

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра инфекционных болезней

Е. И. РОМАНОВА, Е. Л. КРАСАВЦЕВ

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

**Учебно-методическое пособие
по инфекционным болезням для студентов 4, 5 и 6 курсов
всех факультетов медицинских вузов
и врачей-инфекционистов**

**Гомель
ГомГМУ
2014**

УДК 616.36-07(072)

ББК 54.13:53.4я7

Р 69

Рецензенты:

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры инфекционных болезней
Белорусской медицинской академии последипломного образования

Н. В. Голобородько;

кандидат биологических наук,
ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики
Республиканского научно-практического центра
радиационной медицины и экологии человека

А. В. Воропаева

Романова, Е. И.

Р 69 Дифференциальная диагностика заболеваний печени: учеб.-метод. пособие по инфекционным болезням для студентов 4, 5 и 6 курсов всех факультетов медицинских вузов и врачей-инфекционистов / Е. И. Романова, Е. Л. Красавцев. — Гомель: ГомГМУ, 2014. — 60 с.
ISBN 978-985-506-632-4

В учебно-методическом пособии представлены современные данные дифференциальной диагностики симптомокомплекса гипербилирубинемии, симптомокомплекса гепатомегалии, симптомокомплекса портальной гипертензии, симптомокомплекса острой и хронической печеночноклеточной недостаточности.

Предназначено для студентов 4, 5 и 6 курсов всех факультетов медицинских вузов и врачей-инфекционистов.

Утверждено и рекомендовано к изданию научно-методическим советом учреждения образования «Гомельского государственного медицинского университета» 30 декабря 2013 г., протокол № 10.

УДК 616.36-07(072)

ББК 54.13:53.4я7

ISBN 978-985-506-632-4

© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
1. СИМПТОМОКОМПЛЕКСЫ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЙ (ЖЕЛТУХИ)	4
1.1. Надпеченочные (гемолтиические) желтухи	6
1.2. Печеночные (паренхиматозые) желтухи.....	10
1.2.1. Вирусные гепатиты	11
1.2.1.1. Вирусные гепатиты с фекально-оральным механизмом передачи	11
1.2.1.2. Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи	15
1.2.2. пигментные гепатозы	28
1.2.3. Поражения печени, вызванные вирусами простого герпеса 1 или 2 типов	31
1.2.4. Цитомегаловирусный гепатит.....	31
1.2.5. Инфекционный мононуклеоз	32
1.2.6. Иерсиниозы	33
1.2.7. Лептоспироз, малярия, бруцеллез.....	33
1.2.8. Острый алкогольный гепатит, лекарственные поражения печени	35
1.3. Подпеченочные желтухи.....	38
2. СИМПТОМОКОМПЛЕКС ГЕПАТОМЕГАЛИЙ.....	40
3. СИМПТОМОКОМПЛЕКС НАРУШЕНИЯ ПОРТАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННОГО ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ	48
4. СИМПТОМОКОМПЛЕКС ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.....	50
Литература	60

ВВЕДЕНИЕ

В практике врача большое значение имеют следующие симптомокомплексы, из которых складывается клиническая картина важнейших заболеваний печени:

1. Симптомокомплексы гипербилирубинемий (желтухи).
2. Симптомокомплекс гепатомегалии.
3. Симптомокомплекс портальной гипертензии.
4. Симптомокомплексы острой и хронической печеночной недостаточности.

1. СИМПТОМОКОМПЛЕКСЫ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЙ (ЖЕЛТУХИ)

Симптомокомплексы гипербилирубинемий — патологическое состояние, характеризующееся нарушением равновесия между образованием и выделением билирубина, основным клиническим признаком которых является желтуха. Обмен билирубина представляет сложный многоэтапный процесс, направленный на его обезвреживание и выведение. Образование билирубина происходит в процессе гемолиза эритроцитов и разрушения гемоглобина. В физиологических условиях каждые сутки гемолизируется примерно 1 % от общего количества циркулирующих эритроцитов. Продолжительность их жизни у человека составляет 100–130 дней. При этом разрушается 6–7 г гемоглобина, из которых образуется 200–250 мг билирубина. Это количество и выводится в течение суток. При накоплении в организме билирубин, благодаря высокой липофильности, легко проникает в ткани, особенно в ЦНС, и может оказывать токсическое действие.

В жидких средах организма, в частности в крови, билирубин практически нерастворим.

Билирубин, образующийся вне печени, называют свободным неконъюгированным, непрямым билирубином. Для его переноса требуются носители, которыми служат белки, главным образом альбумин плазмы. Связывающая емкость альбумина весьма велика — 1 г связывает 15–16 мг билирубина. Следовательно, при нормальном содержании альбумина (40 г/л), даже при самой интенсивной желтухе, обеспечивается полное связывание билирубина. Образование альбумин-билирубиновых комплексов — один из основных механизмов, предупреждающих отложение билирубина в тканях.

Последующие отложения билирубина происходят в гепатоцитах. Они включают три последовательных процесса:

- захват билирубина печеночными клетками;
- конъюгация (связывание) свободного билирубина глюкуроновой кислотой;
- экскреция конъюгатов в желчные каналы.

Захват осуществляется через мембрану синусоидального полюса гепатоцитов после предварительной диссоциации альбумин-билирубинового комплекса. Внутри печеночных клеток билирубин соединяется с одним или двумя остатками глюкуроновой кислоты при участии фермента глюкоронилтрансферазы (конъюгированный, прямой билирубин). Связывание билирубина с глюкуроновой кислотой представляет собой естественный процесс детоксикации печенью ряда веществ. Это ферментзависимая реакция, катализируемая системой глюкоронилтрансфераз. В отличие от свободного билирубина, билирубинглюкорониды высоко растворимы, что и обеспечивает возможность их экскреции в желчные капилляры. Затем билирубин-глюкоронидный комплекс проникает через билиарную мембрану гепатоцита и в составе желчи выводится по внутрипеченочной и внепеченочной желчевыделительной системе.

Связанный (конъюгированный) билирубин по системе желчных ходов попадает в кишечник, где под влиянием дегидрогеназ кишечной микрофлоры восстанавливаются в уробилиноген и стеркобилиноген.

В тонкой кишке уробилиногены, в отличие от билирубина, частично всасываются и через систему портальной вены попадают в печень, где трансформируются в дипирролы или вновь реэксcretируются в желчь. Такая кишечно-печеночная циркуляция уробилиногенов представляет нормальный механизм их обмена, препятствующий поступлению в кровь. При нарушении процесса реэксcretции, также и при избыточном образовании, уробилиногены поступают в кровь и частично проникают в мочу.

Почечная экскреция билирубина представляет компенсаторный механизм. В физиологических условиях, при циркуляции в крови преимущественно свободного билирубина, почки не участвуют в его выведении. Соответственно, в норме билирубин в моче не обнаруживается. Минимальное (пороговое) содержание конъюгатов билирубина в крови, при котором они начинают обнаруживаться в моче, составляет в среднем 34 мкмоль/л.

Стеркобилиноген, в основном выделяемый с калом, превращается в прямой кишке и вне ее в стеркобилин, который придает калу его нормальную окраску.

Нарушение в отдельных звеньях обмена билирубина, а тем более комбинированные нарушения, могут привести к возникновению гипербилирубинемии. При повышении содержания общего билирубина в сыворотке крови выше 34,2 мкмоль/л (норма 8,5–20,5 мкмоль/л) развивается желтуха.

Гипербилирубинемия возникает при повышенном образовании билирубина, а также при нарушении его транспорта в клетки печени и экскретировании этими клетками или при нарушении процесса связывания свободного билирубина (глюкуронирование, сульфирование и т. д.). Свободный (неконъюгированный) билирубин малорастворим и токсичен, он обезвреживается в печени путем образования растворимого диглюкорони-

да — парного соединения билирубина с глюкуроновой кислотой (конъюгированного или прямого билирубина).

Высокие концентрации билирубина угнетают процессы окислительного фосфорилирования и снижают потребление кислорода, что приводит к повреждению тканей. Токсическое действие высоких концентраций билирубина проявляется поражением центральной нервной системы, возникновением очагов некроза в паренхиматозных органах, подавлением клеточного иммунного ответа, развитием анемии вследствие гемолиза эритроцитов и др.

Углубление знаний об образовании и обмене билирубина способствовало популярности патогенетической классификации, согласно которой выделяют:

- *предпеченочные желтухи;*
- *печеночные желтухи;*
- *постпеченочные желтухи.*

В отечественной литературе аналогичные по механизму возникновения желтухи рассматриваются как *надпеченочная (гемолитическая), печеночная (паренхиматозная) и подпеченочная (механическая) желтухи.*

1.1. Надпеченочные (гемолитические) желтухи

Обусловлены чрезмерным образованием билирубина в результате патологически усиленного гемолиза эритроцитов и их незрелых предшественников, превышающим способность печени к его выведению. Сокращение продолжительности жизни эритроцитов сопровождается разрушением повышенных количеств гемоглобина и накоплением в крови свободной (непрямой) фракции билирубина.

В начальной стадии гемолиза гипербилирубинемии может не быть, поскольку печень способна метаболизировать и выделять в желчь билирубин в количестве, превышающем в 3–4 раза его продукцию в физиологических условиях. Надпеченочная (гемолитическая) гипербилирубинемия, или желтуха, развивается тогда, когда исчерпываются резервные возможности печени. При средней степени гемолиза гипербилирубинемия обусловлена, главным образом, неконъюгированным билирубином, а при массивном гемолизе — неконъюгированным и конъюгированным билирубином. Последний может вызывать гипербилирубинурию. Неконъюгированный билирубин не проникает через здоровый почечный фильтр и не появляется в моче.

Клиническое значение имеет разграничение гемолитических анемий с печеночными и подпеченочными желтухами. Гемолитические желтухи различного генеза имеют ряд общих симптомов, позволяющих легко отличить ее от других видов желтух:

1. Умеренная желтушность склер и кожи наряду с более или менее выраженной бледностью.

2. Увеличение селезенки.

3. Отсутствие ахоличного кала.
4. Увеличение числа ретикулоцитов в крови и повышенный костно-мозговой эритропоэз.

Отсутствие клинико-биохимических синдромов паренхиматозного поражения печени (мезенхимально-воспалительного, цитолиза и холестаза).

Выделяют различные варианты гемолитических желтух:

1. Гемолитическая болезнь новорожденных, проявляется уже при рождении ребенка, с первых часов жизни и может быть обусловлена несовместимостью по резус-фактору, реже по системе АВО или другим группам.

2. Врожденные гемолитические желтухи: Минковского – Шоффара (микросфероцитарная анемия); обусловленные дефектами эритроцитарных энзимов (например, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназой эритроцитов) и др.

3. Приобретенные гемолитические анемии (гемолитическая желтуха при малярии и др.).

Патогенез наследственных гемолитических анемий различен. Выделяют анемии, связанные с нарушением структуры мембраны эритроцитов, активности их ферментов.

Наследственная микросфероцитарная анемия (Минковского – Шоффара) обусловлена наследственным дефектом в структуре белков мембраны эритроцитов. Клинические проявления болезни обусловлены внутриклеточным распадом эритроцитов и складываются из желтухи, увеличения селезенки, анемии, склонности к образованию камней в желчном пузыре. Увеличение печени не характерно для микросфероцитоза. Достаточно часто при осмотре больных обнаруживают деформацию черепа (башенный череп), высокое небо, короткий мизинец.

Наиболее тяжелые формы болезни проявляются уже в первые месяцы после рождения. Чаще клиническая симптоматика определяется в подростковом возрасте или у взрослых людей. Заболевание протекает в виде периодических кризов, сменяющихся более или менее длительными ремиссиями. Для диагностики решающее значение при описанном клиническом симптомокомплексе имеют гипербилирубинемия за счет непрямого билирубина, повышение уровня стеркобилиногена в моче и кале, нормохромная анемия, снижение осмотической резистентности эритроцитов, ретикулоцитоз, микросфероцитоз.

Ферментопатические гемолитические желтухи развиваются при наследственных гемолитических анемиях, обусловленных дефицитом ферментов, участвующих в обмене эритроцитов. В настоящее время известно более 20 различных реакций в обмене эритроцитов, блокада которых вызывает преждевременный гемолиз. Все наследственные гемолитические анемии несфероцитарного типа являются по своей природе ферментопатиями эритроцитов.

Наследственная гемолитическая анемия, обусловленная дефицитом активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах, как правило, не проявляется клинически без специальной провокации кризов. Гемоли-

тические кризы возникают при приеме хинина, акрихина, сульфаниламидов, нитрофуранов, тубазида, фтивазида, викасола, ацетилсалициловой кислоты. Побочное действие лекарств начинается на 4–5 день после приема. Гемолитический криз сопровождается желтухой, лихорадкой, выделением мочи черного или бурого цвета, изредка развивается почечная недостаточность. Критериями диагностики являются указания на семейный анамнез (наследуется по мужской линии), выявление связи внутрисосудистого гемолиза с приемом медикаментов, определение дефицита активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах.

Другие формы ферментопатических гемолитических желтух обусловлены недостатком глутатионредуктазы, дифосфоглицеромутаза, пируваткиназы, глюкозофосфатизомеразы, фосфофруктокиназы и др. Недостаток ферментов блокирует процесс гликолиза эритроцитов, приводя к преждевременному их разрушению, изменению формы и величины, но без микросфероцитоза.

Гемоглобинопатии — заболевания, в основе которых лежит нарушение структуры белковой части гемоглобина — глобина. Гемоглобинопатии включают в себя гемоглобинозы и талассемии. Гемоглобинозы связаны с присутствием аномальных гемоглобинов вследствие изменения в последовательности одной или нескольких аминокислот в первичной структуре альфа- или бета-полипептидных цепей. Это приводит к изменению функции гемоглобина. Гемоглобинозы с аномальными гемоглобинами HbS, HbC, HbE, HbD широко распространены в Африке, Южной Азии, средиземноморских странах.

Гемоглобиноз S (дрепаноцитоз) сопровождается клиникой тяжелой формы серповидно-клеточной анемии у гомозиготов, эритроциты которых содержат 75–100 % HbS. Болезнь чаще проявляется в первый год жизни в виде гемолитической желтухи с выраженной анемией, остеопорозом, деформацией костей, образованием камней в желчных путях. Болезнь протекает в виде кризов, во время которых параллельно с анемией, гепатолиенальным синдромом обнаруживают тромбозы мезентериальных и мозговых сосудов.

Гетерозиготное носительство гена патологического HbS гемоглобина не имеет тяжелых клинических проявлений, только у незначительного процента пациентов встречается гемолитическая желтуха. Значительное количество серповидных эритроцитов образуется в более поздние сроки.

Диагностика основывается на выявлении серповидных эритроцитов, обнаруживаемых в большом количестве в обычном мазке крови у гомозиготных носителей, а у гетерозиготных носителей лишь при специальной обработке.

Талассемии. В основе патогенеза лежит наследственное снижение способности к синтезу альфа- или бета-цепи глобина. В соответствии с этим различают два варианта болезни — альфа- и бета-талассемию. Тяжесть болезни определяется количеством гемоглобина F и особенностями наследственности. Наиболее тяжело болезнь протекает у гомозиготных носителей бета-талассемии. Угнетение синтеза бета-цепей у гомозиготов может быть настолько сильным, что синтез HbA 1 полностью подавляется и

весь гемоглобин представлен HbA 2 и HbF. Основные клинические проявления — это желтуха, гепатолиенальный синдром, деформация черепа и длинных трубчатых костей, прогрессирующая гипохромная анемия с базофильной зернистостью эритроцитов.

Для правильной диагностики бета-талассемии решающее значение имеет электрофоретическое исследование гемоглобина и количественное определение HbF.

Приобретенные гемолитические желтухи развиваются вследствие распада нормальных эритроцитов, причинами которого могут стать аутоиммунный гемолиз, воздействие инфекций и гемолитических ядов.

Наиболее часто среди приобретенных гемолитических анемий встречаются аутоиммунные гемолитические анемии. При этих формах анемии антитела вырабатываются против антигенов собственных неизмененных эритроцитов. В зависимости от направленности антител выделяют аутоиммунные гемолитические анемии с антителами против антигена эритроцитов периферической крови и их предшественников в костном мозге.

По этиологическому принципу аутоиммунные гемолитические анемии подразделяют на идиопатические и симптоматические (при гемобластозе, системной красной волчанке, раке, аутоиммунном гепатите).

По серологическому признаку различают анемии, вызванные неполными тепловыми агглютинидами, тепловыми гемолизинами, полными холодовыми агглютинидами, холодовыми двухфазными гемолизинами. Гемолизиновые формы аутоиммунных гемолитических анемий сопровождаются внутрисосудистым гемолизом.

Аутоиммунные гемолитические анемии имеют сходную симптоматику независимо от формы. Болезнь начинается остро или подостро на фоне полного благополучия: появляется нарастающая слабость, боль в пояснице, в области сердца, одышка, сердцебиение, может быть лихорадка. Очень быстро нарастает желтуха, которая первоначально может быть принята за острый вирусный гепатит. При подостром течении желтухе предшествуют артралгии, субфебрильная температура, боль в животе. Более чем у половины больных отмечается нарастающая спленомегалия. Критериями достоверного диагноза служат положительные пробы Кумбса и агрегатагглютинирующая проба.

Для дифференциальной диагностики надпеченочных желтух вполне информативны следующие клинические данные.

