МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА ДИТЯЧИХ ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ

Гострі Вірусні гепатити у дітей

**Навчальний посібник**

для студентів 5-го, 6-го курсу медичних ВНЗ,

лікарів-інтернів педіатрів, інфекціоністів та сімейних лікарів

Запоріжжя, 2016р.

Установа-розробник:

Запорізький державний медичний університет

Укладачі:

зав. кафедри дитячих інфекційних хвороб, д.мед.н., доцент Усачова О.В.;

доцент, д.мед.н. Рябоконь Ю.Ю.;

доцент, к.мед.н. ПахольчукТ.М.;

к.мед.н., асистент СілінаЄ. А.;

к.мед.н., асистент Конакова О.В.;

асистент Дралова О.А.

Рецензенти:

зав. кафедри інфекційних хвороб ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» д.мед.н., доцент Живиця Д.Г.;

зав. кафедри інфекційних хвороб ЗДМУ д.мед.н., професор Рябоконь О.В.

Навчальний посібник створений для студентів 5-го, 6-го курсу медичних ВНЗ медичного та педіатричного факультетів, лікарів-інтернів.

У посібнику наведені сучасні дані про гострі вірусні гепатити у дітей, їх клініко-лабораторна діагностика, принципи профілактики та лікування.

Затверджено на засіданні Центральної методичної ради ЗДМУ

(Протокол №\_\_\_\_\_\_від\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2016 р.)

**Зміст**

**Список скорочень** 3

**Вступ** 4

**Розділ I**

Принципи клініко-лабораторної діагностики вірусних гепатитів 6

1.1 Первинна діагностика вірусних гепатитів 6

1.2 Патофізіологічні синдроми, що виникають при ураженні печінки 7

1.3 Патоморфологічні зміни при вірусних гепатитах 13

1.4 Диференціальний діагноз захворювань з синдромом гепатиту 20

1.5 Класифікація вірусних гепатитів 21

**Розділ II**

Вірусні гепатити з фекально-оральним механізмом зараження 24

2.1 Вірусний гепатит А (ВГА) 24

2.2 Вірусний гепатит Е (ВГЕ) 38

**Розділ III**

Вірусні гепатити з гемоконтактним механізмом передачі збудника 42

3.1 Вірусний гепатит В (ВГВ) 42

3.2 Вірусний гепатит D (ВГD) 58

3.3 Вірусний гепатит С (ВГС) 60

**Розділ IV**

**Патогенетичне лікування гострих гепатитів у дітей** 79

**Список літератури** 87

**Список скорочень**

ВГ вірусний гепатит

ВГА вірусний гепатит А

ВГВ вірусний гепатит В

ВГЕ вірусний гепатит Е

ВГС вірусний гепатит С

ХГС хронічний гепатит С

ХГВ хронічний гепатит В

ВІЛ вірус імунодефицита людини

ДНК дизоксирибонуклеїнова кислота

РНК рибонуклеїнова кислота

АаЛТ аланінамінотрансфераза

АсАТ аспартатамінотрансфераза

ЛФ лужна фосфотаза

ГГТ гамаглутамілтранспептидаза

ІФА імуноферментний аналіз

ПЛР полімеразна ланцюгова реакція

РПГА реакція пасивної гемаглютинації

УЗД ультразвукове дослідження

ШОЕ швидкість осідання еритроцитів

ВООЗ Всесвітня організація охорони здоров’я

ДВЗ-синдром синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання

**ВСТУП**

**Вірусні гепатити** (ВГ) – це група інфекційних захворювань, які викликають гепатотропні віруси і клінічна картина яких здебільшого обумовлена ураженням печінки. На сьогодні відомі 9 вірусів, з якими пов'язують гостре ураження печінки. Вони отримали свою назву за першими літерами латинського алфавіту : A, B, C, D, E, F, G, TT, SEN. Найбільш вивчені: A, B, C, D, E. Роль інших вивчається.

У основі класифікації вірусних гепатитів лежать шляхи передачі збудників. Віруси гепатитів А і Е (ВГА, ВГЕ) мають фекально-оральний механізм передачі і відповідальні за розвиток гепатитів, що відносяться до групи кишкових інфекцій. Віруси гепатитів B, C, D, G, F, ТТV, SEN мають гемоконтактний механізм передачі і обумовлюють розвиток парентеральних гепатитів. ВГА і ВГЕ зазвичай завершуються одужанням. Парентеральні вірусні гепатити представляють особливу небезпеку зважаючи на можливість багаторічної персистенції вірусів в організмі, що призводить до частого формування прогресуючих хронічних захворювань печінки – хронічного гепатиту і цирозу. При гострому гепатиті В (ГГВ) частота формування хронічного гепатиту складає 5-10%, досягаючи 80% при суперінфікуванні вірусом гепатиту-дельта, а після гострого гепатиту C (ГГС) хронічне ураження печінки розвивається у 80% хворих.

Вірусні гепатити В і С (ВГВ, ВГС) входять до числа десяти головних причин смертності у світі. За даними Всесвітньої Організації Охорони здоров'я 57% випадків цирозу печінки і 78% випадків первинного раку печінки спровоковані гепатитами В і С. У світі налічується близько 2 млрд людей, інфікованих вірусом гепатиту В, з яких понад 400 мільйонів інфіковані хронічно. Щорічно помирають від інфекції, зумовленої вірусом гепатиту В до 500 000 хворих.

Близько 180 мільйонів хворіють на хронічний гепатит С (ХГС), згідно з оцінками, щорічно від хвороби печінки пов'язаної з гепатитом С, помирають більше 350 000 хворих. Рівень захворюваності хронічними вірусними гепатитами постійно росте і до 2020 року, за аналізом експертів, збільшиться удвічі. Зараз загальна чисельність інфікованих хронічними гепатитами в 14-15 разів перевищує кількість інфікованих ВІЛ, яка складає 40 мільйонів хворих.

Введення масової вакцинопрофілактики проти ВГВ сприяло зниженню реєстрації гострих форм захворювання, але число хворих на хронічний гепатит В (ХГВ) не зменшується. Відсутність методів специфічної профілактики ВГС і висока інфікованість жінок дітородного віку в майбутньому приведе до повсюдного його поширення і збільшення числа хворих цирозом печінки, гепатоцелюлярною карциномою і, отже, смертності від захворювань печінки. Ось чому рання діагностика гострих вірусних гепатитів і своєчасний початок терапії, безумовно, роблять істотний вплив на перебіг і результат інфекції.

Вивченню проблем гострих вірусних гепатитів на кафедрі дитячих інфекційних хвороб присвячені окремі заняття на 5-му та 6-му кірсі медичних факультетів (5 навчальних годин на 5-му курсі та 8 – для медичного факультету і 16 – для педіатричного на 6-му), а також по 7 навчальних годин для лікарів інтернів педіатричного профілю.

Даний навчальний посібник створений для студентів старших курсів медичних ВНЗ, лікарів-інтернів педіатрів, інфекціоністів, сімейних лікарів, та всіх небайдужих, від яких залежить своєчасне розпізнавання та профілактика гострих вірусних гепатитів у дітей. Колектив авторів висловлює надію, що викладена в навчальному посібнику інформація допоможе їм зрозуміти та поглибити знання об етіології, патогенезі, клінічному перебігу, діагностиці та лікуванні гострих вірусних гепатитів у дітей.

**Розділ I.**

**ПРИНЦИПИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ**

**ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ**

**1.1 Первинна діагностика вірусних гепатитів**

Незважаючи на відмінність будови вірусів, механізмів зараження, шляхів передачі, патогенезу, є багато спільного, що об'єднує ВГ різної етіології. Усі ВГ – антропонози, активність інфекційного процесу найбільш висока в початковому періоді хвороби, що визначає велику небезпеку зараження та необхідність ранньої діагностики.

При первинному зверненні важливо встановити синдром гострого гепатиту. Для цього необхідно:

* зібрати анамнез захворювання;
* зібрати епідеміологічний анамнез, встановити можливе джерело інфекції і шляхи передачі;
* оцінити клінічну картину захворювання.

Клінічна картина типових форм усіх ВГ протікає зі зміною періодів хвороби:

* переджовтяничного (початкового)
* жовтяничного (розпалу)
* постжовтяничного (реконвалесценції).

У переджовтяничному періоді хворі скаржаться на слабкість, млявість, швидку стомлюваність, погіршення або повну відсутність апетиту, нудоту, іноді блювоту, болі в животі – в епігастрії або правому підребер'ї.

Катаральні симптоми можуть мати місце у 10% хворих. Підвищення температури до фебрильних цифр впродовж двох-трьох днів характерно для ВГА, при ВГВ температура може бути нормальна або субфебрильна. У 30% хворих ВГВ можуть бути болі в суглобах.

При об'єктивному обстежені важливе значення має пальпація і перкусія печінки, яка збільшується в розмірах, стає щільно еластичної консистенції, нерідко болісна при пальпації. У деяких хворих може мати місто збільшення селезінка. При огляді хворого звертає на себе увагу і обкладеність язика.

М'язово-суглобовий біль у дітей, на відміну від дорослих, відзначається винятково; так само винятково відзначаються шкірні висипання. Закінчення переджовтяничного періоду характеризується потемніння кольору сечі (холурія) і знебарвлення калу (ахолія).

Тривалість переджовтяничного періоду при гепатиті А и Е складає в середньому 5-7 днів. При гепатиті В, С він може бути як відсутнім, так і подовжуватися до 2-х тижнів.

Жовтяничний період або період розпалу розпочинається з забарвлення склери, потім слизових оболонок порожнини рота, обличчя, а потім всього тіла вниз, при цьому найменше забарвлюються нижні кінцівки. Залежно від тяжкості хвороби, міра виразності жовтяниці буває різною: слабкою, помірною, яскравою або вираженою. Наростання жовтяниці при ВГА відбувається через декілька днів, при ВГВ - жовтяниця наростає протягом тижня, потім настає стан плато і тільки після цього вона починає зменшуватися. При ВГА в період розпалу самопочуття хворих покращується, а при ВГВ, ВГС та ВГЕ погіршується.

З боку серцево-судинної системи в жовтяничний період може бути невелика брадикардія, приглушення тонів серця, ніжний систолічний шум на верхівці, зниження артеріального тиску.

Печінка в цей період максимально збільшена, щільно еластичної консистенції, болісна, більше збільшується ліва доля. Селезінка виступає з-під краю ребрової дуги в 25% випадків.

При ВГВ у підлітків можна виявити симетрично розташовану на шкірі грудей, спині великий плямисто-папульозний висип (симптом Джанотті-Крості). Сеча темна, кольору "пива", випорожнення ахолічні.

Середня тривалість жовтяничного періоду при ВГА - 10-14 днів, при ВГВ - 21-30 днів, при ВГС - 14-21 день.

Поступовий стан і самопочуття покращується, зникають скарги, жовтяниця, скорочуються розміри печінки і настає період реконвалесценції, який триває до 6-12 місяців, коли повністю відновлюються функції печінки. Так протікають типові форми хвороби.

Але давно відомо, що на одну типову доводиться 6-8 атипових форм гепатиту (безжовтянична, стерта, субклінічна). При атипових формах ВГ хворі почувають себе непогано, скаржаться на незначну слабкість, зниження апетиту, можуть бути слабкі болі в животі. Саме у них ВГ останніми роками не діагностується через погану роботу в епідеміологічних вогнищах і, отже, хворі атиповими формами ВГ служать джерелом інфекції для оточення.

При підозрі на ВГ після огляду хворого лікар призначає лабораторне обстеження з метою оцінки функціонального стану печінки.

У практичній роботі необхідно визначити мінімальний набір лабораторних показників, які б, по-перше, якнайповніше відбивали міру функціональної недостатності печінки, а по-друге, відрізнялися б специфічністю. У цьому мінімальному комплексі найважливіше значення відводиться визначенню в сироватці крові загального білірубіну і його фракцій, активності ферментів з різною субклітинною локалізацією (передусім АсАТ і АлАТ), тимолової проби.

**1.2 Патофізіологічні синдроми, що виникають при ураженні печінки.**

Усі зміни, які виникають в розпал хвороби в печінці, жовчовивідних шляхах, жовчному міхурі і підшлунковій залозі можуть бути представлені наступними патофізіологічними синдромами.

**Синдром цитолізу** - в основі лежить підвищення проникності клітинних мембран і мембран клітинних органел (лізосом). Ушкодження мембран гепатоцитів викликають віруси, що мають пряму цитопатичну дію або може бути обумовлено імуноопосередкованими реакціями (імунний цитоліз), наприклад при ВГВ. Порушення функції клітинних мембран призводить до перерозподілу води і електролітів між клітинами і міжклітинним простором, що супроводжується набряканням клітин, закономірною дистрофією і можливою загибеллю (некрозом). Дистрофія і некроз гепатоцитів супроводжуються порушенням їх функцій. Ушкодження клітин при цитолізі можуть бути оборотними і не оборотні.

Лабораторною ознакою цитолізу є підвищення в сироватці крові змісту печінково-клітинних ферментів, як неспецифічних аланінамінотрансфераза і аспартатамінотрансфераза (АлАТ, АсАТ), так і специфічних (фруктозо-1-фосфатальдолаза, урокіназа, глютаматдегідрогеназа).

Трансамінази - високочутливі індикатори цитолізу гепатоцитів. АлАТ – цитолітичний фермент, присутній в гіалоплазмі гепатоцитів, підвищення його більше специфічне для ураження печінки (у печінці його кількість більша, ніж в міокарді і скелетних м'язах). АсАТ – мітохондріальний фермент, присутній у великих кількостях в серці, печінці, скелетній мускулатурі і нирках. Визначення активності трансаміназ має велику роль в ранній діагностиці ВГ, підвищений рівень АлАТ є раннім надійним критерієм гепатиту. Коефіцієнт де Рітіса (співвідношення АсАТ/АлАТ в нормі дорівнює одиниці), при ВГ він знижується, навпаки збільшення вказує на позапечінковий ґенез ферментопатії. При гострому ВГ характерним є підвищення трансаміназ в 10 і більше разів, у відмінності від хронічних вірусних гепатитів. Таким чином, збільшення активності АлАТ є раннім надійним критерієм гепатиту.

**Синдром печінково-клітинної недостатності** клінічно проявляється млявістю, стомлюваністю, зниженням апетиту, блювотою, жовтяницею, геморагічними проявами (підшкірні крововиливи, носові кровотечі). При важких формах розвивається печінкова енцефалопатія з нейропсихічними (порушення інтелекту, свідомості) і неврологічними розладами. Лабораторні зміни документуються зниженням вмісту альбуміну, холестерину, протромбіну, сулемового титру і нерідко збільшення концентрації залишкового азоту (або сечовини), загального білірубіну за рахунок прямої фракції і ліпопротеїдів в сироватці крові.

При гострих ВГ показники обміну білків практично не змінені, тому не можуть служити критерієм ранньої діагностики. Виключення складає протромбіновий індекс, зниження якого говорить про несприятливий прогноз. При важкому перебігу знижується рівень білків системи що згортає кров (вітамін К-залежних чинників II, VII, IX, фібриногену та ін.). Зміна у білковому обміні - зниження альбуміну, збільшення β і γ-глобулінів спостерігаються при хронічних гепатитах.

**Показники обміну білірубіну.**

Обмін білірубіну складний, багатоетапний процес, спрямований на його знешкодження і виведення. Утворення білірубіну відбувається в ході гемолізу еритроцитів і руйнування гемоглобіну. У фізіологічних умовах кожну добу гемолізуєтся приблизно 1% еритроцитів, при цьому утворюється 200-250 мг непрямого білірубіну, який виводиться протягом доби. Непрямий білірубін практично не розчинний у рідких середовищах організму, але завдяки високій ліпофільності, легко розчиняється в ліпідах тому легко проникає в ЦНС, і може мати токсичну дію. Для його перенесення потрібні носії, якими служать білки, головним чином альбумін плазми. Зв’язуюча місткість альбуміну дуже велика – 1 г зв’язує 15 -16 мг білірубіну.

Подальші перетворення білірубіну відбуваються в гепатоцитах і включають три послідовні процеси: захоплення білірубіну печінковими клітинами, кон'югацію (зв'язування) вільного білірубіну глюкуроновою кислотою і екскрецію кон’югатів в жовчні канальці. Захоплення здійснюється через мембрану синусоїдального полюса гепатоцитів після попередньої дисоціації альбумін-білірубінового комплексу. В процесі кон'югації до молекули білірубіну приєднуються дві молекули глюкуронової кислоти з утворенням складного ефіру – білірубіндіглюкуроніду. На відміну від вільного білірубіну, білірубінглюкуроніди високо розчині, що і забезпечує можливість їх екскреції в жовчні капіляри. Непрямий білірубін в жовч практично не поступає. Екскреція глюкуронідов білірубіну в жовч відбувається через біліарну мембрану гепатоцитів. Це активний секреторний процес, що забезпечує різке збільшення концентрації білірубіну в жовчі, порівняно з плазмою. Функцію екскреції розглядають як потенційно найуразливішу ланка внутрішньопечінкового метаболізму білірубіну. Таким чином, в нормі у сироватці крові циркулює непрямий вільний білірубін (від 7-20 мкмоль/л).

Поступаючи з жовчі в кишечник, білірубінглюкуроніди під впливом дегідрогеназ кишкової мікрофлори відновлюються в уробіліногени. Уробіліногени, виділяючись з калом, окислюються і перетворюються на уробілінові тіла (уробіліни), пігменти жовтого кольору. Кінцевим продуктом обміну білірубіну є стеркобілін – основний пігмент калу.

У тонкій кишці уробіліногени, на відміну від білірубіну, частково всмоктуються і через систему портальної вени потрапляють в печінку, або знову реекскретуются в жовч. При порушенні процесу реекскреції, так само як і при надмірному утворенні, уробіліногени поступають в кров і частково проникають в сечу. Мінімальний вміст кон’югантів білірубіну в крові, при якому вони починають виявлятися в сечі, складає в середньому 34 мкмоль/л. Важливе значення в ранній діагностиці ВГ має дослідження сечі на присутність уробіліну. Виявлення його в сечі характерно для переджовтяничного періоду, в період розпалу в сечі визначаються вже жовчні пігменти (прямий білірубін). При гепатитах в першу чергу порушується функція екскреції білірубіну як найуразливіша ланка внутрішньопечінкового метаболізму білірубіну, внаслідок чого при гепатитах в крові починає визначатися кон’югована фракція білірубіну (прямий білірубін).

**Синдром холестазу** розвивається внаслідок затримки жовчі на рівні внутрішньопечінкових жовчних ходів у результаті ушкодження холангіол самим вірусом. Функціонально холестаз означає зниження надходження жовчі з гепатоцитів в жовчні шляхи і жовчний міхур. Жовчні кислоти, що накопичилися, чинять токсичну дію на гепатоцити, призводячи до руйнування ліпідів мембран печінкових клітин і прискорення процесів апоптозу. У печінці в цей час підвищується активність лужної фосфатази (ЛФ) - основного ферменту холестазу (ЛФ переважно локалізується в мікроворсинках жовчних канальців, синусоїдальних оболонках, менше – в печінкових клітинах. Якщо синдром холестазу у хворого переважає над цитолітичним, то формується холестатична форма вірусного гепатиту. У клінічній картині такого хворого провідною ознакою є виражена і тривала іктеричність шкіри та склери із застійним (зеленуватим) відтінком, шкірний свербіж, брадикардія (у дітей старше 8 років), гепатоспленомегалія.

Лабораторним підтвердженням холестазу є тривала і стійка гіпербілірубінемія (переважно за рахунок прямої фракції білірубіну), уробілінурія, підвищення вмісту холестерину, жовчних кислот, β-ліпопротеїдів і активності лужної фосфатази, γ-глутамілтрансфераза в сироватці крові.

**Мезенхімально-запальний синдром** (синдром подразнення печінкового ретикулоендотелію і купферівських клітин) виникає внаслідок ураження паренхіми печінки, сполучної строми і ретикулоендотелію. Характеризується гепатоспленомегалією, іноді помірним підвищенням температури тіла. Лабораторно документується лейкопенією, підвищенням ШОЕ, збільшенням змісту β- і γ-фракцій протеїнів, підвищенням концентрації імуноглобулінів і тимолової проби, наявністю С-реактивного білку і високими титрами аутоантитіл (антимітохондріальних і антиядерних антитіл до ліпопротеїду печінки людини), а також ехогепатографічними змінами різної міри виразності.

**Синдром дискінезії жовчовивідних шляхів** **і травного** тракту. Причиною дискінезії є зміна іннервації жовчовивідних шляхів за рахунок відносного переважання тонусу блукаючого або симпатичного нервів. Клінічно проявляється болями в правому підребер'ї, нудотою, порушенням евакуації кишкового вмісту (схильність до запорів). До патологічного процесу нерідко залучається підшлункова залоза, що підтверджується підвищенням активності ліпази, амілази крові і зниженням концентрації цих ферментів в дуоденальному вмісті (диспанкреатизм).

**1.3 Диференціальний діагноз захворювань з синдромом гепатиту.**

Встановлення синдрому гострого гепатиту ще не говорить про його вірусне походження, тому наступним етапом діагностики є проведення диференціального діагнозу з різними захворюваннями, що протікають з клінічно близькими проявами, тобто з синдромом гепатиту.

У переджовтяничному періоді ВГ іноді доводиться диференціювати з ГРВІ, кишковими інфекціями, глистовими інвазіями, гострим апендицитом.

Загальними симптомами ВГ з ГРВІ є підвищення температури і інтоксикація. Проте у хворих ВГА катаральні симптоми (кашель, нежить) відсутні, після зниження температури тіла зберігається обкладеність язика, нудота, блювота, млявість, зниження апетиту, болі в правому підребер'ї і збільшення розмірів печінки.

На відміну від кишкових інфекцій, при гепатиті блювота не буває частою, рідке випорожнення спостерігається украй рідко. Болі локалізуються переважно в правому підребер'ї і посилюються при пальпації печінки. В той же час при кишкових інфекціях, разом з блювотою, з'являється часте рідке випорожнення з патологічними домішками, при об'єктивному обстеженні - здуття живота, бурчання, хворобливість по ходу тонкого і товстого кишечника.

При глистових інвазіях діти скаржаться на зниження апетиту, млявість, слабкість, нудоту, блювоту впродовж декількох тижнів і навіть місяців. У гемограмі відзначаються еозинофіли. При ВГ ці симптоми відзначаються впродовж короткого проміжку часу (як правило, в переджовтяничному періоді), характерні болі в правому підребер'ї і збільшення розмірів печінки.

Гостра хірургічна патологія органів черевної порожнини (гострий апендицит, гострий панкреатит, та ін.) характеризується бурхливим початком, першою ознакою є болі в животі різної інтенсивності і локалізації. При гострому апендициті болі локалізуються в правій клубовій області, панкреатиті - проекції підшлункової залози. При об'єктивному огляді відмічають напругу прямих м'язів живота і симптоми роздратування черевини. Крім того, в діагностиці патології органів черевної порожнини велике значення має аналіз характеру температурної кривої, частоти пульсу, результати дослідження загального аналізу крові. При ВГ відзначається тенденція до лейкопенії і лімфоцитозу, тоді як при гострій хірургічній патології відзначається лейкоцитоз, нейтрофільоз із зрушенням формули вліво і прискорене ШОЕ.

У жовтяничному періоді диференціальну діагностику ВГ проводять з іншими захворюваннями, що супроводжуються розвитком жовтяниці, раніше усього встановлення їх типу на підставі анамнезу хвороби, клініки, показників обміну білірубіну і інших функціональних проб печінки.

