. Маевская, М. В. Печеночная энцефалопатия : вопросы, актуальные для клинической практики / М. В. Маевская // Медицинский совет. – 2021. – № 15. – С. 104–108.

19. Михайлов, М. И. Вирусный гепатит С / М. И. Михайлов, Е. Ю. Малинникова, К. К. Кюрегян // Брико, Н. И. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней : в 2 т. / Н. И. Брико, Г. Г. Онищенко, В. И. Покровский. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2019. – Т. 1. – С. 827-845.

20. МР 3.1.0314-23. Эпидемиология. Профилактика инфекционных болезней. Эпидемиологический надзор, лабораторная диагностика и профилактика гепатита Е : методические рекомендации : утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 25.01.2023. – Текст : электронный // Законы, кодексы и нормативно-правовые акты в Российской Федерации : [сайт]. – URL: https://legalacts.ru/doc/mr-310314-23-epidemiologija-profilaktika-infektsionnykh-boleznei-epidemiologicheskii-nadzor-laboratornaja/ (дата обращения: 07.05.2026).

21. Новоселова, А. А. Эпидемиологическая характеристика парентеральных вирусных гепатитов в лечебно-профилактических/медицинских организациях. Аналитический обзор / А. А. Новоселова, А. В. Полянина. – Нижний Новгород : ФБУН ННИИЭМ им. академика И. Н. Блохиной Роспотребнадзора, 2024. – 59 с.

22. О внесении изменений в порядок проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27 апреля 2021 г. № 404н : приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.07.2024 № 378н. – Текст : электронный // Официальный интернет-портал правовой информации : [сайт]. – URL: http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202408190010 (дата обращения: 07.05.2026).

23. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году : Государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. – 368 с.

24. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году : Государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2025. – 424 с.

25. Острые вирусные гепатиты : современные диагностические возможности и терапевтические подходы : учебное пособие / Е. В. Эсауленко, К. Е. Новак, В. В. Басина [и др.]. – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 2020. – 80 с. – (Библиотека педиатрического университета). – ISBN 978-5-907321-85-4.

26. Оценка тяжести состояния пациентов с циррозом печени по шкале MELD (Model for End-stage Liver Disease, 2016) : медицинский калькулятор. – URL: https://medicalc.pro/meld (дата обращения: 16.04.2026).

27. Павлов, Ч. С. Печеночная энцефалопатия : патогенез, клиника, диагностика, терапия / Ч. С. Павлов, И. В. Дамулин, В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26, № 1. – С. 44–53.

28. Пименов, Н. Н. Гепатит С и его исходы в России : анализ заболеваемости, распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции / Н. Н. Пименов, С. В. Комарова, И. В. Карандашова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2018. – Т. 16, № 3. – С. 37–45.

29. Потемкин, И. А. Гепатит Е у доноров крови : распространенность, риски посттрансфузионной инфекции и стратегия скрининга / И. А. Потемкин, К. К. Кюрегян, М. И. Михайлов // Гематология и трансфузиология. – 2025. – Т. 70, № 1. – С. 85–96.

30. Прогноз летальности при циррозе печени по шкале Чайлд-Пью (Child-Pugh): медицинский калькулятор. – URL: https://medicalc.pro/childpew (дата обращения: 16.04.2026).

31. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитами В и С / под ред. В. Т. Ивашкина, Н. Д. Ющука. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 144 с. – ISBN 978-5-9704-3342-3.

32. Сагалова, О. И. Осведомленность врачей-терапевтов и врачей общей практики о гепатите С. Результаты опроса / О. И. Сагалова, А. В. Синеглазова // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 11. – С. 5–12.

33. Санитарные правила и нормы СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» : утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 № 4. – Текст : электронный // Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека : [сайт]. – URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/files/news/SP_infections_compressed.pdf (дата обращения: 07.05.2026).

34. Чуланов, В. П. Бремя вирусного гепатита С в Российской Федерации : от реальной ситуации к стратегии / В. П. Чуланов, В. Н. Городин, О. И. Сагалова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2021. – Т. 19, № 4. – С. 52–63.