Критерии дифференциального диагноза с надпеченочными (гемолитическими) желтухами:

— указания о перенесенных анемиях, иных заболеваниях, протекающих с усиленным гемолизом (отравления, посттрансфузионные осложнения), массивных кровоизлияниях;

— клинические проявления анемии (головокружение, потливость, бледность кожи и слизистых оболочек);

- желтуха лимонного оттенка, не интенсивная, протекающая без холурии, ахолии;
- отсутствие клинически выраженного преджелтушного периода;
- отсутствие зуда;
- снижение показателей содержания эритроцитов, гемоглобина;
- умеренная гипербилирубинемия, преимущественно за счет свободного билирубина;
- резко положительная реакция на уробилин при отрицательной реакции на билирубин.

1.2. Печеночные (паренхиматозные) желтухи

Обусловлены повреждением гепатоцитов и желчных капилляров вследствие воспалительного (гепатиты, циррозы) или токсического (отравления химическими веществами, непереносимость лекарств и т. п.) гепатоцеллюлярного поражения. Пораженные гепатоциты не способны полностью улавливать из крови билирубин, связывать его с глюкуроновой кислотой и выделять его в желчные капилляры. В результате в сыворотке крови увеличивается содержание неконъюгированного (непрямого) билирубина. Кроме того, при дистрофии печеночных клеток наблюдается обратная диффузия конъюгированного (прямого) билирубина из желчных канальцев в кровеносные капилляры. Этот патологический механизм обуславливает повышение в сыворотке крови уровня конъюгированного (прямого) билирубина, а также гипербилирубинурию и уменьшение выделения стеркобилина в кале.

Также при паренхиматозных поражениях печени резко снижается способность печеночных клеток захватывать желчные кислоты из крови, в результате чего они накапливаются в крови и выделяются с мочой.

К паренхиматозным желтухам относят:

- гепатит вирусной этиологии (вирус гепатита А, В, С, Д и др.; ЦМВ; ВПГ 1 и 2 тип; вирус герпес-зостер; вирусы коксаки и ЕСНО; реовирус тип 3; парвовирус В19; ВИЧ);
- гепатиты бактериальной этиологии (сифилис, туберкулез, листериоз, лептоспироз и др.);
- простейшие (амебиаз, висцеральный лейшманиоз, малярия, токсоплазмоз и др.);
- грибы (кандиды, аспергиллы и др.);
- гельминты (эхонококкоз, токсокароз, дифиллоботриоз, описторхоз и др.);
- гепатит, обусловленный токсическими факторами (парентеральное питание, сепсис и эндотоксинемия, лекарственные поражения печени, алкогольные поражения печени и др.);
- аутоиммунные поражения печени.

В зависимости от механизма патологического процесса в гепатоците выделяют 3 вида печеночной желтухи:

- печеночно-клеточную желтуху;
- холестатическую желтуху;
- ферментопатическую желтуху.

Печеночно-клеточная желтуха — один из самых частых вариантов острых и хронических заболеваний печени. Она может наблюдаться при острых вирусных гепатитах, инфекционном мононуклеозе, лептоспирозе, токсических, лекарственных, алкогольных и аутоиммунных поражениях печени, хроническом вирусном гепатите, циррозе, гепатоцеллюлярной карциноме.

1.2.1. Вирусные гепатиты

Вирусные гепатиты — группа заболеваний, вызываемых гепатотропными вирусами, которые могут протекать циклически (острый инфекционный процесс) и ациклически (хронический инфекционный процесс), исходами которых могут быть полное выздоровление, выздоровление с остаточными явлениями, цирроз или первичный рак печени.

По механизму передачи все гепатиты делят на 2 группы:

- гепатиты с фекально-оральным механизмами передачи – вирусный гепатит А (далее ВГА), вирусный гепатит Е (далее ВГЕ);
- гепатиты с парентеральным механизмом передачи — вирусный гепатит В (далее ВГВ), вирусный гепатит С (далее ВГС), вирусный гепатит Д (далее ВГД), вирусный гепатит G (далее ВGG), вирусный гепатит ТТ (далее ВГТТ), вирусный гепатит SEN (далее ВGSEN), вирусный гепатит NF (далее ВGNF).

1.2.1.1. Вирусные гепатиты с фекально-оральным механизмом передачи

Вирусный гепатит А

Вирус гепатита А — HAV (открыт S. Freistone и соавт. в 1973 г., относится к роду энтеровирусов 72 типа, семейству пикорнавирусов. Генетический материал представлен однонитчатой РНК, имеет один серотип и семь генотипов. В Республике Беларусь установлена циркуляция генотипа IA (доминирующий), IB и IIIA. Во внешней среде относительно устойчив, сохраняет свою жизнеспособность при температуре минус 20 °C — до нескольких лет, при температуре 18–20 °C — от 7 дней до нескольких недель, в воде водоемов — от 3 до 10 месяцев, в фекалиях человека — до 30 суток. Источником вируса гепатита А является лица с клинически выраженными, субклиническими и иннапарантными формами заболевания. Выявить вирус гепатита А можно из крови в первые дни заболевания, из фекалий — через 2–4 недели после инфицирования. Пик выделения вируса гепатита А с фекалиями отмечается за 7–12 дней до первых клинических проявлений заболевания. В начале желтушного периода выделение вируса гепатита А резко снижается, в среднем период выделения вируса составля-

ет 14–21 день. Механизм заражения вирусом гепатита А — фекально-оральный. В период циркуляции вируса в крови возможна реализация парентерального механизма заражения.

Пути передачи инфекции:

- водный (основной);
- пищевой;
- контактно-бытовой.

Факторами передачи вируса гепатита А являются: вода, пищевые продукты, бытовые изделия и предметы личного пользования, кровь инфицированных лиц в период вирусемии.

Гепатит А рассматривают как самоограничивающуюся инфекцию, что обусловлено прежде всего высокой иммуногенностью вируса. Быстрый интенсивный иммунный ответ блокирует репликацию вируса, ограничивает его распространение на неинфицированные гепатоциты. Аутолитический распад некротизированных гепатоцитов приводит к высвобождению вирусов и его антигенов, что в свою очередь детерминирует и стимулирует Т-лимфоцитарную реакцию, активирует макрофагальную систему, способствует быстрому накоплению специфических антител класса IgM и аутоантител. Этому, собственно, и соответствует быстрое очищение организма от вируса и ограниченный характер некроза печени.

HAV, как и возбудителям других вирусных гепатитов, присущ гепатотропизм. Именно в печени происходит его репликация. Установлено, что HAV обладает прямым не резко выраженным цитопатогенным действием. Его внедрение в гепатоциты и активная репликация сразу же вызывает нарушение сложнейших метаболических процессов сначала в мембране, а затем в других компонентах печеночных клеток.

В результате перенесенного заболевания формируется стойкий естественный иммунитет, проявляющийся наличием в крови антител класса IgG (анти-HAVIgG). Антитела класса М (анти-HAVIgM) появляются в крови на 10–15 день после инфицирования и могут сохраняться до 4–6 месяцев.

Искусственный иммунитет формируется в результате вакцинации.

Критерии дифференциального диагноза вирусного гепатита А:

- преимущественно водный путь заражения, могут быть указания о контактах с больными с учетом продолжительности инкубации;
- групповая заболеваемость с формированием эпидочагов в организованных детских и молодежных коллективах;
- характерна сезонность с максимумом заболеваемости в летне-осеннее время (пик — сентябрь-ноябрь);
- преобладание в возрастной структуре детей, подростков и молодых людей;
- преобладание в структуре клинических форм безжелтушных, субклинических и инаппарантных форм;
- очерченность начала болезни с выраженной интоксикацией и температурной реакцией (в случаях желтушных форм);

- короткий преджелтушный период (4–6 дней) преимущественно протекающий по диспепсическому или гриппоподобному вариантам;
- улучшение самочувствия с момента появления желтухи;
- малая продолжительность и интенсивность желтухи;
- малая выраженность интоксикации, крайне редкое развитие тяжелых форм болезни;
- отсутствие хронизации процесса;
- повышение АлАТ, нередко значительно выраженное, характерно значительное повышение показателей тимоловой пробы;
- обнаружение в крови анти-НАVIgM, а в начальном периоде и НАV-РНК, обнаружение в фекалиях НАVAg.

Вирусный гепатит E

Вирус гепатита E (HEV) является единственным представителем рода *Неревирус* в семействе *Неревирidae*. Геном представлен одноцепочечной РНК и тремя открытыми рамками считывания (ORFs). ORF1 кодирует неструктурные белки, главным образом ферменты, ответственные за репликацию вируса, ORF2 — структурный белок (капсид), который существует в гликолизированной и негликолизированной формах. ORF3 несет информацию о небольшом фосфопротеине, функция которого до сих пор полностью не определена. Анализ вирусного генома позволил выделить 4 генотипа вируса. Предположительно существует и пятый генотип, изолированный от цыплят с синдромом гепатоспленомегалии. В каждом из четырех генотипов выделено множество подтипов.

Первый и второй генотип были выделены только у человека (антропоноз), преимущественно в случаях заболеваний, обусловленных водным путем передачи вируса. Генотип третий и четвертый вызывали гепатит, связанный с употреблением в пищу недостаточно термически обработанного мяса некоторых домашних (чаще свиньи) или диких (главным образом кабаны и олени) животных (зоонозы). Инфицированию HEV генотипами 3 и 4 также подвержены и другие животные (коровы, козы, лошади, верблюды, овцы, собаки, кошки, мангусты, грызуны), являющиеся природным резервуаром вируса, которые могут стать источником заражения в случае контакта с ними.

Основной путь передачи — водный. Чаще болеют мужчины от 15 до 40 лет. ВГЕ распространен основным образом в странах Азии и Африки, где могут регистрироваться вспышки преимущественно водного происхождения. Сезонность связана с началом или окончанием сезона дождей в Юго-Восточной Азии, в Центральной Азии пик приходится на осень.

Помимо основного энтерального механизма передачи HEV, существует возможность вертикального (перинатального) пути инфицирования. Имеются также подтверждения возможности парентерального распространения этой инфекции. Об этом, в частности, свидетельствует высокая частота выявления анти-HEV среди доноров, обнаружение РНК HEV у значи-

тельного числа лиц, подвергшимся множественным гемотрансфузиям, а также доказанные случаи трансфузионного заражения с подтверждением идентичности вируса у донора и реципиента. Описаны повторные случаи ВГЕ, что, возможно, связано с антигенной неоднородностью вируса.

Выделение вируса с испражнениями начинается в последние дни инкубационного периода и достигает максимума в продромальном периоде. После появления интенсивность выделения вируса гепатита Е существенно снижается. HEV обладает прямым цитопатогенным действием. Для вирусного гепатита, вызванного HEV, характерно тяжелое течение в III триместре беременности. Результаты недавно проведенных исследований свидетельствуют о том, что частота неблагоприятных исходов беременности при HEV-инфекции оказалась непосредственно связана с более высоким уровнем вирусной нагрузки, с носительством генных мутаций рецептора прогестерона и блокирующего фактора, индуцированного прогестероном, а также с высоким уровнем соотношения интерлейкинов 12 и 10. Также была установлена связь фульминантного гепатита Е с дисбалансом клеточного и гуморального иммунитета, при котором уменьшение числа CD4-клеток и возникающие вследствие этого снижение продукции интерферона и фактора некроза опухолей сочетается с экспансией В-клеток и избыточной секрецией анти-HEV класса IgG.

В основе тяжелого течения лежит массивный некроз гепатоцитов, афибриногенемия, развитие тромбгеморрагического синдрома вследствие резкого дефицита факторов гемостаза, а так же гемолиз и ОПН. В этих случаях отек мозга и ДВС-синдром могут приводить к смерти.

Критерии дифференциального диагноза вирусного гепатита Е:

— эпиданамнез чаще соответствует кишечной водной инфекции (сведения о потенциально возможной контаминации источников водоснабжения, пребывание в пределах инкубации в неблагополучных по ВГЕ регионах, несоблюдение правил личной гигиены, указания о подобных заболеваниях в окружении больного);

— помимо энтерального пути передачи существует возможность вертикального (перинатального) пути передачи и передача вируса при множественных гемотрансфузиях;

— преимущественно регистрируется у взрослого населения;

— клинические проявления те же, что и при гепатите А, преобладают безжелтушные формы;

— в преджелтушном периоде часто встречаются жалобы на боли в суставах, боли в правом подреберье и эпигастрии;

— отсутствует улучшение самочувствия с момента появления желтухи;

— характерно увеличение печени без сочетанного увеличения селезенки;

— частым симптомом является гемоглобинурия, указывающая на наличие гемолиза эритроцитов;

— течение болезни, как правило, легкое, с быстрым выздоровлением и, в основном, без угрозы хронизации;

— возможно пролонгированное течение (хронизация) гепатита Е у больных с иммунными нарушениями (у реципиентов трансплантантов, гематологических больных);

— особая тяжесть течения у беременных женщин (в III триместре беременности, в раннем послеродовом периоде) с развитием фульминантного гепатита с печеночно-почечной недостаточностью, ДВС-синдромом, высокой летальностью;

— повышение АлАТ чаще нерезко выраженное;

— обнаружение в крови анти-HEV Ig M, а в начальном периоде болезни и HEV-РНК;

— обнаружение HEVAg в фекалиях и биоптатах печени.

1.2.1.2. Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи

Парентеральные вирусные гепатиты (ПВГ) — группа полиэтиологических антропонозных инфекционных заболеваний, вызываемых вирусом гепатита В, вирусом гепатита D, вирусом гепатита С, вирусом гепатита G, вирусом гепатита ТТ, вирусом гепатита SEN, вирусом гепатита NF, которые клинически характеризуются преимущественным поражением печени, эпидемически значимой циркуляцией вирусов в крови, в семенной жидкости, вагинальном содержимом и в меньших количествах в других биологических жидкостях (в грудном молоке, слюне, моче, поте, слезах), многообразием клинических проявлений (в том числе бессимптомным носительством вирусов) и исходов заболевания (в том числе в цирроз или первичный рак печени).

Выделяют следующие механизмы инфицирования ПВГ:

— естественный (вертикальный);

— контактно-гемоконтактный;

— искусственный (искусственный).

Естественный (вертикальный) механизм реализуется в случае перинатальной (от матери к плоду) передачи вируса с формированием у ребенка врожденной инфекции. Инфицирование плода происходит следующими путями:

— герменативным (в геном встраиваются инфицированные зародышевые клетки, передача инфекции происходит из поколения в поколение);

— гематогенно-трансплацентарным (через кровь матери);

— интранатальным (во время родов через кровь или вагинальный секрет матери).

Контактно-гемоконтактный механизм реализуется при:

— половых контактах (через кровь, сперму, вагинальный секрет матери);

— прямом соприкосновении с поврежденными кожными или слизистыми покровами;

— бытовом парентеральном инфицировании (опосредованный контакт через общие бритвенные, маникюрные приборы, расчески, зубные щетки, другие предметы, использование которых сопряжено с повреждением кожи или слизистых).

Артифициальный (искусственный) механизм заражения ПВГ реализуется через инфицированные донорскую кровь и ее компоненты, органы и (или) ткани человека, при немедицинском парентеральном введении наркотических средств, немедицинских (татуировки, пирсинг и т. д.) и медицинских манипуляциях (с нарушением целостности кожных покровов и слизистых) в случаях несоблюдения санитарно-гигиенических и противоэпидемических мероприятий.

В **группы повышенного риска** инфицирования ПВГ входят следующие лица:

- внутривенные потребители наркотиков;
- лица, имеющие беспорядочные половые связи;
- лица, проживающие совместно с инфицированными вирусами ПВГ;
- дети, рожденные от инфицированных матерей;
- дети и взрослые, регулярно получающие кровь и ее компоненты, реципиенты органов и тканей человека;
- обучающиеся в учреждениях среднего специального образования, учреждениях высшего образования по профилю образования «Здравоохранение»;
- медицинские работники;
- работники других специальностей, которые в процессе своей деятельности имеют контакт с кровью или другими биологическими материалами человека.

Вирусный гепатит В

Возбудителем вирусного гепатита В является ДНК вирус, относящийся к семейству *Нepadnaviridae*. Геном вируса представлен двухцепочечной молекулой ДНК, имеющей незамкнутую кольцевую форму, заключенный в сферическую оболочечную структуру, диаметром 42–45 нм. ДНК HBV включает 4 гена:

— S-ген, кодирует поверхностный антиген HBsAg, который вызывает продукцию нейтрализующих антител, поэтому S-ген используют для производства генноинженерных вакцин. Гену S предшествуют 2 зоны: pre-S1 (кодирует белок, прикрепляющийся к рецептору на поверхности гепатоцита, обуславливая проникновение вируса в клетку) и preS2 (информация об участке связывания с полимеризованным альбуминовым рецептором, локализованным на гепатоците).

— С-ген (сog-ген), кодирует HBcA, обладающий способностью к самосборке в cog-частицы, в которые после завершения цикла репликации упаковывается ДНК HBV. В cog-зоне выделяют pre-cog-зону, кодирующую pre-cog-полипептид, модифицирующийся в растворимую форму и секретируемый в эндоплазматический ретикулум и затем в кровь белок — HBeAg. HBeA — один из основных эпитопов, вызывающих формирование пула специфических цитотоксических Т-лимфоцитов, которые мигрируют в печень и отвечают за элиминацию вируса. Установлено, что мутации в pre-cog-зоне приводят к снижению или полному прекращению продукции

НВеАg. При развитии ХВГВ селекция НВеАg-негативных штаммов HBV, обусловленная их ускользанием от иммунного контроля организма, приводит к переходу хронического НВеАg-позитивного ВГВ в стадию НВеАg-негативного ХВГВ. Больные НВеАg-негативным ХВГВ могут иметь другой биохимический профиль болезни (волнообразный характер уровня АЛaТ), у них меньшая вирусная нагрузка ДНК HBV, они хуже отвечают на терапию противовирусными препаратами.

