

# Вирусные гепатиты: взгляд на реалии сегодняшнего дня

## Часть VA. Вирусный гепатит В – особенности клинического течения и диагностики

А.К. Дуда, Л.Ф. Матюха

Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

Код МКБ – 10  
В 16  
В 18.0 – В 18.1

Острый вирусный гепатит В (ВГВ) – антропонозная вирусная инфекция, характеризующаяся иммунологически опосредованным поражением гепатоцитов и протекающая в различных клинических формах – от бессимптомного вирусонительства до манифестных клинических форм с исходом в цирроз. Длительное время ВГВ называли сывороточным, парентеральным, посттрансфузионным и так далее. Этим названием хотели подчеркнуть именно парентеральный путь передачи возбудителя. ВГВ – это наиболее опасная нозологическая форма вирусного гепатита, летальность от которого составляет 1–4%.

Примерно в 5–10% случаев наблюдают хронизацию инфекционного процесса с развитием хронического гепатита В, а впоследствии – с формированием цирроза и первичного рака печени, которые могут стать непосредственной причиной смерти.

**Этиология.** Вирус гепатита В (ВГВ, HBV) содержит ДНК, относится к семейству гепаднавирусов.

Он отличается высокой устойчивостью во внешней среде, к воздействию различных химических и физических факторов. При комнатной температуре сохраняется в течение 3 мес, в холодильнике – 6 мес, в высушенной плазме или в замороженном виде – годами. Инактивация возбудителя ВГВ в 1–2% растворе хлорамина наступает лишь через 2 ч, а в 1,5% растворе формалина – через 7 сут. При автоклавировании он погибает в течение 45 мин, а при стерилизации сухим жаром (+160 °С) – через 2 ч.

Возбудитель ВГВ имеет диаметр 42–45 нм и состоит из внешней оболочки и сердцевинки (нуклеокапсид) (рис. 1). Белок вирусной оболочки представлен поверхностным антигеном (HBsAg), ранее именованным «аустралийским». Нуклеокапсид возбудителя содержит сердцевинный (core) антиген (HBcAg); близкий к нему – антиген инфекционный (HBeAg), который представляет секретлируемую растворимую часть HBcAg; недостаточно изученный HBxAg; ДНК и ферменты – ДНК-полимеразу и протеинкиназу. Каждый из антигенов ВГВ вызывает гуморальный иммунный ответ, проявляющийся выработкой соответствующих антител (анти-HBs, анти-HBc, анти-HBe).

В последние годы убедительное подтверждение получило выявление наряду с обычными («дикими») штаммами вируса мутантных вариантов. Первой была установлена мутация в зоне *pre-S/S* генома ВГВ, кодирующей синтез HBsAg (рис. 2). В результате новый штамм HBV с измененной структурой HBsAg стал недостижимым для вакцинных анти-HBs. Как оказалось, вакцинация спровоцировала образование мутантного штамма, «убегающего» от действия вакцины.

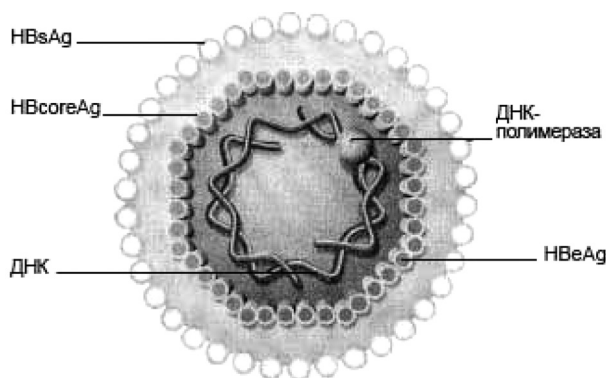


Рис. 1. Схематическое строение вируса гепатита В

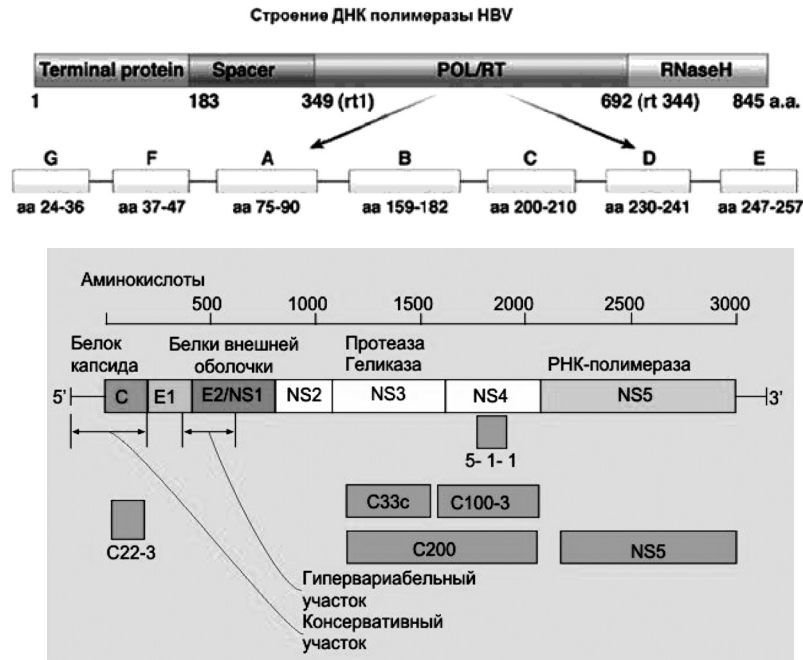
Вторая группа мутаций связана с участком *pre-C* генома ВГВ, кодирующем HBeAg, что приводит к невозможности его экспрессии, хотя организм продуцирует анти-HBe. При этом образование HBcAg не нарушается, следовательно, сохраняется репликация вируса. Считают, что подобные варианты HBV селекционировались в процессе естественной эволюции, в частности, в процессе лечения интерфероном. Некоторые исследователи полагают, что появление HBcAg-негативного ВГВ приводит к более частой хронизации и резистентности к интерферонотерапии.

