# Диагностический поиск при вирусных гепатитах. Клинически – эпидемиологические и лабораторные критерии диагностики гепатитов (А, В, С,Е)

# Вирусные гепатиты

группа вирусных инфекционных заболеваний, которые характеризуются воспалением ткани печени, общетоксическими проявлениями, желтухой, гепатоспленомегалией и рядом внепеченочных поражений

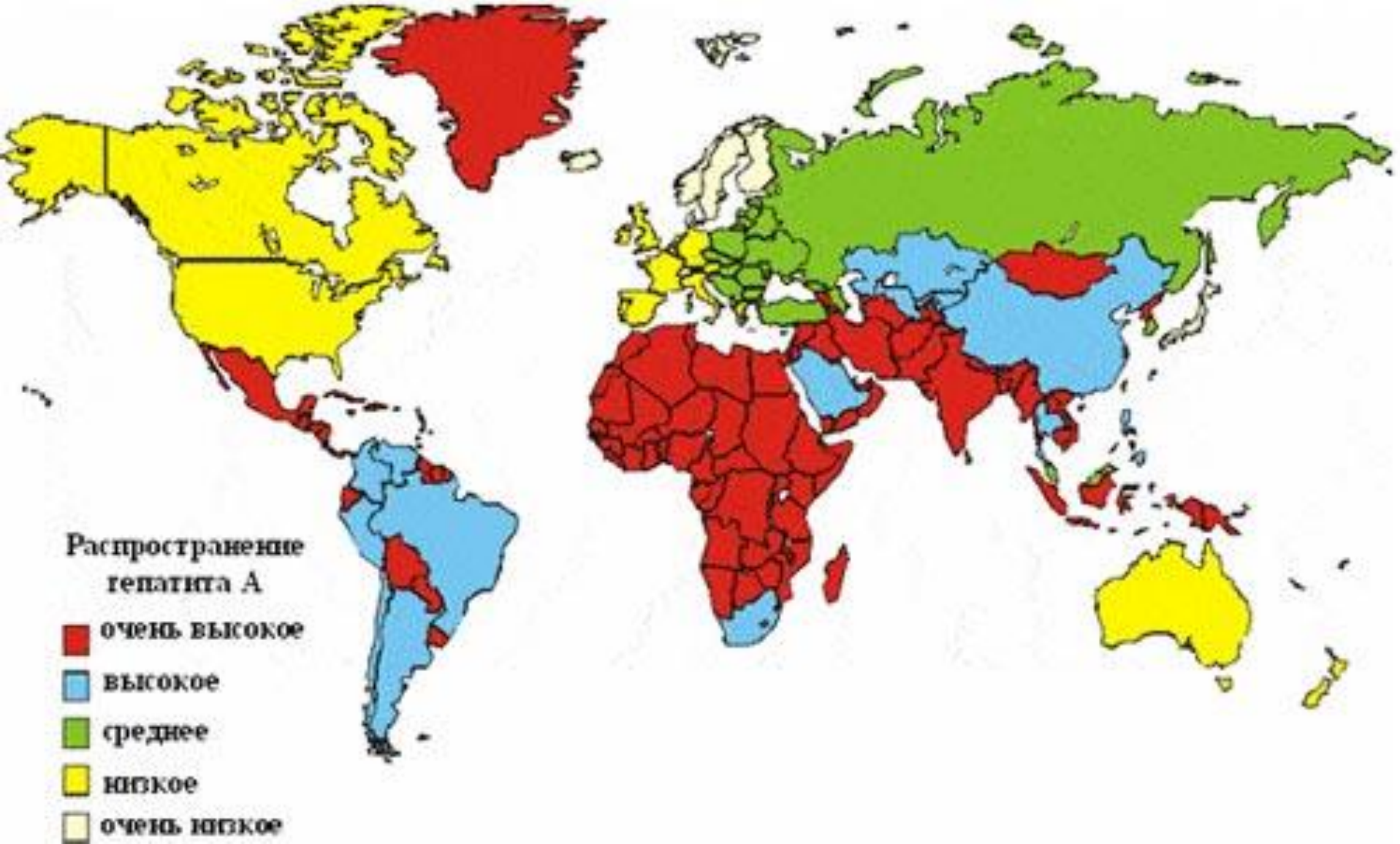
# История вопроса

- 1888 – гипотеза проф. С.П.Боткина об инфекционной природе гепатита (вирусный гепатит А);
- 1937 - Дж. Финдлей и Ф. Мак Коллюм (США) доказали вирусную этиологию ВГА;
- 1970 – открытие вируса гепатита В (ВГВ);
- 1966 – открытие вируса гепатита G;
- 1973 – С.Фейнстон - открытие вируса гепатита А (ВГА);