— Р-ген кодирует белок, обладающий ферментативной активностью РНК-зависимую ДНК-полимеразу HBV. Этот фермент также выполняет функцию обратной транскриптазы. Клиническое значение мутаций в Р-гене ДНК HBV прежде всего связано с резистентностью к лечению аналогами нуклеозидов ХВГВ.

— Х-ген кодирует белок, который играет важную роль в развитии первичного рака печени у лиц с разными формами HBV-инфекции. Кроме того, Х-белок способен активировать репликацию других вирусов, в частности ВИЧ, что ухудшает клиническое течение у лиц, инфицированным вирусом HBV и ВИЧ.

Против каждого антигена в организме человека вырабатываются аналогичные антитела. В клинической практике выявление антигенов и антител используют для диагностики разных форм HBV-инфекции, определения стадии процесса, прогноза, оценки эффективности терапии, определения показаний к вакцинации.

Лабораторные специфические маркеры

HBsAg выявляется как при острой, так и при хронической ВГВ-инфекции, появляется в позднем инкубационном периоде. Свидетельствует о продолжающейся ВГВ-инфекции.

НВеАg циркулирует в сочетании с HBsAg у больных с ОГВ или ХГВ, свидетельствует об активной репликации HBV и высокой инфекциозности сыворотки. Длительное сохранение при ОГВ может являться прогностическим критерием хронизации процесса.

Анти-HBcor класса IgM (ранние антитела к сердцевинному антигену HBV) определяются у всех больных с ОГВ, также могут определяться и при хронических формах ВГВ. Они отражают активность репликации ВГВ и инфекционного процесса, сохраняются в течение 4–6 месяцев после перенесенной острой инфекции и свидетельствуют об активности ХВГВ.

Анти-НВе выявляются либо у больных в остром периоде наряду с HBsAg и анти-HBcor IgM, либо в реконвалесценции вместе с анти-HBs и анти-HBcor, а также у больных ХВГВ.

Анти-HBcor класса IgG появляются у больных с ОГВ в период ранней реконвалесценции и сохраняются пожизненно, а также обнаруживаются при всех формах ВГВ.

Анти-НВs — антитела к поверхностному антигену НВV, свидетельствуют о наличии иммунитета к вирусу. Выявляются в период поздней реконвалесценции у больных после ОВГВ и сохраняются пожизненно или после иммунизации вакциной.

ДНК ВГВ свидетельствует о репликации вируса, выявляется при остром и хроническом процессе.

Патогенез: НВV проникает в кровь и затем в гепатоциты, где преимущественно происходит его репликация. Репликация возможна также в клетках костного мозга, поджелудочной железы, почек, лимфоцитах, но с меньшей интенсивностью. После адсорбции вируса на поверхности гепатоцита происходит разрушение его наружной оболочки и нуклеокапсид (нуклеокапсид) проникает внутрь клетки, а затем в ее ядро. В ядре гепатоцита синтезируется прегеномная РНК с помощью клеточной РНК-полимеразы. Прегеномная РНК переносится в цитоплазму и упаковывается вместе с белком Р (НВV ДНК-полимераза) во вновь сформированные капсиды. Антигены вируса экспрессируются на клеточной оболочке, связываются с HLA 1-го и 2-го классов и распознаются цитотоксическими Т-клетками иммунной системы. Последние пролиферируют и образуют клоны антиген-специфических киллерных клеток, лизирующих пораженные клетки. Количество и функциональная активность антиген-специфических киллеров определяют адекватность (или неадекватность) иммунного ответа и исход болезни. Гуморальный ответ организма заключается в продукции специфических антител к антигенам НВV, их связыванию с образованием иммунных комплексов и дальнейшей элиминацией из организма.

Взаимодействие НВV с клеткой также может приводить к интеграции сегментов ДНК НВV в геном гепатоцита, что, в свою очередь, может играть роль в развитии гепатоцеллюлярной карциномы. Клеточная ДНК с интегрированной в нее вирусной ДНК может существовать пожизненно, при этом с интегрированной ДНК может считываться информация о НВsAg и он может изолированно синтезироваться гепатоцитами. Таким образом, формируется так называемое «неактивное носительство» НВsAg. В гепатоците возможно присутствие ДНК НВV как в интегративной, так и в репликативной формах (в основном при ХВГВ). Возможна интеграция ДНК НВV в геном клеток почек, поджелудочной железы, кожи и др.

В результате проникновения НВV в гепатоциты и его размножения запускается механизм комплексного патологического процесса в печени: усиливаются процессы перекисного окисления липидов, вследствие чего повышается проницаемость мембран печеночных клеток и лизосом, что приводит к высвобождению гидролитических ферментов лизосом и разрушению основных компонентов клетки. При этом высвобождаются белковые компоненты, которые могут выступать в роли аутоантигенов и наряду с перечисленными ранее причинами стимулировать выработку спе-

цифических противопеченочных антител, разрушающих гепатоциты, что еще более усугубляет патологические изменения в печени. Гидролитический аутолиз гепатоцитов ведет к повреждению капилляров ткани печени и инфильтрации ее плазменными элементами с развитием фагоцитарно-лимфоцитарной активности. Таким образом, развивается паренхиматозное воспаление органа с появлением у больного определенных клинических и лабораторных признаков (желтуха, увеличение печени, гипербилирубинемия, повышение активности АлАТ, АсАТ, ферментов холестаза). Цитолиз на фоне воспалительного некроза гепатоцитов и апоптогенной гибели части вирусинфицированных гепатоцитов приводит к снижению синтеза белков, гормонов и витаминов и реализации детоксикации организма. Поступающие через воротную вену из кишечника в печень продукты расщепления белков, жиров и углеводов и их метаболиты не подвергаются в полной мере реакциям обменного синтеза вследствие частичного функционального блока органа. Вследствие нарушения нормальных обменных процессов и нарастающего количества продуктов аутолиза клеток печени развивается системная интоксикация организма и гипоксия тканей. Патологический процесс приобретает прогрессирующее течение, а обширный некроз печеночных клеток в короткие сроки может привести к печеночно-клеточной недостаточности, печеночной энцефалопатии и гибели больного (фульминантная форма гепатита). Таким образом, степень тяжести ОВГ соответствует интенсивности цитолиза гепатоцитов и степени воспалительных повреждений органа. При острой HBV-инфекции элиминация вируса достигается цитолитическим (некроз и апоптоз гепатоцитов) и нецитолитическим (без гибели гепатоцитов) механизмами. Важен факт наличия определенного баланса между апоптозом и лизисом гепатоцитов, т.к. литический некроз ведет к десиминации вируса, а апоптоз предотвращает высвобождение вирионов, т. к. мембраны апоптотических телец остаются неповрежденными до момента фагоцитоза этих телец. Хронизация HBV-инфекции наступает при слабом Т-клеточном ответе и преобладании в цитокиновом профиле цитокинов ТхII типа (ИЛ 4,5,10,13), обладающих способностью поддерживать хроническое воспаление. Вирусный гепатит В — иммунологически опосредованная инфекция, т. к. в основном опосредована иммунологическими реакциями хозяина, направленными против вирусинфицированных клеток печени, а также действием воспалительных цитокинов.

В патогенезе ВГВ имеют значение и аутоиммунные механизмы. Инфицированный HBV гепатоцит приобретает антигенные свойства, что приводит к образованию антител к собственным гепатоцитам. Иммунные комплексы с HBV обнаруживаются при ВГВ не только в печени, но и в эндотелии сосудов различных органов, что приводит к патологическим изменениям в них с развитием гломерулонефрита, узелкового периартериита и другими внепеченочными проявлениями.

Течение и исход ВГВ зависит как от особенностей HBV, так и иммунологических особенностей пациентов. С учетом полученных данных была сформулирована вирусно-иммунологическая концепция патогенеза ВГВ.

Критерии дифференциального диагноза вирусного гепатита В:

- парентеральный анамнез (с учетом искусственных и естественных путей передачи);
- отсутствие сезонных колебаний заболеваемости;
- преимущественная заболеваемость взрослого населения;
- стертость начала болезни;
- длительный преджелтушный период, преимущественно протекающий по артралгическому варианту;
- дальнейшее ухудшение самочувствия при появлении желтухи;
- в желтушную фазу преобладание среднетяжелых форм болезни с выраженной интоксикацией;
- возможность тяжелого и особо тяжелого течения с развитием массивного некроза печени и печеночной комы;
- вариабельность интенсивности и продолжительности желтухи, чаще соответствующей тяжести болезни;
- возможна хронизация процесса;
- обнаружение в сыворотке крови специфических маркеров острого ВГВ: HBsAg, HBeAg, анти-HBcor IgM, обнаружение ДНК HBV.

Критерии дифференциального диагноза хронического вирусного гепатита В:

- данные эпиданамнеза (парентеральный анамнез) с учетом возможности искусственных и естественных путей передачи HBV-инфекции в отдаленном периоде (донорство, повторные лечения в стационарах, стоматологические и гинекологические манипуляции, операции, гемодиализ и т. д.);
- оценка вероятности инфицирования в раннем детском возрасте;
- учет перенесенных и сопутствующих заболеваний;
- употребление наркотиков (в прошлом и последнее время);
- лекарственный анамнез с учетом характеристики препаратов, длительности их применения и переносимости;
- алкогольный анамнез — давность, периодичность, дозы употребления спиртных напитков;
- указание о перенесенном в прошлом остром гепатите;
- указания о заболеваниях печени в прошлом (с желтухой и без желтухи);
- указания о диспепсических расстройствах, ухудшении аппетита, низкой толерантностью к пищевым нагрузкам, особенно к жирной и жареной пище;
- астенический синдром (слабость, быстрая утомляемость, нарушение сна и др.);
- снижение массы тела (давность, степень выраженности);
- мониторинг ведущих жалоб, сроки их появления, последующая динамика; часто наличие жалоб на зуд кожи;

- указания о потемнении мочи, ахоличности кала;
- указания о пожелтении склер;
- указания о кровотоочивости десен, носовые кровотечения, рвота с кровью, появление крови в фекалиях;
- увеличение печени (размеры, консистенция, чувствительность при пальпации);
- увеличение селезенки (размеры, консистенция);
- наличие внепеченочных знаков;
- наличие проявлений геморрагического синдрома; определение функциональных эндотелиальных проб (симптомы «щипка», «жгута»);
- мониторинг результатов анализов крови с оценкой признаков гиперспленизма, показателей СОЭ, показателей коагулограммы;
- мониторинг результатов биохимических исследований (ферментные тесты, показателей пигментного обмена, белковые пробы);
- наличие повторных обострений на протяжении последнего года и в прошлом, их клиническая характеристика;
- мониторинг результатов индикации специфических маркеров HBV-инфекции;

Вирусный гепатит D

Гепатит D — вирусный гепатит с парентеральным механизмом передачи возбудителя, вызываемый дефектным вирусом, репликация которого возможна только при наличии в организме HBsAg. Заболевание характеризуется тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом. Он не относится ни к одной из известных таксономических категорий и является единственным представителем нового рода Deltavirus. Особенности HDV связаны с тем, что в геноме дельта-частицы отсутствуют участки, кодирующие оболочечные белки вируса.

HDV — сферическая частица, диаметр которой от 28 до 39 нм, состоящая из ядра, дельта-Ag и внешней оболочки, образованной HBsAg. Геном представлен циркулярной однонитевой РНК. Существует две разновидности HDAg: HDAg-L и HDAg-S с выраженными функциональными различиями в жизнедеятельности вируса. В настоящее время считают, что малая форма HDAg-S необходима для репликации HDV и увеличивает скорость репликации РНК HDV (трансактивирование вирусной репликации), а большая форма HDAg-L участвует в сборке вирусной частицы и уменьшает скорость репликации HDV. Вирус гепатита D подразделяется на I, II, III, IV генотипы, из которых наиболее широко распространен генотип I, имеющий два субтипа (Ia и Ib).

Возможно одновременное (коинфицирование) или последовательное (суперинфицирование) инфицирование вирусами гепатита В и гепатита D.

Патогенез. Попав в организм носителя HBV, дельта-вирус находит благоприятные условия для своей репликации, т. к. сразу окружает себя оболочкой из HBsAg, и затем проникает в гепатоциты благодаря наличию

на их поверхности полимеризованного альбумина, имеющего сродство к HBsAg, образующему внешнюю оболочку HDV. Внепеченочная репликация HDV не установлена.

Дельта-вирус оказывает как прямое цитопатическое действие, так и иммуноопосредованное, по аналогии с HBV. Одно из доказательств цитопатического действия — значительное преобладание некротических изменений над воспалительными, выявляемое при морфологическом исследовании ткани печени больных ВГД.

Гепатит, который возникает в результате коинфекции, принято называть острым гепатитом смешанной этиологии HBV/HDV или острым гепатитом В с дельта-агентом, подчеркивая этим участие обоих вирусов в патогенезе болезни. Продукция HDV происходит одновременно с HBV, но, вероятно, активная репликация дельта-вируса следует после наработки структурных компонентов HBV(HBsAg), а продолжительность ее лимитируется продолжительностью HBs-антигемии. Гепатит смешанной этиологии заканчивается после элиминации из организма обоих вирусов.

При суперинфицировании HDV у вирусоносителей или больных ВГВ участие HBV в развитии повреждений печени минимально, а все возникающие патологические изменения и клинические проявления обусловлены именно действием дельта-вируса. В отличие от коинфекции, имеющей обычно острое самолимитирующееся течение, суперинфекцию характеризует тяжелое прогрессирующее течение вплоть до возникновения массивного некроза печени, или быстро прогрессирующего развития цирроза. Связано это с тем, что при хронической HBV-инфекции в печени постоянно образуются в больших количествах HBsAg и HDV находит очень благоприятные условия для репликации и осуществления своего повреждающего действия.

Лабораторные специфические маркеры

HDV-инфекция подтверждается обычно определением в сыворотке следующих маркеров:

- HDVAg циркулирует в течение короткого периода и исчезает к 10–14 дню от начала желтушного периода при ОГ, может сохраняться при хроническом процессе;

- анти HDV IgM имеют наибольшую диагностическую значимость, выявляется в ранней фазе ОГД у 95–98 % больных, а также в период обострения при хроническом гепатите D, свидетельствуют об активной репликации HDV;

- анти HDV IgM в сочетании с HBsAg и анти-HBc IgM позволяет диагностировать острую смешанную ВГВ и ВГД инфекцию (коинфекцию);

- анти HDV IgM и HBsAg при отсутствии анти-HBc IgM отражает инфицирование носителя HBsAg или больного ХВГВ вирусом HDV (суперинфекция);

- анти HDV IgG выявляются у больных ОБГ не ранее 2–3 недели желтушного периода и присутствуют в высоком титре у больных ХВГД;

— РНК ВГД является важным маркером репликации вируса и свидетельствует об активном инфекционном процессе: остром или хроническом.

Критерии дифференциального диагноза вирусного гепатита D:

- данные эпиданамнеза те же, что и при гепатите В;
- при В-D-коинфекции клинические проявления те же, что и при ОГВ, характерен более короткий преджелтушный период с выраженной температурной реакцией, волнообразное течение;
- при В-D-суперинфекции — указание о выявлении HBsAg в прошлом (носительство или ХВГВ);
- клинические особенности В-D суперинфекции: преимущественная тяжесть течения, высокая лихорадка, боли в правом подреберье, выраженная спленомегалия, отечно-асцитический синдром, особенно частая хронизация процесса с формированием ХАГ-цирроза;
- выявление в крови специфических маркеров коинфекции или суперинфекции, также РНК ВГД.

Вирусный гепатит С

Вирусный гепатит С — антропонозная инфекционная болезнь с парентеральным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся легким или субклиническим течением острого периода болезни, частым формированием хронического гепатита С, возможным развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Возбудителем является вирус гепатита С (HCV), который относят к семейству *Flaviviridae*, роду *Hepacivirus*, имеет липидную оболочку, сферическую форму, диаметр от 30 до 75 нм, нуклеокапсид содержит однонитевую линейную РНК со склонностью к изменчивости нуклеотидов, что определяет разнообразие генотипов и субтипов вируса. Геном содержит 9600 нуклеотидов. В геноме HCV выделяют две области, одна из которых (локус core, E1, E2/ NS1) кодирует структурные белки, входящие в состав вириона, но обладающие ферментативной активностью и жизненно необходимые для репликации вируса (протеазу, хеликазу, РНК-зависимую РНК-полимеразу). Изучение функциональной роли белков, кодируемых в неструктурной области генома HCV и участвующих в репликации вируса, имеет исключительную важность для создания новых лекарственных средств, которые могли бы блокировать репликацию вируса.

Установлено, что HCV циркулирует в организме человека в виде смеси мутантных штаммов, генетически отличаемых друг от друга и получивших название «квазивидов».

Особенность строения генома HCV — его высокая изменчивость, способность постоянно изменять свою антигенную структуру, что позволяет вирусу избегать иммунной элиминации и длительно персистировать в организме человека. Выделяют 6 основных генотипов (1–6) и свыше ста суб-

типов HCV, установлены существенные географические различия в их распространенности. Генотип не влияет на исход инфекции. Определение генотипов вируса гепатита С имеет важное значение для эпидемиологического мониторинга и определяет стратегии лечения инфицированных (1 и 4 генотип слабо отвечает на ПВТ).

Патогенез. После инфицирования HCV гематогенно попадает в гепатоциты, где преимущественно и происходит его репликация. Поражение клеток печени обусловлено *прямым цитопатическим действием* компонентов вируса или вирусспецифических продуктов на клеточные мембраны и структуры гепатоцита *и иммунологически опосредованным* (в том числе *аутоиммунным*) повреждением, направленным на внутриклеточные антигены HCV. Течение и исход инфекции, вызванной HCV (элиминация вируса или его персистенция), определяется, прежде всего, эффективностью иммунного ответа макроорганизма.