35. Al-Busafi, S. A. An Update on the Role of Alanine Aminotransferase in the Detection of Chronic Liver Diseases Relevant to Primary Care / S. A. Al-Busafi, A. Alwassief, M. Al- Azri. – Text : electronic // Oman medical journal. – 2025. – Vol. 40, № 1. – URL: https://www.omjournal.org/articleDetails.aspx?coType=1&aId=3978 (accessed: 08.05.2026).

36. Alfaiate, D. Chronic hepatitis D and hepatocellular carcinoma : A systematic review and meta-analysis of observational studies / D. Alfaiate, S. Clement, D. Gomes [et al.] // Journal of hepatology. – 2020. – Vol. 73, № 3. – P. 533–539.

37. Batbold, E. Towards HDV Elimination Through HBV Vaccination : Global Strategies, Challenges, and Policy Gaps / E. Batbold, N. Dashdorj, F. Zoulim [et al.]. – Text : electronic // Vaccines (Basel). – 2026. – Vol. 14, № 2. – URL: https://www.mdpi.com/2076-393X/14/2/179 (accessed: 08.05.2026).

38. Bethea, E. D. Should we treat acute hepatitis C? A decision and cost effectiveness analysis / E. D. Bethea, Q. Chen, C. Hur [et al.] // Hepatology. – 2018. – Vol. 67, № 3. – P. 837–846.

39. Bhattacharya, D. Hepatitis C Guidance 2023 Update : AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection / D. Bhattacharya, A. Aronsohn, J. Price [et al.]. – Text : electronic // Clinical infectious diseases. – 2023. – May 25. – URL: https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciad319/7179952?login=false (accessed: 08.05.2026).

40. Brantly, A. The role of liver macrophages in viral liver pathogenesis / A. Brantly, K. Yeakle, M. J. Bouchard [et al.]. – Text : electronic // Journal of leukocyte biology. – 2025. – Vol. 117, № 9. – URL: https://academic.oup.com/jleukbio/article/117/9/qiaf088/8173897 ?login=false (accessed: 08.05.2026).

41. Brunetto, M. R. The Natural History of Hepatitis C Virus Infection and Disease in the Era of Curative Therapy with Direct-Acting Antivirals / M. R. Brunetto,

F. Bonino. – Text : electronic // Viruses. – 2025. – Vol. 17, № 3. – URL: https://www.mdpi.com/1999-4915/17/3/319 (accessed: 08.05.2026).

42. Brüggemann Y, Klöhn M, Wedemeyer H, Steinmann E. Hepatitis E virus: from innate sensing to adaptive immune responses / Y. Brüggemann, M. Klöhn, H. Wedemeyer [et al.]. – Text : electronic // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2024. – Vol. 21, № 10. – P. 710–725.

43. Chromy, D. High efficacy of interferon-free therapy for acute hepatitis C in HIV positive patients / D. Chromy, M. Mandorfer, T. Bucsics [et al.] // United European gastroenterology journal. – 2019. – Vol. 7, № 4. – P. 507–516.

44. Ebrahim, A. S. Role of Fibroscan for early detection of hepatocellular carcinoma (HCC) in hepatitis C cirrhotic patients / A. S. Ebrahim, M.A.H. Shehata, S. Abou-saif [et al.]. – Text : electronic // Egyptian journal of radiology and nuclear medicine. – 2020. – Vol. 51. – URL: https://d-nb.info/1217906142/34 (accessed: 08.05.2026).

45. Elkhattib, I. Chronic hepatitis C and the risk for atherosclerotic and cardiomyopathic heart disease / I. Elkhattib, K. W. Raafat, B. Elsayed [et al.]. – Text : electronic // World journal of hepatology. – 2025. – Vol. 17, № 8. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12400435/ (accessed: 08.05.2026).

46. European Association for the Study of the Liver (EASL) Recommendations on Treatment of Hepatitis C : Final update of the series // Journal of hepatology. – 2020. – Vol. 73, № 5. – P. 1170–1218.

47. Fernandes, B. Rheumatologic manifestations of hepatic diseases / B. Fernandes, E. Dias, M. Mascarenhas-Saraiva [et al.] // Annals of gastroenterology. – 2019. – Vol. 32, № 4. – P. 352–360.