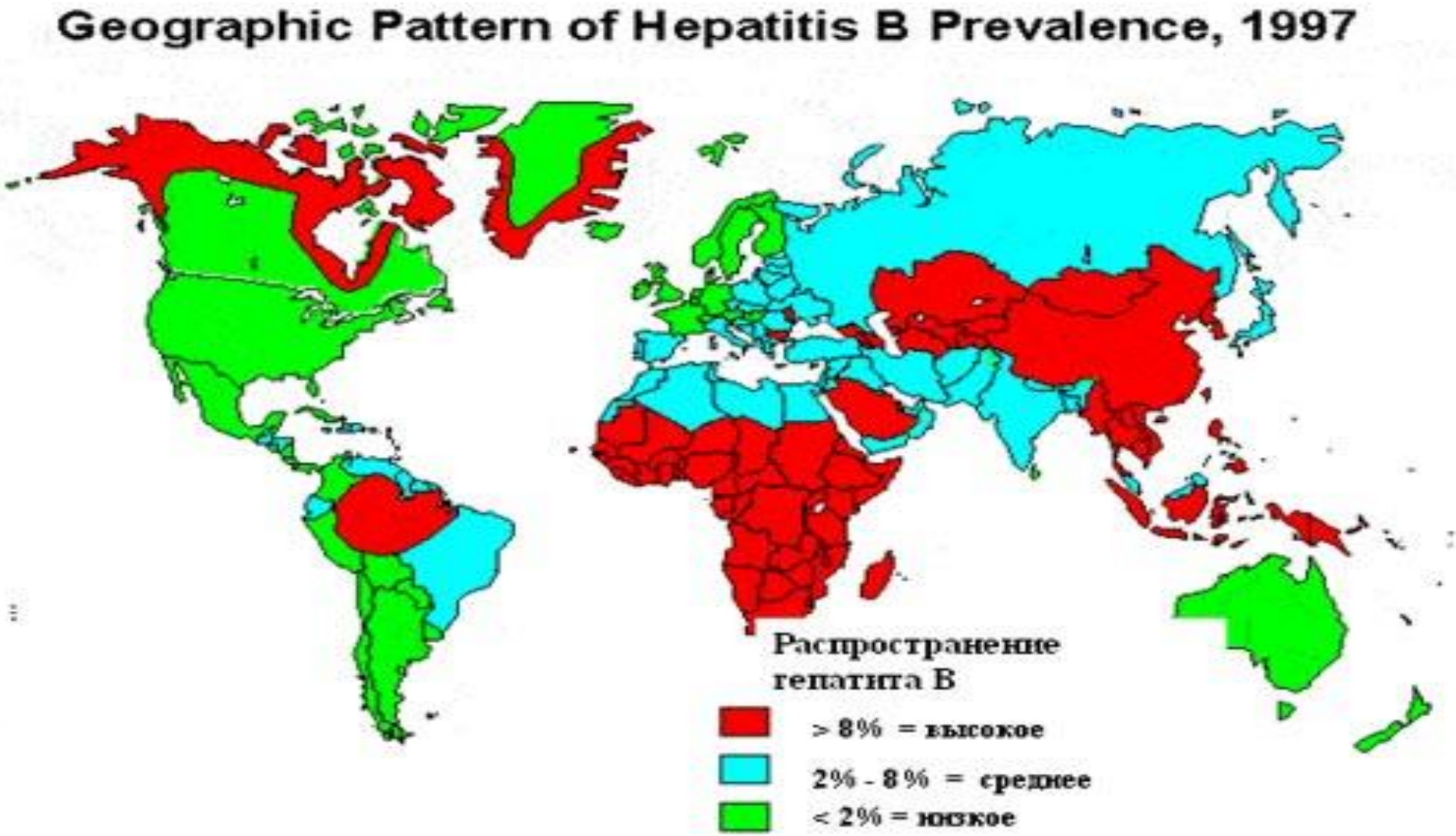
# История вопроса

1977 - М. Ризетто обнаружил вирус гепатита D в ядрах гепатоцитов во время необычно тяжёлой вспышки сывороточного гепатита в Южной Европе.
1983 – открытие вируса гепатита Е М.С.Балаяном
1988 - открытие вируса гепатита С (ВГС).