Почти у всех спонтанно выздоровевших от острого гепатита С пациентов можно наблюдать сильный поликлональный специфический ответ Т-клеток, что убедительно доказывает зависимость между длительностью и силой специфического клеточного иммунного ответа и благоприятным исходом болезни.

Напротив, клеточный иммунный ответ у пациентов с хронической HCV-инфекцией обычно слабый, узкофокусный и (или) непродолжительный. Факторы вируса и хозяина, обуславливающие неспособность иммунного ответа контролировать HCV-инфекцию, изучены недостаточно. Известен феномен ускользания из-под контроля иммунного ответа хозяина, который обусловлен высокой мутационной изменчивостью генома HCV, результатом чего является способность вируса к длительной (возможно, пожизненной) персистенции в организме человека.

При HCV-инфекции возможно появление разнообразных внепеченочных поражений, обусловленных иммунопатологическими реакциями иммунокомпетентных клеток, которые реализуются либо иммуноклеточными (гранулематоз, лимфомакрофагальные инфильтраты), либо иммунокомплексными реакциями (васкулиты различной локализации).

Критерии дифференциального диагноза гепатита С:

- инкубационный период от 2 до 26 недель;
- парентеральный анамнез (с учетом естественных и искусственных путей передачи);
- отсутствие сезонных колебаний;
- инфицирование HCV приводит к развитию ОГС, в 80 % случаев протекающего в безжелтушной форме без клинических проявлений, в результате чего острая фаза заболевания диагностируется крайне редко;
- для ОГС характерен преджелтушный период от нескольких дней до 2-х недель (у 20 % отсутствует), чаще по астеновегетативному и диспепсическому вариантам;

- для ОГС характерно более легкое течение по сравнению с другими парентеральными гепатитами, протекает в основном в среднетяжелой форме, у 30 % — в легкой форме, фульминантные формы встречаются крайне редко;
- для ОГС характерен волнообразный характер гиперферментемии;
- при естественном течении ОГС 20–25 % выздоравливают, у 75–80 % формируется хронический гепатит;
- особенностью ХГС является латентное или малосимптомное течение (чаще обнаруживается случайно);
- у 70 % пациентов ХГС имеет благоприятное течение (слабовыраженную или умеренную воспалительную активность в ткани печени и минимально выраженный фиброз);
- у 30 % ХГС имеет прогрессирующее течение, при котором за 20–30 лет формируется цирроз печени (причина смерти у 70 % — гепатоцеллюлярная карцинома, печеночно-клеточная недостаточность и кровотечение);
- обнаружение специфических маркеров и РНК ВГС;

Вирусный гепатит G

Вирус гепатита (HGV) относится к семейству флавивирусов (как и HCV), открыт в 1995 г. Его геном состоит из одноцепочечной РНК: на одном конце располагаются структурные гены (область 5), а на другом — неструктурные (область 3). К неструктурной области относится РНК-зависимая РНК полимераза. В отличие от РНК HCV, у HGV отсутствует гипервариабельный участок, ответственный за многообразие генотипов.

Различают несколько генотипов HGV: генотип 1a и 1b регистрируются в Африке, 2a и 2b — в Америке и Европе, 3 — в Юго-Восточной Азии.

Эпидемиология. ВГГ — инфекция с парентеральным механизмом передачи возбудителя. Вирус гепатита G распространен повсеместно, маркеры выявляются у 18 % всей популяции. Для некоторых регионов, прежде всего Западной Африки, HGV-гепатит — весьма распространенная инфекция. Эпидемиологическая характеристика гепатита HGV в значительной мере близка к ВГС. Это относится к источникам заражения и путям передачи. В настоящее время установлено, что РНК HGV часто обнаруживают у лиц, которым проведены гемотрансфузии и парентеральные вмешательства (обнаружен у 20,8 % обследованных). При тестировании коммерческой плазмы для приготовления препаратов крови, отобранной в разных странах, РНК HGV обнаружена в 67–40 % образцов плазмы. Доказан вертикальный путь передачи от матери к ребенку и половой путь. В группу риска по инфицированию HGV входят больные гемофилией, реципиенты органов и лица, которым проводят гемодиализ. Существующие данные результатов эпидемиологических исследований по распространенности HGV в разных регионах земного шара говорят о повсеместном и неравномерном его распространении в мире. Наименьшая частота обнаружения зарегистрирована в Европе и Северной Америке (у 1,5–1,4 % доноров и в общей популяции), а наибольшая — в Африке (от 17 до 25 %).

Патогенез. Патобиологические особенности персистирования HGV у человека пока не изучены, что обусловлено недавней его идентификацией, уровнем заболеваемости ВГГ и частой коинфекцией с ВГВ, ВГС и ВГД. Печень не является основным местом репликации HGV. HGV обладает выраженной лимфотропностью и может инфицировать гепатоциты при попадании лимфоцитов в печень. HGV реплицируется в моноклеарных клетках крови. HGV не имеет прямой патогенетической роли при болезнях печени.

В последние годы показано, что у больных ВИЧ-инфекцией исчезновение HGV на фоне проводимой им терапии интерферонами по поводу ХГС ведет к снижению продолжительности жизни и более ранней гибели на стадии СПИДа. Анализ смертности ВИЧ-инфицированных на этой стадии болезни достоверно показал большую смертность среди пациентов, не имевших вируса HGV и, особенно, среди тех, кто за время наблюдения утратил этот вирус. Полагают, что вирус G блокирует доступ возбудителя ВИЧ-инфекции в клетку. Предполагаемый субстрат (белок CCR 5) и механизм блокирования не установлены.

Критерии дифференциального диагноза HGV-инфекции:

- инкубационный период от 6 до 26 недель;
- парентеральный анамнез (с учетом естественных и искусственных путей передачи);
- отсутствие сезонных колебаний;
- отмечены случаи острого гепатита ВГГ (клинически выраженные и бессимптомные);
- возможна хронизация (частота не установлена);
- часто ко-инфицирование с вирусами В, С, D;
- по клиническим характеристикам напоминает HCV (называют HCV-подобный);
- в клинике острого гепатита G преобладают субклинические, безжелтушные формы инфекции;
- острая фаза подтверждается повышением АлАТ (степень повышения АлАТ не соответствует (менее выражена) уровню вирусемии (меньшее значение цитолиза гепатоцитов в патогенезе этого гепатита);
- при сочетании HGV и HCV характерно прогрессирование процесса с последующим развитием хронического гепатита, цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы;
- наряду с субклиническими и манифестными формами гепатита G могут возникать фульминантные формы (особенно при сочетании с ВГС);
- выявление РНК-PGV методом ПЦР.

Вирусный гепатит TTV

TTV — название «transfusion transmitted virus» — вирус, передающийся при переливании крови. TTV указывает на его первоначальное выявление у больных именно с посттрансфузионным гепатитом. TTV относят к

семейству *Circoviridae*, роду *Anellovirus*. Вирион представляет частицу без оболочки размером 30–50 нм, состоящий из одноцепочной ДНК кольцевидной структуры. Установлено наличие гипервариабельного и консервативного участков ДНК вируса.

Анализ нуклеотидных последовательностей изолятов ТТV, полученных в различных регионах мира, позволил выявить генотипы (до 16) и несколько субтипов этого вируса. Взаимосвязь циркуляции определенного генотипа ТТV с определенной территорией не выявлена. У одного и того же пациента могут выявляться сразу несколько генотипов вируса, что связано либо с многократным инфицированием этим вирусом, либо с мутациями, происходящими в ДНК вируса.

Эпидемиология. ТТV распространен повсеместно, но неравномерно. Распространенность среди населения Европы 1,9–16,7 %, в странах Азии 11–42 %, в США — 1–10,7 %, в Африке — 44–83 %. Частота выявления ТТV возрастает с увеличением возраста обследованных. К группам риска относят наркопотребителей, проституток, гомосексуалистов, больных гемофилией и пациентов, находящихся на программном гемодиализе.

Несмотря на обнаружение ТТV впервые у больных с парентеральными гепатитами, дальнейшие исследования показали, что ТТV может передаваться с помощью фекально-орального механизма. Было доказано наличие вируса в желчи, фекалиях, в том числе и одновременно с его нахождением в сыворотке крови. ТТV обнаружен в крови нескольких сельскохозяйственных (быки, свиньи, овцы) и домашних животных (собаки, кошки). Тестирование на ДНК ТТV молока домашних животных дало положительные результаты.

Обнаружение ДНК ТТV в слюне, слезной жидкости, семенной жидкости, вагинальном секрете указывает на возможность инфицирования воздушно-капельным путем и половым путем. Установлена возможность внутриутробного инфицирования, инфицирования в родах и постнатально при грудном вскармливании и уходе за ребенком.

Полученные данные свидетельствуют о множестве механизмов передачи ТТV.

Патогенез. Клиника. Диагностика

До сих пор полностью не прояснена роль вируса ТТV в патологии человека. Установлена возможность как транзиторной, так и длительно персистирующей ТТV-инфекции. Не доказана способность ДНК-ТТV к интеграции в геном клеток хозяина. Возможна одновременная циркуляция нескольких генотипов ТТV у одного и того же больного. Основным местом репликации вируса является печень, что подтверждается обнаружением ДНК ТТV в гепатоцитах в концентрации в 10–100 раз выше, чем в плазме крови, а также обнаружением репликативных форм вирусной ДНК в клетках печени.

Имеются убедительные сведения о том, что ТТV не оказывает влияния на активность воспаления в печени. Кроме печени, процессы реплика-

ции TTV могут проходить в моноклеарных клетках периферической крови, клетках костного мозга, слюнных желез.

Основной метод диагностики TTV-инфекции — обнаружение ДНК-TTV в сыворотке крови.

Гепатит, вызванный вирусом SEN

Вирус гепатита SEN открыт в 1999 г., представляет собой безоболочечную частицу, содержащую кольцевую одноцепочечную ДНК. По физико-химическим и структурным характеристикам SEN-вирус отнесен к семейству *Circoviridae*. Описано 8 генотипов вируса (А-Н), ДНК которых отличаются друг от друга на 40–60 %.

Эпиданамнез. Исследования, проведенные в разных регионах мира, показали высокий уровень распространенности вируса среди различных групп населения. В группе лиц, имеющих повышенный риск инфицирования вирусами гепатитов с парентеральным механизмом передачи возбудителя, частота обнаружения ДНК SEN-вируса в 2–3 раза выше частоты выявления у первичных доноров. Установлена передача вируса от матери новорожденному ребенку.

Гепатит, вызванный вирусом NF

Вирус гепатита NF относится к неклассифицированным ДНК-содержащим вирусам и представлен двумя формами (нуклеокапсид с наружной оболочкой и без наружной оболочки). Последовательность фрагментов ДНК вируса гепатита NF в сравнении с другими ДНК-содержащими вирусами указывает на его близость к Parvo- или Circov-вирусам. Роль вируса в развитии заболеваний печени уточняется.

1.2.2. Пигментные гепатозы

Гипербилирубинемии, обусловленные генетическими дефектами ферментов печени, участвующих в элиминации из плазмы и глюкоронировании свободного билирубина, называют ферментопатическими или пигментными гепатозами. Они протекают с перемежающейся желтухой, без изменения структуры печени, без симптомов поражения печени, без гемолиза и холестаза, не сопровождаются потерей трудоспособности и не заканчиваются летальным исходом.

Термин «пигментный гепатоз» — собирательное понятие, включающее различные нарушения выделения билирубина. При всех формах пигментных гепатозов печень сохраняет гистологическое строение, близкое к норме, каких-либо признаков диспротеиноза, некроза в печеночных клетках, как правило, нет.

Пигментные гепатозы имеют семейный характер и обусловлены недостаточностью ферментов, которые отвечают за захват, конъюгацию и экскрецию билирубина. Основными заболеваниями являются синдромы

Жильбера, Криглера – Найяра, Дабина – Джонсона, Ротора, Люси – Дрискола. Гипербилирубинемия при этих синдромах вызвана преимущественно нарушением одной из фаз внутрипеченочного обмена билирубина.

Среди ферментопатических гипербилирубинемий наиболее часто встречаются синдром Жильбера и примыкающий к нему синдром Калька (постгепатитный вариант синдрома Жильбера).

Синдром Жильбера развивается вследствие генетически обусловленного понижения захвата и конъюгации билирубина, наследуется по аутосомно-доминантному типу. Этот синдром встречается чаще у мужчин во втором и третьем десятилетиях жизни. Характеризуется периодически перемежающимся повышением содержания неконъюгированного билирубина и провоцируется различными факторами и их комбинациями. Проявлению желтухи могут способствовать нервное переутомление, сильное физическое напряжение, обострение инфекций в желчных путях или непереносимость лекарств. В числе других факторов, провоцирующих желтуху, следует назвать острые заболевания различного характера (острый вирусный гепатит, инфекционный мононуклеоз, токсические поражения печени различной этиологии, малярия, тяжелые респираторные инфекции), травмы, операции, погрешности в диете и т. п.

Критерии дифференциального диагноза синдрома Жильбера:

— манифестация синдрома Жильбера после перенесенного вирусного гепатита, при простудных заболеваниях, пищевых токсикоинфекциях, злоупотреблениях алкоголя, стрессах, физической нагрузке, наличии хронических заболеваний;

- чаще проявляется у молодых мужчин в возрасте до 25 лет;
- в анамнезе указания о наследственной предрасположенности (аналогичные жалобы у близких родственников);
- перемежающаяся неинтенсивная желтуха — чаще субиктеричность склер;
- первичное выявление в детском или подростковом возрасте;
- клинически может проявляться непостоянным чувством тяжести в правом подреберье, незначительной гепатомегалией;
- гипербилирубинемия преимущественно за счет свободной фракции в пределах 3–4-кратного превышения;
- отсутствие билирубинурии;
- увеличение содержания билирубина в крови при полном или частичном голодании, снижение билирубина после приема фенобарбитала;
- показатели АлАт в пределах нормы;
- отсутствие изменений в структуре печени на УЗИ.

Синдром Криглера – Найяра — врожденная хроническая негемолитическая желтуха с повышением уровня несвязанного билирубина у новорожденных. Механизм желтухи при синдроме Криглера-Найяра сводится к полной или почти полной неспособности печени конъюгировать билирубин вследствие дефицита глюкоронилтрансферазы. Синдром Криглера – Найяра имеет 2 генетические гетерогенные формы.

У больных с первой формой синдрома Криглера-Найара заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу. Характерна интенсивная желтуха с повышением уровня непрямого билирубина сыворотки крови в 20–50 раз выше нормы. Гипербилирубинемия, как правило, развивается в течение первых дней или даже часов после рождения и сохраняется на протяжении всей жизни, в желчи обнаруживаются лишь следы билирубина. Фенобарбитал концентрацию билирубина не уменьшает. Уже в младенческом возрасте появляются симптомы поражения ЦНС: мышечная гипертония, нистагм, опистотонус, клонические и тонические судороги. Больные отстают в психическом и физическом развитии. Билирубинурия отсутствует. Количество уробилиновых тел в моче и кале невелико. Гемолитические показатели не меняются.

Вторая форма синдрома Криглера – Найара передается по аутосомно-доминантному типу, протекает более легко. Клинически проявляется менее выраженной желтухой с повышением уровня непрямого билирубина в 5–20 раз выше нормы, снижение которого достигается приемом фенобарбитала. Только у немногих пациентов высокий уровень несвязанного билирубина вызывает неврологические нарушения.

Синдромы Дабина – Джонсона и Ротора представляют наследственные доброкачественно протекающие конъюгированные гипербилирубинемии, которые передаются по аутосомно-доминантному типу. Основное звено патогенеза — нарушение экскреции пигмента из гепатоцитов, приводящее к регургитации билирубина.

Синдром Люси – Дрискола (желтуха от материнского молока). Желтуха возникает у детей, вскармливаемых молоком матери. Прекращение вскармливания в течение нескольких дней нивелирует желтуху. Заболевание связывают с присутствием в материнском молоке веществ, подавляющих конъюгацию билирубина и блокирующих УДФ-глюкуронилтрансферазу.

Синдром гепатита может быть одним из проявлений заболеваний, вызванных другими вирусами, микроорганизмами и гельминтами. Чаще всего симптомы поражения печени выявляются при спирохетозах, иерсиниозах, лептоспирозе, герпес-вирусных инфекциях (инфекционном мононуклеозе, ЦМВ-инфекции). Кроме того, гепатит — один из основных симптомов желтой лихорадки и может развиваться при протозойных инфекциях (малярия, амебиаз, лейшманиоз, токсоплазмоз).

Желтуха, как самый яркий признак гепатита, может развиваться при сальмонеллезе, листериозе, туберкулезе, гельминтозах (описторхоз, фасциолез, токсокароз, аскаридоз, шистосомоз). Очень часто гепатит развивается при сепсисе различной этиологии. Описан острый вирусный гепатит, вызванный парвовирусом В19.

Следует помнить, что при отрицательных результатах обследования на маркеры вирусов гепатитов, исключении другой инфекционной природы гепатита, врач может встретиться с поражением печени при первичном билиарном циррозе, первичном склерозирующем холангите. Ввиду схоже-

сти начала болезни, изменений биохимических параметров крови нередко в инфекционный стационар поступают больные с аутоиммунными гепатитами, лекарственными и алкогольными гепатитами.

Тем не менее, даже при исключении всех перечисленных болезней в некоторых случаях этиология гепатита остается невыясненной, хотя эпидемиологические данные, особенности клинического течения болезни, характер поражения печени и биохимические изменения в крови позволяют предположить вирусную этиологию заболевания. Как правило, таким пациентам выставляется диагноз «Вирусный гепатит неуточненной этиологии» (код по МКБ-10 – В 19).