48. Gabrielli, F. Treatment Options for Hepatitis A and E : A Non-Systematic Review / F. Gabrielli, F. Alberti, C. Russo [et al.]. – Text : electronic // Viruses. – 2023. – Vol. 15, № 5. – URL: https://www.mdpi.com/1999-4915/15/5/1080 (accessed: 08.05.2026).

49. GBD 2019 Hepatitis B Collaborators. Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990–2019 : a systematic analysis for the Global Burden of

Disease Study 2019 // The lancet. Gastroenterology & hepatology. – 2022. – Vol. 7, № 9. – P. 796–829.

50. Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection. – Geneva : World Health Organization, 2024. – 226 p. – ISBN 978-92-4-009091-0.

51. Gutiérrez-Rojas, L. Patients with severe mental illness and hepatitis C virus infection benefit from new pangenotypic direct-acting antivirals : Results of a literature review / L. Gutiérrez-Rojas, J. J. de la Gándara Martín, L. García Buey [et al.] //Gastroenterologia y hepatologia. – 2023. – Vol. 46, № 5. – P. 382–396.

52. Hepatitis B. – Text : electronic // World Health Organization : [site]. – URL: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b (accessed: 15.02.2026).

53. Hepatitis C. – Text : electronic // World Health Organization : [site]. – URL: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c (accessed: 01.02.2026).

54. Hepatitis D. – Text : electronic // World Health Organization : [site]. – URL: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d (accessed: 15.02.2026).

55. Huynh, T. HCV direct acting antiviral treatment leads to highly durable rates of ALT and AST lower than 30/19 criteria and improved APRI and FIB-4 scores / T. Huynh, S. Ma, K. Q. Hu // Hepatology communications. – 2022. – Vol. 6, № 12. – P. 3496–3504.

56. Ji, C. Y. Chronic hepatitis E : The neglected liver killer / C. Y. Ji, M. M. Gu, L. Huang [et al.] // Hepatobiliary & pancreatic diseases international. – 2025. – Vol. 24, № 6. – P. 607–615.

57. Kanda, T. Recent advances in hepatitis A virus research and clinical practice guidelines for hepatitis A virus infection in Japan / T. Kanda, R. Sasaki-Tanaka, K. Ishii [et al.] // Hepatology research. – 2024. – Vol. 54, № 1. – P. 4–23.

58. Law, M. Antibody Responses in Hepatitis C Infection / M. Law. – Text : electronic // Cold Spring Harbor perspectives in medicine. – 2021. – Vol. 11, № 3. –

URL: https://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/11/3/a036962.long (accessed: 08.05.2026).

59. Lo Re, V. 3rd. State-of-the-Art Review : Hepatitis C / V. Lo Re 3rd, D. Bhattacharya, J. C. Price [et al.] // Clinical infectious diseases. – 2025. – Vol. 81, № 2. – P. e15–e26.

60. Majeed, A. A. Evolving trends in hepatitis A epidemiology : Shifting patterns, emerging risks, and future strategies / A. A. Majeed, M. Sarfraz, A. S. Butt. – Text : electronic // World journal of virology. – 2025. – Vol. 14, № 4. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12754557/ (accessed: 08.05.2026).

61. Manuylov, V. A. Regional, Age, and Sex Patterns of Hepatitis C Virus Infection in Russia : Insights from a 42,000-Participant Serosurvey / V. A. Manuylov, V. A. Gushchin, V. P. Chulanov [et al.]. – Text : electronic // Viruses. – 2025. – Vol. 17, № 12. – URL: https://www.mdpi.com/1999-4915/17/12/1529 (accessed: 08.05.2026).

62. Martinello, M. Management of acute HCV infection in the era of direct-acting antiviral therapy / M. Martinello, B. Hajarizadeh, J. Grebely [et al.] // Nature reviews. Gastroenterology & hepatology. – 2018. – Vol. 15 №. – P. 412–424.

63. Mazzaro, C. Hepatitis B Virus-Related Cryoglobulinemic Vasculitis : Review of the Literature and Long-Term Follow-Up Analysis of 18 Patients Treated with Nucleos(t)ide Analogues from the Italian Study Group of Cryoglobulinemia (GISC) / C. Mazzaro, L. Dal Maso, L. Gragnani [et al.]. – Text : electronic // Viruses. – 2021. – Vol. 13 № 6. – URL: https://www.mdpi.com/1999-4915/13/6/1032 (accessed: 08.05.2026).