**Виділяють 3 типи жовтяниць: надпечінкові, підпечінкові, печінкові.**

**I. Надпечінкові жовтяниці (гемолітичні).**

Виникають в результаті посиленого гемолізу еритроцитів і утворення надмірної кількості непрямого білірубіну при зниженій функціональній здатності гепатоцитів переводити непрямий білірубін в прямій. Окрім проявів жовтяниці у таких хворих можуть мати місце симптоми анемії: блідість шкірного покриву, ціаноз, задишка, тахікардія, характерне збільшення селезінки (факультативна ознака).

До надпечінкових жовтяниць відносяться:

* спадкові гемолітичні анемії (жовтяниці), які обумовлені еритроцитарними мембранопатіями, еритроцитарними ензимопатіями, гемоглобінопатіями. При них жовтяничне фарбування шкіри і склери обумовлене патологічно посиленим розпадом еритроцитів, в крові накопичується вільна, непряма фракція білірубіну. До них відносяться: мікросфероцитарна спадкова гемолітична анемія Мінковського-Шоффара, таласемія, серповидноклітина анемія та інші.
* придбані гемолітичні жовтяниці – гемолітична хвороба новонародженого, еритробластози новонароджених, автоімунні жовтяниці, обумовлені крововиливами (гематомами), поліцитемією, поліглобулією, лікарським гемолізом, при опіках, різних інтоксикаціях.

Диференціально-діагностичні ознаки гемолітичних жовтяниць :

* Вказівка про перенесені анемії, отруєння, постранфузійне ускладнення, гематому і інші;
* клінічні прояви анемії: запаморочення, пітливість, жовтяниця з лимонним відтінком, бліді слизові оболонки;
* відсутність ахолії, але сеча може бути темного кольору за рахунок уробіліну;
* відсутність переджовтяничного періоду;
* низькі показники вмісту еритроцитів і гемоглобіну;
* гіпербілірубінемія помірна (переважно за рахунок непрямого білірубіну);
* активність АлАТ підвищена трохи або нормальна, тимолова проба не підвищена.

**II. Підпечінкові (механічні) жовтяниці.**

У їх основі лежить механічна перешкода нормальному відтоку жовчі - здавлювання магістральних жовчних протоків зовні або закупорка їх зсередини. Підпечінкові жовтяниці ще називають механічними або обтураційними. Вони можуть бути спадкові - обумовлені синдромами аномалії жовчних шляхів, атрезією жовчних шляхів, сімейними холестазами, муковісцидозом, дефіцитом α-антитрипсина; придбані - пов'язані з ураженням жовчовивідної системи (дискінезії, холецистити, холангіти, холецистохолангіти), здавлювання жовчних шляхів пухлинами гепатопанкреатодуоденальной зони, кісти холедоха, винятково – камінь жовчної протоки. Помилки в діагностиці в цих випадках виникають, як правило, лише на ранніх етапах захворювання і обумовлені недооцінкою наступних даних.

Диференціально-діагностичні ознаки підпечінкових жовтяниць:

* жовтяниця як перший симптом хвороби;
* нападоподібні болі в животі;
* відсутність циклічності хвороби;
* тривала стабільна ахолія і холурія;
* ранні появи свербіжу шкіри і слідів розчухувань, особливо на нижніх кінцівках;
* печінка може бути нормальних розмірів або збільшена, горбиста при пухлинах;
* позитивний симптом Ортнера, Мерфі - при жовчнокам’яної хвороби;
* позитивний симптом Курвуазьє (збільшення жовчного міхура) при пухлині;
* невелике підвищення активності АлАТ;
* підвищення в крові прямої фракції білірубіну тривалий час;
* висока активність лужної фосфатази, γ-глютамілтранспептидази, високі показники загального холестерину і ліпопротеїдів.

**III. Печінкові (паренхіматозні або печінково-клітинні) жовтяниці.**

Печінкові жовтяниці обумовлені ураженням гепатоцитів. По механізму походження печінкові жовтяниці неоднорідні. Вони можуть виникати внаслідок спадкових порушень функції захоплення, кон'югації або екскреції білірубіну печінковими клітинами (пігментні гепатози).

Якщо порушується функція захоплення білірубіну гепатоцитами в сироватці крові накопичується непрямий білірубін, що характерно для синдрому Жильбера. Частіше він виявляється в препубертатном та пубертатному віці і супроводить людину впродовж усього його життя, частіше вражаються хлопчики. Дебют захворювання може статися після перенесеного вірусного гепатиту або іншої гострої інфекції, грубої погрішності в дієті, фізичному перевантаженні, прийомі деяких медикаментів. Основним клінічним симптомом є іктерічність склери, шкіра профарбовується винятково. Загальний стан значно не страждає, проте діти можуть пред'являти скарги на зниження апетиту, відрижку, порушення випорожнення, метеоризм, астено-вегетативні розлади. При об'єктивному дослідженні можна виявити ксантелазми повік, пігментні плями на шкірі обличчя і тулуба, збільшення печінки на 1-2 см (у кожного четвертого хворого). Параклінічні обстеження виявляє ізольоване підвищення вільної фракції білірубіну, субнормальне підвищення активності АлАТ, АсАТ, відсутність уробілінурії, незмінені осадові проби. Призначення фенобарбіталу сприяє зменшенню гіпербілірубінемії.

Перелік захворювань, що супроводжуються печінковою жовтяницею

|  |  |
| --- | --- |
| Інфекційні | Неінфекційні |
| • Гепатити А, Е, В, С, Д, Е |  |
| • Іерсиніоз, псевдотуберкульоз | Пігментні гепатози |
| • Лептоспіроз | (Жильбера, |
| • Інфекційний мононуклеоз | Криглера-Найяра, Дабіна- |
| • Інфекція простого герпесу | Джонсона, Ротора) |
| (вісцеральна форма) | Токсичні гепатити |
| • Токсоплазмоз | Медикаментозні гепатити |
| • ЦМВІ (природжена, придбана) | Амілоїдоз печінки |
| • Хронічний гепатит (стадія | "Реактивні гепатити" при |
| загострення) | лейкозі, системному |
| • ВІЛ-інфекція | тканини ін. |
| • Сепсис |  |
| • Черевний тиф, сальмонельоз |  |
| • Ехінококоз |  |
| • Природжений сифіліс |  |

При порушенні процесу кон'югації (глюкуронідізації) білірубіну виникає синдром Криглера-Найяра. Його легко виключити, оскільки, з одного боку, він розвивається у новонароджених, а з іншої – в крові спостерігається зростання непрямої фракції білірубіну при нормальній або субнормальній активності печінково-клітинних ферментів.

При порушенні екскреції пов'язаного білірубіну гепатоцитами розвивається картина синдромів Дабіна-Джонсона або Ротора.

Гіпербілірубінемія Дабіна-Джонсона може спостерігатися у будь-якому віці і характеризується зростанням пов'язаної фракції білірубіну при нормальній активності печінково-клітинних ферментів. Клінічна симптоматика може бути відсутньою, проте кожний четвертий пацієнт скаржиться на підвищену стомлюваність, зниження апетиту, диспепсичні явища, болі в правому підребер'ї, легкий шкірний свербіж.

При синдромі Ротора клінічна симптоматика аналогічна такій при синдромі Дабіна-Джонсона, проте дефект екскреції білірубіну менш виражений.

Для діагностики функціональних гіпербілірубінемій має значення:

* анамнез про сімейний характер жовтяниць, відсутність циклічності в розвитку хвороби;
* хвилеподібна течія жовтяниці, її посилення при приєднанні ГРВІ і інших захворювань, фізичному навантаженні;
* нормальні розміри печінки;
* показники активності печінково-клітинних ферментів (АлАТ, АсАТ, Ф1- ФА та ін.) нормальні;
* негативні маркери вірусних гепатитів.

До печінкових придбаних жовтяниць - відносяться жовтяниці, що виникають при вірусних гепатитах, токсичних і метаболічних гепатозах, хворобах крові (гострий лейкоз, лімфогранулематоз та ін.), інфекційних і паразитарних хворобах, що супроводжуються у ряді випадків порушенням пігментного обміну (цитомегаловірусна інфекція, інфекційний мононуклеоз, псевдотуберкульоз, кишковий ієрсиніоз, лептоспіроз, токсоплазмоз, опісторхоз, малярія, сифіліс), іноді при холециститі. Знання опорно-діагностичних ознак вірусних гепатитів А, В, C, D, Е в жовтяничному періоді дозволяє диференціювати їх між собою.

З числа інших інфекційних захворювань в жовтяничному періоді вірусних гепатитів найчастіше доводиться виключати лептоспіроз, ієрсініозную інфекцію, інфекційний мононуклеоз.

Жовтяничну форму лептоспірозу відрізняють від вірусних гепатитів бурхливий початок, виражена лихоманка і інтоксикація, міальгії, часте ураження нервової системи і нирок, наявність лейкоцитозу, нейтрофілезу і підвищеної ШОЕ в аналізі крові, "сечового" синдрому, азотемії.

Серологічні маркери вірусних гепатитів

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| СерологічніМаркери | Період хвороби | Період одужання | Серологічний профіль після одужання |
| Початок інкубації | Кінець інкубації | Гостра фаза | 2-4 неділя | 1-3 місяць |
| Анті-НАV igm | - | + | + | + | ± | **-** |
| Анті-НАV igg | - | - | ± | ± | + | **+** |
| РНК НАV | - | + | ± | - | - | **-** |
| Анті-НЕV igm | - | + | + | ± | - | **-** |
| Анті-НЕV igg | - | - | ± | ± | + | **+** |
| РНК НЕV | - | + | ± | - | - | **-** |
| Нвsag | ± | + | + | ± | - | **-** |
| Анті-нвs | - | - | - | + | + | **+** |
| Нвеag | - | + | + | ± | - | **-** |
| Анті-нвe | - | - | - | ± | + | **±** |
| Анті-нвс igm | - | ± | + | + | ± | **-** |
| Анті-нвс igg | - | - | ± | + | + | **+** |
| ДНК НВV | - | + | + | - | - | **-** |
| Анті-НСV igm | - | - | - | + | ± | **-** |
| Анті-НСV igg | - | - | - | ± | + | **+** |
| Анті-НСV NS | - | - | - | - | + | **+** |
| РНК НСV | + | + | + | ± | - | **-** |
| Анті-НDV igm | - | - | + | + | ± | **-** |
| Анти-НDV igg | - | - | - | + | + | **+** |
| РНК НDV | - | + | + | ± | - | **-** |

Ієрсініоз, що протікає з ураженням печінки, на відміну від вірусних гепатитів, супроводжується тривалою лихоманкою, запальними змінами з боку вхідних воріт (верхні дихальні шляхи і кишечник), висипом (факультативна ознака), лейкоцитозом, нейтрофільозом, підвищенням ШОЕ в периферичній крові.

Інфекційний мононуклеоз, при якому жовтяниця спостерігається рідко, відрізняється від вірусних гепатитів наявністю ангіни, системної лімфаденопатії, спленомегалії (облігатна ознака), гематологічного синдрому (абсолютний лімфоцитоз, моноцитоз, атипові мононуклеари), серологічні маркери збудників захворювання (ВЭБ, ВПГ, хламідій, мікоплазм та інші).

Таким чином, спираючись на аналіз епідеміологічної ситуації, даних анамнезу життя і захворювання, особливостей переджовтяничного і жовтяничного періодів, в деяких випадках вже в попередньому діагнозі можна висловити припущення про ту або іншу етіологію захворювання. Проте остаточне рішення про етіологію вірусного гепатиту можливо завдяки специфічній діагностиці.

Специфічна діагностика вірусних гепатитів включає виявлення антигенів і антитіл методом ІФА, нуклеїнових кислот методом ПЛР.

**1.4 Патоморфологічні зміни при вірусних гепатитах.**

При гострих гепатитах печінка зазвичай збільшена, із заокругленими краями, гіперемована (червона печінка). У тяжких випадках, що закінчуються смертю, печінка зменшується в розмірах, капсула зморщена. На розрізі — жовта, строкатіша внаслідок чергування зон гіперемії і некрозу. У разі підгострої дистрофії печінка ще строкатіша: жовтувато-зелені ділянки чергуються з червоними (підгостра червона дистрофія). Патоморфологічні зміни охоплюють паренхіму печінки, жовчовивідні міжчасточкові проточки, характеризуються поліморфізмом змін і залежать від стадії процесу.

У період розпалу хвороби виявляють такі варіанти дистрофічних змін:

1. Зерниста дистрофія — найчастіший тип дистрофічних змін. Характеризується збільшенням клітин; гепатоцити заокруглені, цитоплазма розріджена, грубозерниста. Така дистрофія охоплює клітини всієї печінкової часточки.

2. Гідропічна дистрофія: клітини набряклі, цитоплазма прозора, ядра погано забарвлюються, інколи в них помітні ознаки каріолізису. Переважно уражуються перицентральні ділянки часточок. Такий вид дистрофії розглядають як колікваційний некроз. При значному набряку клітини сильно збільшуються, набувають форми кулі або балона (балонна дистрофія); виглядають пустими, нагадують клітини рослин, лише у перинуклеарних відділах незначні скупчення білка. Глікоген у клітинах відсутній.

3. Коагуляційна дистрофія. Гепатоцити значно зменшуються, цитоплазма ущільнюється, інтенсивно забарвлюється. У частині клітин ядра не помітні. Округлі утвори з малими органелами (тільця Каунсільмена) вважають клітинами, зміненими внаслідок коагуляційного некрозу.

При холестатичних формах ВГ спостерігається відкладення пігменту в гепатоцитах, розширення жовчовивідних проточок у центральних ділянках і портальних трактах. При фульмінантному гепатиті множинні вогнища колікваційного і коагуляційного некрозу, переважно у центральних ділянках часточок печінки, зливаються у масивні некрози з порушенням архітектоніки паренхіми. Виявляють розширені синусоїди, численні крововиливи. Якщо ж процес припиняється і починається регенерація, то в ділянках збереженої паренхіми з'являються вузли регенерації, що складаються із 2-3-ядерних гепатоцитів. Па місці некротичних змін виникають великі ділянки сполучної тканини.

**1.5 Класифікація вірусних гепатитів.**

У практичній роботі педіатрами і інфекціоністами використовується класифікація в основі якої лежить ділення вірусних гепатитів за типом, тяжкістю і течією.

Згідно представленої класифікації розрізняють типові і атипові форми вірусних гепатитів. До типових форм відносять усі випадки захворювань, що протікають циклічно (переджовтяничний період змінюється жовтяничним) або коли у хворого є порушення пігментного обміну (жовтяничне фарбування шкіри і слизових оболонок, зміна забарвлення калу і сечі). Усі типові форми класифікуються по тяжкості, виділяють легені, середньотяжкі

і важкі форми захворювань.

До атипових форм вірусних гепатитів відносяться: стерту, безжовтяничну, субклінічну, інапарантну.

Стерта форма характеризується короткочасними і слабковираженними симптомами інтоксикації (поганим апетитом, нудотою, слабкістю, погіршенням здоров'я, болями в епігастрії або в області правого підребер'я), жовтяницею що швидко проходить, незначним збільшенням розмірів печінки, короткочасним потемнінням сечі. У сироватці крові з'являється і зберігається впродовж 2-3 днів підвищення білірубіну (25-39 мкмоль/л), підвищена активність АлАТ, в сечі визначається уробілін.

Безжовтянична форма відрізняється відсутністю жовтяниці. Самопочуття хворих, як правило, порушене незначно, відзначаються диспепсичні і астеновегетативні симптоми. У біохімічному аналізі крові завжди підвищені ферменти за відсутності порушень пігментного обміну.

Субклінічна і інапарантна форми, як правило, виявляються у вогнищі вірусного гепатиту, оскільки клінічно себе ніяк не проявляють і діагноз встановлюється тільки на підставі лабораторних і імунологічних досліджень. При цілеспрямованому дослідженні у хворих з субклінічною формою вірусного гепатиту виявляється підйом індикаторних ферментів (АлАТ, АсАТ). Інапарантною називається форма, при якій визначаються тільки відповідні серологічні маркери (антитіла класу IgM).

По тривалості виділяють:

* гостра (3-4 міс.);
* затяжна (3-6 міс.);
* хронічна (більше 6 міс.) течія вірусного гепатиту.

За характером воно може бути гладким і негладким (з розвитком загострень, нашаруванням інтеркурентних захворювань).

У стаціонарі діагноз вірусного гепатиту виставляється в три етапи.

На першому етапі (при вступі хворого в стаціонар) визначається тип хвороби, на другому (через 7-10 днів) – встановлюється її тяжкість.

Тяжкість гепатиту оцінюється на висоті захворювання, передусім по вираженості клінічних симптомів і результатів лабораторних показників.

Клінічними критеріями тяжкості вірусних гепатитів є:

* враженість і тривалість інтоксикації в переджовтяничному періоді (температура, нудота, блювота, слабкість, анорексія);
* враженість (слабка, помірна, виражена, яскрава) і тривалість жовтяниці;
* ступінь збільшення розмірів печінки (при цьому особливу тривогу повинне викликати зменшення розмірів печінки при наростанні жовтяниці і інтоксикації);
* наявність або відсутність геморагічного синдрому, тахікардія, зниження АД.

Серед великої кількості лабораторних тестів, що характеризують міру функціональної недостатності печінки, для оцінки тяжкості захворювання використовується: визначення в сироватці крові загального білірубіну (при легкій формі 85 мкмоль/л, средньотяжкою - до 150 мкмоль/л, тяжкою більше 200 мкмоль/л) і його фракцій (співвідношення прямої і непрямої фракцій білірубіну).

Підвищення активності АлАТ (при легкій формі - підвищується в 3-5 разів, средньотяжкою - 5-10 разів, тяжкою більше 15-20 разів).

Важливим показником тяжкості гепатитів є міра порушення білково-синтетичної функції печінки (протромбін, фібриноген, проконвертин). Достовірним критерієм є зниження протромбінового індексу (ПТІ) (при средньотяжкій формі до 70%, тяжкий - до 40%).

При вірусних гепатитах з парентеральним механізмом зараження (ХГВ, ХГС, ХГС), виділяють фульмінантную форму. Для фульмінантної форми характерний розвиток коми, геморагічного синдрому, білірубін-ферментної і білірубін-протеїдної дисоціації (зниження рівня трансаміназ і білку при підвищенні рівня загального білірубіну крові за рахунок незв'язаної фракції), скорочення розмірів печінки.

Атипові форми хвороби по тяжкості не класифікуються, оскільки протікають без жовтяниці, із слабо вираженими симптомами інтоксикації, помірно збільшеними розмірами печінки. Частенько діагноз атипової форми ставиться тільки після отримання результатів повного обстеження хворих.

При отриманні результатів специфічної діагностики в діагноз виносять етіологію ВГ.

На III етапі постановки діагнозу (до моменту виписки із стаціонару) визначається тривалість і характер перебігу хвороби.

Приклад оформлення діагнозу: "Вірусний гепатит А (анті-HAV IgM), типова, средньотяжка форма, гострий гладкий перебіг".

"Вірусний гепатит В (НВАеAg+), атиповий, безжовтянична форма, гострий негладкий перебіг. Ускладнення: дискінезія жовчовивідних шляхів за гіпотонічним типом".

По механізму зараження вірусні гепатити підрозділяються на гепатити з ентеральним (ВГА, ВГЕ) і гемоконтактним (ВГВ, ВГС, ВГD) механізмом зараження, саме в такій послідовності в даному посібнику ми представили особливості цих захворювань.

**Розділ II**

**ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ З ФЕКАЛЬНО-ОРАЛЬНИМ**

**МЕХАНІЗМОМ ЗАРАЖЕННЯ.**

**2.1 Вірусний гепатит А (ВГА).**

Основні відомості:

• ВГА - захворювання вірусної етіології, з переважно фекально-оральним механізмом передачі, яке може перебігати в різних клінічних формах.

• За оцінками ВООЗ, у світі щорічно реєструється 1,4 мільйона випадків захворювання на ВГА. У країнах Східної Європи захворюваність становить 250 на 100000 населення в рік. В Україні, в останні роки, відмічене поступове зниження захворюваності щорічно реєструється від 2 до 3-х тисяч випадків захворювання.

• ВГА передається при споживанні забруднених продуктів харчування та води або при прямому контакті з інфікованою людиною.

• Епідемії можуть носити вибуховий характер і призводити до значних економічних збитків. Ризик летальності при гепатиті А незначний та складає 0,1% у дітей, 0,3% у підлітків

• Вакцинація проти вірусного гепатиту А є надійним заходом профілактики даного захворювання.

**Етіологія**

Гепатит А - викликається РНК-вмісним вірусом, розміром до 27-32нм, що відноситься до сімейства пікорнавірусів і за сукупністю фізико-хімічних характеристик схожий з ентеровірусами. На сьогодні відомий тільки один серотип вірусу гепатиту А, який поділяється на 7 генотипів. Це сферична частинка діаметром 30нм, яка складається з білкової оболонки, в яку упакована одна молекула РНК.

Центральна його частина – нуклеокапсид, зовнішня – двокуляста оболонка, що складається з білкових капсомерів, міститься а гепатоплазмі гепатоцитів. ВГА має кислотостійку оболонку, що допомагає йому подолати кислий захисний бар'єр шлунку. В зовнішньому середовищі він більш стійкий, ніж типові пікорнавіруси, може зберігатися протягом декількох місяців при температурі +4°С, кілька років - при температурі -20°С, протягом декількох тижнів при кімнатній температурі. Вірус інактивується при кип'ятінні. Часткова загибель вірусу у воді відбувається також протягом 1 години при концентрації залишкового хлору 0,5-1,5 мг / літр, повна інактивація - при впливі 2,0 - 2,5 мг / літр протягом 15 хв., при ультрафіолетовому опроміненні (1,1 ват) - за 60 секунд.

Вірус гепатиту А відрізняється високою імуногенністю, після перенесеного захворювання формується стійкий довічний імунітет.

Заразитися гепатитом А з великою вірогідністю можна в країнах з жарким кліматом, у тому числі тих, де розташовані традиційні місця туризму й відпочинку. Перш за все, це країни Африки (включаючи Єгипет і Туніс), Азії (Туреччина, Середня Азія, Індія і Південно-Східна Азія, включаючи острови), деякі країни Південної Америки і Карибського басейну. Не виключена також можливість зараження при вживанні овочів і фруктів без належної обробки, привезених з цих країн.

**Епідеміологія**

Джерелом інфекції є хворі з будь-якими формами гострого інфекційного процесу (жовтянична, безжовтянична, субклінічна, інапарантна). Найбільше епідеміологічне значення мають хворі з безжовтяничними і безсимптомними формами, їх питома вага в загальній структурі хворих на гепатит А серед дітей становить 90-95% , серед дорослих – 25–50%. Найбільш масивне виділення вірусу з фекаліями відбувається в останні 7-10 днів інкубації і в переджовтяничний період захворювання. У цей час хворі найбільш заразні. З появою жовтяниці у переважної більшості хворих виділення вірусу припиняється або різко знижується, небезпека осіб у цій фазі інфекції для оточуючих невелика, госпіталізація хворих у даному випадку великого епідеміологічного значення не має. У рідкісних випадках виділення вірусу спостерігається протягом 2-3-ох тижнів. Хронічне вірусоносійство не встановлено. Механізм передачі збудника – переважно фекально-оральний (95% випадків). Реалізація його відбувається через фактори, властиві кишковим інфекціям: воду, харчові продукти, «брудні» руки і предмети побуту. Водний шлях передачі збудника має місце при використанні недоброякісної питної води, купанні в забруднених водоймах, при інтенсивній контамінації ВГА води. У дитячих і інших організованих колективах найбільше значення має контактно-побутовий шлях передачі збудника. Поширенню інфекції сприяє переущільнення, порушення санітарно-протиепідемічного режиму, пізнє виявлення та ізоляція хворих.