Критерии дифференциального диагноза ряда вышеперечисленных заболеваний приведены ниже.

1.2.3. Поражения печени, вызванные вирусами простого герпеса 1 или 2 типов

Клинически выраженное заболевание, вызванное вирусом простого герпеса 1 и 2 типов, наблюдается у новорожденных детей и детей первых лет жизни, а также у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию. Входными воротами служат конъюнктивы, слизистая оболочка полости рта, кожные покровы. После 5–7-дневной инкубации появляются лихорадка, нарушения дыхания, диспепсические расстройства, сонливость, вялость. Нарастание желтухи сопровождается гепатоспленомегалией, геморрагическим синдромом. Вирус герпеса можно выделить из ткани печени и других органов. Заболевание может заканчиваться летальным исходом, реже — выздоровлением или хронизацией.

Критерии дифференциального диагноза гепатита, вызванного ВПГ1 и ВПГ2:

- рецидивирующий герпес у матери и других лиц, ухаживающих за ребенком;
- групповые пузырьковые высыпания с характерной локализацией (губы, крылья носа, слизистая оболочка рта, конъюнктив и др.);
- сочетающаяся с высыпаниями высокая лихорадка, тяжелый токсикоз, множественные поражения ЦНС, внутренних органов;
- выделение вируса из ткани печени или других органов.

1.2.4. Цитомегаловирусный гепатит

Вызывается цитомегаловирусом человека, который обладает выраженным тропизмом к эпителиальным тканям. У взрослых ЦМВ-инфекция обычно имеет латентное течение и активируется под влиянием иммуносупрессивной терапии. Чаще имеем дело с врожденной цитомегаловирусной инфекцией, которая сопровождается тяжелой пневмонией, реактивным эритробластозом, гепатитом с геморрагическим синдромом, желтухой. Ха-

раактерными признаками этой вирусной инфекции, наряду с желтухой, являются симптомы поражения нервной системы (микроцефалия, ретинопатия), гепатоспленомегалия, обнаружение в головном мозге кальцификатов. Развитие этой инфекции нередко определяет имеющееся состояние иммунодефицита. Серологические реакции и вирусологические методы обследования (обнаружение ДНК ЦМВ) подтверждают диагноз.

Критерии дифференциального диагноза гепатита, вызванного цитомегаловирусом:

- неблагоприятный акушерский анамнез матери (выкидыши, мертворождения и др.);
- начало заболевания в первые дни и месяцы жизни;
- длительная волнообразная лихорадка неправильного типа;
- сочетанное поражение желудочно-кишечного тракта, ЦНС, печени, легких, почек.

1.2.5. Инфекционный мононуклеоз

Инфекционный мононуклеоз — острое вирусное инфекционное заболевание с поражением лимфатических узлов и общей ретикулогистиоцитарной реакцией. Возбудитель — вирус Эпштейн – Барра — относится к группе герпесвирусов. Течение болезни обычно нетяжелое с благоприятным исходом в пределах 2–4 недель.

Критерии дифференциального диагноза инфекционного мононуклеоза:

- преимущественно детский или молодой возраст;
- начало болезни чаще острое, реже постепенное;
- развитие тонзиллярного синдрома на фоне высокой лихорадки, выраженной интоксикации, нередко сохраняющихся в течение продолжительного времени;
- лакунарно-фолликулярный характер тонзиллита с обильным творожистым крошащимся налетом, легко снимаемым шпателем и растираемым на стекле; частое сочетание тонзиллита с назофарингитом (блокада носового дыхания при весьма скудных выделениях);
- преимущественно заднешейный лимфаденит, сочетающийся с полимикролимфаденопатией;
- гепатоспленомегалия;
- умеренный лейкоцитоз, лимфоцитоз, появление и нарастание атипичных мононуклеаров;
- факультативные признаки — скудные пятнисто-папулезные (пятнистые) высыпания (особенно на фоне лечения ампициллином), нерезко выраженная иктеричность склер и кожи;
- обнаружение антител к антигенам вируса (ядерному (EBNA), капсидному (CA), раннему (EA) и мембранному (MA)), самих антигенов или титров гетерофильных антител в реакции гетероагглютинации (Пауля – Буннеля, Гоффа – Бауэра, Ловрика – Вольнера);
- обнаружение ДНК ВЭБ.

1.2.6. Иерсиниозы

Группа бактериальных инфекций, которые могут протекать с синдромом желтухи. С острым вирусным гепатитом чаще приходится дифференцировать генерализованные формы иерсиниозов. В этих случаях на фоне обычных клинических проявлений (лихорадка, интоксикация, боли в животе, диарея) могут появиться сыпь от мелкоточечной до узловатой эритемы, суставные боли, клинические признаки поражения печени. Чаще отмечается не только гепатомегалия, но и определяется болезненность ее при пальпации, иногда увеличивается селезенка. В некоторых случаях в печени наблюдается абсцедирование, что нередко выявляется при летальных исходах.

Критерии дифференциального диагноза иерсиниозов:

- зимне-весенняя сезонность;
- данные эпиданамнеза, свидетельствующие об употреблении эпидемически значимых продуктов (овощи, фрукты, молоко и др.);
- в преобладающем большинстве случаев яркое начало заболевания, более продолжительная по сравнению с вирусными гепатитами лихорадка, чаще ремитирующего или волнообразного характера;
- желтуха появляется в разгар заболевания, характерна ее кратковременность, уровень билирубина и активность ферментов цитолиза также ниже, чем при желтушных формах вирусных гепатитов;
- наличие других клинических симптомов, характерных для иерсиниозов (сыпь, кишечная дисфункция, артралгический синдром и др.);
- лабораторные данные (результаты бактериологического и серологического исследования);
- быстрая регрессия заболевания при проведении этиотропной терапии.

1.2.7. Лептоспироз, малярия, бруцеллез

Лептоспироз — острое инфекционное зоонозное заболевание. Заражение человека происходит при купании в закрытых водоемах, во время сельскохозяйственных работ, при уходе за больными животными. Лептоспироз может протекать с синдромом желтухи и его следует дифференцировать с вирусными гепатитами.

Критерии дифференциального диагноза лептоспироза:

- характерный эпиданамнез;
- острое начало с быстрым повышением температуры до 39–40 °С с ознобом;
- выраженные проявления интоксикации: головные боли, боль в глазах, церебральная рвота;
- характерные боли в мышцах, особенно в икроножных, при их сдавливании выраженная болезненность;

- характерен внешний вид больных с гиперемией и одутловатостью лица, покраснением глаз, инъекцией конъюнктивальных сосудов;
- увеличение печени, реже селезенки;
- нередко боли в пояснице, положительный симптом Пастернацкого;
- резко выраженные воспалительные изменения в крови — лейкоцитоз или гиперлейкоцитоз, нейтрофиллез, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, значительное повышение СОЭ;
- факультативные признаки: желтуха, мелкоочечная сыпь, геморрагический, почечный, менингеальный синдромы;
- обнаружение возбудителя методом темнопольной микроскопии;
- бактериологическое и серологическое подтверждение.

Малярия — острое протозойное заболевание, характеризующееся лихорадочными приступами, анемией, увеличением печени и селезенки.

Критерии дифференциального диагноза малярии:

- характерный нозогеографический анамнез;
- острое начало;
- типичные приступы лихорадки с быстрым повышением температуры до 39–40 °С, потрясающим ознобом, сменяющимся жаром и проливным потом с критическим падением температуры;
- установление цикличности лихорадки с правильным чередованием повторного повышения температуры и периода апиреksии;
- выраженные проявления интоксикации — возбуждение на высоте приступа, резкая слабость, сонливость после его окончания;
- гепатоспленомегалия;
- характерные изменения гемограммы: лейкопения с лимфоцитозом, анемия со снижением цветового показателя, ретикулоцитоз, анизопойкилоцитоз, повышение СОЭ;
- обнаружение возбудителя по данным микроскопии толстой капли.

Бруцеллез — острое инфекционное заболевание с преимущественным поражением опорно-двигательного аппарата, висцеральных органов, нервной и половой систем.

Критерии дифференциального диагноза бруцеллеза:

- характерный эпиданамнез;
- высокая длительная лихорадка с ознобами и обильными потами при минимальных проявлениях интоксикации;
- артралгии и миалгии при отсутствии объективных изменений суставов;
- гепатоспленомегалия;
- полимикролимфаденопатия;
- повторные рецидивы лихорадки;
- отсутствие воспалительных изменений крови;
- положительная реакция Райта.

1.2.8. Острый алкогольный гепатит, лекарственные поражения печени

В практике врача-инфекциониста нередко приходится проводить дифференциальный диагноз вирусного гепатита с **острым алкогольным гепатитом** и **лекарственными поражениями печени**, протекающими с развитием острого гепатитоподобного синдрома.

Острый алкогольный гепатит нередко первично оценивают как вирусный, однако детальный анализ анамнестических данных, результатов клинических и лабораторных исследований позволяет предположить алкогольный генез поражения печени.

Критерии дифференциального диагноза острого алкогольного гепатита:

- алкогольный анамнез;
- отсутствие парентерального эпиданамнеза;
- отсутствие цикличности течения;
- наличие у пациента признаков предшествующей патологии печени (гепатоз, цирроз, хронический гепатит);
- другие проявления алкогольной болезни;
- часто боли в правом подреберье, нередко интенсивные;
- тошнота, рвота на фоне желтухи;
- температура на фоне желтухи;
- нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ;
- относительно меньшая выраженность гипертрансаминаземии (билирубин-трансаминазная диссоциация);
- отрицательные результаты индикации маркеров вирусных гепатитов;
- повышение гаммаглутамилтранспептидазы.

Критерии дифференциального диагноза с хроническими формами алкогольных поражений печени:

- алкогольный анамнез (ближайший и отдаленный);
- наличие в анамнезе эпизодов острого гепатита;
- наличие других признаков хронического алкоголизма (гастрит, диарея, полинейропатии, дисметаболическая кардиомиодистрофия и др.);
- признаки синдрома абстиненции;
- наличие в анамнезе синдрома отмены алкоголя с делирием;
- выраженная гепатомегалия без увеличения селезенки;
- наличие вторичных печеночных знаков: пальмарная эритема, «сосудистые звездочки», при развитии цирроза — контрактура Дюпюитрена;
- постоянное отсутствие аппетита, прогрессирующий дефицит массы тела;
- в анамнезе — несбалансированное питание с дефицитом животного белка;
- боли в правом подреберье;
- относительно небольшое повышение АлаТ;

- чаще уровень АсАТ превышает уровень АлАТ;
- значительное повышение уровня гаммаглутамилтранспептидазы;
- тенденция к повышению СОЭ, положительный С-реактивный белок.

Гепатитоподобный синдром лекарственного генеза соответствует развивающемуся некробиотическому процессу в печени. Его обширность — фокальный, зональный, мостовидный некроз печени — определяет клиническую манифестность, развитие чаще безжелтушных, реже — желтушных форм болезни. Одни и те же лекарственные препараты в зависимости от дозы и длительности применения могут индуцировать острые, хронические, а иногда и фульминантные формы поражения печени. Острый гепатитоподобный синдром лекарственного происхождения чаще других связан с побочным действием изониазида, карбамазепина, метилдофы, ниаламида, сульфаниламидов, противоопухолевых химиопрепаратов, антимаболитов, а также при приеме внутрь ряда трав (чаще чистотела). Механизм развивающихся патологических изменений в значительной мере связан с нарушением процессов биотрансформации лекарственных средств в печени, накоплением гепатотоксических метаболитов, а также иммуносупрессией.

Критерии дифференциального диагноза лекарственных поражений печени:

- наличие лекарственного анамнеза;
- наличие у пациента других проявлений лекарственной болезни (крапивница, артралгии, лихорадка, стоматит, эозинофилия и др.);
- аллергический анамнез в прошлом (пищевая, холодовая аллергии, плохая переносимость этих препаратов в прошлом);
- желтуха не интенсивная, затяжного течения, особенно при продолжении приема лекарственных средств, слабые признаки интоксикации;
- умеренная гепатомегалия без увеличения селезенки;
- отрицательные результаты индикации маркеров вирусных гепатитов.

К другим заболеваниям, с которыми проводят дифференциальный диагноз вирусных гепатитов, относят аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз печени, первичный склерозирующий холангит.

Критерии дифференциального диагноза аутоиммунных гепатитов:

- чаще болеют молодые женщины, реже — женщины старшей возрастной группы после менопаузы;
- начало острое, нередко внезапное;
- желтуха перемежающаяся;
- лихорадка на фоне желтухи (37,5–38,5 °С);
- полиартралгии, миалгии;
- мелкие геморрагии (рецидивирующая пурпура);
- сосудистые «звездочки», пальмарная эритема;
- кожный зуд;
- гепатомегалия, чаще без увеличения селезенки;
- признаки системного заболевания;

- часто эндокринные расстройства (аменорея, тиреоидит);
- выраженная гипергаммаглобулинемия;
- значительное повышение АлАТ;
- обнаружение аутоантител;
- обнаружение LE-клеток;
- повышение СОЭ;
- положительная динамика на фоне приема ГКС.

Критерии дифференциального диагноза с первичным билиарным циррозом печени:

- болеют преимущественно женщины старшего и пожилого возраста;
- в анамнезе часто наследственная предрасположенность;
- интенсивный зуд кожи, возникающий задолго (2–3 года) до появления желтухи;
- желтуха длительное время неинтенсивная, в более поздней стадии — выраженная;
- ксантелазмы;
- гепатомегалия вначале умеренная, далее — быстро прогрессирующая;
- часты боли в области правого подреберья;
- спленомегалия не постоянна;
- аотралгии, миалгии;
- лихорадка;
- признаки системного заболевания;
- признаки портальной гипертензии (в поздней стадии);
- резко выраженное увеличение щелочной фосфатазы и гаммаглутамилтранспептидазы при относительно небольших повышениях АлАТ;
- обнаружение антимитохондриальных аутоантител в высоких титрах;
- гиперхолестеринемия;
- повышение СОЭ;
- характерные патоморфологические изменения биоптатов печени с деструкцией мелких внутрипеченочных желчных протоков.

Болезнь Вильсона – Коновалова или гепатолентикулярная дегенерация — редкое наследственное заболевание, которое передается по ауто-сомно-рецессивному типу. Его патогенез связан с генетически детерминированным снижением синтеза церулоплазмينا в гепатоцитах. Это ведет к нарушению метаболизма меди, снижается ее экскреция с желчью. Происходит депонирование меди в мозгу (главным образом в чечевичных ядрах), почках, роговице и других тканях.

Критерии дифференциального диагноза болезни Вильсона – Коновалова:

- характерно последовательное развитие сначала поражения печени (чаще в детском возрасте), а затем ЦНС;
- развивающееся поражение печени первые годы чаще малосимптомно или бессимптомно, распознается уже при выявлении неврологических расстройств;

— далее наблюдается прогрессирование поражения печени, нередко протекает с желтухой. В клинике характерен симптомокомплекс цирроза печени с признаками портальной гипертензии, печеночноклеточной недостаточности, повышения уровня АлАТ и гипергаммаглобулинемией;

— при оценке неврологического статуса характерен симптомокомплекс экстрапирамидных расстройств (дрожание рук разной интенсивности, иногда ассиметричное, усиливающееся при волнении, гиперкинезии, мышечная дистония, гипомимия), общая скованность, монотонность речи, снижение интеллекта;

— поражение почек в виде периферических отеков, макро- и микрогематурии, протеинурии, повышение в крови уровня мочевины и креатинина при развитии острой почечной недостаточности;

— при исследовании роговицы с помощью щелевой лампы выявление колец Кайзера-Флейшнера (соответствует отложению меди);

— снижение концентрации в крови церулоплазмينا, увеличение содержания свободной меди в сыворотке крови, обнаружение меди в моче и в биоптатах печени.

Критерии дифференциального диагноза первичного склерозирующего холангита:

— болеют преимущественно мужчины молодого и среднего возраста;

— в анамнезе часто неспецифический язвенный колит и другие хронические воспалительные заболевания кишечника;

— основные клинические симптомы: повторные интенсивные боли в правом подреберье, положительный симптом Ортнера, часто фебрильная температура;

— длительная, практически постоянная, не резко выраженная желтуха;

— гепатомегалия чаще в сочетании с увеличением селезенки;

— выраженная астенизация;

— кожный зуд;

— увеличение щелочной фосфатазы и гаммаглутамилтранспептидазы в сочетании со значительным повышением АлАТ;

— увеличение СОЭ;

— множественные стриктуры внутри- и внепеченочных желчных ходов по данным эндоскопической ретроградной и транспеченочной холангиографии.

1.3. Подпеченочные желтухи

Подпеченочная желтуха возникает при наличии препятствия оттоку желчи из внепеченочных желчных протоков в двенадцатиперстную кишку (внепеченочный холестаз). Причиной обтурации могут быть камни в общем желчном и печеночном протоках, воспалительные или рубцовые стриктуры и стенозы внепеченочных желчных ходов и большого дуоденального сосочка, острые воспалительные заболевания (холецистит, перихолецистит, холангит, панкреатит), паразиты (альвеолярный эхинококкоз в

области ворот печени), опухоли (папилломатоз или рак желчных протоков, рак головки поджелудочной железы и большого дуоденального сосочка, метастазирование в области ворот печени).

Среди всех причин обтурационной желтухи наиболее часто отмечаются желчно-каменная болезнь и неопластические процессы гепатобилиарной системы и панкреатодуоденальной зоны.