Все антигены вируса и соответствующие им антитела могут служить индикаторами различных стадий инфекционного процесса.

1. **HBsAg** является маркером, свидетельствующим об *инфицировании человека ВГВ*. Его обнаруживают в сыворотке крови спустя 4–6 нед после заражения, еще в инкубационном периоде (за 25–30 дней до появления клинических признаков), а также в преджелтушном и на протяжении всего острого периода гепатита. У большинства больных он исчезает в период реконвалесценции, однако у отдельных пациентов HBsAg продолжают обнаруживать в крови через месяцы и даже годы после начала заболевания.

Антитела к поверхностному антигену (анти-HBs) большей частью начинают обнаруживать в крови только в отдаленный период, спустя длительное время после исчезновения HBsAg. Продолжительность фазы «окна» чаще составляет 3–4 мес. Выявление анти-HBs рассматривают как один из критериев развития постинфекционного протективного иммунитета и выздоровления после острого гепатита В (ГВ).

2. **HBcAg** выявляют только в биоптатах печени, что ограничивает возможности внедрения этого диагностического теста в практику. Антитела к сердцевинному антигену (анти-HBc IgM) появляются при остром ГВ еще до желтухи или в первые дни разгара болезни. Они циркулируют в крови до 3–5 мес. Обнаружение анти-HBc IgM является для клини-



**Рис. 2. Схема строения генома вируса гепатита В**

цистов наиболее важным подтверждением наличия у больного острого ВГВ. Анти-НВс IgG обычно обнаруживаются практически в те же сроки или несколько позже, но сохраняются продолжительное время.

3. **НВеАg** появляется у больного ВГВ почти одновременно с НВсАg и свидетельствует о высокой ДНК-полимеразной активности. Наличие в сыворотке крови НВеАg, ДНК HBV является показателями активной репродукции (репликации) вируса. Антитела к антигену инфекционности (анти-НВе) начинают появляться при исчезновении НВеАg. Значительное снижение НВеАg, ДНК HBV и появление анти-НВе указывает на вероятность доброкачественного течения патологического процесса. Длительная циркуляция в крови НВеАg и НВсАg, высокое содержание ДНК HBV свидетельствуют о затяжном течении инфекционного процесса и угрозе хронизации заболевания.

4. **НВхАg** – данные отсутствуют.

**Эпидемиология.** ВГВ является одной из самых распространенных инфекций человека. По данным ВОЗ, в мире более 1/3 населения инфицированы ВГВ. Ежегодно от различных клинических форм и осложнений этой инфекции умирает свыше 1 млн человек. По частоте регистрации HBV-инфекции территории следующим образом (рис. 3):

- с низкой частотой – Северная, Западная и Центральная Европа, а также Северная Америка;
- со средней частотой – Южная и Восточная Европа, Южная и Центральная Америка;
- с высокой частотой – страны Азии и Африки.

Источником инфекции являются больные как с манифестными, так и с бессимптомными формами острого и хронического ВГВ.

Больной с манифестной формой острого ВГВ заразен за 2–8 нед до появления клинических признаков заболевания. У большинства таких больных вирусемия прекращается с наступлением клинического выздоровления. Однако у части заразившихся возбудитель может присутствовать в крови в течение нескольких лет.

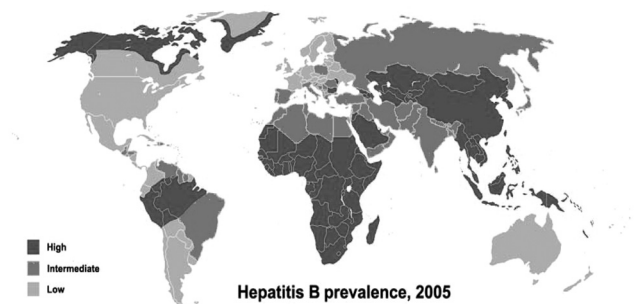
Наибольшую эпидемическую опасность представляют больные бессимптомным ВГВ, особенно в фазе активной ви-

русной репликации. Число выявляемых таких лиц ежегодно в несколько раз превышает число больных манифестным ВГВ. В свою очередь, больные хроническим ВГВ могут сохранять эпидемическое значение в течение всей жизни. Длительное нахождение возбудителя в организме инфицированных обеспечивает существование вируса как биологического вида.