Другорядним механізмом передачі може бути парентеральний. При проведенні медичних маніпуляцій в перші 5-7 днів захворювання, інтранатальний (якщо пологи відбуваються в перші три дні захворювання. Сприйнятливість дітей до вірусу достатньо висока, на них випадає 70 -80% усіх випадків ВГА. Діти 1-го року життя на ВГА хворіють рідко. Носійство ВГА не встановлено.

Будь-яка людина, не вакцинована і не інфікована раніше, може заразитися гепатитом А. У районах з широким розповсюдженням вірусу (високо ендемічні) більшість випадків інфікування гепатитом А відбувається серед дітей раннього віку. У число факторів ризику входять наступні:

• погана санітарія;

• відсутність безпечної води;

• спільне проживання з інфікованою людиною;

• поїздки в райони з високою ендемічних без попередньої імунізації.

Для гепатиту А характерна сезонність. Зростання захворюваності зазвичай починається в липні-серпні і досягає максимуму в жовтні-листопаді з подальшим зниженням у першій половині чергового року.

**Патогенез**

Зараження ВГА відбувається шляхом проникнення його з тонкої кишки у ворітний кровоток, а потім – у печінку. Припускається активне проходження вірусу через слизову оболонку кишок у реґіонарну лімфатичну систему або його пасивне перенесення за допомогою специфічних переносників з наступним швидким потраплянням у системний кровоток, минаючи фазу розмноження в лімфатичних вузлах.

На паренхіму печінки вірус впливає цитопатично, відразу проникаючи і розмножуючись в гепатоцитах. Проникнення вірусу в гепатоцит відбувається шляхом піноцитозу. Припускають наявність специфічних рецепторів на поверхні мембрани гепатоцита, споріднених до вірусу, що сприяє активному проходженню збудника в клітину печінки. У середині гепатоцита вірус взаємодіє з біологічно активними речовинами, розмножуються. Основною ланкою в патогенезі ВГА є синдром цитолізу. Його виникнення зумовлене взаємодією вірусу з біологічними макромолекулами, у результаті чого вивільнюються вільні радикали, які ініціюють перекисне окислення ліпідів клітинних мембран. У сироватці підвищуються активність ферментів різної локалізації – цитоплазматичної, мітохондріальної, лізосомальної та ін. Втрата ферментів призводить до порушення всіх видів обміну речовин, синтезу інгібіторів протеолізу, вітамінів, альбуміну, факторів зсідання крові. Погіршується функція детоксикації печінки, утилізація глюкози, амінокислот. Сповільнюються процеси переамінування, глюкоронізації, естерифікації холестерину.

За градієнтом концентрації переміщуються внутрішньоклітинний калій та іони натрію, що сприяє посиленню порушень окисного фосфорилювання, а також розвитку ацидозу. Зсув рН у кислий бік активує лізосомальні гідролази. Під впливом протеолітичних ферментів відбувається гідроліз некротизованих гепатоцитів з вивільненням вірусних антигенів та ауто антигенів (білкових комплексів), здатних стимулювати Т- і В- системи імунітету. Утворення специфічних антитіл та аутоантитіл призводить до формування імунних комплексів, які фіксуються на паренхімі печінки. У фазі реконвалісценціі відбуваються елімінація вірусних антигенів і аутоантигенів, репарація з відновленням функціонального стану печінки.

Видужання в більшості випадків настає за 1,5 – 3 місяця від початку хвороби з повним функціональним і морфологічним відновленням печінки. У 3-5% дітей в результаті недосконалості факторів захисту процес може набути затяжного характеру з тривалою реплікативною активністю вірусу в гепатоцитах (до 6-8 міс. і більше) і тривалим порушенням їх функції.

**Патологічна анатомія**

Морфологічні зміни при ВГА (за даними пункційної біопсії) пов’язані з періодом захворювання. Активізація розмноження зірчатих (купферовських) клітин, мононуклеарна інфільтрація по ходу портальних трактів та зміни в гепатоцитах (мітози, білкові дистрофічні зміни) виявляються в продромальний період. На висоті клінічних проявів спостерігаються балонна дистрофія та розсіяні некрози гепатоцитів, у зоні некрозу лімфогіствоцитарна інфільтрація, запальна інфільтрація портальних трактів з порушенням структури паренхіми печінки (її балочної будівлі). Одночасно з дистрофією та некробіозом відбувається регенерація та зменшення клітинної інфільтрації. Патанатомічні зміни завершуються на 6-8-му тижні хвороби, іноді затягуються до 4-5 міс. Функціональний стан печінки повністю відновлюється. Можливе формування залишкового фіброзу печінки, хронічний гепатит не розвивається.

**Клініка**

Гострий вірусний гепатит А може клінічно проявлятися в різних формах: жовтянична, безжовтянична, інапарантна (субклінічна). Інкубаційний період - мінімальний - 7 днів, максимальний - 50 днів, в середньому становить - 15-30 днів.

**Переджовтяничний (продромальний) період.** Захворювання зазвичай починається гостро. Найбільш характерними симптомами переджовтяничного періоду є підвищення температури тіла, частіше вище 38°С, озноб, головний біль, слабкість, зниження апетиту, нудота, блювота, болі в животі. Відзначається відчуття тяжкості в правому підребер'ї. Спостерігаються закрепи, майже з такою ж частотою проноси. Залежно від провідних симптомів виділяють грипоподібний, диспепсичний, астено-вегетативний, абдомінальний варіанти перебігу початкового періоду. У більшості хворих у клінічній картині одночасно виявляють 2 синдроми і більше. У деяких випадках хворі можуть не відзначати наявності симптомів початкового періоду.

Характерно: обкладений білим нальотом язик, чутливість при пальпації в правому підребер'ї і збільшення печінки. У периферійній крові у більшої частини хворих спостерігається лейкопенія, можливий лімфоцитоз. Активність амінотрансфераз (АлАТ і АсАТ) у сироватці крові підвищується за 5-7 днів до появи жовтяниці, порушення пігментного обміну настає лише в кінці переджовтяничного періоду. Тривалість цього періоду становить 5-7 днів, але може коливатися від 2 до 14 днів. До кінця преджовтяничного періоду сеча стає темною (колір пива). Спостерігається знебарвлення калу, з'являється субіктерічність склер, що свідчить про перехід хвороби в жовтяничну стадію. У 2-5% хворих жовтяниця є першим симптомом захворювання.

**Жовтяничний період.** Жовтяниця наростає швидко, досягаючи максимуму протягом тижня. Жовтяничний період – світло-жовтий чи інтенсивно-жовтий колір шкіри виникає на 3-5 день клінічних проявів хвороби, при цьому загальний стан значно поліпшується, інтоксикація зникає. За жовтяницею склер та слизових оболонок швидко настає жовтяниця шкіри обличчя, тулуба, кінцівок. Жовтяниця наростає 2-3 дні і триває 10-12 днів, частіше виражена помірно. З появою жовтяниці ряд симптомів переджовтяничного періоду слабшає й у значної частини хворих зникає, при цьому довше зберігається слабкість і зниження апетиту. Іноді зберігається відчуття тяжкості в правому підребер'ї. У цей час печінка максимально збільшується (на 1-5 см виступає з підреберного краю), край її щільний, гладенький, больові відчуття незначні (виникають у наслідок розтягнення глісонової капсули). Нерідко збільшується селезінка. Кал ахолічний, сеча темна. Виявляють також порушення функцій серцево-судинної системи (брадикардія, зниження артеріального тиску, ослаблення тонів серця, систолічний шум, короткочасні екстрасистолії). В перші 7-10 днів клінічні симптоми наростають до максимального рівня з подальшим поступовим їх зниженням: поліпшується апетит, збільшується діурез, шкіра світлішає, зменшується печінка. Період спаду клінічних проявів триває 7-10 днів. Загальна тривалість періоду розпалу хвороби 2-4 тижні ( в середньому 21 день), може скорочуватися до 7 днів, іноді продовжуватися до 40 днів і більше.

У жовтяничний період найбільші зміни відмічені в біохімічних показниках крові, що свідчить про порушення функції печінки. Гіпербілірубінемія зазвичай помірна і нетривала, обумовлена переважним підвищенням вмісту в крові рівня зв'язаної фракції пігменту. На 2-му тижні жовтяниці, як правило, відзначається зниження рівня білірубіну з подальшою повною його нормалізацією. Спостерігається підвищення активності індикаторних ферментів у сироватці крові. Закономірно підвищення активності АлАТ та АсАТ, з осадових проб частіше інших змінюється тимолова, показники якої значно підвищені. Може ВГА перебігати з холестатичним синдромом (тривала жовтяниця, свербіж шкіри, підвищення рівня білірубіну, холестерину, активності лужної фосфатази та ГГТП).

Третій період захворювання (період реконвалесценції, репаративний, післяжовтяничний) – скарг у дітей немає, самопочуття добре, іноді зберігається збільшення печінки, поступово відновлюється її функціональний стан. Можуть зберігатися швидка втомлюваність, зниження пам’яті, астено-вегетативні порушення. Тривалість періоду реконвалесценції 2-3 місяця. Період реконвалесценції характеризується швидким зникненням клінічних і біохімічних ознак гепатиту. З функціональних проб швидше інших нормалізується вміст білірубіну в сироватці крові, дещо пізніше - показники АсАТ і АлАТ. У деяких випадках відзначається затяжна реконвалесценція з підвищенням активності АлАТ протягом 1 - 2 місяців після зникнення всіх клінічних симптомів. Зміни показника тимолової проби тримаються довго, іноді до декількох місяців. Хронічні форми не розвиваються. За інтенсивністю основних клінічних проявів хвороби виділяють легкий, середньотяжкий і тяжкий перебіг захворювання.

Легкий перебіг - загальна інтоксикація незначна, жовтяниця не інтенсивна, печінка можу збільшуватися до 3 см, стає щільною. Рівень білірубіну не вище ніж 85 мкмоль/л (вільний непрямий до 25 мкмоль/л), тимолова проба помірно підвищується, активність печінково-клітинних ферментів перевищує норму в 5-10 разів.

Середньотяжкий перебіг – інтоксикація виражена помірно, температура підвищується до 38-390С, з появою жовтяниці зберігається млявість, анорексія, іноді нудота. Жовтяниця достатньо інтенсивна, триває 2-6 тижнів, печінка збільшується до 4-5 см, селезінка також збільшена. Рівень загального білірубіну в сироватці крові 85-200 мкмоль/л (вільний непрямий до 50 мкмоль/л), висока активність печінково-клітинних ферментів, підвищенні показники тимолової проби, може знижуватися протромбінів індекс (до 70-60%).

Тяжкий перебіг – ВГА зустрічається рідко. Інтоксикація значна з ураженням ЦНС: підвищена температура, млявість, анорексія, повторне блювання, загальмованість, адинамія, іноді збудження, порушення сну, головний біль. На шкірі висип алергічного характеру або геморагічний. Симптоми швидко наростають: жовтяниця надзвичайно інтенсивна, кал ахолічний, сеча темна, олігурія. Печінка значно збільшена, щільна. Наростання жовтяниці дає посилення інтоксикації: запаморочення, повторне блювання, носові кровотечі, брадикардія. Вміст білірубіну в сироватці більше ніж 170-200 мкмоль/л (вільний непрямий більше 50 мкмоль/л), протромбіновий індекс нижче 40%, рівень ферментів різко підвищений, наростає гіпоальбумінемія, підвищується рівень γ-глобуліну.

Рідко зустрічаються холестатичний синдром: незначна інтоксикація, тривала гіпербілірубінемія при незначному підвищенні активності АлАТ, підвищення рівня лужної фосфатази. Клінічні форми без проявів жовтяниці відносять до атипових форм: безжовтянична, стерта та субклінічна (безсимптомна).

Безжовтянична форма – жовтяничне забарвлення шкіри та склер відсутнє, короткочасне підвищення температури, зниження апетиту, нудота, слабкість, біль у животі, збільшення печінки. Колір сечі та калу може змінюватися. У сироватці крові підвищується активність ферментів (АлАТ, АсАТ), тимолова проба та рівень білірубіну нормальні (збільшується кількість зв’язаного прямого білірубіну). Тривалість змін 3-7 днів.

Стерта форма – незначний субфібрилітет, короткочасна жовтяниця (2-3 дні), поява темної сечі та ахолічного калу. Стерту форму називають «рудиментарним» варіантом легкої форми. Субклінічна форма (інапарантна) – клінічні прояви відсутні, виявляється підвищення активності ферментів (АлАТ, АсАТ), у сироватці крові виявляються антитіла до ВГА.

Особливо часто інапарантні форми зустрічаються у вогнищі ВГА, нерідко залишаються клінічно недіагностованими і підтримують епідемічний процес. В епідемічних осередках пацієнти з цією формою інфекції становлять у середньому 30% від загального числа інфікованих. У дитячих дошкільних колективах до 70% випадків ВГА представлено безсимптомним клінічним перебігом.

Перебіг ВГА може бути гострим (до 3 міс) і затяжним (від 3 до 6 міс). Гострі форми закінчуються повним клінічним одужанням.

При затяжному перебігові хвороби нормалізація клінічних та біохімічних порушень затримується: незначна жовтяниця, збільшена та щільна печінка, стійке, але помірне підвищення активності печінково-клітинних ферментів. Затяжні форми дають загострення: посилення жовтяниці, збільшення розміру печінки, погіршення рівня функціональних проб печінки. Проте ВГА закінчується повним видужанням.

**Діагностичні критерії:**

**Клінічні:**

* епіданамнез - контакт з хворим, який має жовтяницю, протягом останніх 15 - 45 днів до захворювання; сезонність (літо-осінь), можливість групових спалахів;
* гострий початок захворювання;
* короткий (3-7 днів) переджовтяничний період найчастіше за грипоподібним та диспепсичним варіантом;
* темна сеча;
* знебарвлений кал;
* покращення самопочуття хворих з моменту появи жовтяниці;
* збільшення та болючість при пальпації печінки.

**Серологічна діагностика:**

Найбільш ефективний метод діагностики - виявлення в сироватці крові антитіл до ВГА класу імуноглобулінів М (анти-HAV IgМ) за допомогою імуноферментного (ІФА) або радіоімунного (РІА) аналізу. Ці антитіла досягають високого титру в перші дні хвороби, поступово знижуючись в титрі. Анти-HAV IgM синтезуються у всіх хворих ВГА незалежно від клінічної форми захворювання. Виявлення їх - ранній надійний тест діагностики, що дозволяє не лише підтвердити клінічний діагноз, але і виявити приховані випадки інфекції.

Можлива діагностика імунохроматографічним методом (швидкий тест) на виявлення антигену вірусу гепатиту А.

1. Загальний аналіз крові - помірна лейкопенія, лімфоцитом.
2. Загальний аналіз сечі - підвищення рівню жовчних пігментів, уробіліну.
3. Підвищення активності АлАТ, АсАТ.
4. Підвищення загального білірубіну з переважанням прямої фракції.
5. Збільшення показників тимолової проби.
6. Зниження протромбінового індексу, фібриногену.
7. При холестазі підвищення рівня лужної фосфатази, холестерину.

Безжовтянична, стерта, субклінічна форми:

* наявність в анамнезі контакту з хворим на вірусний гепатит;
* збільшення розмірів печінки;
* підвищення активності АлАТ та АсАТ, тимолової проби.

Фульмінантна форма (дуже рідко):

* скорочений продромальний період;
* різке погіршенням стану при появі жовтяниці;
* значно виражений інтоксикаційний синдром;
* геморагічний синдром;
* тахікардія;
* емоційна нестабільність, сонливість удень, безсоння вночі;
* "хлопаючий тремор";
* у стадії прекоми - порушення орієнтації, сплутаність свідомості, психомоторне збудження;
* у стадії коми - втрата контакту з хворим;
* зменшення розмірів печінки;
* під час лабораторного дослідження виявляється анемія, нейтрофільний лейкоцитоз, тромбоцитопенія, прискорення ШОЕ, підвищення білірубіну за рахунок непрямого, білірубін-ферментна дисоціація, зниження протромбіну, фібриногену та активності печінкових ферментів.

**Госпіталізація**

Хворі ВГА підлягають госпіталізації і лікуванню в інфекційних лікарнях і відділеннях. Виписка реконвалесцентів здійснюється за клінічними показами: відсутність скарг, жовтяниці, зменшення печінки до нормальних розмірів або чітко виражена тенденція до її скорочення, відсутність жовчних пігментів у сечі, нормалізація рівня білірубіну крові. Допускається виписка при підвищенні в 2-3 рази активності амінотрансфераз. Допускається виписка реконвалесцентів ВГА із збільшенням печінки на 1-2 см**.**

**Наслідки і диспансеризація.**

1. Видужання настає в переважній більшості випадків протягом 1-1,5 місяців після виписки зі стаціонару.

2. Залишкові явища - спостерігаються протягом 2-3 місяців диспансеризації у вигляді: а) постгепатитної гепатомегалії; б) тривалої реконвалесценції.

Постгепатитна гепатомегалія характеризується збільшенням розмірів печінки при відсутності суб'єктивних порушень і відхилень з боку біохімічних показників. Ці явища носять доброякісний характер, ніколи не переходять у хронічний гепатит.

Тривала реконвалесценція спостерігається у 7-10% хворих і характеризується наявністю помірної гіперферментемії, іноді в поєднанні з відхиленням показників інших біохімічних тестів (гіпербілірубінемія, підвищення тимолової проби) і наявністю об'єктивних клінічних симптомів. Всі ці явища завершуються протягом 1-3 місяців.

У 0,5-1,5% можливий розвиток повторних клініко-ферментативних загострень (жовтяниця, інтоксикація, гіперферментемії, гіпербілірубінемія). Ці стани не погіршують прогноз. При наявності клінічних та біохімічних показників затяжного або хронічного гепатиту в осіб, які перенесли ВГА, слід мати на увазі можливість попереднього хронічного ураження печінки, обумовленого різними факторами (ВГВ, ВГС, медикаментозні і ін). У цих випадках для уточнення діагнозу і проведення кваліфікованого клініко-лабораторного обстеження показана повторна госпіталізація.

Реконвалесценти ВГА, які мають залишкові явища, спостерігаються в кабінеті інфекційних захворювань, де проходять повторну диспансеризацію не рідше 1 разу на місяць і знімаються з обліку через 3 місяці після зникнення скарг, нормалізації розмірів печінки та функціональних проб.

**Профілактика**

За особами, що були в контакті з хворими ГА, встановлюється систематичне (не рідше 1 разу на тиждень) медичне спостереження (термометрія, опитування, огляд з визначенням розмірів печінки, селезінки тощо) протягом 35 днів з дня роз'єднання з хворим.

Покращення санітарно-гігієнічних умов довкілля, безпека харчових продуктів та води, дотримання правил особистої гігієни а також імунізація є самими ефективними засобами боротьби з вірусним гепатитом А.

Для з'ясування ймовірності та ступеня ризику інфікування, а скоріше, для того, щоб вирішити питання про необхідність вакцинації, проводиться дослідження крові на наявність антитіл до вірусу гепатиту А класу імуноглобуліну G (anti - HAV IgG). Якщо ці антитіла виявляються в крові, то це означає наявність імунітету до вірусу, тобто ризик інфікування дорівнює нулю і вакцинація від гепатиту А не потрібна.

**Вакцини і вакцинація проти вірусу гепатиту А**

Сьогодні створені ефективні вакцини, що захищають від гепатиту А. Ці вакцини являють собою вбиті ВГА і володіють високою імуногенністю. Вакцина вводиться двократно з інтервалом 6-12 місяців. Після введення першої дози вакцини антитіла до ВГА у більшості вакцинованих з'являються через 2 тижні. В Україні зареєстровані і використовуються наступні вакцинні препарати: Хаврікс 1440 і Хаврікс 720 (дитяча), виробництва Бельгії; Аваксим (Франція), Твінрікс виробництва Бельгії. Введення вакцини стимулює вироблення антитіл у високому титрі, що надійно захищає від інфікування гепатитом А як дітей, так і дорослих. Тривалість захисту за допомогою вакцинації не менше 6-10 років. Щеплення від гепатиту А показані дітям і дорослим, які раніше не хворіли на гепатит А, а також людям з підвищеним ризиком інфікування. Дітям вакцинація проводиться, починаючи з трирічного віку. У деяких країнах, включаючи Аргентину, Ізраїль, Китай і Сполучені Штати Америки, ця вакцина включена в регулярну імунізацію дітей.

Згідно наказу МОЗ України від 11.08.2014 №551, щеплення проти вірусного гепатиту А належить до числа рекомендованих за станом здоров’я для осіб з хронічними ураженнями печінки (інфекційного та неінфекційного ґенезу) та при трансплантації печінки.

**2. 2 Вірусний гепатит Е (ВГЕ)**.

**ВГЕ** – вірусна інфекція з умовної групи фекально-оральних гепатитів, що характеризується ураженням печінки, гострим циклічним перебігом і важкими проявами у вагітних. ВГЕ виділений з групи гепатитів «ні А, ні В» на основі маркерної діагностики, доказів фекально-орального механізму передачі та переважно водного шляху, отриманих при ретроспективному аналізі (1980 рік) великого водного спалаху в Індії, що спостерігався в 1955 році. Пізніше М.С. Балаян зі співавт. (1982 р.) виявив вірусоподібні частинки в фекаліях хворого вірусним гепатитом Е і підтвердив самостійність даної нозологічної форми.

**Збудник ВГЕ** – РНК-геномний вірус, умовно включений в рід Calicivirus, хоча в генетичному відношенні він має суттєві відмінності. Віріони округлої форми, позбавлені суперкапсиду. В цілому вірус гепатиту Е менш стійкий, ніж вірус гепатиту А. Він добре зберігається при температурі -20°С і нижче. Швидко руйнується при заморожуванні-відтаюванні, під дією хлорвмісних або йодвмісних дезінфекційних засобів.

Р**езервуар і джерело інфекції** - людина, хвора або носій. Період контагіозності точно не встановлений, ймовірно, він аналогічний такому при ВГА. Вірус виявляють у фекаліях в ранні терміни хвороби в 15% випадків при легкому і середньотяжкому перебігу; при тяжкому перебігу його виявляють майже у 50% хворих. Доведено патогенність ВГЕ для шимпанзе, свиней та інших тварин.

**Механізм передачі** - фекально-оральний, шлях передачі - переважно водний. Є дані про поширення збудника і контактно-побутовим шляхом. Припускають можливість зараження вірусним гепатитом Е при вживанні в їжу сирих молюсків. На користь води, як головного чинника передачі інфекції, свідчать низька вогнищевість , виникнення масових захворювань, пов'язаних з сезонами дощів і з високим стоянням рівня ґрунтових вод.

**Природна сприйнятливість людей** висока, особливо жінок в III-му триместрі вагітності. Доказана найбільш висока природна сприйнятливість – у вагітних жінок після 30 тижня вагітності. Рідкісне ураження дітей пояснюють переважанням у них стертих субклінічних форм над маніфесними, що ускладнює їх діагностику і реєстрацію. Є достатні підстави вважати, що після перенесеного захворювання формується напружений імунітет, що зберігається, мабуть, протягом усього життя перехворів.