Развитие желтухи вызвано нарушением или полным прекращением выделения билирубина с желчью через внепеченочные желчные протоки. Помимо этого, нарушается выделение и обмен желчных кислот, при накоплении которых в крови возникает кожный зуд. Кожный зуд нередко развивается значительно раньше самой желтухи. В зависимости от того, полной или неполной является обтурация, зуд может быть упорным или носить интермиттирующий характер.

Помимо кожного зуда, возникновению желтухи может предшествовать коликообразная боль в области правого подреберья или верхней половины живота с иррадиацией в правые подключичную область и лопатку. Нередко отмечается диспептический синдром (тошнота, рвота, отрыжка), диарейный синдром.

Если препятствие оттоку желчи находится ниже впадения в общий желчный проток пузырного протока, обычно удается пальпировать увеличенный, гладкий, безболезненный желчный пузырь — симптом Курвуазье.

Для новообразований гепатобилиарной и панкреатодуоденальной областей, как и для неопластических процессов другой локализации, характерны умеренная гипертермия (лихорадка неправильного типа), снижение аппетита, похудание. В дальнейшем к холестазу может присоединиться гнойный холангит, проявления которого значительно утяжеляют состояние больного. Усиливается лихорадка, возникает потрясающий озноб, функциональное состояние печени нарушается настолько резко, что приводит к развитию острой печеночной недостаточности.

Подпеченочная желтуха характеризуется высокой гипербилирубинемией с преобладанием прямого билирубина. Активность щелочной фосфатазы повышается при желчнокаменной болезни, особенно при неопластических процессах. При длительно существующей обтурации умеренно повышаются и показатели активности трансаминаз (АлАТ, АсАТ), развивается диспротеинемия за счет нарушения белковосинтетической функции печени. При полной обтурации желчных протоков кал обесцвечен за счет отсутствия в нем стеркобилина, дуоденальное содержимое также обесцвечено. При неполной обтурации отмечается периодическое осветление кала. Уробилиновые тела в моче отсутствуют или их содержание значительно снижено, однако моча темная (цвета пива) за счет выраженной билирубинурии.

Холедохолитиаз — одно из проявлений желчнокаменной болезни. При наличии камней в общем желчном или печеночном протоках желтуха появляется после приступа печеночной колики. Возникает кожный зуд, ик-

теричное с зеленоватым оттенком окрашивание кожи, склер и слизистых оболочек. Моча темнеет, кал обесцвечивается.

При обтурации камнем терминальных отделов общего желчного протока наблюдается триада Шарко: печеночная колика, желтуха и лихорадка. Продолжающая поступать желчь заполняет проток, его полость увеличивается и камень «всплывает», после чего болевой приступ купируется и желтуха проходит (так называемая вентильная обтурация).

Стеноз большого дуоденального сосочка чаще всего возникает при рубцовых изменениях в его области, воспалительном отеке или опухоли (аденоме). С целью детальной диагностики используют гастродуоденоскопию, а также эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию.

Стриктуры внешнего билиарного тракта обычно связаны с рубцовыми изменениями после пролежня камнем, реже в результате оперативного вмешательства на желчевыводящих путях. В последнем случае отмечается связь возникновения желтухи с хирургическим лечением. Иногда определяется постоянный желчный свищ. У пациентов выражены озноб, гипертермия, диспептические расстройства, они теряют в весе. Кал ахоличен, моча темная.

Новообразования общего желчного протока и примыкающей к нему панкреатодуоденальной зоны протекают очень схоже. Желтухе обычно предшествуют боли в правом подреберье или верхней половине живота неопределенного характера. Иногда болевой синдром бывает достаточно интенсивным, но не приобретает характера желчной колики. Кожный зуд также может быть интенсивным, но в ряде случаев отмечается его интермиттирующий характер. Печень и селезенка, как правило, не увеличены. Отмечается положительный симптом Курвуазье. Гипербилирубинемия достигает значительных цифр (более чем в 20 раз выше нормы). Показатели активности щелочной фосфатазы также резко превышают нормальные.

2. СИМПТОМОКОМПЛЕКС ГЕПАТОМЕГАЛИЙ

Гепатомегалия — это патологический симптом, обозначающий истинное увеличение размеров печени. Определение размеров печени не составляет затруднений ввиду ее поверхностного расположения в брюшной полости и достаточно больших размеров. Даже в норме печень является самым крупным органом человека. Ее масса равна от 1200 до 1500 г, что в среднем составляет пятидесятую часть массы тела. Печень располагается в правом верхнем квадранте брюшной полости, ее передняя поверхность частично прикрывается ребрами. Анатомически в печени выделяют правую и левую доли, причем правая доля значительно больше, почти в 6 раз, правой.

У здорового человека с нормальными размерами печени верхняя граница ее правой доли проходит на уровне 5-го ребра по линии, расположен-

ной на 2 см медиальнее среднеключичной (на 1 см ниже правого соска). Верхняя граница левой доли — по верхнему краю 6-го ребра по левой среднеключичной линии (на 2 см ниже левого соска). Нижний край печени поднимается наискось от хрящевого конца 9-го ребра к хрящу 8-го ребра слева. Он располагается ниже края реберной дуги не более чем на 2 см.

Приступая к диагностике заболеваний, проявляющихся увеличением печени, необходимо помнить, что за край правой доли печени можно принять новообразование желчного пузыря, толстой кишки, правой почки. Кроме того, от гепатомегалии необходимо отграничить гепатоптоз. Дифференцировать истинное увеличение печени от этих состояний современные методы диагностики.

Диагностика гепатомегалий

Для определения размеров печени используют физикальные и инструментальные методы обследования (рентген брюшной полости, КТ, МРТ и УЗИ).

Наиболее простые и доступные каждому врачу методы — это классические пальпация и перкуссия границ печени. При пальпации обычно удается определить уровень нижнего края печени. Перкуссия позволяет определить размер печени путем измерения расстояния по вертикали между высшей и низшей точками печеночной тупости по среднеключичной линии. В норме он равен 12–15 см. Точность перкуторного определения размеров печени не уступает результатам УЗИ. УЗИ для определения размеров печени является наиболее безопасным, простым и доступным методом.

Гепатомегалии в клинической практике

Увеличение печени в размерах отмечается при многих заболеваниях: гемолитической анемии, циррозах печени различной этиологии, первичном или метастатическом опухолевом поражении ткани печени, болезни Ходжкина, туберкулезе, хронической сердечной недостаточности, лейкемии и многих других.

При проведении дифференциальной диагностики гепатомегалий необходимо учитывать несколько факторов: возможный этиологический фактор, вызвавший истинное увеличение печени (сосудистый, инфекционный, неопластический, дегенеративный, интоксикационный, наследственный, аутоиммунный, травматический, эндокринологический), и анатомический уровень поражения (паренхима печени, система желчных протоков, сосудистая сеть, соединительная ткань).

Для того чтобы облегчить понимание тактики диагностического поиска и систематизировать большое количество необходимых академических знаний, рекомендуем воспользоваться аббревиатурой СИНДИВАТЭ, которая представляет собой последовательность из первых букв всех групп этиологических факторов гепатомегалий (таблица 1).

Таблица 1. Классификация гепатомегалий

Структурные элементы печени	С	И	Н	Д	И	В	А	Т	Э
	Сосудистые	Инфекционные	Неопластические	Дегенеративные	Интоксикация	Врожденные	Аутоиммунные	Травма	Эндокринные
Паренхи- ма		Вирусные гепатиты Инфекционный мононуклеоз Амебиаз Туберкулез Сифилис Описторхоз	Гепатома Метастазы опухолей	Жировая болезнь печени Амилоидоз Патология сердца	Алкоголизм Лекарственные вещества Гепатотропные яды	Гамартома	Аутоиммунный гепатит	Ушиб Разрыв печени	Акромегалия
Соединительная ткань			Саркома			Болезнь Гоше Гемолитическая анемия	Узелковый периартериит Миелоидная метоплазия		
Вены	Тромбоз воротной вены Синдром закупорки печеночных вен (синдром Бадда — Киари)	Пиелоплебит							
Артерии	Лигирование печеночной артерии							Лигирование печеночной артерии	
Лимфоциты			Болезнь Ходжкина						
Желчные протоки		Холангит	Папиллома Ампулярная карцинома Опухоль поджелудочной железы		Сгущение желчи	Атрезия желчных протоков		Камни желчных протоков	Камни желчных протоков (сахарный диабет)
Холангиолы		Бактериальный холангит	Холангиома			Синдром Дабина — Джонсона			Беременность

Патология сосудистой сети печени (группа «С» из аббревиатуры СИНДИВАТЭ), приводящей к развитию гепатомегалии, состоит, в свою очередь, из заболеваний артериального и венозного русла. Развитие гепатомегалии в результате поражения печеночной артерии встречается крайне редко и, как правило, связано с интраоперационным лигированием сосуда.

Наиболее часто гепатомегалию вызывают поражения печеночных вен и воротной вены. Тромбообразование в воротной вене может быть обусловлено несколькими причинами: повышением свертываемости крови и (или) изменением соотношения ее клеточных элементов (постоперационный период, гематологическая и онкологическая патологии), снижением скорости кровотока в воротной вене (сдавление сосуда извне опухолью, рубцами, хроническая сердечная недостаточность), интраоперационной травмой сосуда.

Клиническая картина заболевания зависит от локализации и протяженности тромбоза воротной вены, скорости его развития и природы предрасполагающего заболевания печени.

При **остром пилетромбозе** появляются внезапные боли в животе, тошнота, рвота, понос, иногда с кровью (некроз кишки), быстро нарастает асцит, спленомегалия. Нарушение кровотока по брыжеечным венам обуславливает паралитическую непроходимость кишечника (боли в животе, вздутие его, отсутствие перистальтики). Итогом **брыжеечного тромбоза** могут стать инфаркт кишечника и последующий гнойный перитонит. В случае медленного развития тромбоза успевает сформироваться коллатеральный кровоток, а воротная вена со временем реканализируется (происходит кавернозная трансформация воротной вены). Клиническая картина **хронического пилетромбоза** характеризуется болью различной интенсивности в правом подреберье и эпигастрии, селезенке. В развернутой картине преобладают кровотечения из вен пищевода, спленомегалия, разрывы селезенки. **Тромбоз воротной вены** следует заподозрить в любом случае портальной гипертензии, сочетающейся с нормальными результатами биопсии печени. Основопологающим исследованием является цветное доплеровское картирование: сигнал от кровотока либо отсутствует, либо определяется пристеночно вокруг тромба, частично окклюзирующего вену, или в сети узких коллатералей. Могут быть обнаружены кавернозные мальформации вены, спонтанные портокавальные и спленоренальные шунты, а также найдены первопричины тромбоза воротной вены: гепатоцеллюлярная карцинома, метастазы, цирроз печени, новообразования поджелудочной железы и др. Методом окончательного подтверждения диагноза является ангиография: в воротной вене выявляют дефект наполнения либо отмечают отсутствие контрастирования сосуда. Основным методом лечения тромбоза воротной вены является консервативный (назначение антикоагулянтов, тромболитиков, диуретиков), и только в некоторых случаях при остром тромбозе проводят оперативное экстренное вмешательство.

Синдром закупорки печеночных вен (синдром Бадда – Киари) — обструкция (тромбоз) печеночных вен, которая наблюдается на уровне их впадения в нижнюю полую вену и приводит к нарушению оттока крови из печени. Течение болезни может быть острым и хроническим. Острое начало синдрома Бадда – Киари является следствием тромбоза печеночных вен или нижней поллой вены. Причиной хронической формы болезни является фиброз внутрипеченочных вен, в большинстве случаев вследствие воспалительного процесса. В клинической картине заболевания доминируют боль в верхней половине живота, гепатомегалия, асцит. Диагностика синдрома Бадда – Киари основана на оценке клинических проявлений болезни, результатах ультразвукового доплеровского исследования венозного кровотока, визуализирующих методов обследования (КТ, МРТ органов брюшной полости); данных сплено- и гепатоманометрии, нижней кавографии, биопсии печени. Лечение заключается в применении антикоагулянтов, тромболитических и диуретических препаратов. Проводятся шунтирующие операции с целью устранения обструкции сосудов. Больным с острым течением синдрома Бадда – Киари показана трансплантация печени.

Патология инфекционно-вирусного генеза, приводящая к развитию гепатомегалии (группа «И» из аббревиатуры СИНДИВАТЭ), может поражать паренхиму печени, желчные протоки и воротную вену.

Наиболее распространенными заболеваниями этой группы являются **хронические вирусные гепатиты**. В подавляющем большинстве случаев клиника заболевания начинается исподволь, незаметно для больного. Пациенты отмечают немотивированную вялость, слабость, тяжесть в правом подреберье, диспепсические расстройства (горечь во рту, метеоризм, нарушение стула). Диагностика заболевания базируется на обязательном лабораторно-инструментальном исследовании с определением активности аминотрансфераз в сыворотке крови, выявлением маркеров парентеральных гепатитов, проведением биопсии печеночной ткани. Подробнее дифференциальная диагностика острых и хронических вирусных гепатитов изложена выше.

Гепатомегалия может также отмечаться при **инфекционном мононуклеозе**. В клинической картине этого заболевания кроме увеличения печени в размерах большую роль играют наличие у пациента лихорадки, затрудненного носового дыхания, отечности и умеренной гиперемии зева, а также появление наложений на небных и носоглоточной миндалинах, увеличение всех групп лимфатических узлов (особенно заднешейных), спленомегалия. Верификацию заболевания проводят на основании наличия специфических гематологических изменений (умеренный лейкоцитоз лимфоцитарного характера, появление в крови атипичных мононуклеаров в количестве, превышающем 10 %, умеренно повышенная СОЭ), положительной реакции Пауля – Буннелля [7].

Амебный абсцесс печени — это самая частая форма внекишечного амебиаза. Развивается преимущественно у молодых лиц мужского пола, проживающих или посетивших эндемические районы по амебиазу (Средняя Азия, Закавказье). В большинстве случаев у молодых лиц начало заболевания сопровождается появлением лихорадки и боли в правом подреберье, усиливающейся при движении или глубоком вдохе, иногда иррадиирующей в плечо. У пожилых жителей эндемических районов чаще отмечается подострая форма заболевания — гепатомегалия, сопровождающаяся лихорадкой в 1/3 случаев, снижением массы тела. В диагностике амебного абсцесса печени кроме стандартных клинических, биохимических тестов используют рентгенологическое исследование, УЗИ, МРТ, а также определение специфических антител в сыворотке крови. Оперативное лечение проводят только при неэффективности консервативной терапии с использованием амебицидных препаратов. В таких случаях осуществляют пункцию абсцесса, а при недостаточном эффекте от дренирования и появлении признаков вторичного инфицирования — наружное дренирование.

Гнойный тромбофлебит воротной вены сопровождается увеличением и болезненностью печени.

Развитие неспецифического воспаления желчных ходов (**холангит**) чаще всего обусловлено холедохолитиазом, кистами общего желчного протока, ра-

ком желчных протоков. Клиническая картина заболевания обычно начинается с болевого приступа, напоминающего печеночную колику, после чего быстро проявляются механическая желтуха, повышение температуры, потрясающие ознобы, кожный зуд. Лечение холангита направлено на устранение препятствий оттоку желчи и подавление активности инфекционного процесса.

Патология из группы неопластического генеза, приводящая к развитию гепатомегалии (группа «Н» из аббревиатуры СИНДИВАТЭ), может поражать практически всю ткань печени: паренхиму, желчные протоки, соединительную ткань.

Первичный неопластический процесс в ткани печени — очень редкое заболевание, не имеющее типичной клинической картины. Быстро наступает исхудание, появляются боль в правом подреберье, рвота, неустойчивый стул, метеоризм. Нарастает желтуха, увеличиваются печень, селезенка, расширяются поверхностные вены брюшной стенки, появляются асцит, отеки. Поверхность увеличенной печени бугристая, плотная, болезненная. Характерной симптоматики вторичного рака печени нет. Основными считаются симптомы со стороны первично пораженного раком органа. Клиника саркомы печени сходна с клиникой рака и других злокачественных опухолей печени. Саркома печени часто сопровождается болью и температурой, нередко протекает без метастазов, но может метастазировать, подобно раку печени. Для саркомы печени характерны бурный рост и быстрая инфильтрация печени, после которой наступает распад опухоли и кровоизлияния, осложняющиеся кровотечением в брюшную полость или обсеменением брюшины. Пальпаторно определяется опухоль не в виде плотного узла, а в виде эластичного кистоподобного образования или мягкой опухоли.

К наиболее часто встречающимся доброкачественным опухолям печени относят **аденомы, гамартомы и гемангиомы**. Доброкачественные опухоли длительное время протекают бессимптомно. По достижении опухолю больших размеров иногда отмечаются гепатомегалия, увеличение или асимметрия живота, появляются симптомы сдавления и смещения окружающих органов. Для установления диагноза первичного рака или метастазов в печени при наличии опухолей в других органах могут быть применены УЗИ, КТ, МРТ.

Дегенеративные изменения в ткани печени (группа «Д» из аббревиатуры СИНДИВАТЭ), приводящие к развитию гепатомегалии, включают дегенеративные изменения как первичного (неалкогольный стеатогепатоз, неалкогольный стеатогепатит), так и вторичного характера (патология сердца).

Клиническими особенностями **жировой болезни печени** являются малосимптомное течение и сравнительная редкость тяжелых форм поражения печени. Выявление изменений со стороны печени обычно связано с обращением за врачебной помощью по поводу других причин — диабета, артериальной гипертензии, проявлений ишемической болезни сердца, ожирения, реже —

по поводу дискомфорта и тяжести в животе. На стадии стеатоза диагностируют только гепатомегалию, характерны изменения в печени по типу жировой дистрофии при ультразвуковом исследовании. Стадия стеатогепатита характеризуется появлением изменений в биохимических печеночных пробах — повышением уровней ферментов АСТ, АЛТ, а также гамма-ГТТП.