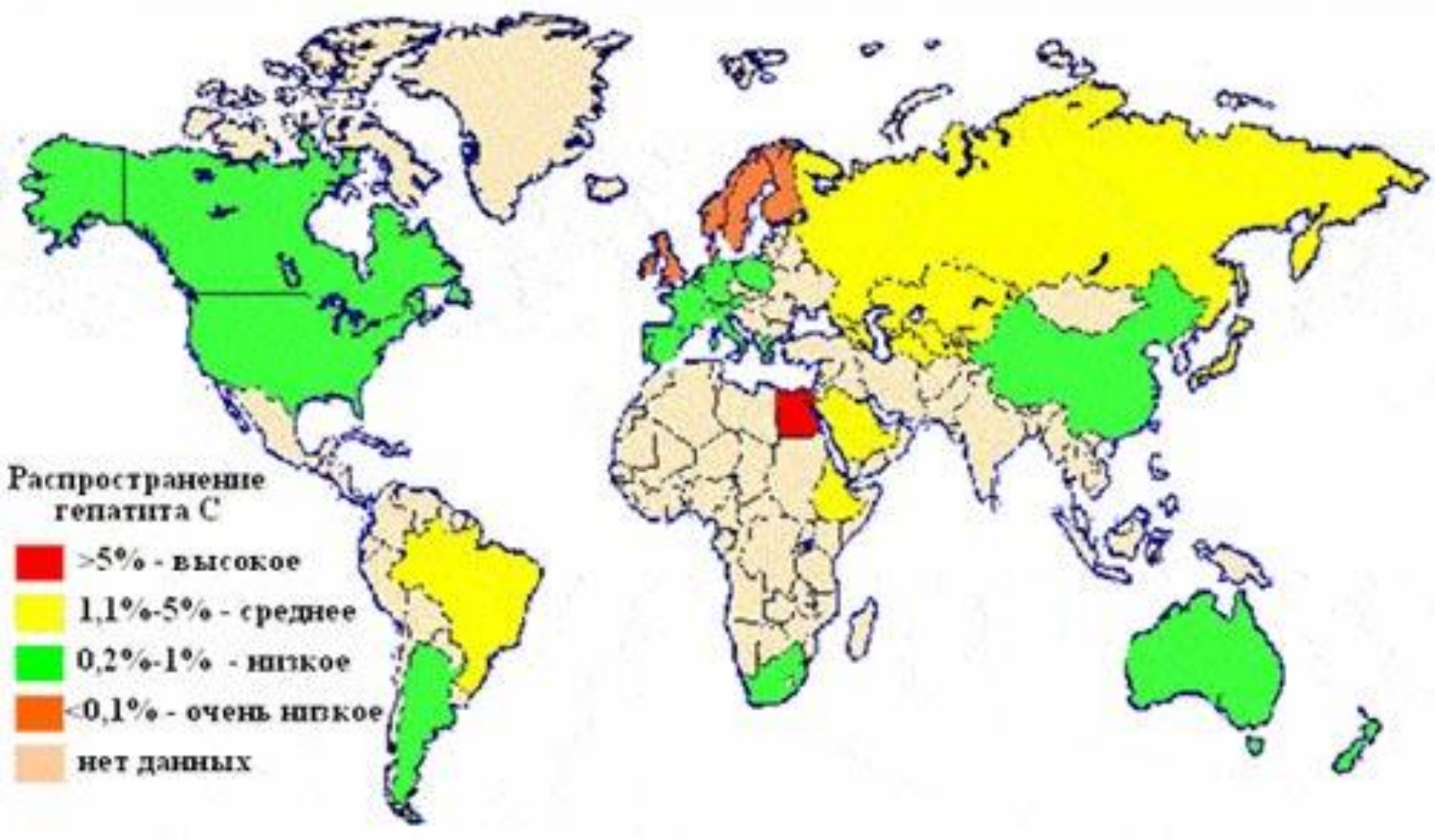
# РАСПРОСТРАНЕНИЕ **ГЕПАТИТА А** В МИРЕ



# РАСПРОСТРАНЕНИЕ **ГЕПАТИТА В** В МИРЕ



# РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ **ГЕПАТИТА С**

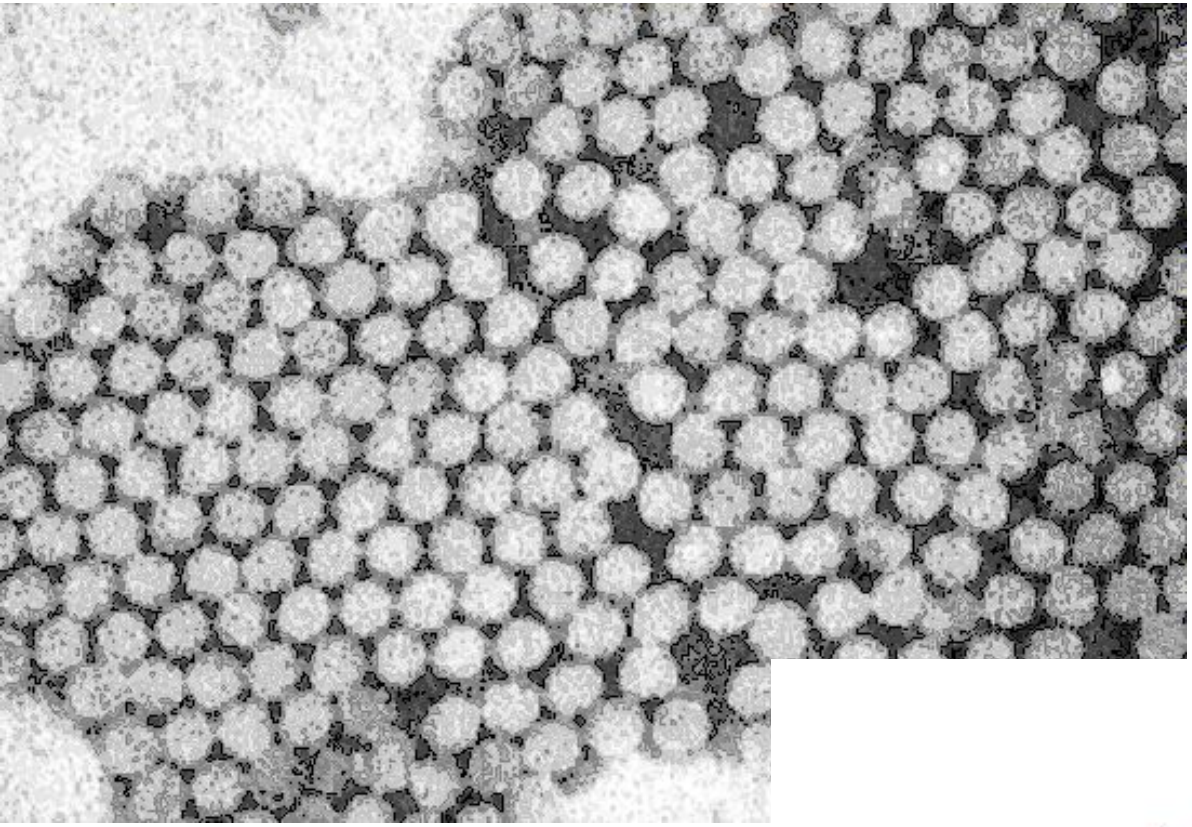


# Гепатит А

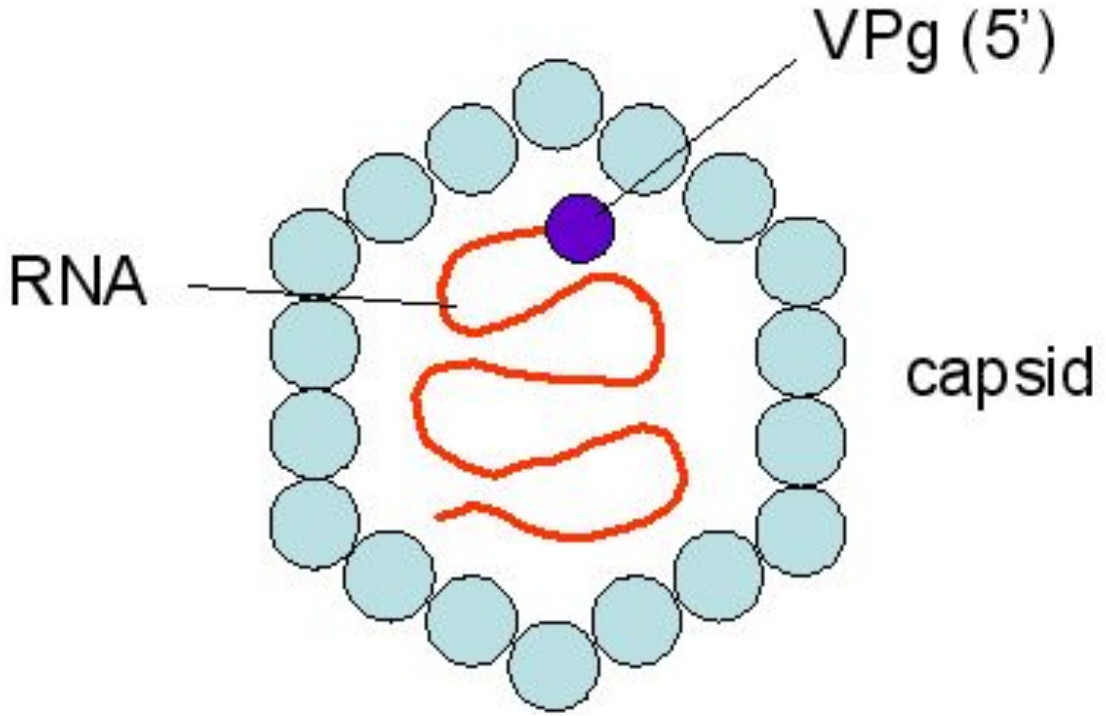
острая энтеровирусная инфекция с фекально-оральным механизмом передачи