Механизм заражения ВГВ – парентеральный. Выделяют естественные пути передачи ВГВ (от матери к ребенку – вертикальный и перинатальный; при половых контактах с инфицированным человеком – половой; при других контактах с инфицированным человеком – горизонтальный) и искусственные (при нарушении целостности кожных покровов и слизистых оболочек).

Дети, рожденные от НВсАg-положительных матерей, оказываются инфицированными в 10% случаев. Примерно у 15% из них развивается хронический гепатит. При обнаружении у матери НВеАg вероятность перинатального инфицирования ребенка возрастает до 70–90%. При этом почти 90% из числа этих перинатально инфицированных детей впоследствии становятся больными хроническим ВГВ. Необходимо отметить, что около 95% случаев перинатальной передачи происходит во время родов и примерно 5% новорожденных заражаются ВГВ еще в утробе матери.

Общепризнанной является роль сексуальных контактов в распространении ВГВ. Передача вируса происходит в



**Рис. 3. Распространенность ВГВ в мире**

результате контакта слизистых оболочек с семенной жидкостью, вагинальным секретом или менструальной кровью инфицированных ВГВ. У 18% больных острым ВГВ происходит передача инфекции постоянным половым партнером. Гораздо чаще инфицируются партнеры больных хроническим ВГВ.

Горизонтальную передачу чаще всего наблюдают среди детей, в семьях больных хроническим ВГВ, в организованных коллективах при пользовании общими бритвенными приборами, зубными щетками, расческами, мочалками и пр.

ВГВ является одной из самых опасных профессиональных инфекций для работников медицинских учреждений, а также для тех служащих, которые по роду своей профессиональной деятельности имеют контакт с кровью или другими контаминированными биологическими жидкостями. Заболеваемость ВГВ медицинских работников в 3–5 раз превышает показатели заболеваемости взрослого населения. О ведущей роли естественных путей передачи ВГВ свидетельствует увеличение в структуре больных острым ВГВ до 70–80% доли лиц в возрасте 15–30 лет.

Реализация искусственных путей передачи чаще всего происходит при разнообразных лечебно-диагностических манипуляциях в случаях использования недостаточно очищенного от крови и плохо простерилизованного медицинского или лабораторного инструментария, приборов и аппаратов. Наиболее трудоемка стерилизация эндоскопических инструментов. Растет число лиц, инфицирующихся при внутривенном введении наркотиков.

ВГВ наблюдают преимущественно в виде спорадических случаев независимо от сезонов года. Ежегодно регистрируют групповые заболевания в лечебных учреждениях. Удельный вес ВГВ в структуре внутрибольничных инфекций составляет около 10%. Основной причиной заражения в лечебных учреждениях является неудовлетворительное материально-техническое обеспечение и грубые нарушения санитарно-противоэпидемического режима.

ВГВ подозревают в случае, если заболевшему за 45–180 дней до начала болезни переливали кровь, плазму, эритроцитную, лейкоцитную, тромбоцитную взвесь, проводили оперативные вмешательства, эндоскопические исследования, многочисленные инъекции (в том числе наркотиков) или, что случается гораздо реже, если больной имел половой или тесный контакт с больным ВГВ.

Для клинически манифестного острого ВГВ характерны:

- Постепенное начало болезни.
- Длительный преджелтушный период.
- Полиартралгии и/или с возможными аллергическими высыпаниями на коже, диспепсические и астеновегетативные проявления.
- Отсутствие улучшения самочувствия или даже его ухудшение с появлением желтухи.
- Длительный желтушный период.
- Достаточно медленное исчезновение симптомов заболевания в период реконвалесценции.

У лиц, перенесших инфекционный процесс, вырабатывается специфическая невосприимчивость к повторным заражениям ВГВ.

**Патогенез.** Патогенез ВГВ имеет ряд принципиальных отличий. Парентеральный путь передачи возбудителя обеспечивает его гематогенный занос в печень. Вирусу не свойственно прямое повреждающее действие на гепатоциты. Их цитолиз осуществляется иммуноопосредовано, главным образом за счет реакции со стороны клеточного звена иммунитета через цитотоксические Т-лимфоциты.

Установлено, что при ВГВ усиливается продукция гам-

ма-интерферона, который активизирует систему НЛА. В результате происходит экспрессия молекул гистосовместимости 1-го класса в совокупности с пептидными антигенами на мембране гепатоцитов, которые распознаются нативными цитотоксическими Т-лимфоцитами. Последние пролиферируют и образуют клоны антигенспецифических киллеров, поражающих вирусинфицированные гепатоциты. В меньшей степени происходит экспрессия молекул гистосовместимости 2-го класса с последующей пролиферацией Т-хелперов 1-го типа, которые активируют бактерицидность и цитотоксичность макрофагов. Последние в свою очередь поглощают остатки некротизированных интрабобулярных и перипортальных гепатоцитов.