**Основні епідеміологічні ознаки**. ВГЕ широко поширений в країнах з тропічним і субтропічним кліматом, а також в середньоазіатському регіоні. ВГЕ ендемічний на територіях з украй поганим водопостачанням населення, що характеризується незадовільною якістю води, небезпечної в епідемічному відношенні, при вираженому її дефіциті (території ризику). Прийнято вважати, що вірусним гепатитом Е щорічно захворює близько 1 млн чоловік, а в країнах Азії на його частку доводиться більше половини всіх випадків гострого гепатиту. Великі водні спалаху (з числом хворих понад 15-20 тис.) мали місце в Індії, Бірмі, Алжирі, Непалі, республіках Середньої Азії колишнього СРСР (Туркменія, Таджикистан, Узбекистан, Киргизія). Оскільки окремої реєстрації ВГЕ не проводиться, істинних величин захворюваності і точний нозоареал визначити дуже важко. Стійкі вогнища ВГЕ існують в Центрально-Азіатському регіоні колишнього СРСР, переважно в низинних і плоскогірних районах. Поряд з великими спалахами реєструють і спорадичні захворювання. Переважно водний шлях зараження визначає ряд епідеміологічних особливостей ВГЕ: вибухоподібний характер захворюваності, своєрідну вікову структуру хворих з переважним ураженням осіб 15-19 років, незначну вогнищевість в сім'ях, наявність повторюваних підйомів захворюваності в ендемічних районах з інтервалом в 7-8 років, різко виражену територіальну нерівномірність поширеності захворюваності, сезонне підвищення захворюваності в літньо-осінні місяці.

**Патогенез ВГЕ** до кінця не вивчений. Зараження відбувається при вживанні контамінованої води або їжі. Вірус вибірково вражає гепатоцити, що веде до порушення функції печінки та розвитку інтоксикації.

**Симптоми ВГЕ** нагадують відповідні вірусного гепатиту А.

**Інкубаційний період** становить 10-60 днів, частіше - 30-40 днів. Захворювання зазвичай починається поступово.

**Переджовтяничний період** триває від 1 до 9 днів, частіше - 3-4 дні. В цей час реєструються слабкість, нездужання, зниження апетиту, у третини хворих – нудота, блювота. У більшості хворих відмічаються болі в епігастрії і правому підребер'ї, причому вони іноді досягають значної інтенсивності, а в ряді випадків є першим симптомом захворювання. Підвищення температури тіла буває досить рідко, зазвичай не більше 38°С. Болі в суглобах і уртикарний висип не характерні.

**Жовтяничний період** в не ускладнених випадках триває 1-3 тижні, характеризується появою темної сечі, ахолічного калу, жовтяниці шкіри та склер (іноді значною), збільшенням печінки (у більшості хворих вона виступає з-під реберної дуги на 3-6 см), гіпербілірубінемією, підвищенням активності трансаміназ. З появою жовтяниці на відміну від ВГА симптоми інтоксикації не зникають. Хворі, як і раніше скаржаться на слабкість, поганий апетит, болі в епігастрії і правому підребер'ї, може бути субфебрилітет, свербіж шкіри.

**Період реконвалесценції** триває 1-2 місяці, відбувається поступова нормалізація клініко-біохімічних показників. У ряді випадків можливий затяжний перебіг хвороби.

Характерною особливістю **важких форм** ВГЕ є гемоглобінурія внаслідок гемолізу еритроцитів з розвитком гострої ниркової недостатності і геморагічний синдром. Гемоглобінурія спостерігається у 80% хворих на тяжкі форми ВГЕ і практично у всіх хворих з гострою печінковою енцефалопатією. Геморагічний синдром проявляється шлунково-кишковими, матковими та іншими кровотечами, причому досить значними. Є тісна кореляція між тяжкістю хвороби і станом плазмової ланки гемостазу. Відзначено, що різке зниження кількості плазмових факторів згортання крові, а також інгібіторів протеаз віщує погіршення стану та розвиток гострої печінкової енцефалопатії, випереджаючи клінічні симптоми на 1-2 доби, що має велике прогностичне значення.

У більшості випадків ВГЕ перебігає в легкій і середньотяжкій формах і закінчується одужанням. Однак важливою особливістю є те, що у частини хворих, особливо дорослих, ВГЕ може протікати у важких і фульмінантних формах з розвитком гострої печінкової енцефалопатії і закінчуватися летально. Загальна летальність від ВГЕ під час спалахів складає 1-5%, а серед вагітних - 10-20%, особливо у другій половині вагітності. Виборчу високу летальність вагітних вважають своєрідною діагностичної міткою епідемій ВГЕ.

Клінічними особливостями **фульмінантних варіантів** ВГЕ у вагітних є: пізні терміни вагітності (не раніше 24 тижнів); різке погіршення стану напередодні пологів (викидня) або відразу після них: бурхливий розвиток гострої печінкової енцефалопатії з прекоматозними змінами протягом перших двох тижнів хвороби і переходом до глибокої печінкової коми протягом найближчих 1-2 доби; виражений геморагічний синдром з підвищеною кровоточивістю в пологах; часта антенатальна загибель плода, розвиток печінково-ниркового синдрому.

**Діагностика ВГЕ:** Основу лабораторної діагностика ВГЕ становить виявлення послідовностей РНК ВГЕ у крові за допомогою ПЛР і реєстрація IgM і IgG до антигенів ВГЕ в серологічних реакціях.

**Диференціальна діагностика ВГЕ** утруднена в зв'язку з тим, що клінічний перебіг ВГЕ в основних своїх проявах схожий з іншими ВГ. При диференціальній діагностиці слід враховувати анамнестичні відомості про перебування хворого в районах, неблагополучних по даному захворюванню (тропіки та субтропіки, середньоазіатські республіки СНД). ВГЕ частіше хворіють особи молодого віку. При підозрі на ВГЕ у вагітних для підтвердження діагнозу необхідна обов'язкова маркерна діагностика, оскільки у них захворювання перебігає найбільш важко з великою кількістю летальних випадків.

**Принципи акушерської тактики при ВГЕ полягають в наступному:**

* Регулярне спостереження;
* Інтенсивна терапія основного захворювання в умовах максимального фізичного та психічного спокою;
* Профілактика і лікування геморагічного синдрому;
* Своєчасне виявлення провісників загрози переривання вагітності (біль в попереку, внизу живота, підвищення тонусу матки, поява кров'янистих виділень із статевих шляхів);
* Лікування загрози переривання вагітності.
* При аборті, що почався, і пологах необхідно забезпечити повноцінне знеболювання на кожному етапі, особливо при акушерських операціях та посібниках. Слід прагнути до скорочення періоду пологів.
* У післяпологовому періоді необхідно забезпечити профілактику кровотеч.

Виписка хворих на вірусний гепатит Е зі стаціонару та диспансерний нагляд реконвалесцентів рекомендується проводити, як при вірусному гепатиті А.

**Розділ III**

**ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ З ГЕМОКОНТАКТНИМ**

**МЕХАНІЗМОМ ПЕРЕДАЧІ ЗБУДНИКА**

**3.1 Вірусний гепатит В (ВГВ).**

**Етіологія.**

Збудник ВГВ належить до родини Hepadnaviridae. Це невеликий (d=42нм), ДНК-вмісний вірус зі складною антигенною структурою.

***НВV (частинка Дейна) має оболонку і нуклеокапсид.***

Основним антигеном оболонки є **НВsАg-поверхневий антиген вірусу**. За своєю антигенною структурою HBsAg неоднорідний, існує 4 основними субтипами, що мають значення головним чином для епідеміологів, оскільки частота виявлення їх у різних регіонах неоднакова.

Нуклеокапсид (ядро) HBV оточений двошаровою оболонкою. Він містить генетичний матеріал вірусу — ДНК і ДНК-полімеразу, яка бере участь у реплікації вірусної ДНК у разі проникнення їх в ядро гепатоцита.

У ядрі вірусу міститься ще один компонент — **ядерний антиген HBеAg**, відмінний за структурою від HBsAg, який не має типів і підтипів. Він не виявляється в крові у вільному вигляді, його можна виявити лише в ядрах гепатоцитів інфікованої печінки, де відбувається його утворення. Він також схильний до мутації, але меншою мірою, ніж інші антигени HBV.

У ядрі HBV міститься ще один антиген — **НВеАg**, існують щонайменше 3 серотипи його. НВеАg складається з білків, розчинних у сироватці, тому його можна виявити в крові хворого. НВеАg звичайно пов'язаний з ДНК-полімеразою, що дає підставу вважати НВеАg антигеном інфекційності. Його наявність у крові свідчить про активну реплікацію вірусу, активність процесу.

Антигени НВV (крім НВсАg) і антитіла до них можна виявити як у хворих, так і у вірусоносіїв. Наявність тих чи інших антигенів і антитіл, міни їх появи мають діагностичну і прогностичну цінність.

НВV стійкий: у разі заморожування до температури —20°С він зберігає інфекційність до 15 років, стійкий унаслідок розморожування і повторних заморожувань. Він зберігає активність за температури 30°С протягом 6 міс. Витримує кип'ятіння протягом З0—40 хв., автоклавування протягом ЗО хв. Виявлені цікаві взаємостосунки між гепадна- і ровірусами. Так, у разі асоціації НВV і ВІЛ більше ніж у 10 разів підвищується активність реплікації ВІЛ.

**Епідеміологія**

Джерело інфекції — хворий на ВГВ, носій НВV. Хворий найбільш заразний протягом останніх тижнів інкубаційного періоду і перших 2—3 тижнів хвороби.

Механізм зараження — гемоконтактний. Усі біологічні рідини хворого і вірусоносія містять вірус, хоча концентрація різна. Найбільша кількість вірусу міститься в крові. Заразитися можна під час переливання інфікованої крові, різних парентеральних маніпуляцій.

Групи ризику щодо ВГВ складають медичні працівники хірургічних спеціальностей, маніпуляційні сестри, хворі та лікарі відділень гемодіалізу, а також наркомани, гомосексуалісти.

Фактори передачі НВV — кров, плазма, людські імуноглобуліни (за сучасних технологій — меншою мірою). Вірус може міститися в материнському молоці. Погано простерилізовані ін'єкційні голки, системи для переливання крові можуть призвести до зараження ВГВ. Описані випадки виникнення ВГВ у разі використання під час проведення масових щеплень безголкових ін'єкторів (спалах ВГВ у Каліфорнії), через те що можлива контамінація насадки ін’єктора кров'ю або тканинною рідиною.

Інфікована вагітна жінка може інфікувати плід до і під час пологів, після пологів — грудну дитину під час годування груддю (за наявності тріщин сосків, саден на слизовій оболонці ротової порожнини в дитини). Вірус може міститися, хоча й у невеликій кількості, в материнському молоці.

Імовірність передачі ВГВ статевим шляхом збільшується і тим, що вірус може виявлятися у сперматозоїдах.

Частота здорового носійства НВsАg у деяких регіонах (Азія) дуже висока і досягає 50%.

**Особливості патогенезу ВГВ**

Механізм передачі збудника забезпечує проникнення його безпосередньо в кров, таким чином виникає первинна вірусемія. У дисемінації вірусу беруть участь інфіковані лімфоцити і мононуклеари першої ланки захисту. За допомогою рецепторів, що є на поверхні, віруси фіксуються на клітинах-мішенях (гепатоцитах) — настає паренхіматозна дифузія. Залишаючи на поверхні гепатоцита оболонку, вірус проникає в клітину і далі в ядро гепатоцита.

У вірусної частинки, що проникла в ядро, є 2 основні шляхи розвитку:

* інтегративний, при цьому вірусна ДНК інтегрує з ДНК гепатоцита, що призводить до зміни його функції, але життєздатність клітини не порушена. У крові можна виявити неінфекційні «порожні» частинки, через те що НВsАg, утворюючись у цитоплазмі гепатоцита в надмірній кількості, потрапляє в кров; хвороба не розвивається, а формується носійство;
* реплікативний, який зумовлює розвиток хвороби. При цьому в ядрі гепатоцита відбувається реплікація вірусної ДНК за участю ДНК-полімерази. У цитоплазмі паралельно відбувається синтез білкових компонентів віріона і його складання. Процес носить незбалансований характер, унаслідок чого поряд із повноцінними вірусами утворюються дефектні вірусні частинки і надмірні оболонкові структури. Усі ці утворення викидаються в кров, забезпечуючи вторинну генералізацію (вторинну вірусемію). При цьому повноцінні частинки Дейна інфікують нові й нові клітини печінки, сприяючи поширенню процесу в печінці. Але реплікація вірусу в гепатоцитах — далеко не основна причина загибелі клітин, їх цитолізу. Особливістю ВГВ є те, що активність процесу загибелі клітин залежить головним чином від інтенсивності імунних реакцій. Приводять у дію імунні механізми віруси, що містяться в крові, їх компоненти, а в подальшому — фрагменти зруйнованих клітин та інші фактори.

Пошкодження гепатоцитів при ВГВ зумовлене:

* + **імунним цитолізом**. У цьому випадку Т-кілери руйнують клітини, що містять НВсАg і НВsАg, якщо останній міститься на поверхні гепатоцита. У хворих на ВГВ легкого перебігу («малим пошкодженням печінки") НВsАg виявляється переважно в цитоплазмі;
	+ **антитілозалежним імунним цитолізом.** У цьому варіанті Т-лімфоцити руйнують клітини, на яких фіксований комплекс антиген + антитіло. До того ж В-лімфоцити стимулюють продукцію аутоантитіл до печінкового ліпопротеїду, що сприяє посиленню загибелі клітин;
	+ **безпосередньою дією вірусу**, який порушує метаболізм інфікованої клітини.

Автоімунні процеси на ранніх етапах спрямовані на знищення вірусіндукованих компонентів клітин. Однак у подальшому в міру прогресування захворювання вони набувають патологічних рис, знищуючи не тільки інфіковані вірусом клітини, а й здорові. Під час автоімунних процесів відзначено підвищений вміст Т-супресорів, низький — Т-хелперів.

Гострий ВГВ виникає в умовах адекватної імунної відповіді. У різні періоди і фази хвороби в печінкових інфільтратах змінюється співвідношення цитотоксичних і супресорних клітин, що впливає на гостроту і важкість хвороби. У разі злоякісного перебігу хвороби різко знижена кількість Т-хелперів, відзначена гіперпродукція антитіл. Автоімунні процеси у свою чергу посилюють пошкодження гепатоцитів. Для важкого перебігу хвороби характерна наявність великої кількості ЦІК. При ВГВ розвиваються звичайно більш масивні зони некрозу, ніж при ВГА (поряд із зональним нерідко виявляється і мостоподібний тип некрозу), що значною мірою пояснює більшу важкість перебігу ВГВ.

Остаточним результатом взаємодії вірусу та організму є або очищення його від збудника, або збереження вірусу в клітинах печінки у формі носійства або хронічного процесу. Тривала циркуляція вірусу асоціюється з розвитком хронічного гепатиту, цирозу печінки, первинної гепатокарциноми і позапечінкових імунокомплексних захворювань (поліартрит, гломерулонефрит та ін.).

***Після перенесеного ВГВ формується стійкий, мабуть довічний, імунітет.***

Одержані дані про те, що вірусна ДНК може проникати у сперматозоїд, унаслідок чого відбувається інтеграція вірусної ДНК у геном сперматозоїда. Такий ген, передаючись нащадкам, сприяє внутрішньоутробному пошкодженню печінки плода, дитина народжується з хронічним ВГВ. Хронічний ВГВ може формуватися в дитини, народженої від матері — носія НВsАg або яка перенесла ВГВ під час вагітності. У дитини, інфікованої під час пологів, тривало, протягом багатьох років, може визначатися антигенемія і підвищується ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми.

При здоровому вірусоносійстві у цитоплазмі гепатоцита утворюється тільки НВsАg, при цьому пошкодження гепатоцита практично відсутнє. Але якщо виникає внаслідок якихось чинників активація процесу і розпочинається продукція НВсАg в ядрі, розвивається захворювання з усіма властивими йому механізмами пошкодження гепатоцитів. Імунна клітинна відповідь спрямована проти НВсАg і НВеАg більшою мірою, ніж проти НВsАg.

**Клініка**

Інкубаційний період ВГВ триває 6-26 тижнів (у середньому 13 - 16 тижнів). Захворювання розвивається поступово: слабкість, в'ялість, хворі швидко втомлюються, знижується працездатність. втрачається апетит, іноді підвищується температура тіла. Нерідко такі симптоми проявляються слабко, і початок хвороби характеризується темною сечею та жовтяницею. У деяких хворих з перших днів спостерігаються нудота, повторне блювання, сонливість, часто диспепсичні явища. У дітей 1-го року продромальний період скорочується до 5 - 7 (інколи до 1 - 2) днів. З появою жовтяниці симптоми інтоксикації не зменшуються (як при ВГА): нудота, блювання, підвищення температури тіла, важкість та біль в епігастральній ділянці та правому підребер'ї. Жовтяниця наростає поступово протягом 5 - 7 днів (інколи до 2 тижнів) від світло-жовтого до канаркового та інтенсивно-жовтого кольору. Інтенсивність жовтяниці може не відповідати тяжкості хвороби, особливо в дітей 1-го року, коли жовтяниця буває менш інтенсивною, ніж у дітей старшого віку при однаковому рівню білірубіну. Загальна тривалість жовтяниці при ВГВ 3 - 4 тижні (іноді до 6 - 8 тижнів). Нерідко відмічається свербіння шкіри (холестатичний варіант хвороби), на ній з'являються дрібні висипи (уртикарні, папульозні). Одночасно з розвитком жовтяниці збільшується печінка, виступаючи на 1 - 2 чи 7 - 8 см над реберним краєм, її край гладенький, щільний на дотик. Збільшення селезінки спостерігається в 40 - 50% хворих.

У період розпалу хвороби відмічається також пригнічення нервової системи (порушення сну, в'ялість, зміна настрою), брадикардія, зниження артеріального тиску, порушення на ЕКГ (розширення комплекси QST, зниження зубця Т). Кал знебарвлений, вміст стеркобіліну зменшується.

**Гематологічні зміни при ВГВ:** незначне збільшення кількості еритроцитів та лейкоцитів у продромальний період змінюється розвитком анемії та лейкопенії з лімфоцитозом у жовтяничний період.

**Біохімічні зміни при ВГВ:** у сироватці підвищується активність печінково-клітинних ферментів (АлАТ, АсАТ, ЛДГ та її ізоферментів тощо), рівень прямого білірубіну у зв’язку з порушенням його екскреції гепатоцитами та непрямого при тяжких формах із масивним некрозом (порушується кон’югація білірубіну гепатоцитом). Тривалість гіпербілірубінемії близько 3—4 тижнів. У сироватці крові знижується рівень білка (недостатньо синтезуються альбуміни) з розвитком диспротеїнемії (тимолова, сулемова та інші проби); підвищується рівень ліпопротеїдів, знижується протромбіновий індекс, кількість фібриногену. **У сечі** виявляються жовчні пігменти та уробілін.

Класифікація ВГВ по типу, важкості та перебігу хвороби така ж, як ВГА, однак при ВГВ частіше зустрічаються середньотяжкі та тяжкі форми, особливо в дітей 1-го року життя.

Продромальний (переджовтяничний) період скорочується до 2—3 днів, у дітей змінюється настрій, з’являється нудота, блювання, іноді пронос, в’ялість, легкі катаральні явища, нерідко гарячка до 39 - 40°С. Жовтяничний період характеризується інтенсивною жовтяницею, гепатолієнальним синдромом, геморагічними проявами та розвитком ускладнень у зв’язку з приєднанням бактеріальної інфекції.

**Злоякісна форма ВГВ у дітей 1-го року**

Найвищим ступенем тяжкості ВГВ у дітей 1-го року життя є злоякісна форма — гепатодистрофія (гостра жовта атрофія печінки, токсична дистрофія печінки), яка виникає за умови розвитку дифузного масивного некрозу печінки. Інкубаційний період скорочується до 2—3 міс. Початок гострий: температура 39 - 40 °С, загальмованість, адинамія, яка змінюється збудженням (нерідко рухливим). Типові диспепсичні зміни: зригування, блювання, пронос. Продромальний період скорочений до 1 - 3 днів, іноді може бути відсутнім, і хвороба як би починається з появи жовтяниці. За наявності жовтяниці стан дитини швидко погіршується: значна інтоксикація, геморагічний синдром, шкіра шафранового забарвлення, тахікардія, глухість серцевих тонів, екстрасистолія, адинамія, тремор кінцівок, підвищення сухожилкових рефлексів, психомоторне збудження, плач, депресія з дезорієнтацією, галюцинації, марення. Хворі вдень сонливі, вночі буває безсоння. Повторне блювання є характерною ознакою злоякісної форми, блювання “кавовою гущею” свідчить про геморагічний синдром. Можливі носові кровотечі, геморагії на шкірі та слизових оболонках, кровотечі з місць ін’єкції! (синдром коагулопатії споживання). Характерна ознака — зменшення печінки, спочатку її нижнього краю, який стає гострим та болючим на дотик. Зменшення печінки відображує динаміку розвитку некрозу печінкової паренхіми: зменшення органа, поява над його краєм тимпаніту, а в найтяжчих випадках печінкова тупість зовсім зникає. Зменшення органа супроводжується посиленням симптомів інтоксикації: психічні розлади, збудження, крововиливи на шкірі, синці, носові кровотечі, загальні набряки, блювання з кров’ю, менінгеальні ознаки, корчі. Це стадія прекоми. З часом збудження змінюється депресією, з’являються марення, галюцинації, судомні сіпання, розширення зіниць, запах сирої печінки з рота, анурія, стан глибокої сплячки. Це стадія коми. Під час лабораторного дослідження виявляється анемія, нейтрофільний лейкоцитоз, тромбопенія, прискорення ШОЕ. Рівень білірубіну сягає значних цифр (підвищений рівень непрямого білірубіну). Велике значення мають білірубін-білкова та білірубін-ферментна дисоціація (збільшення рівня білірубіну та зниження протромбіну, фібриногену, інших білкових комплексів та активності печінково-клітинних ферментів). У разі гострої дистрофії через 1—2 дні може настати смерть незважаючи на лікувальні заходи, що застосувалися.

**Перебіг захворювання**

У 80-85% хворих перебіг захворювання буває гострим з повного нормалізацією клінічних симптомів та відновленням функціонального стану печінки (до 3 міс від початку хвороби).

Затяжний перебіг захворювання зустрічається в 10% дітей, патологічний процес закінчується до 6 міс від його початку (хвилеподібний, безперервний та переметуючий варіанти перебігу). У крові виявляється тривала циркуляція НВs Аg та НВе Аg.

Можливим є також розвиток хронічного гепатиту (3 - 5% хворих) при тривалості патологічного процесу більше ніж 6 місяців: гепатолієнальний синдром, жовтяниця, судинні “зірочки”, почервоніння долонь (“печінкові долоні”), носові кровотечі, петехіальний висип; у сироватці крові підвищення активності АлАТ, АсАТ, рівня γ-глобуліну, прямого білірубіну, тимолової проби при зниженні протромбінового індексу. Хронічний гепатит може переходити в цироз печінки.

**Природжений ВГВ**: можлива трансплацентарна передача НВV від матері з ВГВ у III триместрі вагітності або при носійстві НВsAg з високою концентрацією НВsАg та НВеАg. Розвивається маніфестний природжений ВГВ: переджовтяничний період відсутній, жовтяниця виявляється з перших днів життя, прогресивно наростає, печінка виступає до 4 - 5 см над підребер’ям, селезінка теж збільшена, сеча темна, геморагічний синдром, в’ялість, біохімічні зміни такі, як при гострому гепатиті. Перебіг тяжкий, хвороба може закінчитися летально. Іноді захворювання проявляється НВs та НВе- антигенемією з клінічними ознаками гепатолієнального синдрому та незначною гіперферментемією.