# Геном ВГА

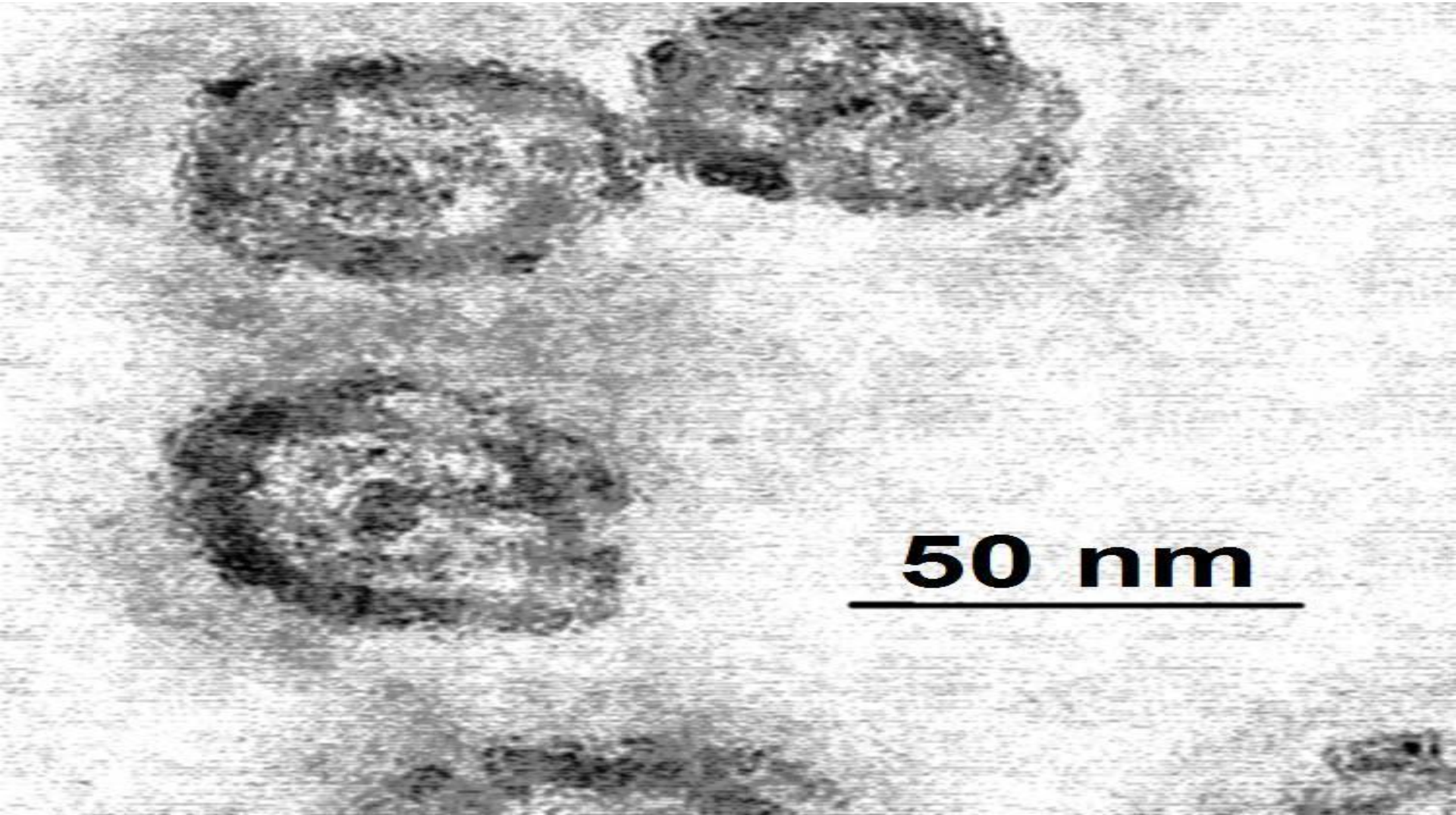
- представлен линейной одноцепочечной РНК, состоящей из 7500 нуклеотидных оснований, с общей молекулярной массой порядка 2,2 Мда.
- имеет 1 серотип (прототипный штамм)



**ВГА – имеет типичное для пикорнавирусов строение**



# Вирус гепатита А
# (в электронном микроскопе)



-Вирус устойчив во внешней среде

-В условиях сухой среды - сохраняется до 7 сут.

-В условиях влажной – 3-10 мес.

# Устойчивость ВГА к дезинфицирующим агентам

- 1. Полная активация при воздействии хлорной извести, перманганата калия, хлорамина Т, формалина.
- 2. При температуре 60 град.С сохраняется 12 часов.
- 3. При кипячении погибает через 5 мин.
- 4. При температурах – 20 до – 70 град. С. – сохраняется годами.

# Вирус гепатита Е

- Открыт в 1983 г.М.С.Балаяном.
- Имеет структурное сходство с вирусами семейства Caliciviridae и Picornaviridae, но пока не отнесен к какому-либо из них.
- РНК-содержащий, капсид имеет икосаэдрический тип симметрии, не имеет суперкапсида, сферической формы, диаметр 27-28 нм.
- Имеет 2 структурных белка – капсидный и иммунореактивный.

# Устойчивость во внешней среде ВГЕ

- Практически сразу погибает при температуре выше 0 град. С.
- Не выдерживает замораживания.
- Долго сохраняется при температуре – 20 град С.
- Хлорсодержащие дезинфектанты быстро разрушают вирус.

# Эпидемиология

- Выделено 4 генотипа ВГЕ, вызывающих инфекции в различных регионах мира:
  - 1-й – Центральная и Средняя Азия.
  - 2-й – Мексика и Африка.
  - 3-й – Европа, Австралия, Южная Америка.
  - 4-й – южные районы Китая.

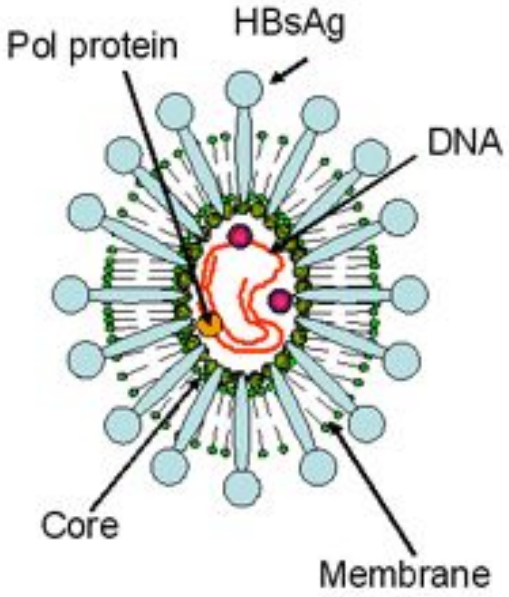
**Гепатит Е** - острая вирусная инфекция, которая самостоятельно разрешается, не оставляя каких-либо последствий.

- Особенностью острой инфекции являются высокие показатели летальности у беременных, особенно в III триместре, которая колеблется от 5 до 25%. Механизмы разрушающего действия вирус гепатита Е на гепатоциты не ясны.
- После выздоровления развивается стойкий иммунитет.

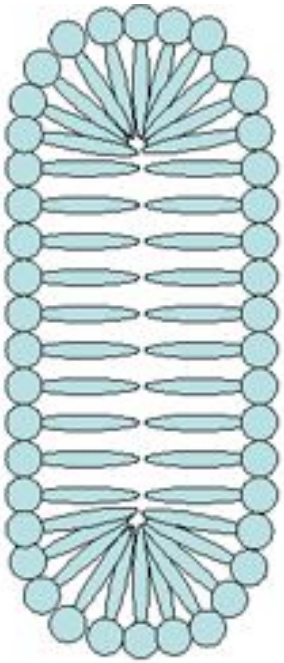
# Вирус гепатита В

- открыт в 1970 г. Д.Дейном и называется «частицы Дейна».
- Геном – кольцевая молекула ДНК