64. Miao, Z. Hepatitis D : advances and challenges / Z. Miao, Z. Xie, L. Ren [et al.] // Chinese medical journal. – 2022. – Vol. 135, № 7. – P. 767–773.

65. Migueres, M. Hepatitis A : Epidemiology, high-risk groups, prevention and research on antiviral treatment / M. Migueres, S. Lhomme, J. Izopet. – Text : electronic // Viruses. – 2021. – Vol. 13, № 10. – URL: https://www.mdpi.com/1999-4915/13/10/1900 (accessed: 08.05.2026).

66. Pan, C. Diagnosis and Management of Hepatitis Delta Virus Infection / C. Pan, R. Gish, I. M. Jacobson [et al.] // Digestive diseases and sciences. – 2023. – Vol. 68, № 8. – P. 3237–3248.

67. Pearlman, B. Hepatitis Delta Infection : A Clinical Review / B. Pearlman // Seminars in liver disease. – 2023. – Vol. 43, № 3. – P. 293–304.

68. Quartuccio, L. Validation of the classification criteria for cryoglobulinaemic vasculitis / L. Quartuccio, M. Isola, L. Corazza [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2014. – Vol. 53, № 12. – P. 2209–2213.

69. Rawi, S. Pathogenesis of Thrombocytopenia in Chronic HCV Infection : A Review / S. Rawi, G. Y. Wu // Journal of clinical and translational hepatology. – 2020. – Vol. 8, № 2. – P. 184–191.

70. Sallam, M. Contemporary Insights into Hepatitis C Virus : A Comprehensive Review / M. Sallam, R. Khalil. – Text : electronic // Microorganisms. – 2024. – Vol. 12, № 6. – URL: https://www.mdpi.com/2076-2607/12/6/1035 (accessed: 08.05.2026).

71. Saracco, G. M. Therapy of Chronic Viral Hepatitis : The Light at the End of the Tunnel? / G. M. Saracco, A. Marzano, M. Rizzetto. – Text : electronic // Biomedicines. – 2022. – Vol. 10, № 3. – URL: https://www.mdpi.com/2227-9059/10/3/534 (accessed: 08.05.2026).

72. Sasaki-Tanaka, R. Hepatitis A and E Viruses Are Important Agents of Acute Severe Hepatitis in Asia : A Narrative Review / R. Sasaki-Tanaka, T. Kanda, T. Yokoo [et al.]. – Text : electronic // Pathogens. – 2025. – Vol. 14, № 5. – URL: https://www.mdpi.com/2076-0817/14/5/454 (accessed: 08.05.2026).

73. Schnyder, J. L. Hepatitis A breakthrough infections despite vaccination - a systematic review and meta-analysis / J. L. Schnyder, D. Hutten, B. E. Bache [et al.]. – Text : electronic // International journal of infectious diseases . – 2025. – Vol. 161. – URL: https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(25)00335-2/fulltext (accessed: 08.05.2026).

74. Shi, Y. Hepatitis B Core Antibody Level : A Surrogate Marker for Host Antiviral Immunity in Chronic Hepatitis B Virus Infections / Y. Shi, Z. Wang, S. Ge

[et al.]. – Text : electronic // Viruses. – 2023. – Vol. 15, № 5. – URL: https://www.mdpi.com/1999-4915/15/5/1111 (accessed: 08.05.2026).

75. Songtanin, B. Burden, Outcome, and Comorbidities of Extrahepatic Manifestations in Hepatitis B Virus Infections / B. Songtanin, N. Chaisrimaneepan, R. Mendóza [et al.]. – Text : electronic // Viruses. – 2024. – Vol. 16, № 4. – URL: https://www.mdpi.com/1999-4915/16/4/618 (accessed: 08.05.2026).

76. Songtanin, B. Burden, Outcome, and Comorbidities of Extrahepatic Manifestations in Hepatitis C Virus Infection / B. Songtanin, K. Nugent. – Text : electronic // Biology (Basel). – 2022. – Vol. 12, № 1. – URL: https://www.mdpi.com/resolver?pii=biology12010023(accessed: 08.05.2026).