У разі інфікування дитини під час пологів (інтранатально) клінічні ознаки гепатиту з’являються на 2—3-му місяці життя, перебіг хвороби тяжкий з розвитком злоякісної форми.

**Діагностика ВГВ основана:**

* на клінічному перебігові хвороби: поступовий розвиток хвороби з наростанням інтоксикації, жовтяниця, гепатоспленомегалія;
* гіпербілірубінемія з перевагою зв’язаної фракції, стійке підвищення рівня печінково-клітинних ферментів,
* наявність в анамнезі парентеральних втручань.

**Специфічна діагностика ВГВ**

Діагноз ВГВ підтверджують виявленням його антигенів у сироватці крові або антитіл до різних антигенів. Терміни появи і тривалість циркуляції окремих антигенів і антитіл, їх поєднання дозволяють визначити гостроту процесу, а в окремих випадках прогнозувати подальший перебіг і кінець захворювання.

Для виявлення антигенів і антитіл при ВГВ найширше використовують РІА та ІФА.

**НВsАg** з'являється в крові рано — вже через 1—2 тижня після інфікування. Однак концентрація його настільки мала, що вищеназваними методами він не визначається ще дуже довго, в більшості хворих його вдається виявити лише через кілька місяців після зараження. Закономірно НВsАg з'являється в значній кількості в сироватці крові перед початком захворювання (за 1 тижня чи раніше), досягає максимальної концентрації в розпал хвороби, зникаючи в період реконвалесценції. При неускладненому середньої важкості перебігу тривалість НВs-антигенемії звичайно не перевищує 6—8 тижнів. Чим довше виявляється у хворих НВsАg, тим більша ймовірність переходу гострого ВГВ у хронічний ВГВ, носійства HBV. Таким чином, виявлення у хворого НВsАg не є абсолютно достовірним доказом гострого ВГВ: це може бути ознакою носійства НВV і навіть гепатоцелюлярної карциноми. Але і відсутність НВsАg не може служити підставою для зняття діагнозу гострого ВГВ. Причинами негативної реакції можуть бути мала, невловима стандартними методами, концентрація НВsАg у крові, "серологічна прогалина".

**Анти-HBs** з'являються на 4—12-му тижні після зараження, але швидко зв'язуються з циркулюючим HBsAg, тому в крові інфікованої особи антитіла можна виявити після зникнення HBsAg. Період між зникненням HBsAg і появою в крові анти-HBs називається «серологічною прогалиною», вона може складати 1—2 тиж і більше. При цьому в крові не визначаються ні HBsAg, ні анти-HBs. Незважаючи на відсутність HBsAg, кров у цей час своєї інфекційності не втрачає. Титри антитіл ростуть повільно, досягаючи найвищих показників через б—12 міс після зникнення HBsAg. Найвищі титри анти-HBs виявляють в осіб з короткочасною антигенемією. Анти-HBs — антитіла, що довго живуть. Зберігаючись у досить високих титрах у реконвалесцента протягом 5 років, вони захищають його від повторного зараження. Але анти-HBs у відносно невисоких титрах можна виявити і через 10 років після перенесеного захворювання. Існують дані про те, що у переважної більшості хворих на хронічний ВГВ анти-HBs не виявляються.

**Наявність анти-НВс** у крові — найнадійніший показник активної вірусної реплікації. У крові їх виявляють з першими клінічними проявами хвороби, хоча з'являються вони вже через 3—5 тижнів після зараження. Титри анти-НВс ростуть доти, доки в крові виявляють HBsAg, після його зникнення вони починають знижуватися. Субклінічні форми ВГВ дають низькі титри анти-НВс.

У перші місяці хвороби спочатку виявляють анти-НВс класу IgM, потім анти-НВс класу IgG. На 4—6-му місяці хвороби в деяких хворих можна виявити як IgM, так і IgG.

Анти-НВс IgG зберігаються в реконвалесцентів роками, а за хронічного ВГВ їх можна виявити практично постійно. При загостренні процесу в печінці, який супроводжується реплікацією вірусу, знову можуть виявлятися поряд з анти-НВс IgG і анти-НВс IgM.

**HBeAg** — показник інтенсивної вірусної реплікації. З'являється в крові звичайно одночасно з HBsAg. Концентрація НВеАg визначає значною мірою ступінь інфекційності крові.

Визначити в крові хворого НВеАg можна з перших днів хвороби. Якщо НВеАg зберігається понад 10 тижнів, можна думати про можливість формування хронічного гепатиту. Звичайно НВеАg припиняє визначатися раніше, ніж HBsAg.

**Анти-НВе** з'являються в крові після зникнення НВеАg (настає серо-конверсія). Рання поява їх свідчить про сприятливий перебіг ВГВ, в крові вони зберігаються до 2 років.

**Полімеразна ланцюгова реакція**

Останніми роками все ширшого використання набуває ПЛР — полімеразна ланцюгова реакція (PCR — polymerase Chain reaction), яка відрізняється не тільки дуже високою чутливістю, а й дуже високою специфічністю. Це — маркер активної реплікації вірусу, який дозволяє визначити вірусну ДНК навіть за відсутності інших маркерів у крові. Ще одним маркером активності процесу є фермент ДНК-полімераза, який інформативний під час обстеження хворих із гострим і хронічним ВГВ.

**Приклад формулювання діагнозу.**

1. Гострий вірусний гепатит В (HBsAg + ), жовтянична форма, циклічний середньої важкості перебіг.
2. Затяжний вірусний гепатит В (НВеАg + ), ациклічний (з рецидивами) середньої важкості перебіг.
3. Холестатична форма ВГВ (HBsAg +, анти-НВе + ), затяжний середньої важкості перебіг.
4. Фульмінантний гострий ВГВ. ГПЕ III ступеня.

**Профілактика**

***Загальна профілактика ВГВ включає:***

— своєчасне виявлення хворих з різними формами ВГВ і вірусоносіїв (особливу увагу необхідно приділяти групам ризику), ізоляцію та санацію хворих на ВГВ;

— контроль за службою крові, регулярне обстеження донорів на наявність HBsAg та інших маркерів, обмеження показань до переливання крові та її препаратів;

— використання одноразових систем для парентеральних маніпуляцій;

— обмеження показань до парентеральних маніпуляцій;

— використання спеціалістами, котрі працюють з інфікованим матеріалом, індивідуальних засобів захисту (рукавички, окуляри).

***Специфічна профілактика ВГВ поділяється на активну і пасивну.***

Активна профілактика полягає у проведенні вакцинації. Багато вакцин створено ще в 70-ті роки XX ст. Використовують два типи вакцин — плазмову і рекомбінантну. Плазмову вакцину готують з високоочищеного HBsAg, одержаного з крові вірусоносіїв із високим вмістом його. Рекомбінантна вакцина вироблена на основі HBsAg з рекомбінантних штамів, що культивуються на дріжджах.

Особливої уваги заслуговує вакцинація дітей, особливо у регіонах з високим рівнем захворюваності на ВГВ. Таких дітей вакцинують тричі (на 1-му місяці життя, через 1 міс і через 6 міс після першої вакцинації). Діти, які народилися від матерів — носіїв НВV або хворих на ВГВ, мають високий ступінь ризику захворіти на ВГВ. Тому такій дитині профілактичні заходи (активно-пасивна імунізація) проводять ще в пологовому залі: одразу після народження або протягом 1-ї години уводять 0,5 мл. імуноглобуліну проти ВГВ з високою концентрацією антитіл. Після інтервалу в кілька годин уводять НВV-вакцину. Далі вакцину уводять так само через 1 і 6 міс після першої дози, але існує думка, що ефективність профілактичних заходів у дітей, народжених від інфікованих матерів, підвищується, якщо специфічний імуноглобулін буде уведений не тільки під час народження дитини, а й у три- і шестимісячному віці.

В Україні вакцинацію дітей проти ВГВ було включено в графік вакцинопрофілактики в 1996 р.

**Показана вакцинація:**

— у групах ризику з ВГВ (див. епідеміологію ВГВ);

— дітям, які народилися від матерів, інфікованих НВV;

— пацієнтам і персоналу відділень гемодіалізу;

— особам, котрі одержують різні ін'єкції;

— медичному персоналу, який має контакт з кров'ю та іншими біологічними рідинами різних хворих, у тому числі з ВГВ.

Для пасивної імунізації використовують гіперімунний імуноглобулін, який одержують із плазми крові донорів із високим рівнем антитіл до HBsAg. Контактним із груп ризику його уводять у дозі 0,06 мл/кг маси тіла, бажано протягом перших 24—48 годин після контакту. Ефективність дії імуноглобуліну сумнівна у разі його уведення через 7 днів і пізніше після передбачуваного інфікування.

**3.2 Вірусний гепатит D (ВГD).**

ВГD входить до групи парентеральних вірусних гепатитів і спричи­нюється вірусом, який обов’язково поєднується з ВГВ.

**Етіологія**. ВГD складається з геному у вигляді одноланцюгової РНК і білка НDАg. Вірус не має власної зовнішньої і внутрішньої оболонки. Як оболонку НDV використовує поверхневий антиген ВГВ (НВsАg), який має альбумін-чутливі рецептори, що допомагають вірусу фіксуватися на поверхні гепатоцита і проникати всередину клітини. В печінковій клітині вірус D знаходиться переважно в ядрі і надає пряму цитопатогенну дію з розвитком некрозу гепатоцитів. ВГD розмножується тільки в присутності НВV.

Вірус має 3 генотипи: 1, 2, 3. Широко поширений генотип 1 у вигляді субтипів 1а, 1в. Усі генотипи відносять до одного серотипу, тому антитіла, які утворюються, є універсальними.

Уважають, що ВГD має більш високу інфекційність порівняно з ВГВ і приєднання його завжди змінює перебіг інфекційного процесу при НВV-інфекції в бік обтяження.

**Епідеміологія**. Основне джерело інфекції — хронічні носії HВsАg, які одночасно інфіковані ВГD. Такі особи фактично є хворими на хронічний гепатит В і D. Приблизно 5 % носіїв НВsАg у світі інфіковані НDV, що може становити понад 17 млн. осіб. Географічне поширення ВГD аналогічне поширенню ВГВ.

Шляхи зараження ВГD аналогічні таким при НВV-інфекції. Це гемотрансфузійний шлях зараження, пересадження органів і тканин, лікарсько-діагностичні маніпуляції з використанням інструментів багаторазового використання, шприцевий шлях у хворих на наркоманію. Виняток становить перинатальна передача ВГD, яка відбувається значно рідше, ніж при НВV-інфекції. Цим пояснюється рідкісне інфікування дітей на 1-му році життя НDV-інфекцією, хоча існує можливість так званої горизонтальної внутрішньородинної передачі інфекції.

**Клінічна картина.** При ВГD можливі як маніфестні жовтяничні форми, так і безжовтяничні, субклінічні форми. Маніфестні форми можуть бути будь-якого ступеня тяжкості, аж до тяжких фульмінантних форм, які закінчуються летально. Гострий вірусний гепатит-дельта може протікати в 2 формах – різні варіанти перебігу залежать від виду інфікування (коінфекція або суперінфекція) і від особливостей імунної реакції організму.

1. НDV/НВV-коінфекція — основна клінічна форма, прояви якої відрізняються від гострого НВV. Коінфекція НDV і НВV перебігає як гострий гепатит змішаної етіології (мікстгепатит), при якому можливі різні клінічні варіанти, як і при самостійному гострому ВГВ. І хоча ВГD притаманна вища патогенність, істотного переважання тяжких і фульмінантних форм при змішаній інфекції порівняно з моноінфекцією не визначають.

Інкубаційний період триває 8—10 тижнів. Найчастіше відзначається гострий початок хвороби з підвищення температури тіла в перед жовтяничний період. Також можливі артралгії мігрувального характеру, загальне нездужання, швидка стомлюваність, астеновегетативний і диспепсичний синдроми. З появою жовтяниці стан хворого не покращується. Одна з особливостей мікст гепатиту — друга хвиля жовтяниці через 3—4 тижні від початку хвороби. Це можна пов’язати з різними за тривалістю періодами первинної реплікації вірусів В і D. Антитіла до НDV з’являються вже на першому тижні хвороби (анти-НDV-ІgМ). НDV пригнічує реплікацію НВV. Імунний цитоліз, тобто пряма цитопатогенна дія НDV, надає інфекційному процесу циклічного характеру. Затяжний перебіг і хронізація процесу спостерігаються при коінфекції нечасто, приблизно в 2—5 % випадків, дещо рідше, ніж при моноінфекціі. При лабораторному обстеженні в сироватці крові виявляють підвищений вміст загального білірубіну за рахунок зв'язаної фракції, високу активність печінково-клітинних ферментів, підвищені показники тимолової проби (малохарактерна для НВV).

Протягом коінфекції частіше циклічне і закінчується одужанням через 1,5—3 місяці, однак у частини дітей можливий розвиток затяжних форм. а у дітей перших місяців життя нерідко виникає фульмінантна форма з летальним результатом. Формування хронічного гепатиту не відбувається.

2. НDV/НВV-суперінфекція — виникає при нашаруванні дельта-інфекції на хронічний гепатит В або здорове носійство НВѕАg. При суперінфекції розвивається гострий ВГD. Ця форма характеризується тяж­чим перебігом і несприятливим прогнозом. Це пояснюється тим, що НDV приєднується до вже наявної хронічної НВV-інфекції. При цьому відзначається коротший інкубаційний період 3-4 тижні – у середньому 35 днів, коротший переджовтяничний період — 5—7 днів, гострий початок з лихоманкою, блюванням, болем у правому підребер’ї, збільшенням печінки та селезінки. Інтенсивна жовтяниця, поєднується з вираженими проявами інтоксикації.

В сироватці крові збільшується вміст загального білірубіну за рахунок зв'язаної фракції, зростає активність печінково-клітинних ферментів, помітно знижуються сулемовий титр та протромбіновий індекс.

Перебіг хвороби переважно тяжкий, часто з переходом у фульмінантний гепатит, часті повторні загострення, іноді перевищують по фазі першу хвилю, а також прогредієнтний — з формуванням хронічної дельта-інфекції і високою активністю процесу.

При суперінфекції кількість середніх, тяжких і фульмінантних форм з летальним результатом значно збільшується. Частіше, ніж при НВV-моноінфекції, відмічається перехід до швидко прогресуючого хронічного гепатиту і цирозу печінки.

**Діагностика. Клінічні критерії**:

* епіданамнез: наявність парентеральних маніпуляцій (переливання крові та її препаратів, відвідування стоматолога з екстракцією зубів тощо), внутрішньовенне вживання наркотичних речовин протягом останніх 6-12 тиж.;
* для коінфекції гепатитів В і D характерний короткий початковий період, з вираженої температурної реакцією, зниженням апетиту, блювотою, болями в животі, збільшенням розмірів печінки та селезінки.
* при суперінфекції в анамнезі є вказівки на перенесений гепатит В або носійство НВѕАg.
* погіршення стану при появі жовтяниці характерно для обох форм.
* несприятливий перебіг суперінфекції характеризується тяжкістю аж до виникнення злоякісної форми або формуванням хронічної дельта-інфекції з високою активністю процесу.
* з лабораторних показників характерні виражена і тривала гіпербілірубінемія і активність печінково-клітинних ферментів.
* виявлення в сироватці крові НDVАg, анті-НD ІgМ.

Особливості дельта-інфекції у дітей першого року життя:

* коінфекція вірусами гепатитів В і D у дітей першого року протікає важко і часто приймає риси злоякісної фульмінантний форми.
* переджовтяничний період короткий і триває 2-3 дні.
* з появою жовтяниці стан ще більше погіршується, з'являється геморагічний синдром, наростає гепатолієнальний синдром, погіршуються лабораторні показники.
* на 5-9 день жовтяничного періоду з'являються ознаки печінкової коми
* захворювання закінчується летальним результатом або хронізації процесу.

**Параклінічні критерії**.

* при суперінфекції про активну НDV-інфекцію свідчать наявність РНК НDV у сироватці крові і D-антигену в тканині печінки, а також анти-НDV-ІgМ в сироватці крові.
* НDАg — виявляється на початку захворювання і частіше при суперінфекції;
* анти-НDV ІgМ — свідчать про активну реплікацію вірусу і гострої інфекції. Виявляються на початку захворювання як при коінфекції, так і при суперінфекції. Тому одночасно з ними визначається анти-НВс ІgМ, високий титр яких підтверджує коінфекції, тоді як для суперінфекції характерна присутність в крові анти-НВе ІgМ;
* анти-НDV IgG — вказують на попередню зустріч з вірусом гепатиту - дельта або на можливу наявність HDV-інфекції.
* при коінфекції ці маркери з’являються практично одночасно з маркерами НВV-інфекції. Реплікація НDV може призводити до тимчасового пригнічення синтезу НВsАg, при цьому знижується в крові титр ДНК-НВV.

З появою жовтяничного загострення у хворих на хронічний гепатит В є необхідність в обстеженні щодо суперінфекції D.

**Профілактика.** Джерела зараження і шляхи передачі інфекції однакові при НDV- та НВV-інфекції. Розмноження НDV відбувається тільки за наявності НВ-вірусу, тому вакцинація проти гепатиту В є ефективним засобом, який знижує захворюваність та інфікованість населення не тільки НВ-вірусом, а й НD-вірусом.

**3.3 Вірусний гепатит С (ВГС).**

ВГС є актуальною медико-соціальною проблемою у зв'язку з повсюдним поширенням, великою кількістю латентних і форм що в'яло протикають, які, з одного боку, неминуче трансформуються у важку органну патологію - хронічний ВГС з переходом у цироз печінки та/або гепатоцелюлярну карциному, а з іншої - їх носії представляють епідеміологічну небезпеку і є резервуаром інфекції.

В останні роки помітна тенденція до збільшення захворюваності на ВГС, в тому числі випадків хронічних форм захворювання. За даними ВООЗ, на хронічний ВГС страждає біля 150 млн. осіб, а 350 тис. щорічно помирають внаслідок ураження печінки ВГС. Захворюваність та летальність внаслідок гепатитів В і С прогресивно збільшується на планеті та, за даними експертів, подвоїться до 2015 – 2020 рр. Вже зараз загальна кількість хворих на гепатити у світі в 14–15 разів перевищує кількість ВІЛ-інфікованих. Вірусні гепатити у 50–100 разів є більш заразними, ніж ВІЛ.

За даними ВООЗ, Україна належить до країн із середньою розповсюдженістю ВГС–інфіковано приблизно 3% громадян, що складає майже 1 170 000 осіб. Однак, за результатами вибіркового моніторингу груп ризику, рівень інфікування ВГС серед деяких з них значно перевищує середньостатистичні показники і сягає 40 – 60%.

За оціночними даними ВООЗ, 57% випадків цирозу печінки і 78% випадків первинного раку печінки зумовлено впливом ВГВ або ВГС. Окрім цього, ВГВ та ВГС мають багато позапечінкових проявів, що ускладнює їх діагностику та може перешкоджати призначенню відповідного лікування.

**Етіологія.**

Вірус гепатиту С відкритий у 1989 році Houghton із співавторами з плазми штучно інфікованих шимпанзе, хворих на хронічний гепатит ні - А ні - В, вдалося виділити геном ВГС.

ВГС являє собою невеликий РНК утримуючий вірус (50 нм у діаметрі), покритий ліпідною оболонкою, та належить до сімейства Flaviviridae, роду сімейства тогавірусів. У геномі вірусу розташовуються структурні і неструктурні гени. Вірус гепатиту С містить структурні оболонкові протеїни (нуклеокапсидний білок core, Е-1 і Е-2) і групу неструктурних білків - ферментів: NS-2 (а і в) - протеаза; NS-3 - протеаза/хеліказа; NS-4 (а і в) - кофактор; NS-5 (а і в) - РНК-залежна РНК-полімераза.

Для ВГС характерна висока частота мутацій, що пояснюється особливостями реплікації вірусної РНК, яка на відміну від ДНК-реплікації, не супроводжується корекцією помилок. Тому деякі РНК-утримуючі віруси представлені композицією близькоспоріднених геномів - так званих "квазівидів". Головною особливістю HCV є його неоднорідність, в основному за рахунок швидкої заміни нуклеотидів зовнішньої оболонки (Е2 і Е1), і утворення великого числа штамів вірусу. Нині їх налічується більше 100, вони об'єднуються в 11 великих груп (генотипів). Особливо багато генотипів реєструється в Африці, Південно-східній Азії, що побічно підтверджує існування вірусу в цих регіонах вже впродовж декількох століть.

**На всі ці білки в організмі людини виробляються антитіла, які не мають захисних властивостей, та їхня наявність не захищає від повторного інфікування ВГС як гомологічного, так і іншого штаму.**

В теперішній час виділяють 11 генотипів вірусу, більше 100 його субтипів та велику кількість так званих квазівидів. Останні відіграють основну роль у формуванні стійких до лікування штамів вірусу. Генотипи 1а, 1b, 2а, 2b, 2с и 3а складають понад 90% всіх ізолятів вірусу, що отримані у Північній та Південній Америці, Європі, Росії, Україні, Китаю, Японії, Австралії та Нової Зеландії. Генотипи 4, 5а та 6 відповідно виявляються в Центральній та Південній Африці, Південно-Східній Азії. В Україні відмічається переважання генотипів 1b (біля 70%) та 3a.

Для цілей клінічної практики досить розмежувати 6 генотипів HCV: 1a, 1b, 2a, 2b, 3, 4. Генотип не впливає на наслідок захворювання, але дозволяє спрогнозувати ефективність та тривалість лікування. З 1 та 4 генотипом частіше пов’язана низька відповідь на інтерферонотерапію; із 3 генотипом частіше пов'язаний стеатоз печінки.

Різні генотипи вірусу можуть виявлятися у одного і того ж пацієнта (зазвичай у хворих гемофілією і пацієнтів, яким багаторазово проводилися переливання крові і кровозамінників).

У зв'язку з високою мінливістю вірусу доки не представляється можливим створити вакцину проти ВГС, проте, незважаючи на це, розробки по створенню вакцини не припиняються.

**Епідеміологія**

Джерелом інфекції є хворі гострими і хронічними формами інфекції, причому основне значення мають особи з гепатитом, що перебігає приховано (атипові форми хвороби), а також вірусоносії (останніх у світі налічується до 500 млн.). В крові вірус з’являється через 1 – 3 тижні після інфікування.

На відміну від інших вірусів гепатиту, вірус гепатиту C знаходиться в сироватці крові і печінки хворих в надзвичайно низькій концентрації, а імунна відповідь у вигляді вироблення специфічних антитіл дуже слабка і пізня ("ефект імунного вислизання"): специфічні антитіла з'являються пізно, через 3 місяці і пізніше від моменту зараження. Вірус в організмі хворого мутує, що так само дозволяє йому вислизати від імунної відповіді. Тому є багато пацієнтів з гепатитом, що перебігає приховано, вони є основним джерелом інфекції.

**Механізм передачі**: гемоконтактний.

**Шляхи передачі**: інфікування відбувається при проведенні різних медичних маніпуляцій інструментами, приладами і апаратами, забрудненими інфікованою кров'ю і її препаратами. ВГС частіше потрапляє в макроорганізм із зараженою кров'ю і, у меншій мірі, з іншими біологічними рідинами (слиною, сечею, спермою і так далі). Чинниками ризику розвитку ВГС є: внутрішньовенне введення ліків, переливання препаратів крові, пересадка органів від донорів з HCV - позитивною реакцією. Групами ризику також є хворі, які страждають на гемофілію, та ті, що знаходяться на гемодіалізі. В середньому 20% пацієнтів, яким проводиться гемодіаліз, інфіковані HCV.