При **болезнях сердца** гепатомегалия более всего выражена в случае правожелудочковой недостаточности. Быстро развивающаяся декомпенсация (острое или подострое легочное сердце) характеризуется прогрессирующим увеличением печени, болями, иногда весьма интенсивными, в правом подреберье, которые связаны с растяжением капсулы. При медленно нарастающей декомпенсации печень увеличивается постепенно. Вначале край ее закругленный, печень мягкая, поверхность ее гладкая. При надавливании на область печени набухают шейные вены, а позже нижний край печени заостряется, а поверхность становится плотной. Особенности гепатомегалии при сердечной недостаточности являются изменчивость размеров печени и ее уменьшение в случае успешной терапии сердечной декомпенсации.

При **амилоидозе** гепатомегалия наступает сравнительно поздно, развивается постепенно. Печень может увеличиваться весьма значительно, она безболезненная, очень плотная, с ровным краем. Постоянно имеется спленомегалия, иногда опережающая гепатомегалию. Боли в животе, портальная гипертензия обычно отсутствуют.

Воздействие на паренхиму печени различных факторов, которые можно объединить под понятием «**интоксикация**» (группа «И» из аббревиатуры СИНДИВАТЭ), также может привести к развитию гепатомегалии. Токсическое воздействие **алкоголя, лекарственных веществ, некоторых природных или синтетических соединений** приводит к поражению гепатоцитов. Для правильного установления диагноза большую роль играют анамнестические данные о контакте с гепатотоксическими веществами (употребление в пищу ядовитых грибов, контакт с химическими веществами — хлорированными углеводородами, нафталинами, бензолом) и выявление типичных симптомов поражения соответствующим ядом, который может быть обнаружен в биологических жидкостях (кровь, моча, слюна). При медикаментозном поражении печени наблюдается либо изолированная гепатомегалия, не проявляющаяся иными клиническими признаками, либо гепатомегалия в совокупности с другими симптомами (желтухой, зудом, артралгиями) на фоне наличия умеренной или выраженной активности маркеров цитолиза и холестаза. При подозрении на алкогольное поражение печени необходимо учитывать анамнез и объективные признаки, свидетельствующие о злоупотреблении алкоголем: гиперемия лица, тремор рук, языка, контрактура Дюпюитрена, венозное полнокровие глазных яблок, полиневропатия.

Врожденная патология, протекающая с увеличением ткани печени (группа «В» из аббревиатуры СИНДИВАТЭ), затрагивает как паренхиму

печени, соединительную ткань, так и желчные протоки. Заболевания, входящие в состав этой группы, проявляются с первых дней жизни, поэтому пациенты, страдающие такой патологией, находятся в поле зрения врачей-педиатров.

Аутоиммунные заболевания (группа «А» из аббревиатуры СИНДИВАТЭ) могут поражать паренхиму печени с развитием аутоиммунного гепатита или соединительную ткань, что свойственно системным заболеваниям соединительной ткани.

Поражение печени при **системных заболеваниях** в отличие от аутоиммунного гепатита почти никогда не входит в число ведущих и клинически манифестирующих признаков болезни. Гепатомегалия сравнительно часто встречается при ревматоидном полиартрите, системной склеродермии, дерматомиозите, узелковом периартериите. При системной красной волчанке поражение печени может иметь более важное значение в клинической картине, поскольку у некоторых больных развивается вторичный «волчаночный» гепатит, протекающий со спленомегалией, желтухой, нарушением печеночных функций.

Нарушение иммунологической толерантности по отношению к печени приводит к развитию аутоиммунного гепатита. Заболевание обычно развивается у девушек и молодых женщин в возрасте от 12 до 25 лет, реже у женщин в период менопаузы. В большинстве случаев течение аутоиммунного гепатита характеризуется возникновением внепеченочных проявлений, лихорадки. Заболевание на протяжении 1–5 лет может ошибочно расцениваться как системная красная волчанка, ревматизм, ревматоидный полиартрит, миокардит. Клиническая картина в развернутой стадии аутоиммунного гепатита многообразна: медленно прогрессирующая желтуха, лихорадка, артралгии, миалгии, боль в животе, кожный зуд и геморрагические высыпания, гепатомегалия. Основными критериями диагностики аутоиммунного гепатита служат наличие специфических серологических маркеров, данные биопсии печени, быстрая положительная реакция на кортикостероиды и *иммуносупрессивную* терапию.

При **травматических поражениях печеночной ткани** (группа «Т» из аббревиатуры СИНДИВАТЭ) на первый план выступают симптомы острого живота (внутрибрюшное кровотечение, геморрагический шок). Общее состояние больных уже с первых часов, а иногда и минут, крайне тяжелое. Продолжающееся кровотечение усугубляет шоковые явления, прогрессируют гиповолемия, гипоксия, артериальная гипотензия, тахикардия. Очень важным моментом диагностики полных закрытых повреждений печени является установление самого факта травмы, ее характера и времени. Пострадавшие предъявляют жалобы на различной интенсивности боли в правом подреберье с иррадиацией в правое плечо. При внешнем осмотре обнаруживают ссадины и подкожные кровоподтеки, соответствующие проекции печени. Печень при пальпации резко болезненна, увеличена.

Гепатомегалии при эндокринных заболеваниях (группа «Э» из аббревиатуры СИНДИВАТЭ) носят вторичный характер и обусловлены влиянием основного заболевания, они приводят к поражению ткани печени (акромегалия, сахарный диабет) или желчных протоков (сахарный диабет, эндокринные изменения на фоне беременности).

3. СИМПТОМОКОМПЛЕКС НАРУШЕНИЯ ПОРТАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННОГО ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

Симптомокомплекс нарушения портального кровообращения, обусловленного поражением печени, включает в себя несколько синдромов, из которых наиболее часто встречается *синдром портальной гипертензии и связанные с ним гепатолиенальный синдром, отечно-асцитический синдром, сывороточно-биохимический синдром шунтирования печени и синдром гепатаргии, или портосистемной энцефалопатии*.

В клинической практике термином портальное кровообращение обозначается кровообращение в системе воротной вены. Система кровообращения печени включает два приносящих кровеносных сосуда — воротную вену, через которую поступает 70–80 % общего объема притекающей крови, и собственную печеночную артерию (20–30 % общего объема притекающей к печени крови) и один уносящий сосуд печеночную вену. Оба приносящих сосуда разветвляются в печени до общей капиллярной сети, в которой капилляры, образующиеся в результате ветвления артериол, соединяются с синусоидными капиллярами портальной системы. Эти капилляры открываются в центральные дольковые вены, по которым кровь попадает далее через собирательные вены в главные печеночные. Стволы печеночных вен открываются в нижнюю полую вену. Лимфоотток из печени совершается по поверхностным и глубоким лимфатическим сосудам. Поверхностные лимфатические сосуды анастомозируют с глубокими, начинающимися от вокругдольковых капиллярных сетей. Внутри долек лимфатических капилляров нет. Нарушения оттока крови из системы сосудов воротной вены приводят обычно к портальной гипертензии, достигающей порой 600 мм водного столба и более. У здоровых людей давление в системе воротной вены колеблется в пределах 50–115 мм водного столба. Портальная гипертензия способствует возникновению portoкавальных анастомозов и их варикозному расширению. Наибольшее количество крови при портальной гипертензии оттекает по венам пищевода и желудка, меньшее — по венам передней брюшной стенки, печеночно-12-перстной связки, прямой кишки и др.

Различают три *формы портальной гипертензии: внутрипеченочную, над- и подпеченочные*. Внутрипеченочная форма (80–87 %) возника-

ет в результате поражения венозного русла в печени, преимущественно в зоне синусоидов. Она весьма часто развивается при циррозе печени, при котором разрастающаяся соединительная ткань сдавливает внутрипеченочные венозные сосуды. Надпеченочная форма (2–3 %) развивается в результате полной или частичной блокады печеночных вен. Причинами ее возникновения часто бывают облитерирующий эндофлебит или тромбофлебит печеночных вен, тромбоз или стеноз нижней полой вены на уровне печеночных вен. Подпеченочная форма (10–12 %) имеет место в случае полной или частичной блокады воротной вены и ее крупных ветвей (селезеночная вена и др.). Причинами подпочечной портальной гипертензии выступает флебит, тромбоз, флебосклероз, сдавление воротной вены опухолями (например, карцинома или киста поджелудочной железы), увеличенными лимфатическими узлами и др. Застой крови в воротной вене часто ведет к развитию спленомегалии и задержке крови в селезенке, т. е. **гепатопатологическому синдрому**. Следует отметить, что этот синдром возникает не только в связи с портальной гипертензией, но может быть и при других заболеваниях печени (например, гепатитах, раке печени и др.), острых и хронических лейкозах и т.д. Такое сочетанное поражение печени и селезенки с увеличением их объема объясняется тесной связью обоих органов с системой воротной вены, насыщенностью их паренхимы элементами ретикулогистиоцитарной системы, а также общностью их иннервации и путей лимфооттока. Значительное увеличение селезенки обычно сопровождается повышением ее функции (гиперспленизм), что проявляется анемией, лейкопенией и тромбоцитопенией. Тромбоцитопения может привести к развитию геморрагических осложнений.

При выраженной портальной гипертензии, особенно, если она является следствием внутрипеченочного блока, нередко развивается **отечно-асцитический синдром**, т. е. возникают асцит и характерные печеночные отеки. В образовании асцитической жидкости значительная роль принадлежит избыточному лимфообразованию в печени, усилению экстравазации в сосудах ее микроциркуляторного русла. В результате усиливается трансудация в брюшную полость жидкости из сосудистого русла. Формированию асцита способствует не только повышенное гидростатическое давление в синусоидах и венулах (портальная гипертензия), но и уменьшение онкотического давления плазмы вследствие гипопроteinемии, а также задержки натрия и повышения осмотического давления в ткани печени за счет возрастания молярной концентрации в результате обменных нарушений, вызванных гипоксией. В возникновении отеков важное место занимает поражение печени, в которой нарушается процесс обезвреживания шлаков, недостаточно инактивируется ангиотензин-II и особенно альдостерон. Это приводит к интоксикации, снижению и нарушению синтеза белков, задержке жидкости в организме. В результате преобладания глобулинов над

альбуминами образуются упорные гипоонкотические отеки чаще всего в области нижних конечностей, так как они обычно сочетаются с венозным застоем в печени, портальной гипертензией и асцитом. Не нужно забывать, что значительное скопление жидкости в брюшной полости может появиться как в результате портальной гипертензии и поражения печени, так и вследствие недостаточности кровообращения, поражения брюшины опухолевым и туберкулезным процессом и т. д. В случае развития мощных венозных коллатералей через портокавальные анастомозы из кишечника в общий кровоток поступает большое количество веществ, подлежащих в норме преобразованию в печени: аммиак, мочевины, свободные фенолы, аминокислоты, жирные кислоты, меркаптаны и др. Эти вещества, накапливаясь в сыворотке крови в повышенных концентрациях, оказываются токсичными и способствуют развитию *портосистемной энцефалопатии*, которая нередко называется гепатаргией или гепатоцеребральным синдромом. С избыточным поступлением в кровь вышеуказанных продуктов обмена белков связано понятие о сывороточно-биохимическом *синдроме шунтирования печени*. Последний встречается не только при развитии портокавальных анастомозов вследствие портальной гипертензии (например, при циррозе печени), но и при выраженных паренхиматозных поражениях печени, например, при жировой дистрофии печени, хроническом агрессивном гепатите, острой желтой атрофии печени и др. Следует помнить, что содержание аммиака в сыворотке крови может быть увеличено при почечном ацидозе, хронической почечной недостаточности, наследственных дефектах ферментов синтеза мочевины и др.

4. СИМПТОМОКОМПЛЕКС ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Печеночная недостаточность — симптомокомплекс, характеризующийся нарушением одной или многих функций печени вследствие острого или хронического повреждения ее паренхимы.

Изменения, происходящие в организме при печеночной недостаточности, вызваны нарушением синтезирующей и детоксикационной функций печени. Печень участвует во всех видах обменов — белковом, липидном, углеводном, в синтезе витаминов, ферментов. Печень с помощью множества (более 2000) ферментов обеспечивает не только синтез аминокислот, но и постоянство их состава; несет ответственность за синтез альбумина (12–15 г/сут), подавляющую часть глобулинов, всех факторов свертывания (кроме восьмого). Период полужизни альбумина составляет от 1 до 4 недель, спустя которые и может клинически манифестировать депрессия белок (альбумин) синтетической функции печени. Нарушение функции пе-

чени проявляется также падением уровней протромбина и фибриногена (период полураспада, соответственно, 12 часов и 4 суток) и, вследствие этого, патологией коагуляции. Синтез гликопротеидов, липопротеидов, церулоплазмينا, трансферрина и других белковых комплексов также осуществляется в гепатоцитах. «Полномочия» печени распространяются также на липидный обмен: синтез ХС, желчных кислот, гормонов, липопротеидов. Печень участвует в обмене билирубина. Печень — орган, контролирующий постоянство гликемии, обеспечивая синтез и метаболизм гликогена. Печень занимает ведущее место в инаktivации гормонов (тироксин, альдостерон, эстрогены, инсулин), уровень которых, естественно, повышается при функциональной несостоятельности органа. Так, часто встречающийся в клинике вторичный гиперальдостеронизм с падением экскреции метаболитов стероидных гормонов, обусловлен нарушением их распада в печени. Печень является центром всех метаболических событий организма, поэтому патология печени может сопровождаться поражением любого другого органа. Нарушение детоксикационной функции вызывает накопление в крови церебротоксических веществ, проникновение эндогенных нейротоксинов через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и воздействие на астроглию. В крови и тканях увеличивается содержание аммиака, аминокислот и продуктов окисления — фенолов, индолов, метилмеркаптанов (особое значение имеют В-фенилэтиламин, октопамин, выступающие в роли ложных нейромедиаторов). Важную роль играют накопление в крови и цереброспинальной жидкости пировиноградной, молочной, лимонной, кетоглутаровой, низкомолекулярных жирных (масляной, валериановой, капроновой) кислот. Важно отметить, что четкая связь между концентрациями каждого из перечисленных метаболитов, участвующих в патогенезе печеночной энцефалопатии, и степенью тяжести энцефалопатии не установлена. Определенную роль играют также сдвиги кислотно-щелочного равновесия и водно-электролитного баланса, расстройствами гемодинамики и ряд других факторов. Предваряя характеристику синдрома, напомним, что пятая часть (20 %!!!) интактной, функционально сохранной паренхимы печени позволяет компенсировать функцию всего органа.

Различают острую и хроническую печеночную недостаточность.

Острая (фульминантная) печеночная недостаточность представляет собой клинический синдром, развивающийся в пределах 8 недель от начала острого поражения печени в результате массивного некроза гепатоцитов у пациентов, не имеющих предшествующего заболевания печени, протекающая с признаками острой печеночной энцефалопатии.

Об ОПН можно говорить в случае, если она развивается в пределах 8 недель от появления первых симптомов заболевания.

Классификация (по срокам возникновения):

- сверхострая — на 0–7 день от начала заболевания;
- острая — на 8–28 день от начала заболевания;

— подострая — после 29 дня от начала заболевания (самая неблагоприятная по прогнозу).

Основные причины ОПН:

1. Инфекционные заболевания (до 80 %) — тяжелые формы острого вирусного гепатита (чаще В, суперинфекция В+Д, гепатит Е у беременных), желтушная форма лептоспироза, разнообразные генерализованные вирусные инфекции с поражением печени (ВЭБ, ЦМВ, ВПГ — особенно у детей первого года жизни), риккетсиозы.

2. Лекарственные препараты (30–50 %) — парацетамол, фторотан, изониазид + рифампицин, ацетаминофен, метилдопа, ингибиторы МАО, вальпроат натрия, тетрациклин, НПВС, невирапин.

3. Отравление ядами, химическими реагентами (соединения мышьяка, фосфора, этанол, суррогаты алкоголя), несъедобными грибами.

4. Метаболические аномалии (5–10 %) — острая жировая дистрофия печени у беременных.

5. Ишемия и гипоксия (5 %) — окклюзия печеночных сосудов (печеночная артерия, воротная вена), инфаркт миокарда, острая циркуляторная недостаточность.

6. Сепсис, массивная инфильтрация злокачественной опухолью (лимфома).

Летальность при ОПН составляет, по данным разных авторов, от 50 до 90 %. Основным признаком ОПН является печеночная энцефалопатия (ПЭ), в решающей степени влияющая на течение ОПН и прогноз заболевания.

Фульминантный вирусный гепатит — острое инфекционное заболевание вирусной этиологии с изолированным или преимущественным поражением печени, сопровождающееся развитием массивного некроза печеночной паренхимы и, как следствие, печеночной недостаточности.

Этиология:

1. Иммунокомпетентные лица:

— вирусы гепатитов А, В, С, D, Е, микст-гепатиты, G, TTV (standart complex);

— вирусы лихорадки Западного Нила, Денге, желтой лихорадки, вирус герпеса 6 типа.

2. Беременные:

— вирус герпеса 1 и 2 типа.

3. Новорожденные:

— вирус герпеса 1 и 2 типа (в первые 10 дней жизни);

— энтеровирусы ЕСНО, Коксаки В (в первые 10 дней жизни);

— парвовирус В19;

— ВЭБ (с 3-й недели жизни);

— парамиксовирусы (атипичные);

4. Иммунокомпрометированные лица (ВИЧ-инфицированные, прием ГКС):

— вирус герпеса 1 и 2 типа;

— аденовирусы (при пересадке печени, трансплантации костного мозга);

- вирус ветряной оспы;
- ЦМВ (при пересадке печени, трансплантации костного мозга), ВЭБ;
- вирус герпеса 6 типа (при пересадке печени, трансплантации костного мозга).