Реакция со стороны гуморального звена менее значима в иммунопатогенезе и заключается в продукции специфических антител к антигенам ВГВ, их связывании с образованием иммунных комплексов и прекращении циркуляции в крови в свободном виде. Однако значимость гуморального ответа повышается при развитии аутоиммунных процессов, которые принимают участие в генезе хронического гепатита.

Имунопатогенез ВГВ схематично может быть представлен следующим образом. У взрослых заболевание протекает следующим образом:

- с клиническими симптомами – 30–40%;
- латентные формы – в 60–70%, но заканчивается, как правило, выздоровлением. Это свидетельствует об адекватном иммунном ответе.

Хронический гепатит развивается только у 6–10% взрослых, перенесших острую инфекцию либо латентно, либо в легкой форме, что связано с неполноценным иммунным ответом.

Педиатры реже наблюдают острый ВГВ, так как имеет прямая корреляция между возрастом человека и наличием клинических проявлений в острой стадии болезни. У детей иммунная система еще «недостаточно зрелая» для распознавания ВГВ как «чужого» и не проявляет достаточной активности для избавления организма от возбудителя.

Острый ВГВ у большинства детей обычно протекает бессимптомно (90–95%), но очень часто приводит к развитию хронического носительства HBV (70–90%), а следовательно, и хронического гепатита (30–50%).

Таким образом, адекватному иммунному ответу, обеспечивающему купирование инфекционного процесса, соответствует острый ВГВ циклического течения с полным выздоровлением. Следует заметить, что хотя иммунному ответу и принадлежит доминирующая роль в патогенезе ВГВ, конечный исход инфекционного процесса не всегда определяется состоянием иммунной системы макроорганизма. Необходимо учитывать биологический цикл развития самого возбудителя и активность вирусной репликации.

Так, при высокой репликативной активности и адекватном ей иммунном ответе развивается типичный клинически манифестный острый ВГВ. Низкая активность вирусной репликации обуславливает слабую защитную реакцию организма, что приводит к легкому или бессимптомному течению ВГВ с быстрым купированием инфекционного процесса и выздоровлением. При этом относительно слабо выраженные проявления Т-клеточной цитотоксичности могут рассматриваться как адекватные.

В разгар ВГВ поражение печени характеризуется цитолизом (повреждением гепатоцитов, нарушением структурно-функциональной целостности мембран, разрушением органелл клетки), холестазом и мезенхимально-воспалительной реакцией (повреждением стромы и клеток ретикуло-гистиоцитарной системы).

В основе цитолиза лежит нарушение внутриклеточных метаболических процессов, активация прооксидантных и угнетение антиоксидантных систем клеток. В результате на мембранах гепатоцитов происходит накопление свободных радикалов, усиливается перекисное окисление липидов, что приводит к повышению их проницаемости, выходу из гепатоцитов внутриклеточных ферментов (аминотрансфераз и др.), ионов калия. Последние заменяются натрием и кальцием, что ведет к задержке жидкости и набуханию клеток, изменению их pH, нарушению окислительного фосфорилирования со снижением биоэнергетического потенциала гепатоцитов. В результате нарушаются их весьма разнообразные функции, в том числе детоксицирующая, синтетическая, ухудшаются утилизация глюкозы, эстерификация холестерина, процессы переаминирования и дезаминирования аминокислот.

Наиболее ранним проявлением цитолитического синдрома является повышение активности в сыворотке крови таких внутриклеточных ферментов, как аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы (АлАТ, АсАТ) и др. Клинически значимым отражением нарушения пигментного обмена, детоксицирующей и секреторной функции печени является гипербилирубинемия, обусловленная снижением процессов захвата свободного билирубина гепатоцитами, его глюкуронидирования и экскреции в желчные пути. Угнетение синтетической функции печеночных клеток приводит к гипоальбуминемии, уменьшению практически всех факторов свертывания крови, особенно протромбина, ингибиторов коагуляции и фибринолиза. При критическом падении коагуляционного потенциала появляются кровоизлияния, а в тяжелых случаях – массивные кровотечения (геморрагический синдром).

Холестаз отражает нарушение оттока желчи, как правило, в результате снижения секреторной функции печеночных клеток (гепатоцеллюлярный холестаз) в сочетании с цитолизом. В крови накапливаются не только различные фракции билирубина, но и желчные кислоты, холестерин, экскреторные ферменты (щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза –  $\gamma$ -ГТП и др.) и некоторые микроэлементы, в частности медь.