До запровадження тестування крові на наявність вірусу гепатиту С найбільш епідеміологічне значення мало переливання крові та її компонентів. На сьогодні, на долю гепатитів, що розвиваються в результаті гемотрансфузій, доводиться менш 4%. Але ризик інфікування зберігається, що пов'язане, головним чином з можливою наявністю у донора гострого періоду інфекції, який не діагностується за допомогою скринінгового метод виявлення анти-НСV.

Зараження ВГС при прийомі наркотиків грає провідну роль і визначає неоднакову інтенсивність епідеміологічного процесу в різних вікових групах, що і пояснює найбільшу інтенсивність залучення до епідеміологічного процесу підлітків і осіб молодого віку і високої у них захворюваності ВГС і ВГВ. Близько у 87,5% споживачів ін’єкційних наркотиків виявляються антитіла проти ВГС, частіше серед цієї групи розповсюджений 3а генотип.

При ВГС, на відміну від ВГВ, рідше реалізується статевий шлях передачі інфекції, проте ризик зростає при великій кількості сексуальних партнерів.

Доведена можливість перинатальної передачі інфекції від матері до плоду транспланцентарно, а також в процесі пологів і відразу після народження при контамінації дитини кров'ю матері через пошкодження шкірних покрову, але реалізується значно рідше, ніж, наприклад, при вірусному гепатиті В. Так, ризик інфікування дитини серопозитивною жінкою в середньому складає 2% та зростає до 7% в разі наявності в крові вагітної РНК вірусу гепатиту С. Якщо жінка в період вагітності продовжує споживати ін’єкційні наркотичні речовини, ризик інфікування дитини зростає до 10%, при ко-інфекції з ВІЛ – до 20%.

На сьогодні немає переконливих даних щодо доцільності родорозрішення ВГС-інфікованих матерів шляхом кесаревого розтину недостатні, і тому його проведення у ВГС-інфікованого породілля не рекомендується. До цього часу також немає переконливих даних щодо можливості передачі вірусу через грудне молоко, а тому грудне вигодовування ВГС-інфікованими матерями не заборонено.

У всіх дітей, народжених матерями з ВГС інфекцією, є антитіла до ВГС (анти-ВГС), що є результатом пасивного трансплацентарного переносу. Материнські антитіла виявляють у сироватці крові дитини протягом перших 12-18 місяців життя.

У дітей раннього віку основним шляхом інфікування є вертикальна передача від матері до дитини і переливання компонентів або препаратів крові; у підлітковому віці набувають значення такі фактори, як вживання ін’єкційних наркотиків і статеві контакти.

Дані щодо стійкості вірусу у навколишньому середовищі обмежені. На відміну від ВГВ, забруднення навколишніх предметів кров’ю не є вагомим фактором ризику передачі інфекції, за виключенням відділень гемодіалізу. Середній відсоток сероконверсії (поява антитіл проти вірусу гепатиту С) після випадкової трансшкірної експозиції від інфікованого джерела, складає в середньому 1,8%, до того ж в більшості випадків передавання здійснювалось через порожнисті голки. Не було документовано випадків передачі через непошкоджені шкіру та слизові оболонки.

Визначення ідентичних генотипів НСV в сім'ях підтверджує можливість побутової передачі збудника (інфікування при користуванні загальними гребінцями, ножицями, бритвами, зубними щітками та ін.). Маркери НСV нерідко виявляються у осіб, що контактували з хворими ХГС.

Проте у 40-50% хворих не вдається виявити чинники ризику, спосіб передання вірусу в цих "спорадичних" випадках залишається невідомим.

**Патогенез.**

Вірус проникає в організм людини через пошкоджену шкіру чи слизові оболонки. Не сьогодні не виключається пряма цитопатогенна дія вірусу гепатиту С на печінкові клітини, але в механізмі ураження печінкових клітин при ВГС провідну роль грає імунний цитоліз, індукований Т-клітинною цитотоксичністю, яка спрямована проти НСV інфікованих гепатоцитів. Реплікація вірусу починається в перші дні після інфікування, вірусемія розвивається через 1-2 тижні. Осередкові некрози виникають в печінці через декілька тижнів після зараження, що супроводжується гіперферментемією і максимальним синтезом РНК HCV.

Проте відсутність гострої фази хвороби вказує на те, що вірус не завжди розпізнається імунною системою як сторонній агент. Мультиспецифічна відповідь цитотоксичних лімфоцитів спрямована як на структурні, так і неструктурні білки вірусу, але вона не є достатньою для елімінації збудника і може чинити ушкоджуючу дію лише на клітини печінки. Тому імунна відповідь при ВГС характеризується як субоптимальна, що не забезпечує контроль за інфекційним процесом.

Окрім печінки вірус розмножується в імунокомпетентних органах, порушуючи їх функції. Позапечінкова реплікація ВГС в макрофагах, клітинах кісткового мозку, селезінки, ендотелії сприяє тривалій його персистенції в організмі та розвитку позапечінкових проявів.

Ушкодження в системі імунітету (зниження вироблення інтерферону, дисбаланс співвідношення Т-хелперів і Т-супресорів), зміна антигенної структури і поява в організмі безлічі нових антигенних варіантів вірусу (квазіформ) сприяє вислизанню вірусу з-під імунного нагляду. Цим пояснюється тривала персистенція вірусу в організмі і високий рівень хронізації. Хронічний гепатит С нерідко виникає як первинно - хронічний процес без клінічного маніфестного початкового періоду, а також після легких і средньотяжких форм хвороби.

При ВГС значно сильніше, ніж при ВГВ, виражений автоімунний компонент, який є причиною частих позапечінкових проявів, таких як: мембранопроліферативний гломерулонефрит, есенціальна кріоглобулінемія, вузликовий періартеріїт, пізня порфірія шкіри, артрит, тиреоїдит. Ця відповідь імунологічно опосередкована і пов'язана з розвитком перехресних аутоімуних реакцій.

Нині не знайдено специфічних гістологічних ознак, характерних для ВГС, але в той же час для гострого ВГС властиві слабкіша враженість портального запалення, менша частота осередкових некрозів і достовірно більш висока частота стеатозу. При трансформації гострого гепатиту С в хронічний відбувається значне посилення портальної і перипортальної запальної реакції з накопиченням мононуклеарних елементів. У гепатоцитах спостерігаються дифузні дистрофічні зміни, включаючи балонну дистрофію.

**Клініка.**

Гострий гепатит С зазвичай є асимптоматичним. Повний клінічний спектр симптомів гострого гепатиту С проявляється дуже рідко (<15% пацієнтів). Рівень смертності від гострого гепатиту С є дуже низьким (0,1% або менше), а найбільш поширеним результатом захворювання є хронічна інфекція.

Клінічна класифікація гострого ВГС.

За типом:

* + Типові
	+ Атипові: безжовтянична, субклінічна

По тяжкості:

* + Легка форма
	+ Середньо-важка форма
	+ Важка форма
	+ Злоякісна форма

За течією:

* + Гостра (до 3 місяців)
	+ Затяжна (до 6 місяців)
	+ Хронічна (понад 6 місяців)

При попаданні вірусу в організм можливий розвиток двох варіантів інфекційного процесу :

* + Маніфестна форма HCV-інфекції.

Гострі маніфестні форми HCV-інфекції (жовтянична і безжовтянична) протікають як гострий гепатит з різним ступенем тяжкості. У ряді випадків спостерігається затяжний перебіг з тривалою гіперферментемією і/або затяжною жовтяницею (холестатичний варіант). У подальшому захворювання закінчується одужанням (15-25%) або формуванням хронічного гепатиту.

* + Безсимптомна (субклінічна) форма HCV-інфекції.

Безсимптомна (субклінічна) форма HCV-інфекції є найбільш поширеною (70%), проте що практично не діагностується в гострій фазі. Надалі субклінічні форми (як і маніфестні) закінчуються одужанням або формуванням хронічного гепатиту з різною мірою активності. Перебіг безсимптомної форми ВГС (як і маніфестної) супроводжується якісними і кількісними змінами специфічних (IgM і IgG) антитіл, а також певною динамікою вірусемії, що вивчається по рівню РНК HCV в крові.

Відмінною рисою хронічної форми ГС є малосимптомний перебіг, який у більшості випадків тривалий час залишається нерозпізнаним, разом з тим поступово прогресує і надалі бурхливо фінішує з розвитком цирозу печінки і первинної гепатоцелюлярної карциноми, ризик розвитку якої при HCV-інфекції в 3 рази вище, ніж при інфекції, викликаною ВГВ.

Гострий ГС часто перебігає субклінічно, тому діагностується не часто й у більшості хворих на ХГС в анамнезі вказівок на перенесений у минулому гострий ГС немає. У 75-90% випадків гострий ГС, на думку багатьох учених, перебігає в безжовтяничній формі, визначаючи тим самим широке поширення цієї інфекції. У 70-80% хворих, які перенесли гострий ГС у наступному формується хронічний ГС, перебіг якого характеризується значною тривалістю і варіабельністю. У більшості випадків ХГС судження про тривалість перебігу інфекції виробляється ретроспективно на підставі вивчення факторів ризику інфікування в анамнезі. Захворювання часто не має чітко позначеного початку й у більшості хворих має первинно-хронічний перебіг.

Клініка типових форм ВГС мало чим відрізняється від такої при ВГВ, але звертає на себе увагу великий відсоток атипових безжовтяничних форм

**Інкубаційний період** при ВГС складає в середньому 6 - 8 тижнів, з можливими коливаннями від декількох днів (при масивному інфікуванні) до 26 тижнів. У цьому періоді клінічних проявів, як правило, не буває, проте, в сироватці крові вже можна визначити антитіла до структурних білків Е1 і Е2, фрагменти вірусу (РНК HCV).

**Переджовтяничний період** складає в середньому 5-7 днів, може коротшати до 3-4 днів або подовжуватися до 10 днів. Частіше проявляється астенічним і диспепсичним синдромом. При вірусному гепатиті С головним і часто єдиним симптомом являється стомлюваність. Діти можуть пред'являти скарги на слабкість, головний біль, нудоту, зниження апетиту, ниючі болі в животі. Рідко підвищується температура тіла (в межах субфебрильних цифр), виникають шкірний свербіж, біль в суглобах, запаморочення, розлад випорожнення. У переджовтяничному періоді відзначається помірне підвищення активності печінкових - клітинних ферментів. У кінці періоду темніє сеча та частково знебарвлюється кал.

У частини хворих дітей переджовтяничний період відсутній і захворювання відразу розпочинається з жовтяниці, що відповідає перебігу захворювання по типовому варіанту.

**Жовтяничний період** при вірусному гепатиті С триває 10-20 днів і протікає значно легше, ніж при ВГВ та ВГD. З появою жовтяниці, також як і при ВГВ, симптоми інтоксикації не зникають, а навпаки, посилюються. Провідними симптомами є повторна блювота, зниження апетиту, тяжкість в животі. Жовтяниця з'являється рідко, лише у 15-40% хворих, відзначається збільшення і хворобливість печінки, у частини (15-20%) збільшена селезінка.

Синдром цитолізу характеризується монотонним підвищенням вмісту печінково-клітинних ферментів в сироватці крові (у 5-20% разів в порівнянні з верхньою межею норми). Особливістю ВГС являється хвилеподібний характер гіперферментеміі. У частини хворих підвищений вміст загального білірубіну за рахунок прямої фракції, можливе зниження протромбінового індексу, диспротеїнемія. Показники функціональних печінкових проб повністю відповідають тяжкості ураження печінки і стадії патологічного процесу.

**Постжовтяничний період** і період ранньої реконвалесценції характеризуються торпідністю перебігу, повільною зворотною динамікою клінічних симптомів хвороби. Нерідко спостерігаються затяжна і хронічна течія, клініко-біохімічні і ферментативні загострення патологічного процесу, а також позапечінкові прояви (гіпо- і апластична анемія, транзіторний агранулоцитоз, васкуліти, артралгії, патологія сечовивідної системи).

Серед атипових форм виділяють безжовтяничну і субклінічну форми.

Безжовтянична форма характеризується відсутністю жовтяничного забарвлення шкіри і видимих слизових оболонок, гепатомегалією, нормальним вмістом білірубіну в сироватці крові і підвищеним рівнем активності печінково-клітинних ферментів.

Субклінічна форма характеризується повною відсутністю клінічних симптомів захворювання, при цьому в сироватці крові відзначається гіперферментемія.

**Наслідки.**

Прогноз при гострому гепатиті С дуже серйозний, оскільки у більшості хворих (80%) захворювання трансформується в хронічну форму, а у 15-20% дітей з хронічним гепатитом С формується цироз печінки і/або гепатоцелюлярна карцинома. До групи ризику розвитку цирозу відносять пацієнтів, що страждають хронічними захворюваннями. Тривожним в плані прогнозу є розвиток коінфекції (ВГС+ВГВ), або приєднання гострого гепатиту С на фоні хронічного гепатиту В.

Роль вірусу в розвитку фульмінантного гепатиту вивчена поки недостатньо. НСV рідко є самостійною і єдиною причиною розвитку гострої печінкової енцефалопатії, але може зустрічатися у пацієнтів після трансплантації печінки і пацієнтів що одержували цитостатики. Значно частіше фульмінантний гепатит розвивається під дією двох вірусів: НBV і НСV.

**Діагностика.**

**Клінічними і імунологічними маркерами гострої фази ВГС є:**

1. Наявність позитивного епідеміологічного анамнезу (парентеральні втручання, введення наркотиків, переливання препаратів крові, діагностика інвазійними і неінвазийними методами) за 1-6 місяців до справжнього захворювання за відсутності в сироватці крові маркерів гепатиту В.

2. Симптоматика гострого гепатиту (скарги диспепсичного і астеновегетативного характеру, збільшення печінки, рідко селезінки, жовтяниця).

3. Порушення функціональних проб печінки (підвищення активності печінкових ферментів в 3 рази та більше, наявність кон’югованої фракції білірубіну, зниження білково-синтетичної функції печінки, протромбінового індексу).

4. Специфічні методи діагностики - імуноферментниий аналіз, імунний блотінг, полімеразна ланцюгова реакція.

* переважання анті-HCV-IgM над анті-HCV-IgG, високі титри анті-HCV-IgM;
* відсутність антитіл до неструктурних білків віруса (анты-HCV-NS4, анті-HCV-NS5);
* позитивна RNA HCV у сироватці крові.

У кінці переджовтяничного періоду (приблизно через 2 місяці після інфікування) з'являються антитіла класу IgM до ядерного білку. У пізніші терміни захворювання (через 3 місяці після зараження) з'являються антитіла класу IgG, ще пізніше (через 4 місяці після інфікування) - антитіла до неструктурних білків. З огляду на те, що вміст ВГС в крові зазвичай низький, антигени у хворих гострим гепатитом С можна визначити в 30-40% відсотків, що є малоінформативним. Крім того, антигени при ВГС часто входять до складу циркулюючих імунних комплексів.

Слід зазначити, що РНК вірусу виявляється в крові на 1-2 тижні після зараження одночасно з підвищенням активності АлАТ. Пік РНК – вірусемії доводиться на розпал хвороби і співпадає з піком підвищення активності амінотрансфераз. Індикація РНК HCV методом ПЦР є найбільш інформативним методом діагностики, що дозволяє визначити вірусний генотип і його підтип, а також кількість РНК (кількість його генокопій в 1 мл крові). Після гострого перебігу інфекції РНК вірусного гепатиту С може коливатися між позитивними та негативним значеннями впродовж кількох місяців. Результати кшталтів, що відібрані у даний час, можуть бути помилковими.

**Серологічні дослідження, які застосовуються при діагностиці ВГС:**

* Визначення сумарних антитіл (анти HCV) за допомогою імуноферментного методу. Анти-HCV виявляються в середньому через 3-5 місяців після зараження (приблизно через 20-40 днів після максимального підвищення активності АлАТ і АсАТ). При гострому гепатиті С титр сумарних антитіл може бути різним, при хронічному гепатиті відзначається високий титр, при одужанні титр поступово знижується і зникає в середньому через 4 роки. Під час переходу гострого гепатиту С в хронічний титр антитіл підвищується і залишається високим тривалий час. Анти-HCV у хворих хронічним гепатитом виявляються довічно.
* Визначення антитіл до різних білків за допомогою імуноблотінга. При гострому гепатиті С в основному виявляються антитіла до ядерного білку класу IgM приблизно через 3 місяці після зараження (може бути і пізніше). При хронічному гепатиті виявляються антитіла до різних білків, переважно неструктурних.
* Виявлення РНК HCV методом полімеразної ланцюгової реакції - найбільш інформативний метод діагностики, оскільки виявляється вже на 3-4 тижні після інфікування.

На малюнку схематично представлена динаміка серологічних маркерів гепатиту С залежно від фази захворювання.

Для гострої фази характерне підвищення рівня печінково-клітинних ферментів, наявність анти HCV-IgM і анти HCV-IgG з наростанням титрів, а також РНК HCV.

Динаміка серологічних маркерів вірусного гепатиту С



Латентна фаза: NS-3, NS-4, NS-5 у високих титрах, відсутність або присутність в низьких концентраціях анти HCV і РНК HCV на тлі помірного підвищення активності сироваткових амінотрансфераз в період загострення.

Для фази реактивації, окрім прояву клінічних ознак хвороби, властиве підвищення рівня печінкових ферментів, наявність анти HCV-IgG до core і NS у високих титрах, наявність РНК HCV, наростання титрів анти HCV-IgM в динаміці.

**Вірусний гепатит С: вагітність і пологи.**

Нині немає даних про вплив вірусу на ембріогенез, не зареєстровані також аномалії розвитку при народженні дитини матір'ю, що перенесла або, що страждала на ВГС. Інфікування плоду НСV від матері під час вагітності зустрічається не більше ніж в 5% випадків. Найбільш поширена точка зору, що інфікування дитини найчастіше відбувається під час пологів, при проходженні її по пологових шляхах, тоді як при кесаревому розтині ризик зараження значно знижується.

Усі вагітні жінки повинні обстежуватися на наявність антитіл до вірусу гепатиту С двічі: в першому триместрі вагітності на терміні 8-10 тижнів і третьому триместрі - в 30-32 тижні. Питання про те, чи зможе жінка повноцінно виносити дитину, залежить від того, яка форма НСV-інфекції у неї є. Висока активність АлАТ і АсАТ разом з іншими лабораторними і клінічними показниками активності патологічного процесу в печінці є протипоказанням для планування вагітності, а у разі настання вагітності є реальна загроза для життя матері і майбутньої дитини. В той же час наявність антитіл до НСV у майбутньої матері не є протипоказанням для зачаття.

Немовлята, які народилося у жінок з позитивним результатом на антитіла до ВГС і негативним до ВГС РНК, не потребують тестування.

У дітей, які народилося у жінок з ВГС, тест на антитіла до ВГС має проводитися на 12 місяці життя або пізніше для виявлення меншості дітей, які е інфікованими.

Діти, матері яких мають ко-інфекцію з ВІЛ, та немовлята, у яких виявлено позитивні результати тесту на антитіла до ВГС після 12 місяців, мають пройти тест на РНК ВГС. А коли це можливо - підтвердити результати за допомогою другого зразка.

Якщо інформація про ризик інфікування ВГС окремої дитини необхідна раніше ніж на 12 місяць життя, тест на РНК ВГС та повторний аналіз може бути проведено після 2 місяців від народження. Для отримання остаточного діагнозу необхідне подальше тестування.

Клініко-лабораторна діагностика HCV-інфекції у дітей в залежності від віку. При зборі анамнезу залежно від віку необхідно враховувати:

* в анамнезі дітей раннього віку слід звертати увагу на наявність маркерів HCV у матері і близьких родичів;
* у дошкільному і шкільному віці - на медичні маніпуляції (гемо-, плазмотрансфузії, операції, в/м і в/в ін'єкції, інструментальне обстеження);
* у підлітковому - на наркотичний анамнез і статеві контакти.

При клініко-біохімічному обстеженні враховують: наявність астеновегетативного, диспепсичного синдромів, стомлюваності, динаміку фізичного розвитку, зміну кольору шкірного покриву і розмірів печінки і селезінки, гіперферментемію (АлАТ, АсАТ), білірубінемію, міра вираженості яких також багато в чому залежить від віку.

Для виявлення порушень структури паренхіми печінки, ураження судин і ранніх ознак фіброзу усім дітям обов'язково проводиться УЗИ органів черевної порожнини.

Вирішальним в постановці діагнозу, уточнення форми HCV- інфекції і визначення прогнозу перебігу захворювання являються дані вірусологічного і імунологічного обстеження. Треба пам’ятати, що антитіла до вірусу можуть не вироблятися, особливо коли імунітет такої особи пригнічений.

1. RNA HCV методом ПЦР. Виявлення RNA HCV підтверджує діагноз ВГС і наявність реплікації вірусу, але не дозволяє диференціювати гострий ВГС від хронічного. Незважаючи на високу чутливість і специфічність, вона дає помилкові результати майже в 10% випадків.

2. Спектр антитіл (до структурного cor-білку і неструктурних білків NS3, NS4, NS5) - методом ІФА. Їх виявлення дозволяє диференціювати гострий (cor, NS3), хронічний (cor, NS3, NS4) ВГС і пастінфекцію (cor).

3. Авідність антитіл класу IgG до core - білку визначають за допомогою ІФА. При гострому гепатиті антитіла IgG до cor - білку мають низьку авідність. При хронічному гепатиті антитіла до cоге – білку мають високу авідність.

**Діагноста ВГС у дітей 1 року життя.**

Після комплексного клініко-лабораторного обстеження проводиться оцінка отриманих даних, яка у дітей першого року життя дозволяє встановити факт перинатального інфікування і диференціювати його від транзиторного носійства материнських антитіл. Джерелом ВГС в цьому віці найчастіше є мати. Попри те, що цей шлях реалізується лише в 3-9% випадків, у усіх дітей від матерів з HCV- інфекцією виявляються анти- HCV в перші місяці життя.

1. Для транзиторної циркуляції материнських антитіл характерно:

- відсутність клінічних симптомів ВГ;

- фізіологічна надбавка ваги і зросту;

- нормальні показники АлАТ, білірубіну;

- спектральний профіль - антитіла до cor, NS3, NS4, а можливо і NS5 білкам, з подальшим зниженням концентрації до їх зникнення і високі значення авідності антитіл до ядерного білку (>50%) на усьому протязі виявлення антитіл;

- негативна RNA HCV двократно з інтервалом 1-3 міс.

2. Для перинатального інфікування:

- також характерна відсутність скарг батьків, але в половині випадків виявляються симптоми безжовтяничного, субклінічного ВГС - гепатомегалія до 2,5-3 см, збільшення АлАТ, АсАТ (у 1,5-6 разів). Данні УЗД в цьому віці малоінформативні.

- у третини дітей має місце затримка у вазі;

- зниження індексу авідності антитіл до ядерного білку після 3-6 місяців життя (>50%) на фоні високих концентрацій антитіл, що зберігаються, до цього білку, а також антитіл NS3, NS4 вказує на захворювання дитини. Наявність цих показників примушує запідозрити перинатальне інфікування навіть за відсутності клініко-біохімічних симптомів. Підтвердженням діагнозу є (позитивний) результат RNA HCV або наростання рівня авідності і NS3, NS4 антитіл при повторному дослідженні через 2-3 місяця.