Этиология

ВГА	До 1,5 %
ВГВ	29–75 %
ВГС	Редко, при коинфекции с ВГВ 13–44 %
ВГD	При коинфекции с ВГВ до 30%
ВГЕ	Редко
ВГГ	Редко
TTV	Неясно
Прочие вирусы (ВПГ, ВЭБ, ЦМВ)	До 1,1 %
Гепатит ни А, В, С, D, Е	38 %

Фульминантный вирусный гепатит без известных маркеров:

- неизвестные или мало изученные вирусы;
- мутантные варианты известных вирусов;
- известные вирусы при отсутствии специфических маркеров вследствие раннего исчезновения антигенов (типично для ФВГ).

Частота ФВГ при D-гепатите выше в случае суперинфекции, чем при коинфекции.

ВГВ — частота ФВГ у взрослых < 1 %, у детей — 5 %.

Патогенез:

- иммунологическая теория — массивное разрушение клеток печени за счет иммунологических реакций на антигены вируса и собственные антигены;
- вирусная теория — ФВГ вызывают вирусы, обладающие повышенной патогенностью (мутанты).
- сочетание двух факторов.

Механизмы некроза:

- иммунный цитолиз CD 8 лимфоцитами киллерами;
- стимуляция апоптоза (под вопросом);
- повреждение гепатоцитов биологически активными веществами (цитокинами), выделяемыми макрофагами и гранулоцитами (цитокиновый некроз);
- ишемический цитолиз из-за гиперкоагуляции и нарушения микроциркуляции. (И далее по механизму генерализованного воспалительного ответа в других органах: почечная недостаточность, респираторный дистресс-синдром, угнетение сократительной способности миокарда).

Клиническая картина

Инкубационный период короткий, яркий — повышение температуры тела, в том числе до фебрильных цифр, артралгии, миалгии, выраженные

слабость, тошнота, рвота, головокружение, боли в животе вплоть до острого живота. После появления желтухи состояние продолжает ухудшаться.

В клинической картине можно выделить 2 ведущих синдрома.

1. Синдром массивного некроза печени:

— выраженная интоксикация — нарастающая общая слабость, головная боль, головокружение;

— анорексия, боли в животе, постоянная тошнота, переходящая в рвоту;

— повышение температуры, тахикардия, снижение АД (проявление ССВО);

— появление специфического сладковато-приторного «печеночного» запаха;

— уменьшение размеров печени (симптом пустого подреберья);

— мягкая и болезненная печень при пальпации;

— интенсивная желтуха и быстрый темп ее нарастания;

— геморрагический синдром — кровоточивость из носа, десен, геморрагическая сыпь, кровоизлияния в местах инъекций. Это поздний симптом при ФВГ у взрослых и ранний — у детей;

— отечно-асцитический синдром — встречается редко, при постепенном развитии печеночной недостаточности при дельта-гепатите, когда имеется несколько волн цитолиза;

У новорожденных — беспокойство, рвота, отказ от еды, сонливость, геморрагический синдром, но желтуха меньше, чем у старших детей. Кома может быть при небольшом билирубине!

2. Синдром энцефалопатии

Выделяют 4 стадии энцефалопатии.

1. Прекома 1 (фаза предвестников). Возникает адинамия, заторможенность, замедление речи, нарушение ориентации, забывчивость. Отмечается инверсия сна (сонливость днем, бессонница ночью), кошмары. Нередко наблюдается возбуждение, эмоциональная лабильность, эйфория (больные утверждают, что чувствуют себя прекрасно). Появляются вегетативные расстройства (обмороки, головокружение в горизонтальном положении, «мушки» перед глазами, шум в ушах, икота, зевота, повышенная потливость). Нарастают неврологические нарушения: нарушается координация движений, появляется непостоянный и нерезко выраженный «хлопающий» тремор рук, языка. Больные сохраняют ориентацию во времени и пространстве, дают адекватные, но замедленные ответы на вопросы, выполняют простые команды.

2. Прекома 2. Больные сонливы, заторможены, большую часть времени дремлют или спят, при пробуждении дезориентированы. Характерны стереотипность речи и поведения, реакция на словесное раздражение замедлена, но целенаправленная, на болевые раздражения — сохранена. Усиливаются неврологические нарушения: хлопающий тремор рук, снижение сухожильных рефлексов, снижение зрачковых реакций, дискоординация движений, учащение дыхания. Нередко возникают расстройства тазовых органов — непроизвольное мочеиспускание и дефекация. В этот период

может возникнуть острое психомоторное возбуждение, напоминающее алкогольный делирий — печеночный делирий. В этом состоянии больные теряют ориентацию, вскакивают с постели, кричат, становятся агрессивными, могут выброситься из окна.

3. Кома 1 (неглубокая кома). Сознание угнетено, реакция на окрик отсутствует, на сильные раздражители (боль, холод, тепло) — сохранена. Неврологические изменения: широкие зрачки с почти полным отсутствием реакции на свет, симптом плавающих глазных яблок, патологические рефлексы Бабинского, Гордона, клонус мышц стоп; лицо становится маскообразным, конечности ригидные, возникают приступы клонических судорог. Парез гладкой мускулатуры приводит к атонии кишечника с прогрессирующим вздутием кишечника, прекращением мочеотделения при полном мочевом пузыре — «*ischuria paradoxa*». Прimitивные рефлексы — хоботковый, сосательный.

4. Кома 2 (глубокая кома). Для нее характерна полная утрата реакции на любые раздражения, бессознательное состояние, децеребрационная ригидность (разгибание в руках и ногах), расширенные зрачки не реагируют на свет.

Осложнения:

- отек мозга;
- бактериальные и грибковые суперинфекции из-за массивной транслокации бактерий из кишечника (это не сепсис!);
- кровотечения;
- гепаторенальный синдром;
- полиорганная недостаточность;
- стрессовые язвы, стероидные язвы;
- апластическая анемия;
- гипогликемия;
- гемодинамические нарушения;
- тяжелые нарушения КОС.

Лабораторные критерии тяжести процесса отражают снижение синтетической функции печени и представлены следующими изменениями:

- Высокий уровень общего билирубина.
- Нарастание общего билирубина за счет непрямой фракции (кроме новорожденных).
- Нарастание общего билирубина на фоне падения первоначально значительно увеличенной активности АлАТ (синдром билирубино-ферментной диссоциации).
- Снижение протромбинового индекса менее 0,60 (ПТИ 0,5 — угроза комы, ПТИ 0,3 — фульминантный гепатит неизбежен, ПТИ 0,1 — летальный исход. У детей раннего возраста возможно выздоровление при ПТИ = 0).
- Снижение содержания общего белка и альбумина.
- Снижение содержания холестерина, β -липопротеидов, глюкозы.
- Изменения в общем анализе крови отличаются полиморфизмом, возможен лейкоцитоз, нейтрофилез, ускорение СОЭ, анемия различной степени тяжести, тромбоцитопения.
- Развитие ДВС (редко).

При вскрытии печень макроскопически маленькая, не держит форму, охряно-желтого цвета, без дольчатой структуры, больше видна строма.

Прогностические критерии при ФВГ:

— подострый ФВГ хуже, чем острейший («если больной вполз в кому, он из нее не выйдет»);

— выраженное возбуждение до развития комы — плохой прогностический признак;

— длительно сохраняющаяся лихорадка;

— прогноз хуже у лиц старше 40 лет, у лиц женского пола;

— чем выше лейкоцитоз, тем больше некроз и хуже прогноз;

— быстрое уменьшение размеров печени, печеночный запах;

— развитие острой почечной недостаточности (креатинин более 150) ухудшает прогноз;

— ПТИ меньше 10 (15 %) — летальный исход;

— прекома — выживаемость 60 %, кома 1 — 40 %, кома 2 — до 20 %;

— при ФВГ, вызванном ВГА, выживаемость 30–60 %; ВГВ — 12–36 %; ВГД — 45–75 %, при гепатите неуточненной этиологии — до 20 %.

Если больной в коме прожил 14 дней, то начинается регенерация печеночной ткани и он может выжить, но остается грубая неврологическая симптоматика из-за отека мозга. У больных, перенесших острый некроз печени, нередко через несколько месяцев формируется макронодулярный постнекротический цирроз с портальной гипертензией.

Лечение

Больные соблюдают строгий постельный режим. В диете ограничивают употребление животного белка.

Дезинтоксикационная терапия:

1) Энтеросорбция:

— высокие очистительные клизмы с лактулозой;

— энтеродез: по 15,0–20,0 мл 3 раза в день взрослым, 5,0 мл 3 раза в день детям;

— активированный уголь в дозе 1 г/кг/сут;

— лактулоза — 1 мл/кг.

2) Инфузионная терапия (объем в зависимости от состояния гемодинамики, функции почек, патологических потерь). С этой целью используют глюкозо-солевые растворы в соотношении 1:1 и коллоиды (реополиглюкин, гемодез, 10 % альбумин) в соотношении к глюкозо-солевым растворам 1:1.

3) Экстракорпоральные методы (самым оптимальным является плазмаферез).

Антибактериальная терапия используется с целью:

1. Подавление кишечной микрофлоры:

▪ Ципрофлоксацин — 500 мг 2 раза /сут или

▪ Ванкомицин — 2 г в сутки пить, детям 20–40 мг/кг или

▪ Метронидазол — 500 мг 3 раза /сут (хуже), детям 20–40 мг/кг/сут.

2. Борьба с бактериальной суперинфекцией — назначают нетоксичные АБ широкого спектра действия (цефалоспорины 3 поколения в/венно).
3. Противогрибковые препараты перорально — нистатин.

Глюкокортикоидная терапия

Используются гормоны в дозе по преднизолону до 240–360 мг/сут у взрослых и 10–15 мг/кг в сутки у детей.

1/3 дозы вводится перорально равномерно в 4–6 приемов, остальное — парентерально также равномерно в 4–6 приемов. Глюкокортикоиды с осторожностью назначают при вирусном гепатите Е на фоне беременности. В случае свершившегося массивного некроза печени неэффективны. Эффект оценивают в течение 2–3 дней, если динамика положительная, то дозу сохраняют 10–21 дней, а затем постепенно снижают. Если эффекта нет — отменяют.

Коррекция гемостаза

Дефицит факторов свертывания, а также признаки кровотечения, ДВС служат показаниями к трансфузии больших объемов (не менее 800 мл/сут) свежезамороженной плазмы (СЗП).

Используют также тромбоцитарную массу из расчета 1–2 дозы, криопреципитат до повышения уровня 8 фактора до 50 %, переливание факторов свертывания крови.

Викасол 1 % в максимальных суточных дозах внутривенно.

Дицинон 2–4 мл каждые 4 часа.

Адроксон 1–2 мл 2–4 раза в сутки.

(Тест с викасолом — после введения через 12 часов ПТИ повышается — массивного некроза печени нет).

Этиотропная терапия

Эффективность интерферонов при вирусных поражениях печени не доказана.

Ламивудин 100–150 мг/сут в течение 3–6 месяцев — при ВГВ. Назначается на любой стадии печеночной энцефалопатии. Вероятность фульминантного гепатита снижается в 4 раза.

Симптоматическая терапия

1. Ингибиторы протеолиза используют с целью подавления активности ферментов калликреин-кининовой системы. Используют контрикал 500 000–1 000 000 ЕД/сут (детям 1 000 АТЕ/кг/сут), овомин — 120 000 АТЕ/сут (детям 1 000–1 500 АТЕ/кг/сут). При использовании трасилола суточная доза в сравнении с контрикалом увеличивается в 2 раза, при использовании гордокса — в 10 раз. Вводят равномерно внутривенно капельно медленно на протяжении суток.

2. Метаболическая и мембраностабилизирующая терапия:

1. Гептрал (S-аденозил-L-метионин) 800–1600 мг/сут внутривенно струйно медленно.

2. Метаболиты мочевины — гепатил (L-орнитин-L-аспартат) 20–40 мл/сут.

3. Рибоксин 2 % — 10 мл в сутки.

4. Актовегин, милдронат и т.д.

3. Профилактика стрессовых язв: опорожнение желудка, введение через зонд омепразола, ранитидина, вентера.

4. При снижении диуреза используют мочегонные препараты (лазикс — 2–4 мг/кг, верошпирон, альбумин).

5. Купирование возбуждения, судорожного синдрома — диазепам 10–30 мг/сут. При отсутствии эффекта дозу можно повторить. Но при использовании высоких доз (более 0,5 мг/кг) возможна остановка дыхания. Поэтому лучше больных фиксировать.

6. Лечение отека мозга (клиника — повышение мышечного тонуса с миоклонусом, разгибание и гиперпронация верхних конечностей, разгибание ног, нарушение координации движения глазных яблок, нарушение зрачковых рефлексов, смерть):

— маннитол 1 г/кг внутривенно в виде 20 % раствора быстро при сохранении функции почек;

— 10–20 % альбумин 200–400 мл;

— трентал внутривенно;

— гипервентиляция — ИВЛ в режиме умеренной гипервентиляции, но не более 1 часа;

— при отсутствии эффекта — тиопентал 3–5 мг/кг в/в в течение 15 мин;

— меньше беспокоить, приподнять верхнюю часть туловища.

7. Коррекция водно-электролитного баланса выполняется под лабораторным контролем.

8. Лечение гипогликемии: при уровне глюкозы $< 3,5$ ммоль/л — в/венно 40 % раствор глюкозы без инсулина 100 мл, далее в/в постоянно 5–10 % р-р. При необходимости транспортировки дополнительно вводят 20 % раствор.

Концентрацию глюкозы измеряют каждый час. При длительной гипогликемии развивается некроз коры, если выживет — энцефалопатия.

9. Гепаторенальный синдром:

— допамин 2–4 мкг/кг/мин;

— салуретики;

— гемодиализ.

10. Ингибиторы ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов — эффект отчетливый, но кратковременный. Нет влияния на выживаемость.

Аминокислоты с разветвленной боковой цепью (нет влияния на выживаемость).

Дополнительные методы

Искусственная вентиляция легких — по показаниям.

Гипербарическая оксигенация.

Плазмоферез — быстро снижает тромбоциты.

Гемоперфузия через гепатоциты свиньи — противоречивые данные.

Введение в селезенку печеночных клеток линии NRNT-3.

Трансплантация печени. Предпочтительнее гетеротопическая трансплантация печени — не требуется иммуносупрессивная терапия, идет восстановление собственной печени, а трансплантат рассасывается.

Показания к пересадке печени при ФВГ:

- кома +;
- концентрация 5 и 7 факторов < 15 % от нормы;
- креатинин > 150;
- уменьшение размеров печени.

При коме 2, почечной недостаточности, сепсисе, кровотечении в ЖКТ успех трансплантации печени минимален.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Krawitt, E.* Autoimmune Hepatitis / E. Krawitt // N. Engl. J. Med. — 2006. — № 354. — P. 54–66.
2. *Czaja, A. J.* Distinctive clinical phenotype and treatment outcome of type 1 autoimmune hepatitis in the elderly / A. J. Czaja, H. A. Carpenter // Hepatology. — 2006. — № 43(3). — P. 532–538.
3. *Inductivo, Yu. I.* Mycophenolate mofetil in autoimmune hepatitis patients not responsive or intolerant to standard immunosuppressive therapy / Yu. I. Inductivo, A. Adams, R. G. Gish // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — № 5(7). — P. 799–802.
4. *Caprai, S.* Autoimmune liver disease associated with celiac disease in childhood: a multicenter study / S. Caprai, P. Vajro, A. Ventura // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — № 6(7). — P. 803–806.
5. *Wolf, D.* Autoimmune Hepatitis [Электронный ресурс] / D. Wolf, V. Raghuraman // Biol. Pharm. Bull. — 2008. — Vol. 24, №. 9. — P. 1072–1075. — Режим доступа: <http://highwire.stanford.edu/cgi/medline/pmid;11558572?>
6. *Подымова, С. Д.* Болезни печени: руководство / С. Д. Подымова. — 4-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2005. — С. 567–578.
7. *Шерлок, Ш.* Заболевания печени и желчных путей: практ. руководство; пер. с англ. / Ш. Шерлок, Дж. Дули; под ред. З. Г. Апросиной, Н.А. Мухина. — М.: Гэотар Медицина, 1999. — С. 476–483.
8. Справочник практического врача по гастроэнтерологии / под ред. В. Т. Ивашкина, С. И. Рапопорта. — М.: Советский спорт, 1999. — С. 175–177.
9. Справочник Харрисона по внутренним болезням / под ред. К. Иссельбахера [и др.]. — СПб.: Питер, 2006. — С. 786–787.
10. *Соринсон, С. Н.* Вирусные гепатиты / С. Н. Соринсон. — СПб.: Теза, 1998. — 331 с.

Учебное издание

Романова Елена Ивановна
Красавцев Евгений Львович

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА
ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ**

**Учебно-методическое пособие
по инфекционным болезням для студентов 4, 5 и 6 курсов
всех факультетов медицинских вузов
и врачей-инфекционистов**

Редактор *Т. М. Кожмякина*
Компьютерная верстка *С. Н. Козлович*

Подписано в печать 02.07.2014.
Формат 60×84¹/₁₆. Бумага офсетная 65 г/м². Гарнитура «Таймс».
Усл. печ. л. 3,49. Уч.-изд. л. 3,81. Тираж 115 экз. Заказ № 172.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/46 от 03.10.2013.
Ул. Ланге, 5, 246000, Гомель.