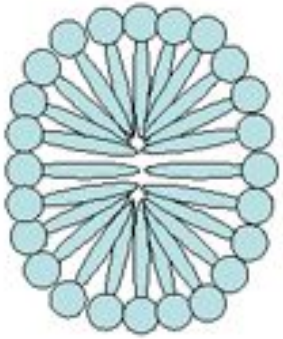
# ВГВ



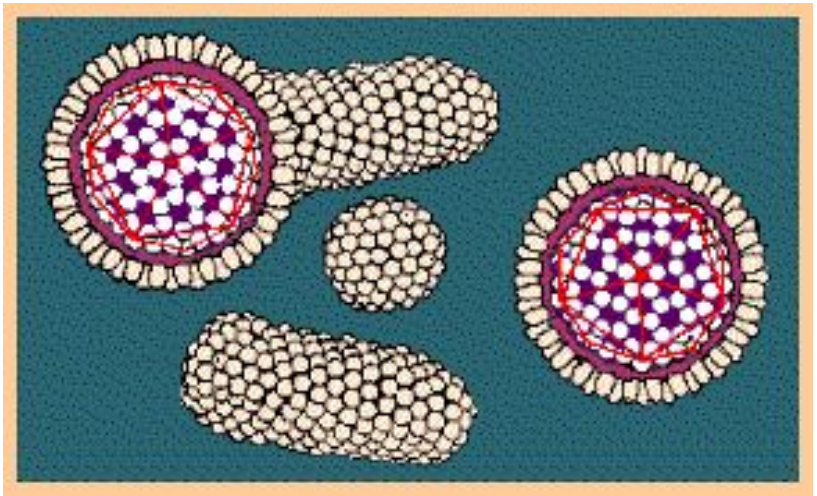

Virus
Dane particle
40nm
diameter

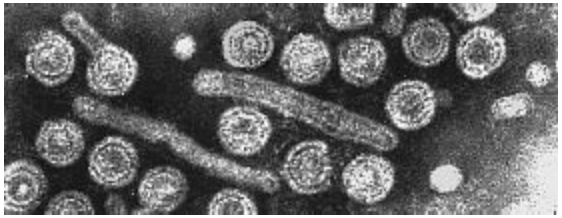


Filamentous particle
Up to 200nm long

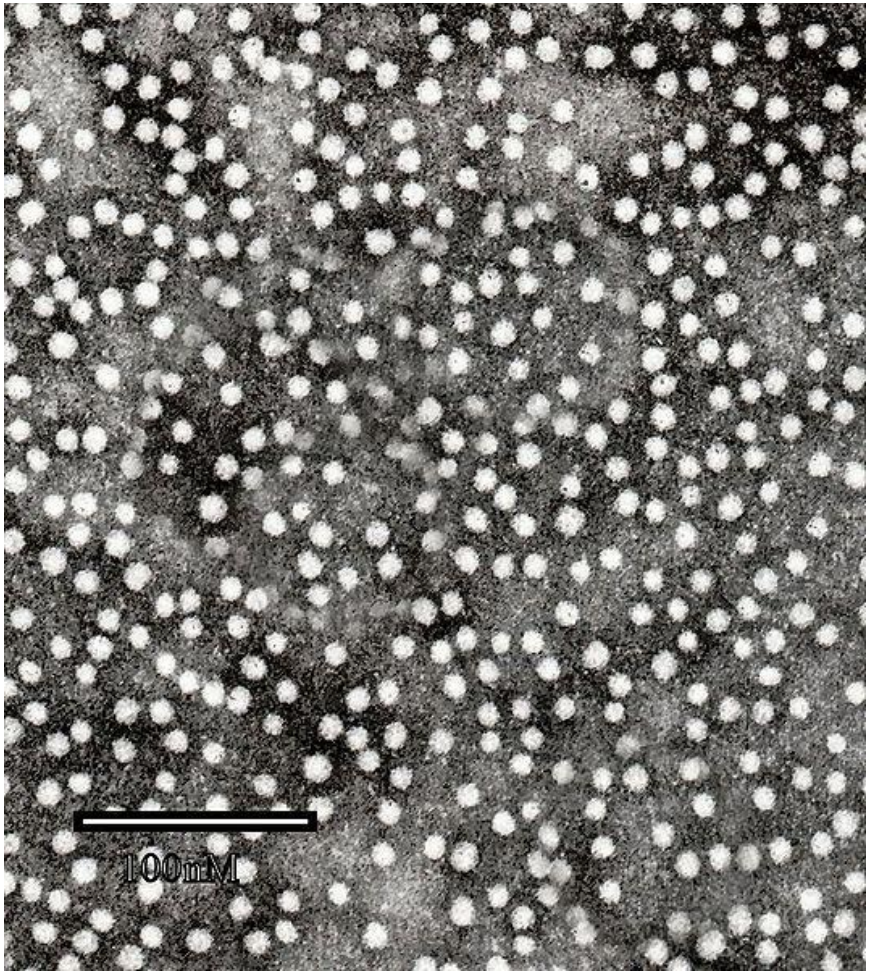


Spherical particle
~20nm diameter





# Электронограмма HBs-антигена ВГВ



# Геном ВГВ

Двунитчатая кольцевая ДНК, состоящая из 3200 пар нуклеотидов).

- Молекулярная масса – до 2 млн. Да.
- Имеется вирусный фермент – ДНК-зависимая ДНК-полимераза

# РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

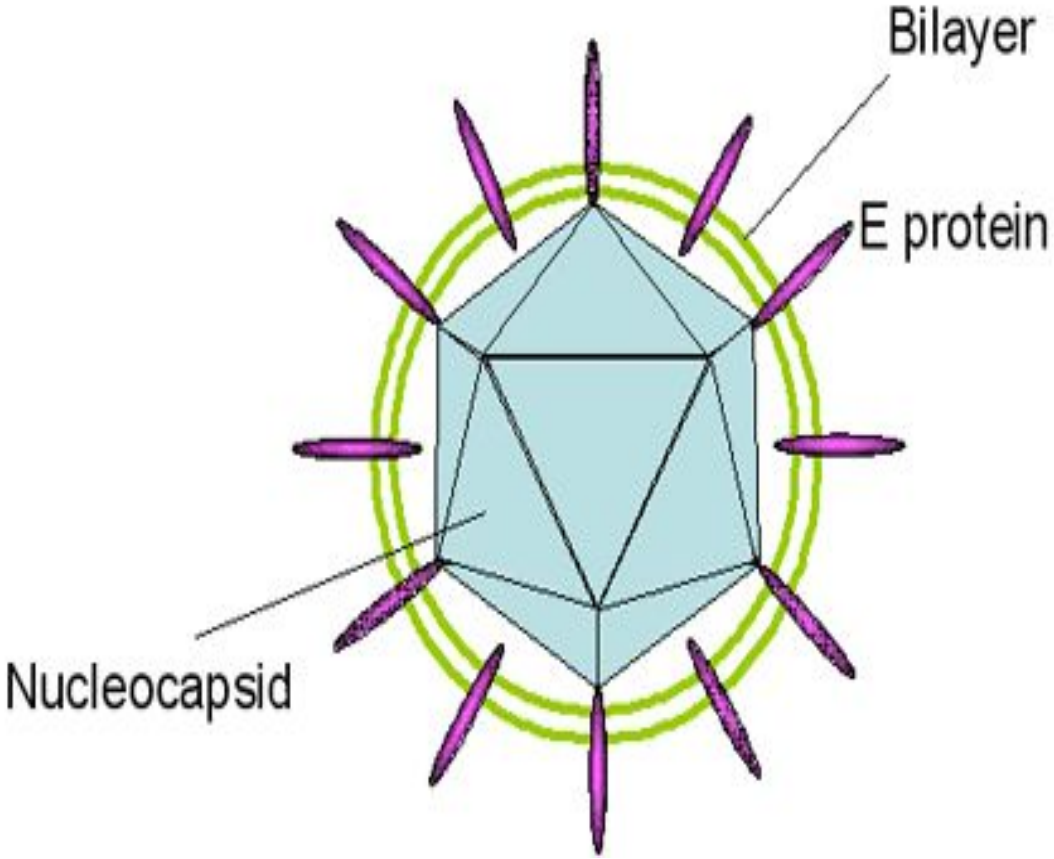
- температуру – 20°С выдерживает до 10 лет.
- При температуре 100°С – погибает через 5 мин.
- Резистентность вируса повышается в присутствии белков сыворотки крови;
- Чувствителен к действию формалина, эфира, хлорамина.