**Діагностика ВГС у дітей старшого віку**

У дітей дошкільного і молодшого шкільного віку комплексна оцінка цих параметрів дозволяє правильно поставити діагноз на ранніх етапах хвороби.

При встановленні діагнозу гострого ВГС слід враховувати, що жовтяничні його варіанти реєструються в основному у дітей старше 10 років. Ранній діагностиці сприяє наявність в 90-100% відсотків парентерального анамнезу (вказівка на трансфузії крові і плазми, операції, множинні в/в і в/м ін'єкції, інструментальне обстеження) або контакту з батьками або близькими родичами, хворими ВГС. Особливу увагу слід звертати на емоційну лабільність, періодичні болі в животі, швидку стомлюваність. Провідними клінічними симптомами в цьому віці є: гепатомегалія до 2-3 см (80%) та гіперферментемія (АлАТ). Спленомегалія реєструється в 10-15% випадків.

Для гострого ВГС дітей всіх вікових груп характерним є виявлення антитіл тільки до NS3 білкам і cor-білкам з низькою їх авідністю (<50%). У 15-20% хворих можуть виявлятися анти- NS4. Цей профіль, як правило, поєднується з виявленням RNA HCV.

У підлітків при первинному виявленні анти - HCV оцінка вищезгаданих параметрів дозволяє диференціювати гострий і хронічний перебіг захворювання і правильно визначити тактику терапії.

**Виписка із стаціонару та диспансерне спостереження.**

Для хворих гострим вірусним гепатитом С при виписці допустиме збереження збільшення печінки на 2-3 см і трансфераз в 2-3 рази в порівнянні з нормою. Подальше спостереження за хворими, контроль лабораторних показників, корекція в терапії проводяться або в диспансерному кабінеті стаціонару (гепатологічному центрі), або в КІЗ поліклініки : перший огляд через 7-10 днів, потім через 1 місяць, а далі - через 3, 6, 12 місяців. Звільнення від зайняття фізкультурою дається на 6 місяців, а спортом - на 12 місяців. При повній нормалізації клінічних, біохімічних і вірусологічних даних (відсутність анти-НСV, РНК-НСV) діти знімаються з диспансерного обліку через 12 місяців. Збереження клінічних і лабораторних ознак захворювання є показанням для проведення розширеного лабораторного обстеження з метою встановлення хронічного перебігу і виключення супутньої гастродуоденальної і іншої патології, такі діти продовжують стояти на диспансерному обліку довічно.

**Профілактика.**

Первинна профілактика спрямована на попередження інфікування особи, а в разі інфікування на своєчасну діагностику і початок лікування, що є запорукою одужання. Первинна профілактика інфікування полягає в обізнаності населення щодо проблеми ВГС та дотримання певної поведінки. Така поведінка передбачає утримання від контактів з рідинами організму іншої людини: треба практикувати безпечний секс (застосовувати бар’єрні контрацептиви – презервативи), користуватися засобами разового (шприци, голки, крапельні системи, гінекологічні оглядові дзеркала тощо) та індивідуального (зубні щітки, леза для гоління, контактні лінзи) призначення; користуватися засобами індивідуального захисту (рукавички, окуляри, фартухи тощо), користуватися стерильним інструментом багаторазового призначення (манікюрний, стоматологічний, хірургічний, лабораторний інструмент, інструмент для пірсингу та татуажу тощо); працівникам, які мають контакт з рідинами та тканинами організму, не допускати забруднення навколишнього середовища останніми та користуватися засобами індивідуального захисту.

Особам, які мали (або не виключають) контакт з рідинами організму іншої людини, звертатися до сімейного лікаря з приводу своєчасної діагностики захворювання, оскільки чим раніше буде встановлений діагноз, тим скоріше можна буде прийняти рішення стосовно лікування (якщо воно буде потрібно та не буде протипоказань до лікування) і тим більші шанси одужати.

Вторинна профілактика спрямована на попередження поширення вірусу в навколишнє середовище інфікованою особою та зменшення тяжкості перебігу хвороби шляхом модифікації способу життя і проведення щеплень проти ВГА та ВГВ. Хворі вірусним гепатитом С в неактивній стадії повинні прищеплюватися від ВГА та ВГВ, оскільки нашарування його на ВГС сприяє прогресу запального процесу у печінці, та зменшує шанси на одужання.

Суть вторинної профілактики: інфікована особа має усвідомлювати суть свого захворювання (етіологія, шлях передачі вірусу, наслідки хвороби для організму) і, як сумлінний член суспільства, поводити себе безпечно по відношенню до інших людей, пам’ятаючи про те, що саме вона може інфікувати іншого. Згідно чинного законодавства, інфікована особа несе відповідальність за поширення своєї інфекції серед інших.

Інфіковані ВГС породіллі мають забезпечити можливість обстеження своєї новонародженої дитини в строк, зазначений лікарем.

Немає доказів можливості інфікування немовлят (діти до 18 місяців) через грудне молоко інфікованих матерів-годувальниць. Специфічна профілактика вірусного гепатиту С відсутня.

**Розділ IV**

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ ГЕПАТИТІВ У ДІТЕЙ**

Принципи лікування гострих гепатитів у дітей ґрунтуються на сучасних уявленнях про патогенетичні механізми захворювання, зниження рівня інфекційного токсикозу, нормалізацію метаболічних порушень, ліквідацію холестазу, поліпшення кровообігу у печінці, активацію репаративних процесів в гепатоцитах, профілактику ускладнень та формування хронічного гепатиту, цирозу печінки.

Лікування хворих гепатитом нині зазвичай проводиться в умовах інфекційного стаціонару, що дозволяє гарантувати динамічне спостереження за клінічними проявами хвороби і здійснювати контроль за результатами лабораторного обстеження.

Основним принципом лікування ВГ є стримана терапія, яка припускає охорону хворої печінки, обгороджування її від додаткових енергетичних витрат, а також захист її від медикаментів з сумнівною і недоведеною ефективністю. Зберігається принцип педіатрів-інфекціоністів: не перевантажувати хворого лікарськими засобами. Тому усім хворим з ВГ призначається базисна терапія, яка включає дієту, постільний і питний режим.

**Режим.** Обмеження в руховому режимі повинні залежати від вираженості симптомів інтоксикації, самопочуття хворого і тяжкості захворювання. При атипових (стертих, безжовтяничних) і у більшості випадків при легких формах режим може бути напівпостільним з перших днів жовтяничного періоду.

При среднетяжких і особливо при важких формах призначається постільний режим впродовж усього періоду інтоксикації - звичайно це перші 3-5 днів жовтяничного періоду. При зникненні інтоксикації дітей переводять на напівпостільний режим. Критеріями для розширення режиму служать поліпшення самопочуття і апетиту, зменшення жовтяниці. Дотримання режимних моментів в розпал хвороби покращує умови кровопостачання печінки і сприяє швидшому завершенню репаративных процесів в ураженому органі.

У постжовтяничному періоді (реконвалесценції) діти звільняються від зайняття фізкультурою впродовж 3-6 мес, а спортом - 6-12 міс. Збільшення фізичного навантаження має бути індивідуалізованим і повністю відповідати течії патологічного процесу, функціональному відновленню печінки з урахуванням залишкових явищ, віку і преморбідного фону дитини.

**Дієта.** Хворим з гострим гепатитом призначають збалансоване харчування з повноцінним складом білків, жирів, вуглеводів, що задовольняє фізіологічні потреби. У нашій країні систему живлення хворих гепатитами означають як дієта №5.

Рекомендується співвідношення білків, жирів і вуглеводів - 1: 1: 4-5.

Білки вводяться в раціон у вигляді сиру, молока, кефіру, нежирних сортів м'яса (яловичина, телятина, кури) і риби (тріска, судак, навага, щука), омлету, нежирних сортів сиру. Жири даються у вигляді вершкових і рослинних масел (кукурудзяне, оливкове, соняшникове). Виключають смажені блюда, оскільки вони містять потенційно токсичні продукти неповного розкладання жиру (акролеїн, альдегіди). З раціону харчування також виключають тугоплавкі жири (свинячий, яловичий, баранячий, маргарин), жирні сорти ковбас, риби, м'яса, сири, маринади, бобові, редис, часник, шоколад, торти, тістечка, копченину, гриби, горіхи, гострі приправи, блюда, що містять велику кількість екстрактних речовин. Вуглеводи містяться в рисовій, манній, вівсяній, гречаній каші, хлібі, макаронних виробах, цукрі, картоплі.

У добовому раціоні дитини необхідно передбачити достатню кількість сирих і відварених овочів (морква, капуста, огірки, помідори, кабачки), зелені, фруктів, соків. Дозволяються мед, варення, пастила, нездобне печиво, курага, чорнослив, родзинки, муси, желе, киселі, салати, вінегрети.

Дезінтоксикаційна терапія

У зв'язку з порушенням дезінтоксикаційної функції печінки усі хворі гострими вірусними гепатитами потребують призначення дезінтоксикаційної терапії, інтенсивність якої залежить від тяжкості захворювання. Водний режим (щедре пиття неміцно завареного зеленого чаю з лимоном, медом, варенням, компоти з сухофруктів, відвар шипшини, 5% глюкоза, мінеральна вода без газу, соки) показаний усім хворим. При легких і атипових формах гепатитів дезінтоксикаційна терапія проводиться шляхом перорального введення рідини, при важкій формі і окремим хворим з середньо-тяжкою формою вірусного гепатиту пероральна дезінтоксикація поєднується з внутрішньовенним краплинним введенням розчинів.

**Терапія вірусного гепатиту залежно від тяжкості перебігу.**

**Легка форма:**

* можна обмежиться базисною терапією.

**Середньо-важка форма:**

* базисна терапія;
* пероральне введення рідини в об'ємі 30-50 мл/кг маси тіла (соки, відвари фруктів, зелений чай, кисломолочні продукти, столова вода); Пероральна дезінтоксикація може поєднується з короткочасним внутрішньовенним краплинним введенням глюкозо-сольових розчинів в об'ємі 30 мл/кг маси тіла і (співвідношенням глюкози і солей 3:1) з обов'язковим контролем водного балансу і діурезу;
* ентеросорбенти (ентеросгель, ентеродез, полісорб, атоксил) в продовж 1-2 тижнів (при холестатичній формі до 3 тижнів. Ентеросорбенти зв'язують токсичні речовини і метаболіти в шлунково-кишковому тракті і переривають процеси їх рециркуляції. Усе це, безумовно, призводить до зменшення метаболічного і токсичного навантаження на клітини печінки і прискорює процеси репарації печінкової тканини;
* жовчогінні препарати переважно холелітичної дії - тільки в період реконвалесценції, після сечового кризу (магнію сульфат, фламін, кукурудзяні рильця, берберин та ін.), а в періоді реконвалесценції - холесекретуючої (алохол, холензим та ін.) дії;
* з метою корекції метаболічних порушень призначають рібоксин, глутаргін, адеметіонін;
* періоді реконвалесценції, особливо при затяжному перебігу вірусного гепатиту, призначають гепатопротектори (есециалє, фосфоглів, карсил, легалон, галстена та ін.) впродовж 2-4 тижнів.

Останніми роками велика увага лікарів при лікуванні хворих різними формами вірусних гепатитів приділяється препаратам урсодезоксихолівої кислоти (УДХК). УДХК - це третинна нетоксична жовчна кислота, яка в організмі людини утворюється ендогенним шляхом. Вона синтезується в печінці з 7-кетолітохолєвої кислоти - продукту бактерійного окислення хенодеоксихолівої кислоти. УДХК більш полярніша і гидрофільніша, ніж інші жовчні кислоти. Ця властивість унеможливлює утворення токсичних для клітин печінки міцел. У експериментальних роботах показано, що при призначенні УДХК в дозі 10-15 мг/кг/маси тіла вміст токсичних жовчних кислот знижується і УДХК стає основним компонентом жовчі.

Широкий спектр застосування УДХК при гострих і хронічних ураженнях печінки ґрунтується на роботі безлічі механізмів, що обумовлюють різнобічність її дії (гепатопротективний, літолітичний, гіипохолестериновий, антихолестатичний, антифібротичний, імуномодулюючий, антиапоптатический), дозволяють використати препарати УДХК (урсосан, урсофальк, урсохол) як важливий і необхідний компонент лікування усіх вірусних гепатитів. Призначається з розрахунку 10-15 мг/кг/маси тіла всередину після їди в 1-2 прийоми. Тривалість курсу прийому препарату залежить від клініко-лабораторних проявів і характеру перебігу захворювання.

**Холестатична форма**

При холестатичній формі вірусного гепатиту необхідно враховувати наступні моменти:

* Лікувальне харчування повинне стимулювати жовчовиділення, для цього в раціоні збільшують кількість овочів і рослинних жирів, підвищують ритм їди. Тваринний жир повинен складати не більше 40%.
* призначення УДХК (10-15 мк/кг/маси тіла) на весь період клініко-лабораторних проявів плюс 2-3 неділі для ліквідації субклінічного холестазу.
* дітям старше 12 років призначається адеметіонін в/в або в/м (400-800 мг) впродовж 2-3 тижнів, потім всередину по 2-4 пілюлі на добу між прийомами їжі.

**Важка форма (без ознак печінкової недостатності:**

* базисна терапія;
* дезінтоксикаційна терапія - пероральна (40-50 мл/кг маси тіла) і внутрішньовенна (30-40 мл/кг/маси тіла). При інфузійній терапії співвідношення колоїдів і кристалоїдів 1:2, глюкозо-сольових розчинів 2:1. Застосовують 5% або 10% розчин глюкози, сольові розчини (Рінгера, Рінгера лактатний, ізотонічний та інші), на тлі дегідратації лазіксом (1мг/кг/маси тіла;
* препарати лактулози - від 15 до 30 мл перорально 2 рази на добу впродовж 10 днів;
* ентеросорбенти - до 3 тижнів;
* при лікуванні важкої форми використовують глюкокортикостероїди (преднізолон 2-3 мг/кг/маси тіла) 4 рази в день внутрішньовенно, внутрішньом'язово зі зниженням дози кожні 3 дні і відміною до 7-10 дня. У дітей 1-го року життя призначення кортикостероїдних гормонів являтися і середньо-тяжкою формою хвороби;
* застосовують інгібітори протеаз (контрікал 500-1000 ЕД/кг або гордокс 5000-10000 ЕД/кг) внутрішньовенно краплино на 0,9% розчині хлориду натрію.
* за наявності холестазу - препарати УДХК або адеметіонін.

**Фульмінантна форма**

* лікування хворих фульміинантною формою ВГВ здійснюється в ВРІТ. Призначаються: промивання шлунку через зонд, висока очисна клізма, катетеризація сечового міхура з метою контролю почасового діурезу, катетеризація центральної вени для проведення інфузійної терапії і контролю стану ЦВД, КІС, коагулограми, електролітного балансу. Киснева підтримка: подання кисню через носові катетери або переведення на ІВЛ;
* дієта в прекомі - ентеральне з обмеженням харчових білків і жирів, оральна регідратація. У стадіях коми харчування проводиться парентерально (альвезін, амінон, амінозол, амінопептид, гепастерил) або через зонд;
* з метою попередження кишкової аутоінтоксикації призначають антибактеріальні препарати широкого спектру дії (амікацин, канаміцину моносульфат, неоміцину сульфат, нетілміцин, сизоміцин, тобраміцин) парентерально. Вони пригнічують кишкову мікрофлору і, тим самим, бактерійний каталіз синтезу аміаку, фенолів і інших токсичних речовин, що потенційно накопичуються у кишечнику.
* препарати лактулози - 30-45 мл перорально 3 рази на добу увесь період;
* катетеризація центральних вен і внутрішньовенна дезінтоксикаційна терапія з розрахунку 50-60 мл/кг маси тіла на добу під контролем діурезу, гематокриту. Співвідношення колоїдів і кристалоїдів 1:2, глюкозо-сольових розчинів 2:1. Обов'язкове введення 7,5% розчину хлориду калію, 25% розчину сульфату магнію;
* глюкокортикостероїди: преднізолон з розрахунку 10-15 мг/кг/маси тіла 6 раз на день внутрішньовенно рівними частинами через 4-6 годин. Можливе призначення гідрокортизону до 50 мг/кг/маси тіла або дексаметазону до 2 мг/кг/маси тіла;
* в цілях попередження шлункових кровотеч показані блокатори Н2 рецепторів, які пригнічують секрецію шлункового соку і зменшують можливість діапедезних кровотеч;
* інгібітори протеолиза: контрікал (500-1000ЕД/кг/ маси тіла) або гордокс (5000-10000ЕД/кг/маси тіла) внутрішньовенно;
* з метою запобігання розвитку геморагічного синдрому призначають 12,5% розчин натрію етамзілату, 5% розчин амінокапронової кислоти перорально кожні 6-8 годин, 10% розчин кальцію глюконату 1-2 рази в добу, 5% розчин аскорбінової кислоти, 1% розчин вікасолу внутрішньовенно 1 раз на добу, свіжозаморожену плазму. При розвитку ДВЗ-синдрому у фазі гіперкоагуляції призначають гепарин (100-300 ЕД/кг) під контролем коагулограми; у фазі гіпокоагуляції - нативну або свіжозаморожену плазму (20-50 мл/кг) тромбомасу;
* при необхідності інотропної підтримки в/в краплино вводять дофамін (допамін) 5 мкг/кг/хвилину (до 10 крапель 0,05% розчину в хвилину). За відсутності ефекту дозування збільшують до 15-20 мкг/кг/хвилину. За відсутності ефекту від терапії, що проводиться, - сеанси плазмоферезу, гемосорбції через день.
* гіпербарична оксигенація;
* для зменшення психомоторного збудження – 20% розчин натрію оксибутірату, сібазон у вікових дозах;
* трансплантація печінки показана тим хворим, у яких успіх нехірургічної програми інтенсивної терапії не перевищує 20%, крім того, відсутні не кориговані ускладнення з боку інших органів та систем.

Нажаль етіотропне лікування гострому ВГ на даний час розроблене недостатньо. До теперішнього часу остаточно не вирішено питання про застосування противірусної терапії при гострому ВГ.

В теперішній час доведена відсутність ефективності превентивного лікування, відкладне лікування ВГС на 3 – 6 місяців не знижує відповіді на лікування, а відкладене вже на 1 рік – знижує.

Проте вивчення ефективності інтерферону в гостру фазу вірусного гепатиту проведене лише у дорослих, у дітей це питання вимагає подальшого вивчення.

**СИТУАЦІЙНІ ЗАДАЧІ**

**«Вірусні гепатити фекально-оральним механізмом інфікування»**

**Задача №1**

Хлопчик 4 років захворів гостро з підйому температури тіла до 380С, легких катаральних симптомів, скаржився на болі в животі, була повторна блювота, слабість. Діагноз дільничного лікаря - ГРВІ. На 4-й день стемніла сеча. На 5-й день хвороби помітили жовтяницю склери і шкіри. Дитина госпіталізована. У дитячому садку, у сусідній групі, за останні 3 тижні відзначені випадки захворювання дітей з аналогічною симптоматикою.

При надходженні в стаціонар: самопочуття задовільне, активний, апетит задовільний, скарг немає. Склери й шкірні покриви помірковано іктеричні. Слизувата оболонка ротоглотки волога з жовтяничним фарбуванням. У легенях везикулярний подих, хрипів немає. Тони серця ритмічні, звучні. Живіт м'який, хворобливий при пальпації в правому підребер'ї й в епігастрії. Печінка виступає з підребер'я на +2,5 см. Селезінка не пальпується. Сеча темна. У наступні 4 дні відзначалося поступове зникнення жовтяниці, сеча стала світлою.

*Біохімічний аналіз крові:* рівень загального білірубіна - 80 мкмоль\л, прямого - 50 мкмоль\л, активність АлАТ- 110,0 Ед\.л., Асат- 83,0 Ед\.л. (N -40 Ед\л), тимолова проба - 22 ед.

*Маркери вірусних гепатитів:* HBs Ag (-), anti- HCV (-), anti- HAV Ig(+).

*Дані УЗИ дослідження органів черевної порожнини:* печінка *нормальної ехогеності, збільшена, жовчний міхур з деформацією в області шийки; селезінка , нирки, підшлункова залоза - без патології.*

*Клінічний аналіз крові:* Hb - 130 г\л, Ер - 4,08 х 1012\л, Лейк - 5,4х 109 \л; э-1%, п\я-2%, с\ я 49%, л-л 40%, м-8%, ШОЕ- 10 мм\годину.

Завдання:

1. Поставте клінічний діагноз.
2. Які клінічні симптоми й зміни в біохімічному й серологічному аналізах крові підтверджують діагноз ?
3. Призначте лікування.
4. Проведіть протиепідемічні заходи в дитячому садку.
5. Чи будете проводити спостереження в катамнезі (як) і передбачуваний прогноз хвороби.

**Задача № 2**

Дитині 5 років, звернувся до дільничного лікаря зі скаргами на невелику слабість, болі в епігастрії, зниження апетиту. При об'єктивному огляді виявлена збільшена й хвороблива печінка. З епіданамнезу відомо, що в д/с був випадок ВГА.

Завдання:

1. Можливий діагноз
2. Яке обстеження необхідно провести дитині для уточнення діагнозу 3 Ваші дії після одержання результатів лабораторного обстеження

**Задача № 3**

Хворому 14 років, звернувся зі скаргами на невелике нездужання, слабість, жовтяничність шкіри й склери. При об'єктивному огляді виявлена слабка жовтяничність шкіри, крайова іктеричність склери, розміри печінки в нормі, з боку серця й легенів без патології. У біохімічному аналізі крові підвищений вміст загального білірубіна до 70 мкмоль/л за рахунок непрямої фракції, активність Алат/Асат у нормі

Завдання:

1. Поставте клінічний діагноз
2. Призначте додаткові дослідження
3. Лікування

**Еталони відповідей**

**Задача № 1**

1. Клінічний діагноз: Вірусний гепатит А, типова, легка форма.
2. Гострий початок, періодичність у розвитку хвороби (переджовтяничний, жовтяничний період), швидка динаміка симптомів, сприятливий перебіг хвороби, а також підвищення вмісту загального білірубіна до 80 мкмоль/л, переважно за рахунок прямої фракції, активність АлАТ майже в 3 рази вище норми, АсАТ в 2 рази, збільшення тимолової проби в 5 разів; виявлення ІФА IgМ к ВГА підтверджують діагноз.
3. Лікування. Постільний режим на 3-5 днів Стіл № 5а на 3-5 днів, потім стіл №5. Рясне пиття до 1,5 літрів у добу (відвар шипшини, компот із сухофруктів, 5% розчин глюкози, чай з лимоном і медом).
4. Протиепідемічні заходи. Ізоляція хворого. Екстрене повідомлення в СЕС, проведення заключної дезінфекції й посилення поточної. На контактних осіб накладається карантин на 35 днів із щоденним оглядом і визначенням температури, кольору шкірних покривів і склери, 1 раз у тиждень в історії розвитку дитини відзначаються розміри печінки. Контактним дітям мікрометодом визначають активність АлАТ відразу після ізоляції хворого й через 10-15 днів. Необхідно вирішити питання про вакцинацію дітей з епідеміологом.
5. Диспансерне спостереження 6 місяців. Прогноз сприятливий. Повне видужання.

**Задача № 2**

1. Вирусний гепатит, атипова, безжовтянична форма.
2. Провести дослідження біохімічного аналізу крові з визначенням рівня АлАТ/АсАТ, білірубіна і його фракцій
3. При підвищенні активності трансфераз, госпіталізувати в інфекційне відділення

**Задача № 3**

1. Синдром Жильбера
2. Біохімічний аналіз крові з визначенням лужної фосфатази, гамаглютамілтранспептидази, холестерину. Розгорнутий клінічний аналіз крові, аналіз сечі загальний і з визначенням білірубіна й уробіліну
3. Печіночний стіл, рясне питво, сорбенти, УДХК, дротаверин, холензим.