Возникновение фульминантного гепатита большинство клиницистов связывает с развитием чрезмерного гуморального гипериммунного ответа, следствием чего является массивный некроз печени. При этом регенерация печеночной ткани не наступает или развивается медленно. Чрезмерный иммунный ответ может быть детерминирован иммуногенетически. Некоторые исследователи допускают, что определенную роль в генезе фульминантного течения гепатита могут иметь мутантные штаммы ВГВ (в частности, HBe-штамм), а также ускоренный апоптоз гепатоцитов, индуцированный HBV.

При тяжелом цитолитическом синдроме развивается гипокалиемический алкалоз. Процесс дезинтеграции мембран распространяется на внутриклеточные органеллы. В результате нарушения целостности лизосомных мембран происходит массивный выход протеолитических ферментов-гидролаз, что ведет к саморазрушению клеток, которое может приобрести характер своеобразной цепной реакции с развитием массивного некроза печени и острой печеночной недостаточности. В этот период отмечают изменения во многих жизненно важных органах и системах: центральной нервной системе, сердце, почках, надпочечниках, поджелудочной железе. Эти изменения проявляются их полнокровием, кровоизлияниями и некрозом клеток.

С развитием острой печеночной недостаточности (ОПН) интоксикация приобретает черты специфических нарушений функций центральной нервной системы. Эти

проявления носят название инфекционно-токсической или печеночной энцефалопатии.

В основе патогенеза поражения нервной системы при острой печеночной недостаточности лежат глубокие обменные нарушения. Они обусловлены нарушением анти-токсической барьерной функции печени. Недоокисленные продукты метаболизма, образующиеся в результате извращенного обмена, оказывают церебротоксическое действие. Существенное значение имеет повышение в крови концентрации аммиака, фенола, некоторых аминокислот. Нарастает концентрация пировиноградной и молочной кислот, низкомолекулярных жирных кислот. С другой стороны, токсическим воздействием обладают и продукты распада самой печеночной ткани.

Под влиянием церебротоксических веществ происходит «деорганизация» обмена нервных клеток, прежде всего в коре головного мозга. Извращается цикл превращений трикарбоновых кислот, следствием чего является нарушение процессов биологического окисления и энергообразования, сопровождающихся развитием внутриклеточного ацидоза. Функция центральной нервной системы при этом нарушается вплоть до развития коматозного состояния.

При благоприятном течении гепатита последней стадией патогенеза является освобождение организма от вирусов и формирование иммунитета.

#### Симптомы и течение.

*Инкубационный период* продолжается от 42 до 180 дней, в среднем 60–120 дней.

*Продромальный (преджелтушный) период.* Заболевание в 50–55% случаев начинается с признаков смешанного варианта преджелтушного периода обычно без значительного повышения температуры тела. Симптомы интоксикации и диспепсические проявления выражены умеренно.

У 30–35% больных наблюдают артралгический вариант начального периода, особенностью которого является усиление боли в крупных суставах по ночам и в утренние часы.

У 10–12% больных могут появляться уртикарные высыпания на коже, сохраняющиеся 1–2 дня и сопровождающиеся эозинофилией в периферической крови.

В 5–7% случаев признаки интоксикации полностью отсутствуют, а иктеричность склер и кожи, потемнение цвета мочи могут быть первыми клиническими проявлениями заболевания. Начальный период болезни длится 7–14 дней и более, однако при заражении, связанных с переливанием крови, он может быть короче.

*Желтушный период* продолжается 3–4 нед. Характеризуется выраженностью и стойкостью клинических проявлений. Отмечают более продолжительный период слабости, снижение аппетита доходит до анорексии. Нередки тошнота и даже рвота. Часто (почти в 20% случаев) отмечают зуд кожи. Печень всегда увеличена. При пальпации гладкая, с несколько уплотненной консистенцией. Отмечают увеличение селезенки. Могут быть положительными симптомы со стороны желчного пузыря.

*Лабораторная диагностика.* В периферическом анализе крови чаще выявляют лейкопению с лимфо- и моноцитозом, иногда – с плазматической реакцией. СОЭ снижена до 2–4 мм/ч, а в период реконвалесценции может ускоряться до 18–24 мм/ч с последующей нормализацией при отсутствии осложнений.

Отмечают гипербилирубинемию – более выраженную и стойкую, чем при ВГА. Максимально выражена на 2–3-й неделе желтушного периода. Наблюдается достаточно манифестированное повышение активности аминотрансфераз в сыворотке крови при снижении сулемового теста и протромбинового индекса.

Критерием раннего подтверждения диагноза служит обнаружение в крови:

- HBSAg,
- HBeAg,
- анти-HBc IgM,
- ДНК HBV методом полимеразной цепной реакции.

Благоприятному циклическому течению гепатита соответствует быстрое исчезновение сначала HBeAg с появлением анти-HBe, ДНК HBV, затем и HBSAg с появлением анти-HBs. На смену ранним анти-HBc IgM появляются поздние анти-HBc IgG. Длительная циркуляция (более 3 мес) в крови HBeAg, ДНК HBV, а также анти-HBc IgM и HBSAg в стабильно высоком титре свидетельствуют о затяжном течении инфекционного процесса и высокой вероятности хронизации.