77. Soriano, V. Occult hepatitis B infection – unveiling clinical burden and new diagnostic strategies / V. Soriano, R. González, L. Barea [et al.] // Expert review of gastroenterology & hepatology. – 2026. – Vol. 20, № 2. – P. 71–80.

78. Tani, J. Extrahepatic Cancer Risk in Patients with Hepatitis C Virus Infection Treated with Direct-Acting Antivirals / J. Tani, T. Masaki, K. Oura [et al.]. – Text : electronic // Microorganisms. – 2024. – Vol. 12, № 9. – URL: https://www.mdpi.com/resolver?pii=microorganisms12091926 (accessed: 08.05.2026).

79. Toma, D. Hepatitis C Virus : Epidemiological Challenges and Global Strategies for Elimination / D. Toma, L. Anghel, D. Patras [et al.]. – Text : electronic // Viruses. – 2025. – Vol. 17, № 8. – URL: https://www.mdpi.com/resolver?pii=v17081069 (accessed: 08.05.2026).

80. Topi, S. Hepatitis C Virus : History and Current Knowledge / S. Topi, E. Gaxhja, I. A. Charitos [et al.] // Gastroenterology insights. – 2024. – Vol. 15, № 3. – P. 676–707.

81. Vento, S. Acute liver failure in low-income and middle-income countries / S. Vento, F. Cainelli // The lancet. Gastroenterology & hepatology. – 2023. – Vol. 8, № 11. – P. 1035–1045.

82. Wedemeyer, H. 144 Weeks of bulevirtide monotherapy for chronic hepatitis D : Final and posttreatment results from a Phase 3 randomized trial / H.

Wedemeyer, S. Aleman, A. Blank [et al.]. – Text : electronic // Journal of hepatology. – 2026. – Apr 9. – URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827826002011 (accessed: 08.05.2026).

83. Yucuma, D. Natural history of chronic hepatitis B in untreated adults without cirrhosis according to baseline hepatitis B virus DNA and alanine aminotransferase concentrations : a systematic review and meta-analysis / D. Yucuma, A. Rakover, Z. I. Warsop [et al.] // The lancet. Gastroenterology & hepatology. – 2026. – Vol. 11, № 5. – P. 380–396.

84. Zanone, M. M. Peripheral neuropathy after viral eradication with direct-acting antivirals in chronic HCV hepatitis : A prospective study / M. M. Zanone, C. Marinucci, A. Ciancio [et al.] // Liver international. – 2021. – Vol. 41, № 11. – P. 2611–2621.

85. Zhang, J. Z. The impact of chronic hepatitis B and chronic hepatitis C on sexual function : a systematic review and meta-analysis / J. Z. Zhang, J. Zheng, Y. P. Zhang [et al.]. – Text : electronic // Reproductive health. – 2025. – Vol. 23, № 1. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12849273/ (accessed: 15.02.2026).

86. Zhang, Z. New insights into HDV persistence : The role of interferon response and implications for upcoming novel therapies / Z. Zhang, S. Urban // Journal of hepatology. – 2020. – Vol. 74, № 3. – P. 686–699.

87. Zignego, A. L. Cryoglobulinemia : An update on classification, pathophysiology, clinical presentation, and management / A. L. Zignego, L. Gragnani, M. Visentini [et al.] // Journal of internal medicine. – 2026. – Vol. 299, № 2. – P. 196–215.

Учебное издание

Конькова-Рейдман Алена Борисовна
Сагалова Ольга Игоревна
Печёнкина Наталья Владимировна
и др.

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

Учебное пособие

ISBN 978-5-6056751-3-6

ISBN 978-5-6056751-3-6



В авторской редакции.

Подписано в печать 21.07.2026.
Формат 60×84 1/16. Усл. печ. л. 21,51. Уч.-изд. л. 14,26.
Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman cyr.
Печать лазерная. Тираж 100 экз. Заказ № 3077/26.

Подготовлено к печати в издательском центре «Титул»
Тел.: +7 351 215-04-15, +7 351 230-67-37; e-mail: titul74@inbox.ru

Отпечатано в ПЦ «ПРИНТМЕД»
454080, г. Челябинск, ул. Энтузиастов, 25а
Тел. +7 351 230-67-37; e-mail: rinmed@mail.ru