**«Вірусні гепатити з гемоконтактним механізмом інфікування»**

**Задача №1**

Дівчинка 8 років, надійшла в клініку з дитячого будинку зі скаргами на млявість, знижений апетит, болі в животі. При надходженні: визначалася крайова іктеричність склери, легка іктеричність шкіри, зів спокійний. У легенях і серці без відхилень. Живіт м'який, помірно хворобливий при пальпації без чіткої локалізації. Печінка ущільнена, пальпується на 1,5-2,0 см нижче реберної дуги. Селезінка не збільшена. Колір сечі протягом п'яти днів був насиченим, колір калу не мінявся.

У біохімічному аналізі крові: рівень білірубіна загального - 72 мкмоль/л, прямого 60 мкмоль/л, активність АлАТ - 123 Ед/л, АсАТ - 85 Ед/л.

Клінічний аналіз крові: Hb - 130 г/л, ер – 3,82\*1012л, ЦП - 0.9. лейк - 5.0\*109/л; е - 2%, п/я 3%, с/я 53%, л - 40%, м 2%, ШОЕ - 10 мм/годину.

У сечі: виявлені уробілін і жовчні пігменти.

Серологічні вірусні маркери: анти-HCV (+), РНК НСV (+). НBsAg (-), анти-HAV IgM (-), анти-HBcor IgM (-).

Завдання:

1. Поставити клінічний діагноз.

2. Проведіть диференціальний діагноз.

3. Які зміни в біохімічному й серологічному аналізах крові підтверджують діагноз ?

4. Призначте лікування.

5. Передбачуване джерело й спрямованість інфікування.

6. Назвіть можливі варіанти виходу цієї хвороби.

**Задачі №2**

Хворий 14 років занедужав 3 дні назад з підвищення температури до субфебрильних цифр, появи нудоти, повторної блювоти, болів у животі, суглобах, слабості, анорексії. Вдома лікували парацетамолом, маалоксом. На 4-й день хвороби стемніла сеча, кал став сірого кольору, на 5 день помітили жовтушність шкіри й склери. Викликали дільничного лікаря, що направив хворого на госпіталізацію з діагнозом вірусний гепатит.

Эпід. анамнез: у контакті в інфекціями не був, 3 місяці назад лікувався у стоматолога.

Стан при надходженні важкий, млявий, на прийомі була блювота, температура тіла нормальна, шкірні покриви з яркою жовтяницею, склери дифузно іктеричні, дрібна геморагічна сип на груди, на спині плямистопапулезна сип, розташована симетрично. Тони серця приглушені, пульс 60 ударів в хвилину. Мова сухувата, язик обкладений білим нальотом. Живіт трохи роздутий, хворобливий при пальпації в правому підребер'ї й епігастрії. Печінка + 4 см, щільно - еластичної консистенції, хвороблива. Стілець знебарвлений, мочачи "кольору пива", кількість її зменшено.

Нервова система: свідомості, адекватний, у контакт вступає, але швидко виснажується.

У біохімічному аналізі крові: загальний білірубін 180 мкмоль/л, прямий -120 мумоль/л , АлАТ - 6,8 Ед./л (норма - до 0,68 Ед./л), АсАТ 3,2 Ед./л, ПТІ - 50% .

ИФА - HBsAg (+), анти-HBc IgM (+), HBеAg (+).

Завдання:

1. Поставте клінічний діагноз.

2. Оціните результати біохімічного й серологічного аналізу крові.

3. Де заразився хворий, назвіть строки інкубаційного періоду.

4. Призначте лікування.

5. Визначте прогноз хвороби.

6. Принципи амбулаторного спостереження за хворим.

**Задача №3**

Хворому 15 років, з анамнезу відомо, що він занедужав 3 дні назад з підвищення температури до 37,20С, слабості, нездужання, зниження апетиту, болів у животі й суглобах. До лікаря не звертався, лікувався альмагелем, папаверином у таблетках. Учора стемніла сеча, кал став сірого кольору.

Викликали дільничного лікаря, що направив хворого в стаціонар з діагнозом вірусний гепатит.

Эпід. анамнез: у родині батько носій НBsAg. При надходженні стан хворого середньої важності. Скаржиться на нудоту, болі у животі, слабість, зниження апетиту. Шкіра з помірною жовтушнісью, дифузна іктеричність склери. Кістково-м'язова система, лімфовузли без патології. У легенях подих везикулярний. Тони серця ясні, пульс 60 уд./мін. Живіт при пальпації хворобливий у правому підребер'ї. Печінка +3 см.

Біохімічний аналіз крові: білірубін загальний - 130 мкмоль/л, пряма фракція - 80 мкмоль/л, Алат - 300 Ед/л, Асат - 220 Ед/л, тимолова проба - 4 Ед., протромбіновий індекс - 70%.

ИФА - HBsAg (+), антиHBsAg (+), HBеAg (+).

Клінічний аналіз крові - червона кров без патології, лейкоцити - 4,0\*109/л, э-1, п-2, с-45, л-33, м-5, ШОЕ-2 мм/година.

Аналіз сечі - уд/вага - 1020, лейкоцити - 2-3 у п/зр., епітелій плоский - єдиний., жовчні пігменти ++++.

Завдання:

1. Поставите клінічний діагноз.

2. Оціните результати аналізів.

3. Де і яким шляхом відбулося зараження хворого?

4. Призначте лікування.

5. Прогноз захворювання.

**Задача № 4**

Хлопчик 3 місяці, надійшов у клініку з підозрою на гепатит. Дитина від 1-ой вагітності, що протікала з токсикозом першої половини, термінових пологів. Маса тіла 3000 р. Народився в асфіксії. У родильному будинку одержав інфузійну терапію, в/м ін'єкції.

Справжнє захворювання почалося з підйому температури до субфебрильних цифр, став млявим, зригував, була однократна блювота, одиничні геморагічні висипання на шиї й тулубі.

При надходженні стан дуже важкий, жовтяниця шкіри й склери яскрава, різка млявість із періодичним занепокоєнням, апетит знижений, ЧД 60 у хв., пульс 160 уд./мін. Живіт роздутий. Печінка виступає на +3 см з під краю реберної дуги.

На 3 день перебування в клініці знепритомнів, монотонний крик, тонічні судороги, на шкірі геморагічна сип, кровоточивість у місцях ін'єкцій, блювота "кавовою гущавиною". Атонія м'язів. Арефлексія. Розміри печінки скоротилися до +0,5 см.

Біохімічний аналіз крові: білірубін загальний - 180 мкмоль/л, прямий - 90 мкмоль/л, Алат - 260 Ед./л, Асат - 300 Ед./л, тимолова проба - 10 Ед., сулемова проба - 1,5 Ед., протромбиновый індекс - 15%.

Вірусні маркери: HBsAg - не виявлений, анти – Нbcor IgМ - виявлені, анти-НDV IgМ - виявлені, РНК НDV - виявлена.

Завдання:

1. Поставите клінічний діагноз.

2. Перелічите провідні симптоми даної форми хвороби.

3. Який додатковий біохімічний тест необхідно провести для підтвердження діагнозу?

4. Оціните наведені дані біохімічного аналізу крові.

5. Оціните маркерний спектр.

6. Що є головним у патогенезі цієї форми хвороби?

7. Чим пояснюється скорочення печінки у хворого?

8. Прогноз захворювання.

9. Принципи лікування.

**Еталони відповідей**

**Задача №1**

1. ВГС, типовий, легка форма

2. Диференціальну діагностику провести із ВГА

3. Підвищення активності Алат/Асат, загального білірубіну за рахунок прямої фракції, анти-HCV, РНК-НСV

4. Базисна терапія.

5. Гемоконтактний

6. Хронізація процесу в 70-80% випадків.

**Задача №2.**

1. ВГВ, HBsAg (+), типовий, важка форма

2. У біохімічному аналізі крові білірубін підвищений до 180 мколь/л, переважає пряма фракція. Активність АлАТ вище норми в 6 разів. ПТИ знижений до 50%

3. Хворий заразився в кабінеті стоматолога, інкубаційний період 90 днів.

4. Базисна терапія, дезинтоксикаційна терапія: в/в введення розчинів з розрахунку 50 мл/кг/маси (5% глюкоза, фізиологічний розчин з контрикалом), ГКС із розрахунку 5 мг/кг у продовж 7-9 днів. Канаміцин або гентаміцин у віковому дозуванні усередину на 5-7 днів. Ентеросорбенти, спазмолітики, щоденна очисна клізма.

5. Прогноз для життя сприятливий

6. Хворий буде перебувати на диспансерному спостереженні протягом 12 міс. з регулярним оглядом і обстеженням 1 раз в 3 міс.

**Задача №3**

1. ВГВ, HBsAg (+), типовий, середньо-тяжка форма.

2. Діагноз підтверджується підвищенням вмісту загального білірубіна до 130 ммоль/л за рахунок прямої фракції, підвищенням активності АлАТ/АсАТ, невеликим зниженням до 70% ПТІ. Етіологія захворювання підтверджена виявленням в ІФА HBеAg, HBsAg, HBcor IgМ.

3. Гемоконтактним шляхом у родині від батька носія HBsAg.

4. Видужання без хронізації

**Задача № 4**

1. ВГВ, HBsAg (-) +ВГД злоякісна форма, енцефалопатія, кома 1-2, ДВЗ-синдром, поліоргана недостатність

2. Гепатоцеребральний, ДВЗ - синдром, синдром порожнього підребер'я.

3. Дослідження сечовини, залишкового азоту

4. У біохімічному аналізі крові спостерігається однаковий вміст прямого й непрямого білірубіна, незначне збільшення АлАТ, АсАТ вище АлАТ, зниження ПТІ до 15%

5. Виявлені маркери гепатиту В и Д (анти - HBсor 1gМ, анти HDV, РНК HDV).

6. Аутоімуний цитоліз гепатоцитів

7. Масивним некрозом печінки

8. Несприятливий

9. Перевод у реанімаційне відділення, в/в краплинне введення розчинів альбуміну, кріоплазми, 5-10% р-ра глюкози, фізраствор з розрахунку в 100 мл/кг/маси в сутки під контролем діурезу, інгібітори протеолізу: гордокс або контрикал у віковому дозуванні, ГКС із розрахунку 10-15 мг/кг через 4 години, високі очисні клізми, лактулоза (дюфалак), гентаміцин усередину 5-7 мг/кг, амікацин 20 мг/кг в/в, ентеросорбенти ч/з зонд, годувати по 30-50 мл сумішшю 2-3 рази/день ч/з зонд. При неефективності терапії (грудки 2) проводять плазмоферез в обсязі 2-3 ОЦК в сутки до виходу з коми.

**Тестові завдання для самоконтролю**

1. Дитина, 5 років, хворіє 7 днів. Захворювання почалося з погіршення апетиту, нудоти, блювання, болю в животі. Через 6 днів з’явилась жовтяниця шкіри, потемніла сеча, знебарвився кал. Загальний білірубін крові – 95,5 мкмоль/л, прямий – 72,3 мкмоль/л, АЛТ – 6,8 ммоль/л, АСТ – 5,4 ммоль/л. Який механізм лежить в основі порушення рівня трансаміназ?

A \* Цитоліз гепатоцитів

B Внутрішньо-печінковий холестаз

C Порушення кон’югації білірубіну

D Мезенхімально-запальний процес

E Порушення білково-синтетичної функції печінки

2. Дитина 7 років, захворіла гостро: температура 38,30 С, 2-разове блювання, болі в животі, знижений апетит. На третій день хвороби з”явилась жовтяниця шкіри та склер, печінка на 2,0 см виступає з-під ребра. В крові: загальний білірубін– 78,0 мкмоль/л, прямий-58,0 мкмоль/л, непрямий- 20,0 мкмоль/л, АлАт-2,2 млмоль/л/год. Який механізм гіпербілірубінемії в даному випадку?

A \* Порушення екскреції білірубіна

B Порушення кон’югації білірубіна

C Порушення синтезу білірубіна

D Порушення захвату білірубіна

E Гипоальбумінемія

3. У дитини 3 місяців після деяких днів занепокоєння, анорексії, субфебрилітету, з'явилася жовтяниця, гепатоспленомегалія, сеча темна та жовта, знебарвлення калу. У віці 1міс. були гемотрансфузії. Який найбільш імовірний діагноз?

A \*Вірусний гепатит В

B Гемолітична анемія

C Вірусний гепатит А

D Атрезія біліарних шляхів

E Кон'югаційна жовтяниця

4. У 6-ти мiсячної дитини з народження наростає жовтяниця з зеленуватим вiдтiнком. Спостерiгаються явища геморагiчного дiатезу та сверблячки. Яка найбільш вірогідна патологія у дитини?

A \*Атрезiя жовчевивiдних шляхiв

B Еритробластоз

C Синдром Жiльбера

D Синдром Криглера-Найяра

E Синдром Дабiна-Джонсона

5. У дитини з вірусним гепатитом спостерігається тривала жовтяниця, печінка + 1,0 см, край її щільнуватий, свербіж шкіри. В крові: загальний білірубін - 180 мкмоль/л, прямий -150 мкмоль/л, непрямий - 30 мкмоль/л. АлАт - 1,2 ммоль/чхл . Лужна фосфатаза значно підвищена. Який синдром переважає?

A Холестатичний

B Мезенхімальний

C Цитолітичний

D Алергічний

E Гемоліз еритроцитів

6. Батьки 6-річного хлопчика скаржаться на зниження апетиту у дитини, підвищення температури тіла до 38,3 С, появу болю у животі та жовтяницю. На 5 добу хвороби лікар виявив збільшення печінки на 2 см, селезінки на 0,5 см. В крові: білірубін загальний - 50 мкмоль/л, прямий - 30 мкмоль/л, непрямий - 20 мкмоль/л, АЛТ - 4 ммоль/л . Тимолова проба - 12 од. Який найбільш вірогідний діагноз?

A Вірусний гепатит

B Гемолітична анемія

C Інфекційний мононуклеоз

D Ієрсиніоз

E Лептоспіроз

7. Дитина 3-х місяців захворіла з підвищення температури до 37,50С, млявості, зригувань, періодичного неспокою. Через 2 дні помітили, що сеча залишає темні плями на пелюшках; при огляді на 3-й день виявлена іктеричність шкіри склер, збільшення печінки, селезінки. В пологовому будинку з приводу гемолітичної хвороби новонароджених одержала гемотрансфузії. Визначення біохімичних показників дало результати: білірубін загальний - 157 мкмоль/л, прямий - 100 мкмоль/л, непрямий - 57 ммоль/л, АЛТ - 5,2 ммоль/л, протромбіновий індекс - 50\%; в аналізі сечі виявлені жовчні пігменти, уробілін вище норми. Який діагноз найбільш вірогідний.

A \*Вірусний гепатит В

B Гемолітична анемія

C Атрезія жовчевивідних ходів

D Кон`югаційна жовтяниця

E Вірусний гепатит А

8. Дівчинка 8 років поступила до стаціонару із скаргами на підвищену втомлюваність, зниження апетиту, іктеричність склер, біль в животі. У періоді новонародженості була затяжна кон'югаційна жовтяниця. В фізичному розвитку не відстає. Стан середньої важкості, шкіра бліда,слизові оболонки і склери іктеричні. Печінка +2 см, злегка болюча при пальпації. Випорожнення і сечевиділення в нормі. В аналізах крові ер.3,6ґ1012/л, Нb 115 г/л, лейк.7ґ109/л, ШЗЕ-8 мм/год, білірубін пр.10 мкмоль/л, непр.39 мкмоль/л, АСТ-0,45, АЛТ-0,7 г/(год\*л). В крові матері білірубін пр.11 мкмоль/л, непр. 24 мкмоль/л. Який найбільш вірогідний діагноз?

A \* Синдром Жильбера

B Хронічний вірусний гепатит

C Дискінезія жовчновивідних шляхів

D Гемолітична анемія

E Синдром Криглера-Найяра

9. У хлопчика 10-ти років хронічний вірусний гепатит В з максимальною активнівтю. Який із лабораторних тестів найбільш точно характеризує ступінь цитоліза у хворого?

A \* Трансамінази

B Проба Вельтмана

C Проба Таката-Ара

D Протромбін

E Загальний білок

10. Дитина 7 років, захворіла гостро: температура 38,30 С, 2-разове блювання, болі в животі, знижений апетит. На третій день хвороби з”явилась жовтяниця шкіри та склер, печінка на 2,0 см виступає з-під ребра. В крові: загальний білірубін – 78,0 мкмоль/л, прямий-58,0 мкмоль/л, непрямий- 20,0 мкмоль/л, АлАт-2,2 млмоль/л/год. Який механізм гіпербілірубінемії в даному випадку?

A \* Порушення екскреції білірубіна

B Плрушення кон’югації білірубіна

C Порушення синтезу білірубіна

D Порушення захвату білірубіна

E Гипоальбумінемія

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРА**

1. Быстрова Т. Н., Полянина А. В., Княгина О. Н. Качественные и количественные параметры эпидемического процесса гепатит Е-инфекции на территории Среднеевропейского региона России // Мир вирусных гепатитов. 2010, № 1, с. 9–13.
2. Emerson S. U., Arankalle V. A., Purcell R. H. Thermal stability of hepatitis E virus // J. Infect. Dis. 2005, sep. 1, 192 (5): p. 930–933.
3. Frequency of hepatitis E and Hepatitis A virus in water sample collected from Faisalabad, Pakistan / [Ahmad T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ahmad%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26706972)1, [Anjum S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Anjum%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26706972)2, [Sadaf Zaidi NU](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sadaf%20Zaidi%20NU%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26706972)1, [Ali A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ali%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26706972)1, [Waqas M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Waqas%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26706972)1, [Afzal MS](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Afzal%20MS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26706972)1, [Arshad N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Arshad%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26706972)3. // [Ann Agric Environ Med.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26706972) - 2015 Dec 13;22(4):661-664.
4. Characterization of hepatitis E virus from sporadic hepatitis cases and sewage samples from Vellore, south India / [Vivek R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Vivek%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23677583)1, [Zachariah UG](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zachariah%20UG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23677583), [Ramachandran J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ramachandran%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23677583), [Eapen CE](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Eapen%20CE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23677583), [Rajan DP](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rajan%20DP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23677583), [Kang G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kang%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23677583). // [Trans R Soc Trop Med Hyg.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23677583) 2013 Jun;107(6):363-7.
5. Traoré KA, Rouamba H, Nébié Y, Sanou M, Traoré AS, Barro N, et al. Seroprevalence of fecal-oral transmitted hepatitis A and E virus antibodies in Burkina Faso. PloS one. 2012; 7(10): e48125.
6. Iqbal T, Idrees M, Ali L, Hussain A, Ali M, Butt S, et al. Isolation and characterization of two new hepatitis E virus genotype 1 strains from two mini-outbreaks in Lahore, Pakistan. Virol J. 2011; 8(1): 94.
7. [Nakane K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nakane%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26699273)1, [Ito H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ito%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26699273), [Isogai K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Isogai%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26699273), [Itakura Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Itakura%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26699273), [Kasuya K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kasuya%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26699273), [Kobayashi S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kobayashi%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26699273). Molecular Investigation on the Presence of Hepatitis E Virus in Wild Game in Okazaki City, Japan between April 2010 and November 2014 // [Shokuhin Eiseigaku Zasshi.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26699273) 2015;56(6):252-5.
8. Бондаренко А.Л. Вирусные гепатиты у подростков/ А.Л.Бондаренко.- Киров, 2002. - 372 с.
9. Гунякова В.К. Острые и хронические вирусные гепатиты у детей / В.К.Гунякова.- Красноярск, 2005. - 115 с.
10. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита/К.П.Майер.- М.: ГЭОТАР- МЕДИА, 2000. - 432с.
11. Козлов В.К. НСУ - инфекция: современная стратегия комплексного лечения: пособие для врачей /В.К.Козлов, В.В.Стельмах, В.Г. Радченко. - СПб., 2008.-91 с.
12. Михайлов М.И. Энтеральные вирусные гепатиты (этиология, эпидемиология, диагностика, профилактика)/ М.И. Михайлов, И.В. Шахгильдян, Г.Г. Онищенко. - М., 2007. - 349с.
13. Порохницький В.Г., Топольницький В.С. «Вірусні гепатити», Київ, «Книга-Плюс», 560с. 2010;
14. Герасун Б.А., Р.Ю. Грицко, А.Б. Герасун, Е.Ю. Маліннікова, М.І. Михайлов «Вірусні гепатити в схемах, таблицях і малюнках», Львів, «КВАРТ», 2012.
15. Покровский В.И., Пак В.С., «Инфекционные болезни и эпидемиология», Москва, Медицина, 2011.
16. Наказ МОЗ України від 11.08.2014 №551, зареєстрований в Міністерстві юстиції України 13 жовтня 2014 р. за N 1237/26014 «Календар профілактичних щеплень в Україні»
17. Hutchinson S, Bird, S and Goldberg, D. Modelling the current and future disease burden of hepatitis C among injecting drug users in Scotland. Hepatology 2005;42(3):711-23.
18. Bouza С., Lopez-Cuadrado Т., Alcazar R. et al. Meta-analysis of percutaneous radiofrequency ablation versus ethanol injection in hepatocellular carcinoma // BMC Gastroenterology. — 2009. — Vol. 9. — P. 31.
19. El-Serag H.B., Rudolph K.L. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis // Gastroenterology. — 2007. — \Ы. 132. — P. 2557-2576.
20. LlovetJ., Ricci S., Mazzaferro V. et al. Sorafenib in advanced hepatocel- lular carcinoma // N. Engl.J. Med. - 2008. - Vol. 359. - P. 378-390.
21. Llovet J. М., Di Bisceglie A.M., Bruix J. et al. Panel of Experts in HCC— Design Clinical Trials: Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma // J. Natl. Cancer. Inst. — 2008. — Vol. 100. — P. 698-711.
22. Llovet J.M., Bruix J. Последние достижения в диагностике и лечении гепатоцеллюлярного рака // Клиническая гастроэнтерология и гепатология (Русское издание). — 2009. — Т. 2. — № 3. — С. 221-224.
23. Witjes C.D.M., Verhoef С., Verheul H.M.W. et al. Systemic treatment in hepatocellular carcinoma; a small step for man // Neth. J. Med. — 2009. — Vol. 67. - P. 86-90.

**ПІСЛЯМОВА**

Ви ознайомилися з Навчальним посібником, присвяченим проблемі гострих вірусних гепатитів у дітей. Ця проблематика зберігає свою актуальність тривалий час, що обумовлено як наявністю спалахів гепатитів з фекально-оральним механізмом передачі (ВГА і ВГЕ), так і високою вірогідністю тяжких наслідків після перенесення гострого гепатиту з гемо-контактним механізмом передачі (ВГВ і ВГС) у вигляді хронізації процесу з подальшим розвитком цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми.

Отже, хоча нині досить детально описані клінічні прояви вірусних гепатитів і вивчені основні ланки їх патогенезу, дитячі інфекціоністи знають, наскільки важко іноді визначитися з основним діагнозом і супутніми проблемами, вибрати тактику спостереження і лікування, попередивши розвиток ускладнень і несприятливих результатів.

Колектив авторів сподівається, що цей навчальний посібник сприятиме поглибленню знань про гострі вірусні гепатити у дітей, особливості їх клінічного перебігу, принципи діагностики і терапії.