# Гепатит С

— антропонозное вирусное заболевание с парентеральным механизмом заражения, наиболее часто протекающее в виде посттрансфузионного гепатита с преобладанием безжелтушных и легких форм и склонное к хронизации.

**Гепатит С** вызывается РНК-содержащим вирусом с размером вириона 30-60 нм, относящимся к семейству Flaviviridae

# ВГС



**<u>Источник инфекции</u>** – инфицированный человек:

- больные гепатитом С,
- латентные носители вируса.

**Пути передачи:**

- при переливании инфицированной крови и её компонентов, пользование общими шприцами;
- половой и вертикальный пути передачи имеют второстепенное значение

# **Инкубационный период:**

- От момента заражения до клинических проявлений проходит от 2-х до 26-и недель

# Вирус гепатита D

- Дефектный РНК-содержащий вирус рода Deltavirus семейства Togaviridae. Его выделяют только от пациентов, инфицированных вирусом гепатита В.
- **Дефектность вируса гепатита D** проявляется в полной зависимости от наличия вируса гепатита В. Соответственно, моноинфекция вирусом гепатита D абсолютно невозможна.

# 3 генотипа вируса гепатита D (дельта)

- **I генотип** - традиционно считается европейской, так как чаще встречается у больных стран южной, центральной и северной Европы.
- **II генотип** - выявлен у больных из Японии, Тайваня (явился причиной болезни у коренного населения Якутии, РФ).
- **III генотип** - обнаружен у больных с острой коинфекцией в бассейне реки Амазонка, экваториальной Африки и тропической Азии.

**Резервуар возбудителя** — инфицированный человек; вирус передаётся парентеральным путём. Возможна вертикальная передача вируса гепатита D от матери к плоду.

**Инкубационный и преджелтушный** периоды короткие (по 3-5 дней)

**Субклиническая**

иммунологические, биохимические, патогистологические изменения, без клинических признаков болезни

**Безжелтушная**

различные клинические симптомы заболевания, кроме желтухи

**Желтушная**

сопровождается желтухой - кардинальный признак гепатита

# Течение гепатита

**Острое –** до 3 месяцев

**Затяжное – от** 3 до 6 месяцев

**Хроническое – более** 6 месяцев

# Варианты начального периода

Астено-вегетативный - жалобы на общую слабость, недомогание, умеренную головную боль, нарушения сна, утомляемость, раздражительность

Диспепсический - анорексия, тошнота, рвота, боль в животе, понос

Катаральный - повышение температуры тела, редко - насморк, першение в горле, гиперемия конъюнктив и слизистой мягкого неба, сухой кашель

Артралгический - боли в суставах без местных воспалительных изменений

# Критерии тяжести ВГ

**Выраженность интоксикации**

**Размеры печени** (легкое течение – увеличение на 1-2 см ниже реберной дуги, средней тяжести – на 3-5 см , тяжелое течение – размеры еще больше или, наоборот, уменьшение их)

**Интенсивность желтухи**

Уровень билирубина сыворотки крови (соответственно до 85 мкмоль/л, 86 – 170 мкмоль/л и выше 170 мкмоль/л )

Показатель транспортной функции альбумина

# КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГА

Короткий инкубационный период (3-6 недель)
Острое начало
Частый катаральный синдром в начальном периоде
Короткий начальный период (5-7 дней)
Быстрое нарастание желтухи (несколько дней)
Улучшение самочувствия с появлением желтухи
Преобладание легких форм болезни, тяжелые формы встречаются редко
Желтушный период длится не больше 1-2 недель

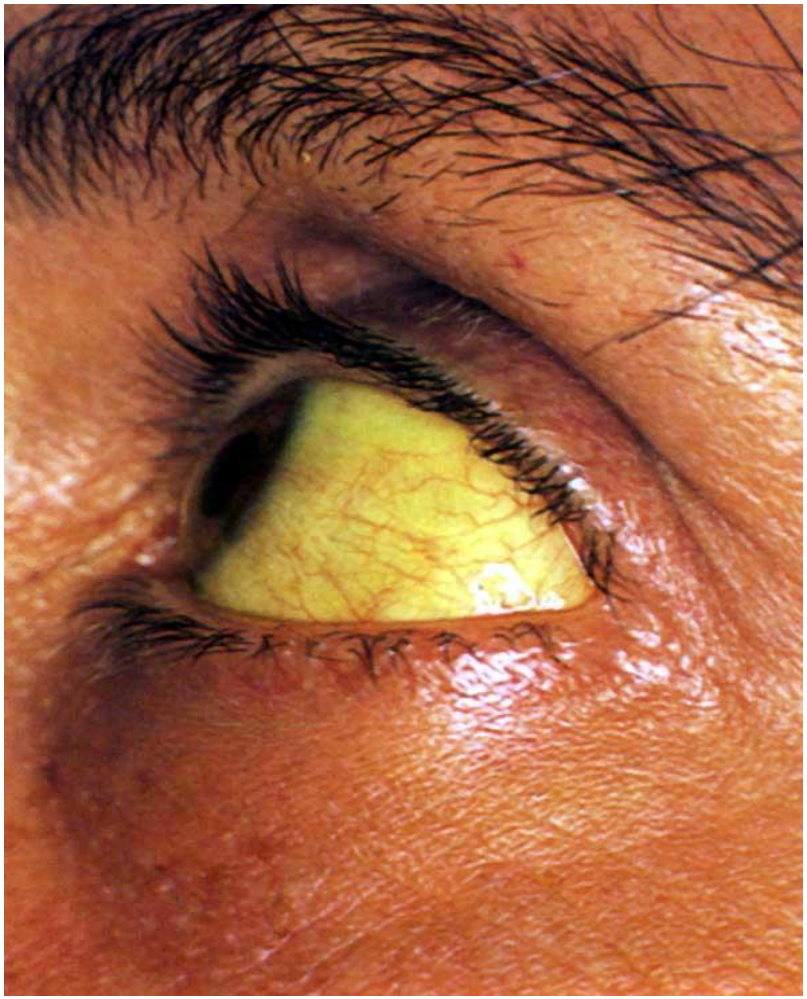
# КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГВ

Длительный инкубационный период (45 дней – 6 месяцев)
Постепенное начало заболевания (преджелтушный период часто длится больше 2 недель)
Частый артралгический синдром в начальном периоде (20 – 30 %)
Зуд кожи и крапивница в начальном периоде (синдром Джанотти-Крости)
Медленное нарастание желтухи (иногда 2 недели и дольше)
Нет улучшения самочувствия с появлением желтухи
Более длительное и тяжелое течение желтушного периода, чем при гепатите А
Частые обострения, рецидивы и осложнения (причиной может быть присоединение гепатита D)
Наличие выраженного астенического синдрома, длительная постгепатитная астения (иногда до года и дольше)
Возможный переход в хронический гепатит (5-15 %) и далее в цирроз печени (15-30 % больных хроническим гепатитом)
Гепатит В - микст.

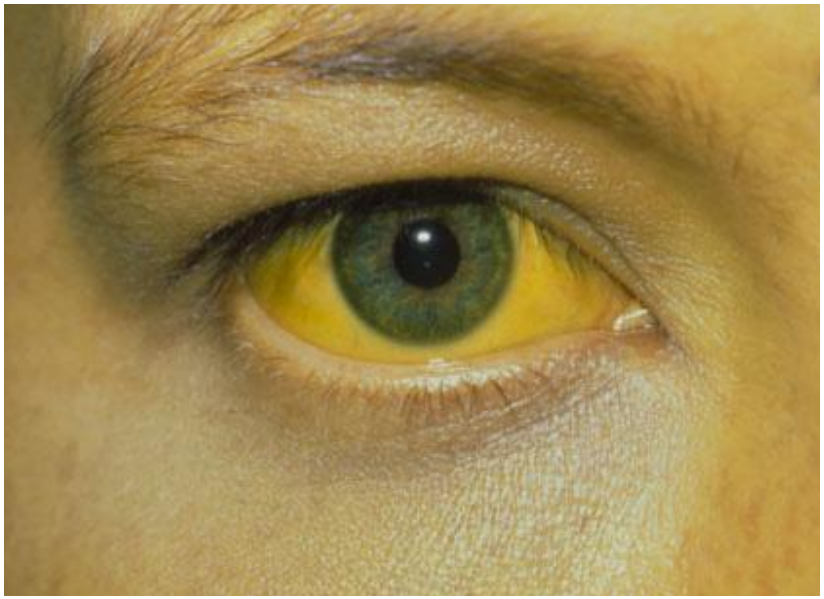
# ГЕПАТИТ С

- «Ласковый убийца»
- Течение легкое или средней тяжести
- Частый переход в хроническую форму (50-85 %), цирроз печени (10-20 % больных с ХГ), гепатоцеллюлярную карциному (3-8 % больных ЦП)

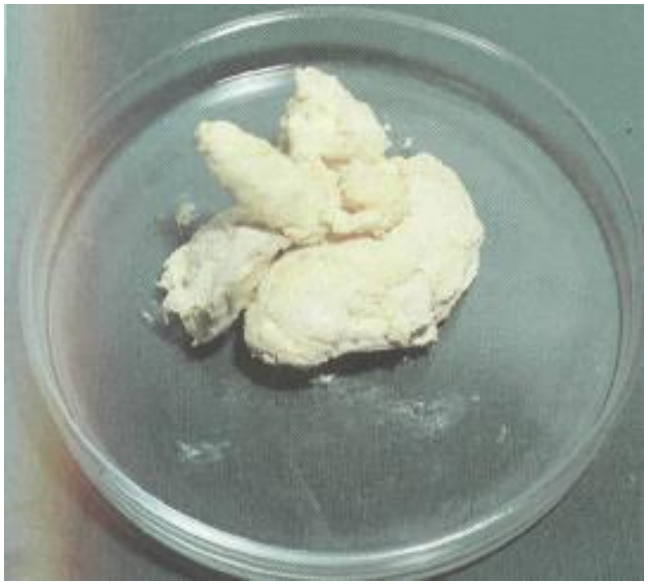
- Внепеченочные проявления (артриты, гломерулонефрит, нейропатии, криоглобулинемия, аутоиммунный тиреоидит, тромбоцитопения, поздняя кожная порфирия, васкулит, синдром Рейно, узелковый периартериит, синдром Шегрена)



# Иктеричность склер при вирусном гепатите



# Иктеричность кожи при вирусном гепатите



# **КРИТЕРИИ БЕЗЖЕЛТУШНОЙ ФОРМЫ** ВГ

- Эпидемиологические данные (общение с больным или парентеральные манипуляции, укладывающиеся по времени в максимальный инкубационный период)
- Типичный начальный период
- Наличие гепатолиенального синдрома
- Кирпичный цвет мочи (уробилин)
- Высокая активность сывороточной АлАТ
- Выявление маркеров возбудителей

# КРИТЕРИИ ХОЛЕСТАТИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ВГ

- Выраженный кожный зуд, расчесы
- Интоксикация слабая или вообще отсутствует
- Зеленый или серо-зеленый оттенок желтухи
- Печень нормальных размеров или незначительно увеличена
- Повышение в крови активности экскреторных ферментов (щелочной фосфатазы, ГГТП), содержания β-липопротеидов, холестерина и солей желчных кислот
- Уробилин в моче и стеркобилин в кале отсутствуют
- Активность индикаторных ферментов нормальная или слегка повышена
- Длительное течение – 3-5 месяцев и больше

# ИСХОДЫ ВГ

- Полное клиническое выздоровление
- Хронизация процесса (ГВ – 5-10 %, ГС, ГD – 85-90 %)
- Астено-вегетативный синдром
- Постгепатитная гепатомегалия
- Постгепатитная гипербилирубинемия

# ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

В преджелтушном периоде

Грипп

Пищевые токсикоинфекции

Ревматизм

В желтушном периоде

Лептоспироз

Инфекционный мононуклеоз

Псевдотуберкулез

Малярия

Токсические гепатиты

Токсикоз беременных

Гемолитические желтухи

Подпеченочные механические желтухи

Пигментные гепатозы ( синдромы Жильбера-Мейленграхта, Криглера-Найяра, Дабина-Джонсона и Ротора )

# ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

| ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ | ГРИПП И ДРУГИЕ ОРВИ |
| --- | --- |
| Лихорадка только в продроме, с появлением желтухи температура нормализуется | Лихорадка |
| Миалгии отсутствуют | “Ломота” во всем теле |
| Поражение почек (анамнез) | Боль в области лба, надбровных дуг |
| Геморрагический синдром только при тяжелом течении | Катаральные явления – кашель, насморк, гиперемия слизистой ротоглотки, зернистость мягкого неба, трахеит, конъюнктивит, ларингит |
| Желтуха | Желтухи не бывает |
| В крови – лейкопения, лимфоцитоз, СОЭ не изменена | В крови – лейкопения, лимфоцитоз, нормальная СОЭ |
| Патологические изменения в моче | Гепатомегалия не характерна (только при аденовирусной инфекции) |
| Повышение активности АлАТ, АсАТ | |

# ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

| ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ | ЛЕПТОСПИРОЗ |
| --- | --- |
| Лихорадка только в продроме, с появлением желтухи температура нормализуется | Лихорадка одновременно с желтухой |
| Миалгии отсутствуют | Боль в икроножных мышцах |
| Поражение почек (анамнез) | |
| Геморрагический синдром только при тяжелом течении | Возможны различные высыпания |
| | Поражение почек |
| Желтуха | Геморрагический синдром |
| | Конъюнктивит, склерит |
| | Гиперемия, одутловатость лица |
| В крови – лейкопения, лимфоцитоз, СОЭ не изменена | В крови – лейкоцитоз, нейтрофилез, сдвиг формулы влево, очень высокая СОЭ |
| Патологические изменения в моче | |
| Повышение активности АлАТ, АсАТ | Активность АлАТ, АсАТ нормальная |

# ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

## ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

**Лихорадка только в продроме, с появлением желтухи температура нормализуется**

**Миалгии отсутствуют**

**Поражение почек (анамнез)**

**Геморрагический синдром только при тяжелом течении**

**Желтуха**

**В крови – лейкопения, лимфоцитоз, СОЭ не изменена**

**Патологические изменения в моче**

**Повышение активности АлАТ, АсАТ**

## ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ

**В клинике – лихорадка одновременно с желтухой, тонзиллит, экзантема, лимфаденопатия, изменения крови (лейкоцитоз, лимфоцитоз, атипичные мононуклеары)**

**Тонзиллит**

**Лимфаденопатия**

**Атипичные мононуклеары в крови**

# ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

## ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

**Лихорадка только в продроме, с появлением желтухи температура нормализуется**

**Миалгии отсутствуют**

**Поражение почек (анамнез)**

**Геморрагический синдром только при тяжелом течении**

**Желтуха**

**В крови – лейкопения, лимфоцитоз, СОЭ не изменена**

**Патологические изменения в моче**

**Повышение активности АлАТ, АсАТ**

## МЕХАНИЧЕСКАЯ ЖЕЛТУХА

**Преджелтушный период отсутствует**

**Начало острое, с желтухи**

**Выраженный кожный зуд**

**Болевой синдром (колика)**

**По данным УЗД – подпеченочный блок (расширение внутри- и/или внепеченочных желчных протоков и желчного пузыря)**

**Гепатоспленомегалия не характерна**

Отсутствие уробилина, стеркобилина

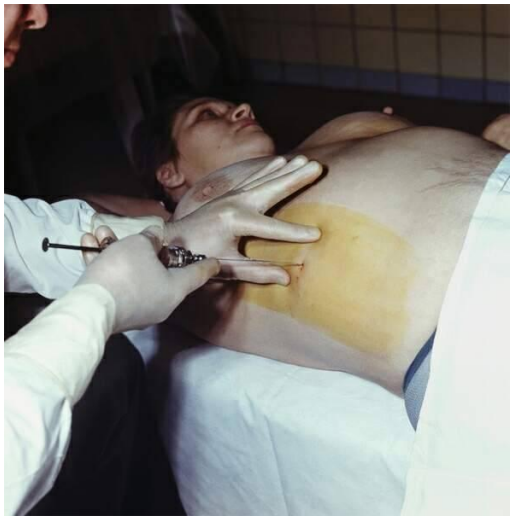
Активность АлАТ, АсАТ не изменена

Повышение активности ЩФ, ГГТП

В крови – нейтрофильный лейкоцитоз, повышена СОЭ

# ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ВГ

- Выявление маркеров ВГ (антигены,
- антитела) - ИФА
- Молекулярно-биологический метод (определение ДНК или РНК возбудителей) - ПЦР
- Биохимическая (билирубин и его фракции, активность АлАТ, АсАТ, тимоловая и сулемовая пробы, общий белок и его фракции)
- Инструментальные исследования (УЗД,
- компьютерная томография)
- Гистологическое исследование биоптатов печени



# Вирусный Гепатит А

ОАК:

- лейкопения
- лимфоцитоз
- тромбоцитопения

ОАМ:

- холиурия

БХ:

- билирубинемия (прямая фракция)
- гипертрансаминаземия

# Вирусный Гепатит А

(АЛТ и АСТ увеличены в 20-100 раз)

- диспротеинемия

- увеличение маркёров холестаза (ЩФ, ГГТ, холестерин, 5-НК)

- повышение тимоловой пробы

- снижение сулемовой пробы

<u>Серологические тесты:</u>

- анти-HAV IgM в сыворотке крови методом ИФА - показатель активности инфекции

- анти-HAV IgG – показатель перенесенной инфекции.

- RNA-HAV методом ПЦР в крови

# Вирусный Гепатит Е

Серологические тесты:

- анти-HEV IgM в сыворотке крови методом ИФА - показатель активности инфекции
- RNA-HEV методом ПЦР в крови

# Вирусный гепатит В

Обязательные методы обследования:

- Клинический анализ крови: возможны повышение СОЭ, лейкопения, лимфоцитоз, при фульминантной форме ОВГ – лейкоцитоз.
- Общий анализ мочи: при ОВГ и обострении ХВГ возможно появление жёлчных пигментов (преимущественно прямого билирубина), уробилина.

# Вирусный гепатит В

- синдром цитолиза: повышение содержания АЛТ, АСТ;

- синдром холестаза: повышение содержания общего билирубина, холестерина, ЩФ, γ-глутамилтранспептидазы, обычно наблюдают при желтухе;

- синдром мезенхимального воспаления: повышенное содержание иммуноглобулинов, повышение тимоловой пробы, снижение сулемовой пробы;

- синдром печеночно-клеточной недостаточности: снижение протромбинового индекса, концентрации альбумина в сыворотке крови, холестерина, общего билирубина: выявляют при тяжелых формах ХВГ.

Спасибо за внимание