О возможном развитии хронического гепатита следует думать:

- при выявлении HBSAg в стабильном титре на протяжении 6 мес и более от начала заболевания;
- даже при отсутствии маркеров активной вирусной репликации (HBeAg, анти-HBc IgM, ДНК HBV);
- при клинической симптоматике и при нормальных биохимических показателях.

В данном случае только результаты анализов пункционных биоптатов печени помогают установить правильный диагноз.

При тяжелом течении очень важны своевременное выявление и комплексная оценка признаков нарастания печеночной недостаточности и прогрессирования некротических процессов в печени – усиление общей мышечной слабости, головокружение, апатия, анорексия, тошнота, учащение рвоты, появление немотивированного возбуждения, нарушения памяти; прогрессирующее увеличение желтушной окраски кожи; уменьшение размеров печени, усиление болезненности ее края; появление геморрагического синдрома (петехиальная сыпь на коже, носовые кровотечения, кровоизлияния в местах инъекций, дегтеобразный стул, рвота с примесью крови); появление отечно-асцитического синдрома (отеки на стопах и нижней трети голени, асцит); возникновение лихорадки, тахикардии, нейтрофильного лейкоцитоза.

В этот период при лабораторном обследовании отмечают увеличение содержания общего билирубина в сыворотке крови при нарастании его непрямой фракции; уменьшение содержания холестерина ниже 2,6 ммоль/л, коэффициента эстерификации ниже 0,2, сулемового титра менее 1,2. Особенно информативны выраженные изменения коагулограммы – удлинение времени рекальцификации и времени образования сгустка крови, снижение толерантности плазмы к гепарину, снижение протромбинового индекса ниже 50%, количества тромбоцитов – ниже  $10 \times 10^9$  л.

В желтушный период ВГВ характеризуется длительностью и стойкостью симптомов болезни. Нормализация активности aminотрансфераз, как правило, наступает к следующему сроку:

- при легкой форме – к 30–35-у дню болезни;
- при среднетяжелой – к 40–50-у;
- при тяжелой форме – 60–65-у дню.

При ВГВ с холестатическим синдромом на фоне интенсивного цитолиза гепатоцитов (высокая активность aminотрансфераз, диспротеинемия, положительная тимоловая проба, низкие цифры протромбинового индекса) в разгаре желтушного периода появляются признаки холестаза (зуд кожи, выраженная гипербилирубинемия, повышение активности щелочной фосфатазы, ГГТП, увеличение в крови желчных кислот, фосфолипидов, бета-липопротеидов, холестерина). В редких случаях (как правило, у боль-

ных пожилого возраста) при ВГВ развивается холестатическая форма, для которой характерен выраженный синдром холестаза при отсутствии или слабой выраженности цитолитического синдрома.

*Легкое течение* заболевания характеризуется общим удовлетворительным состоянием больного в разгаре заболевания, быстрым исчезновением желтушности кожи (через 2–3 нед), быстрой нормализацией активности АлАТ (в течение 1 мес). В случаях, когда по основным клинико-лабораторным показателям состояние больного только 2–3 дня оценивали как среднетяжелое, а в остальные дни определяли как удовлетворительное, и гепатит приобрел легкое течение, более обоснованно относить эту форму заболевания к легкой.

*Среднетяжелое течение* заболевания характеризуется умеренно выраженной интоксикацией и желтухой в период разгара болезни, длительность желтушного периода составляет в среднем 3–4 нед. Отмечается повышенная активность АлАТ до 1,5 мес. Когда по основным клинико-лабораторным показателям состояние больного оценивают как легкое, однако нормализация активности АлАТ продолжается более 1 мес, заболевание следует расценивать как среднетяжелое. Если в разгар болезни основные клинико-лабораторные показатели соответствуют тяжелому состоянию больного, но при быстром течении желтушного периода, продолжающегося до 20 дней, нормализации активности АлАТ в течение 30 дней также более обоснованно относить данную форму гепатита к среднетяжелой.

При *тяжелом течении* в разгар заболевания наблюдают тяжелое состояние больного. Длительность желтухи превышает 4 нед, повышение активности АлАТ – более 1,5 мес. Если тяжесть состояния больного определяется как среднетяжелая, однако нормализация активности АлАТ происходит в течение более 1,5 мес, заболевание следует расценивать как тяжелое.

*Фульминантное (молниеносное) течение* острого гепатита проявляется быстрым, в течение часов/суток, развитием острой печеночной энцефалопатии. Такое течение характеризуется быстрым прогрессированием печеночной комы, чаще всего на 4–5-й день от начала желтухи.

У большинства больных наблюдают геморрагии в местах инъекций, носовое кровотечение, рвоту содержимым типа «кофейной гущи». Нередко отмечают появление отеков на стопах и в нижней трети голени. О глубоком повреждении печеночных клеток свидетельствуют высокие показатели активности aminотрансфераз, при этом АсАТ преобладает над АлАТ. Развитие комы приводит к летальному исходу, особенно при отсутствии интенсивной терапии.

*Удовлетворительное состояние* больного характеризуется слабо выраженными симптомами интоксикации или их полным отсутствием, малой выраженностью желтухи. Билирубинемия не превышает 100 мкмоль/л. Протромбиновый индекс составляет более 75%.

*Состояние средней тяжести* характеризуется симптомами общей интоксикации (анорексия, слабость, нарушение сна, тошнота, рвота и др.), умеренным увеличением печени. Билирубинемия колеблется от 100 до 200 мкмоль/л, протромбиновый индекс – до 65%, сулемовая проба – от 1,2 до 1,5 ед.

При *тяжелом состоянии* больного симптомы интоксикации выражены более резко. Отмечают нарастающую общую слабость, сонливость, головокружение, анорексию вплоть до отвращения к пище, повторную рвоту, яркую желтушность кожи, геморрагический синдром и т.д. Билирубинемия превышает 200 мкмоль/л, протромбиновый индекс составляет менее 65%, сулемовый титр – менее 1,2 ед.

Тяжелое течение ВГ всегда представляет угрозу развития острой печеночной недостаточности – критического состояния с летальным исходом. При оценке тяжести состояния больного и прогноза течения болезни целесообразно учитывать факторы, отягчающие течение гепатита. К этим факторам относятся:

- сопутствующая соматическая патология: язвенная болезнь, сахарный диабет, заболевания крови;
- сопутствующая очаговая инфекция – одонтогенная, тонзиллогенная и др., туберкулез;
- алкоголизм, наркомания или токсикомания;
- лекарственные токсические гепатиты;
- иммунодефицитные состояния (предшествующий прием иммунодепрессантов и др.);
- алиментарная дистрофия;
- несбалансированное питание.

Наличие хотя бы одного из вышеуказанных отягчающих факторов предполагает изменение оценки тяжести состояния на одну ступень в сторону более тяжелого и проведение дополнительных лечебных мероприятий в сочетании с диагностическим мониторингом (интенсивным наблюдением).

**Острая печеночная энцефалопатия (ОПЭ).** Усиление дистрофических и воспалительных изменений в печени может привести к ее острому или подострому некрозу с острой печеночной недостаточностью. Клинически эти изменения выражаются синдромом ОПЭ. Выделяют 4 стадии ОПЭ: I и II, относящиеся к прекоме, III и IV – соответственно кома.

*I стадия (ОПЭ I)* характеризуется относительно незначительными нарушениями психики и сознания. Нарастают астения и адинамия. Настроение неустойчивое, апатия сменяется эйфорией. Поведение больных становится неадекватным, часто агрессивным. Они бурно реагируют на болевые раздражения (в том числе и на инъекции), а затем погружаются в дремоту. Больных беспокоят чувство тоски, тревоги, головокружения даже в горизонтальном положении. Изо рта улавливается «печеночный запах». Наблюдается зевота, повторную рвоту. Важным признаком ОПЭ I является нарастающая сонливость днем. Эти признаки выявляются на фоне усиления желтушности кожи, сокращения размеров печени, геморрагического синдрома, ухудшения лабораторных показателей.

Чрезвычайно важно у больных с тяжелыми формами ВГ своевременно выявлять снижение протромбинового индекса и еще нерезко выраженные нарушения психичес-

кой деятельности, которые могут быть первыми предвестниками надвигающейся энцефалопатии. Для этой цели используют такие простые тесты, как «проба письма» и «проба счета». При первом учитываются изменения почерка больного при попытке написать что-нибудь или невозможность правильно нарисовать какую-либо геометрическую фигуру (круг, звезду, квадрат и т.п.).

«Проба счета» выявляет ошибки при последовательном вычитании, например, от 100 какой-нибудь однозначной цифры (2,3,4).

Во *II стадии (ОПЭ II)* периоды возбуждения становятся менее продолжительными и все чаще сменяются сопорозным состоянием, из которого больных еще можно вывести окриком или болевым раздражением. Спутанность сознания, больной дезориентирован во времени и пространстве. Глотательный и роговичный рефлексы сохранены. Появляются мышечные подергивания и характерный «хлопающий» тремор кистей, напоминающий ритмичные взмахи крыльев птицы. Брадикардия сменяется тахикардией. Нередко повышается температура тела. Нарастает кровоточивость, у некоторых больных появляются рвота «кофейной гущей», а также черный дегтеобразный стул. Сопорозное состояние постепенно углубляется, переходя в кому. На электроэнцефалограмме регистрируют тета-волны на фоне замедления альфа-ритма.

*III стадия (ОПЭ III)* отличается от предыдущей нарушением словесного контакта, утратой адекватной реакции на боль. Выявляют патологические рефлексы (Бабинского, клонус стопы и др.), симптомы орального автоматизма (хоботковый, Маринеску–Радовичи и др.). Дефекация и мочеиспускание становятся произвольными.

*При глубокой коме (ОПЭ IV)* наступает полная потеря реакции на все виды раздражителей, в том числе и на болевые. Арефлексия. Появляется симптом «плавающих глазных яблок», исчезает «хлопающий» тремор. В терминальной стадии зрачки расширены и не реагируют на свет. Нарушения биохимических показателей крови и особенно коагулограммы весьма отчетливы, но они лишь дополняют яркую клиническую симптоматику, которая сама по себе достаточна для проведения градации ОПЭ.

Условно выделяют раннюю и позднюю печеночную кому. Ранняя развивается в первые 10–14 дней болезни, поздняя – позже 14-го дня. Частота летальных исходов при ВГВ составляет 0,5–2%.

При затяжных формах ВГВ клинико-биохимические проявления заболевания и особенно периода обратного его развития длительные – от 3 до 6 мес. Эти формы могут

Диагностические маркеры различных вариантов HBV-инфекции

Серологические маркеры и изменения в печени при гепатите В	ВГВ	Неактивное носительство*	Хронический гепатит В**	Ранее перенесенный ВГВ	Предшествующая вакцинация
HBs-Ag	+	+	+	-	-
Анти-HBc IgM	+	+	+	+	-
Анти-HBs	-	-	-	+	+
АЛТ	-	Норма	Норма	Норма	Норма
HBV-ДНК	+	-	+	-	-
HBe-Ag	+	-	+/-	+/-	-
Анти-HBe	+/-	+	+/-	+/-	-
Воспаление и фиброз при биопсии печени	От 1 до 4 баллов	1 балл или 0 баллов	От 2 до 4 баллов	0 баллов	0 баллов

Примечания: \* – Неактивные носители HBs-Ag: HBe-Ag-негативные, анти-HBe-позитивные, нормальная активность АЛТ, HBV-ДНК-негативные.

\*\* – Хронический гепатит: HBe-Ag-позитивные или негативные, HBV-ДНК-позитивные при качественном или количественном исследовании >105 копий в 1 мл, активность АЛТ обычно повышена, но может быть нормальной в течение иммунотолерантной фазы.

быть предвестником хронического гепатита. Установлено, что циркуляция в крови в высокой концентрации ДНК HBV более 3 нед, HBeAg более 1 мес, HBsAg более 3 мес, анти-HBc IgM характеризует прогрессивное течение ВГВ, а соответственно более 5 нед, 2 и 6 мес – прогностически указывает на вероятность хронизации.

**Дифференциальную диагностику** проводят с другими вирусными гепатитами – ВГА, ВГС, ВГЕ и микст-гепатитами. Кроме того, может возникнуть необходимость в исключении хронического ВГВ. Проведенные исследования показали, что острый процесс отличается от хронического достоверно меньшей степенью активности па-

тологического процесса в печени и отсутствием фиброза при исследовании гепатобиоптатов, а также более частым выявлением анти-HBc IgM. Вот почему только комплексное обследование, включая биопсию печени, позволяет достоверно диагностировать данные клинические формы и адекватно назначать соответствующую терапию (таблица).

При этом даже по результатам комплексного обследования больных точно установить характер течения болезни возможно приблизительно в 70%. Это связано с тем, что отсутствие фиброза и выявление анти-HBc IgM не исключают наличия хронического гепатита.

### Сведения об авторах

**Дуда Александр Константинович** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: Duda-doc@yandex.ru

**Матюха Лариса Федоровна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: mlarysa@gmail.com

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Губергриц Н.Б. Хронічні гепатити та цирози печінки. Сучасні класифікація, діагностика та лікування. – К.: ЗАТ «Віпол», 2010. – 319 с.
2. Инфекционные болезни: национальное руководство РФ/ Под. общ. ред. акад. РАМН Ющука Н.Д., Венгера Ю.Я. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1056 с.
3. Руководство по инфекционным болезням // Под. ред. чл.-корр. РАМН, проф. Ю.В. Лобзина. 3-е изд., доп. и перераб. – СПб: Фолиант, 2003. – 1040 с.
4. Майер К.П. «Гепатит и последствия гепатита»: Пер. с нем. – М.: Издательский дом ГЭОТАР – МЕД, 2001. – 421 с.
5. Постовит В.А. Инфекционные болезни. – Санкт-Петербург: СОТИС, 1999. – С. 240–251.
6. Инфекционные болезни / Под. общ. ред. В.И. Покровского. – М.: Медицина, 1996. – 528 с.
7. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты в клинической практике // 2-е изд., перераб. и доп. – СПб: Теза, 1998; 330 с.
8. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей // Практическое руководство: пер. с англ. под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухиной. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 864 с.
9. Hoofnagle J.H. Hepatitis B – preventable and now treatable // N.Engl.J.Med. – 2006. – 534 – 1074–76.
10. McMahon B.J. Selecting appropriate management strategies for chronic Hepatitis B: who a treat // Am. J.Gastroenterol. – 2006. – 101; Suppl. 1; – S7–12.

*Статья поступила в редакцию 19.04.2013*

**Все указанные в статье исследования выполняются  
в Медицинской лаборатории Синэво**